

Учредитель
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Минздрава России



Издатель
Общероссийская **АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)
Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Недогода С. В. (Волгоград)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)
Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)
Бассетти К. (Швейцария)
Галявич А. С. (Казань)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Котовская Ю. В. (Москва)
Либис Р. А. (Оренбург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Наркевич К. (Польша)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлов С. Н. (Москва)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапиро Д. (США)

издается с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-87594 от 10 июня 2024 г.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Russian Science
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:
htn.almazovcentre.ru
Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
по каталогу ГК «Урал-Пресс»:
подписной индекс 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

18+

Founder
Almazov National
Medical Research Centre



Publisher
All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

S. V. Nedogoda (Volgograd)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
A. I. Martynov (Moscow)
E. V. Oschepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (USA)
J. A. Steassen (Belgium)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-87594
dated June 10, 2024, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.
The Journal is included
in the Russian Citation Index.
The Journal is included
in Russian Science Citation Index.

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies

Director on Marketing Tanicheva A. A.
General Accountant Shapson M. V.
Technical editor Novoselova K. O.
Proofreader Afanasieva O. V.
Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru,
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Subscription: www.ahleague.ru, a
ccording to the catalog of the Ural-Press
Group of Companies:
subscription index 36876,
<https://www.ural-press.ru>.
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: 8 (812) 702-37-33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

Содержание

- 514** Кузьменко Н. В., Цырлин В. А.,
Плисс М. Г., Галагудза М. М.
**Оценка с помощью метаанализа
эффекта почечной денервации
в терапии эссенциальной гипертензии
у крыс линии SHR**
- 537** Камышникова Л. А., Ефремова О. А.,
Фентисов В. В., Болховитина О. А.,
Чурносов М. И.
**Генетические детерминанты
уровня ангиотензинпревращающего
фермента (данные полногеномных
исследований)**
- 553** Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф.,
Личикаки В. И., Манукян М. А.,
Хунхинова С. И., Солонская Е. И.,
Руденко В. В., Фальковская А. Ю.
**Сосудистое старение: роль
артериальной гипертензии, ожирения
и метавоспаления**
- 562** Лазуткина А. Ю.
**Формирование и прогрессирование
микроальбуминурии**
- 577** Бакалейко В. В., Усова Е. И.,
Реутова О. В., Кривошеина М. И.,
Костарева А. А., Алиева А. С.
**Варианты неопределенной
клинической значимости в генетической
диагностике гетерозиготной семейной
гиперхолестеринемии**

Content

- 514** Kuzmenko N. V., Tsyrlin V. A.,
Pliss M. G., Galagudza M. M.
**Meta-analytic evaluation of the effect
of renal denervation in the treatment
of essential hypertension in SHR rats**
- 537** Kamyshnikova L. A., Efremova O. A.,
Fentisov V. V., Bolkhovitina O. A.,
Churnosov M. I.
**Genetic determinants
of angiotensin-converting enzyme levels
(data from genome-wide studies)**
- 553** Zyubanova I. V., Mordovin V. F.,
Lichikaki V. I., Manukyan M. A.,
Khunkhinova S. I., Solonskaya E. I.,
Rudenko V. V., Falkovskaya A. Yu.
**Vascular aging: the role of hypertension,
obesity and meta-inflammation**
- 562** Lazutkina A. Yu.
**Formation and progression
of microalbuminuria**
- 577** Bakaleiko V. V., Usova E. I.,
Reutova O. V., Krivosheina M. I.,
Kostareva A. A., Alieva A. S.
**Variants of uncertain significance
in the genetic diagnosis of heterozygous
familial hypercholesterolemia**

Содержание

- 589 Коробченко Е. М., Гончарова Н. С.,
Лапшин К. Б., Березина А. Э.,
Злобина И. С., Рыжков А. В.,
Моисеева О. М.
**Блокаторы кальциевых каналов
как болезнь-модифицирующая терапия
идиопатической легочной артериальной
600 гипертензии**

Парфенова Н. С.
**Памяти Янины Владимировны
Благосклонной**

Content

Korobchenko E. M., Goncharova N. S.,
Lapshin K. B., Berezina A. E., Zlobina I. S.,
Ryzhkov A. V., Moiseeva O. M.
**The disease-modifying therapy
in idiopathic pulmonary arterial
hypertension: clinical case of calcium
channel blocker therapy in long-term
vasoresponder**

Parfenova N. S.
**In memory of Yanina Vladimirovna
Blagosklonnaya**



Глубокоуважаемые коллеги!

Очередной номер журнала включает в себя палитру публикаций от фундаментальных исследований по проблеме артериальной гипертензии до практических аспектов ее лечения.

В эру персонифицированной медицины, безусловно, интерес представляют данные, что уровень и активность ангиотензинпревращающего фермента генетически детерминированы полиморфизмами преимущественно регионов генома 17q23.3 и 9q34.2.

Неугасающий интерес к теме преждевременного сосудистого старения обусловлен как появлением новых подходов к его профилактике и лечению (например, агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1), так и переоценкой уже существующих возможностей. Представленный обзор заставляет по-новому взглянуть на роль компонентов метаболического синдрома и роль синдемии метаболических заболеваний в преждевременном сосудистом старении.

Сегодня, когда под эгидой РКО проходит крупное российское исследование «ПРИОРИТЕТ ХБП»,

любые новые данные о роли эндотелия в дисфункции почек представляют как теоретический, так и практический интерес.

Представление клинического случая по применению блокатора кальциевых каналов при идиопатической легочной артериальной гипертензии заставляет задуматься об этом широко применяемом классе препаратов не только как о болезнью-модифицирующей, но и как о наднозологической терапии.

С уважением,

заведующий кафедрой внутренних болезней
Института непрерывного медицинского
и фармацевтического образования ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный
медицинский университет»,
д. м. н., профессор
С. В. Недогода

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.819.916:616.12-008.331.1-092.9



Оценка с помощью метаанализа эффекта почечной денервации в терапии эссенциальной гипертензии у крыс линии SHR

Н. В. Кузьменко^{1, 2}, В. А. Цырлин¹,
М. Г. Плисс¹, М. М. Галагудза¹

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

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

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
28.10.24 и принята к печати 05.11.24.

Резюме

У 90 % людей, страдающих артериальной гипертензией (АГ), диагностируется эссенциальная гипертензия (ЭГ). Наряду с медикаментозной терапией для снижения уровня артериального давления (АД) при ЭГ в клинической практике используется денервация почек (ДП). В экспериментальных исследованиях моделью ЭГ является гипертензия у крыс линии SHR. **Цель работы** — исследовать с помощью метаанализа публикаций эффект ДП на уровень АД у крыс линии SHR и его зависимость от стадии ЭГ, исходного уровня АД, синдрома «белого халата», диеты, наличия почечной недостаточности, методики процедуры. **Материалы и методы.** Для метаанализа было отобрано 55 работ, в которых был представлен уровень АД у крыс линии SHR после ДП. В 51 работе ДП подвергались крысы с двумя почками (в 8 работах исследовалась односторонняя тотальная ДП, в 41 — двусторонняя ДП (в 3 работах удалялись афферентные нервы, в 5 — осуществлялась тотальная денервация почек радиочастотным методом, в остальных тотальная денервация осуществлялась хирургически-химическим методом). В 5 публикациях исследовался эффект ДП у крыс с двумя почками, содержащихся на высокосолевого диеты. В 4 работах ДП проводилась крысам с одной почкой (вторая почка удалялась). **Результаты.** Двусторонняя тотальная ДП (как хирургически-химическая, так и радиочастотная) эффективно снижает АД у крыс линии SHR как при стандартной, так и при высокосолевого диеты, а также замедляет, но не предотвращает развития ЭГ. Изменения систолического АД после ДП составляют $-23,59 [-27,88, -19,29]$ мм рт. ст. ($-8,4 [-16,8, -6,4]$ %), диастолического АД $-19,96 [-23,74, -16,19]$ мм рт. ст. ($-12,14 [-17,69, -6,15]$ %). Кроме того, двусторонняя тотальная ДП уменьшает активность ренин-ангиотензиновой системы и уровень норадреналина. Наблюдаемый антигипертензивный эффект ДП приблизительно в 2 раза ниже при телеметрической регистрации АД, чем при мануальном измерении на хвостовой артерии, что указывает на уменьшение синдрома «белого халата» после ДП. При сохранении двух почек односторонняя ДП не вызывает снижения АД. **Заключение.** Почечные нервы вносят существенный вклад в поддержание ЭГ, влияя на уровень АД как в состоянии покоя, так и при эмоциональном стрессе. Однако для решения вопроса о роли афферентации от почек в поддержании ЭГ требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, крысы линии SHR, денервация почек, почечные нервы, артериальное давление

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г., Галагудза М. М. Оценка с помощью метаанализа эффекта почечной денервации в терапии эссенциальной гипертензии у крыс линии SHR. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):514–536. doi:10.18705/1607-419X-2024-2471. EDN: SZJDFC

Meta-analytic evaluation of the effect of renal denervation in the treatment of essential hypertension in SHR rats

N. V. Kuzmenko^{1, 2}, V. A. Tsyrlin¹,
M. G. Pliss¹, M. M. Galagudza

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 28 October 2024;
accepted 05 November 2024.

Abstract

Essential hypertension (EH) is diagnosed in 90 % of people suffering from arterial hypertension (HTN). Along with drug therapy, renal denervation (RD) is used in clinical practice to reduce blood pressure (BP) in EH. In experimental studies, hypertension in SHR rats is a model of EH. **The aim of the work** is to study, using a meta-analysis, the effect of RD on BP in SHR rats and its dependence on the stage of EH, initial BP, “white coat syndrome”, diet, presence of renal failure, and the method of the procedure. **Materials and methods.** For the meta-analysis, 55 studies were selected that presented the level of BP in SHR rats after RD. In 51 studies, rats with two kidneys were subjected to RD (in 8 studies, unilateral total RD was studied, in 41 studies, bilateral RD (in 3 studies, afferent nerves were removed, in 5 studies, total denervation of the kidneys was performed using the radiofrequency method, in the rest, total denervation was performed using the surgical-chemical method). In 5 publications, RD effect was studied in rats with two kidneys kept on a high-salt diet. In 4 studies, RD was performed on rats with one kidney (the second kidney was removed). **Results.** Bilateral total RD (both surgical-chemical and radiofrequency) effectively reduces BP in SHR rats with both standard and high-salt diets, and slows down, but does not prevent, the development of EH. After RD changes in systolic blood pressure are –23.59 [–27.88, –19.29] mmHg (–8.4 [–16.8, –6.4] %), changes in diastolic blood pressure are –19.96 [–23.74, –16.19] mmHg (–12.14 [–17.69, –6.15] %). In addition, bilateral total RD reduces the activity of the renin-angiotensin system and the level of norepinephrine. The observed antihypertensive effect of RD is approximately 2 times lower with telemetric recording of BP than with manual measurement on the tail artery, which indicates a decrease in the “white coat” syndrome after RD. With preservation of both kidneys, unilateral RD does not cause a decrease in BP. **Conclusion.** Renal nerves make a significant contribution to the maintenance of EH, affecting the level of BP both at rest and under emotional stress. However, additional studies are required to resolve the issue of the role of afferentation from the kidneys in maintaining EH.

Key words: essential hypertension, SHR rats, renal denervation, renal nerves, arterial pressure

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM. Meta-analytic evaluation of the effect of renal denervation in the treatment of essential hypertension in SHR rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(6):514–536. doi:10.18705/1607-419X-2024-2471. EDN: SZJDFC

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 1 млрд человек страдают артериальной гипертензией (АГ), и с каждым годом количество людей с диагнозом АГ увеличивается. У подавляющего числа пациентов (90 %) диагностируется эссенциальная гипертензия (ЭГ) [1]. Существенную роль в развитии ЭГ играют генетические и эпигенетические факторы, ассоциированные с повышением активности симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ремоделированием сердца и сосудов, снижением вазодилатации, увеличением объема крови [1].

Наряду с медикаментозной терапией для снижения уровня артериального давления (АД) при ЭГ в клинической практике используется денервация почек (ДП). По результатам метаанализов у пациентов с резистентной гипертензией гипотензивный эффект ДП варьирует от 5 до 29 мм рт. ст. [2, 3].

Эффект ДП связывают с подавлением синтеза ренина, реабсорбции натрия и почечного сосудистого сопротивления, вызванных эфферентной денервацией. Кроме того, есть предположения, что афферентная ДП модулирует сенсорные сигналы от почек в центральную нервную систему (ЦНС) для подавления симпатического оттока [4]. Однако до сих пор остается не до конца ясной зависимость гипотензивного эффекта ДП от стадии ЭГ, исходного уровня АД, синдрома «белого халата», диеты, наличия почечной недостаточности, методики процедуры. К настоящему времени проведено много работ, исследующих ДП на экспериментальной модели ЭГ (на спонтанно гипертензивных крысах линии SHR). **Цель данного исследования** — провести метаанализ этих публикаций.

Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся в 2024 году на английском и русском языках, независимо двумя людьми, в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, elibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, характеризующие исследуемые параметры гемодинамики (артериальное давление, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление), которые сочетались с основным воздействием (денервация почек, почечная денервация, абляция почечных артерий, денервация почечных артерий), дополнительным воздействием (нефрэктомия, высокосолевого диета), объектом исследования (крысы линии SHR). Кроме того, были

просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ не были включены исследования эффекта острой ДП, когда уровень АД измерялся сразу после ДП. Также в метаанализ не вошли работы, исследующие ДП способом дорсальной ризотомии (рассечения дорсальных корешков, через которые афферентные почечные нервы проходят в спинной мозг), поскольку при ней не происходит специфической абляции почечных афферентных нервов. Кроме того, такие исследования единичные, и в них ДП обычно сочетается с односторонней нефрэктомией.

Из отобранных публикаций были извлечены данные по уровню АД (в мм рт. ст.), систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у крыс, подвергшихся ДП, и животных из контрольной группы линий SHR и Wistar-Kyoto (WKY). Далее данные объединялись в подгруппы по времени, прошедшему после денервации, по исходному уровню АД, по возрасту крыс, по способу денервации, по способу измерения АД. Отдельно исследовались животные на высокосолевого диете, а также крысы с одной почкой. Изменения АД были рассчитаны в мм рт. ст. и в процентах от АД в контрольной группе. Кроме того, было исследовано влияние способа регистрации на изменение частоты сердечных сокращений (уд/мин) после ДП. Также были извлечены данные по уровню циркулирующих ренина, норадреналина, ангиотензина II, альдостерона у крыс линии SHR, подвергшихся двусторонней тотальной ДП. Мы не исследовали с помощью метаанализа влияния ДП на диурез и экскрецию натрия, поскольку разные авторы по-разному рассчитывали и отображали эти показатели.

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), Excel, GraphPad Prism. Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность, включенных в метаанализ исследований, устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [5]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверялась с помощью графиков-воронок. Доверительный интервал — 95 %. Различия и корреляции считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В базах научной литературы по ключевым словам было найдено 187 публикаций (из них 11 обо-

ров литературы). Для метаанализа было отобрано 55 работ [6–60], в которых был представлен уровень АД у SHR крыс после ДП (табл. 1). В 51 работе [6–56] ДП подвергались крысы с двумя почками, в 4 работах [57–60] — с одной почкой. В 5 публикациях [28, 29, 39, 55, 56] исследовался эффект ДП у крыс с двумя почками, содержащимися на высокосолевого диеты; в одной из этих работ [56] использовалась линия животных, чувствительных к соли (табл. 1). Графики-воронки не показали предвзятости при отборе публикаций.

Влияние способа ДП на снижение уровня АД у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете

В 8 работах исследовалась односторонняя тотальная ДП, в 40 — двусторонняя ДП (в трех работах [21, 34, 52] — афферентная, в остальных — тотальная, табл. 1). Афферентная ДП осуществлялась с помощью обработки нервно-сосудистого пучка почки капсаицином. При тотальной ДП почечные нервы перерезались и дополнительно обрабатывались раствором фенола или этанола (хирургически-химический метод). Кроме того, в 5 работах [13, 33, 37, 43, 50] для разрушения почечных нервов использовали радиочастотный метод (табл. 1).

Мы оценили гипотензивный эффект ДП через 1, 2 и 4 недели после проведения процедуры. Метаанализ показал, что односторонняя ДП не снижала АД (табл. 2, рис. 1). Результаты афферентной ДП были противоречивы: в двух работах при регистрации АД на хвосте наблюдали существенный гипотензивный эффект ДП [34, 52], в одной работе [21] при телеметрической регистрации ДП не снижала уровень АД. Двусторонняя тотальная ДП, как хирургически-химическая, так и радиочастотная, существенно снижала уровень АД, гипотензивный эффект при этих двух способах был сходен (табл. 2).

Влияние способа измерения АД на гипотензивный эффект двусторонней тотальной хирургической ДП у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете

Были отобраны работы, в которых крысы подвергались двусторонней тотальной ДП. В 11 работах АД измеряли при помощи артериального катетера, в 7 — с помощью телеметрии, в остальных — при помощи хвостовой манжетки (табл. 1).

Метаанализ показал, что через 1–2 недели после ДП гипотензивный эффект был максимален при измерении АД на хвосте крыс и минимален — при телеметрической регистрации (табл. 3, рис. 2). Изменения ЧСС после ДП не были обнаружены ни при одном из способов регистрации, однако была

найдена всего одна работа, в которой ЧСС измеряли на хвосте, что мало для окончательного вывода (рис. 2).

Влияние наличия гипертензии на гипотензивный эффект двусторонней тотальной ДП у крыс с двумя почками, содержащимися на стандартной диете

Было найдено 13 публикаций, в которых одновременно исследовались крысы линий WKY и SHR (табл. 1). Общая выборка опыт/контроль для WKY составила 129/125 животных, для SHR — 131/137. Наблюдения проводились 1–12 недель после двусторонней тотальной ДП, выполненной либо хирургически-химическим, либо радиочастотным методом. Средний уровень АД в группах с интактными почечными нервами был у WKY крыс 123 [112, 131] мм рт. ст., у SHR — 168 [150, 189] мм рт. ст. Гипотензивный эффект ДП был больше у SHR, чем у WKY крыс. После ДП изменение АД у WKY крыс составило $-4,09 [-6,79, -1,39]$ мм рт. ст. ($-2,86 [-7,48, 1,49]$ %), у SHR $-20,88 [-25,01, -16,75]$ мм рт. ст. ($-12,74 [-15,70, -9,10]$ %) (рис. 3).

Влияние двусторонней тотальной ДП на уровень САД и ДАД у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете

В 17 работах исследовали влияние двусторонней тотальной ДП одновременно на уровень САД и ДАД (табл. 1). Наблюдения проводились в течение 1–12 недель после ДП. В группе крыс с интактными почечными нервами уровень САД был 197,3 [186,0, 205,0] мм рт. ст., ДАД — 148,5 [130,0, 160,0] мм рт. ст. ДП изменяла САД в среднем на $-23,59 [-27,88, -19,29]$ мм рт. ст., на $-8,4 [-16,8, -6,4]$ %; ДАД — на $-19,96 [-23,74, -16,19]$ мм рт. ст., на $-12,14 [-17,69, -6,15]$ % (рис. 4).

Влияние двусторонней тотальной ДП на уровень норадреналина, ренина, ангиотензина 2 и альдостерона у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете

Из отобранных публикаций в 7 исследовалось изменение уровня норадреналина, в 8 — активность ренина плазмы, в 4 — уровень ангиотензина II, в 3 — уровень альдостерона после двусторонней тотальной ДП (табл. 1).

Метаанализ показал, что через 1–5 недель после ДП уровень норадреналина был ниже (изменения составили $-0,08 [-0,13, -0,03]$ нг/мл, $I^2 = 92\%$, $Z = 2,99$, $P = 0,003$), чем у животных с интактными почечными нервами. Однако в дальнейшем уровень норадреналина существенно не отличался от значений в контрольной группе (рис. 5). В целом активность РАС была ниже у крыс после ДП по сравнению с животными с интактными почечными нервами (рис. 5).

Таблица 1
ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОТОБРАННЫХ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль	
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)				
SHR крысы (2 почки)											
Andrade T. U. 2010 [6]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	7 / 7 #	
Beach R. E. 1990 [7]	SHR	1	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	1	на хвосте	САД	10 / 10 #	
Boer P. A. 2005 [8]	SHR	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	9	на хвосте	САД	8 / 8 #	
Cai X. N. 2018 [9]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	8	на хвосте	САД, ДАД, Н	14 / 15 * #	
Dias L. D. 2011 [10]	SHR	взрос.	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	САД, ДАД, АД	6 / 7 #	
DiBona G. F. 1986 [11]	SHR, WKY	4	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	9 / 9 #	
Fink G. D. 2017 (1) [12]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	8 / 8 #	
Fink G. D. 2017 (2) [12]	SHR	9	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	8 / 8 #	
Gao J. 2016 [13]	SHR	5	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	8	телеметрия	САД, ДАД, ЧСС	7 / 7 * #	
Gattone V. H. 1984 [14]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	7 / 7 * #	
Girchev R. A. 2006 [15]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	САД, ДАД, АД, ЧСС	14 / 12 #	

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки							Способ регистрации АД	Пара-метры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. про-цеду-ры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)				
Greenberg S. 1994 [16]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	САД	6 / 6 #	
Han W. 2020 [17]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	фенол	4	на хвосте	САД, ДАД, Р, А2, А	6 / 6 * #	
Hayakawa K. 2005 [18]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	5	на хвосте	САД, Р	10 / 10 #	
Hohl M. 2023 [19]	SHR	6,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	телеметрия	САД, ДАД, АД, ЧСС, Р, А	9 / 9 * #	
Huang J. 2017 [20]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	САД, ДАД	8 / 8 * #	
Ikeda S. 2023 (1) [21]	SHRSP	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД, ЧСС, Н, Р, А2	12 / 11 * #	
Ikeda S. 2023 (2) [21]	SHRSP	2	–	ЛП + ПП	АФ	капсаин	2	телеметрия	АД	10 / 11 * #	
Iliescu R. 2006 (1) [22]	SHR сам-цы	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	8 / 8 #	
Iliescu R. 2006 (2) [22]	SHR самки	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	8 / 8 #	
Iversen B.M. 1992 [23]	SHR	10	–	ЛП	тотальная	хирургическая	1	катетер	АД	7 / 6 #	
Jiang W. 2012 [24]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	6	на хвосте	САД, ДАД	6 / 6 * #	
Katsuki M. 2024 [25]	SHR	4	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	телеметрия	АД	5 / 5 #	

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
Kline R. L. 1978 [26]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + этанол	6	на хвосте	САД	7 / 7 #
Kline R. L. 1980 [27]	SHR, WKY	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + этанол	8	на хвосте	САД	23 / 28 #
Коерке J. P. 1985 [28]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	6 / 8 #
Коерке J. P. 1988 [29]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	5 / 8
Krueger A. D. 1986 [30]	SHR	1,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД, ЧСС, P	8 / 8 * #
Lappe R. W. 1985 [31]	SHR	взрос.	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	14 / 8*
Lee J. Y. 1983 [32]	SHR	1,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД, ЧСС	8 / 9 #
Li K. 2017 (1) [33]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	8	на хвосте	САД, ДАД, Н, P, A2	18 / 12 * #
Li K. 2017 (2) [33]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	8	на хвосте	САД, ДАД, Н, P, A2	18 / 12 * #
Li K. 2017 (3) [33]	SHR	3	–	ЛП	тотальная	радиочастотная	8	на хвосте	САД, ДАД	18 / 12 * #
Li K. H. 2024 [34]	SHR, WKY	2,5	–	ЛП + ПП	АФ	капсаицин		на хвосте	САД	12 / 12 * #
Liu D. 2021 [35]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	12	на хвосте	САД, Н, A2	10 / 10 * #

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
Lundin S. 1982 [36]	SHR, WKY	3,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	6 / 6
Machino T. 2014 [37]	SHR, WKY	2	-	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	12	на хвосте	САД, ДАД, Н, Р	8 / 8 #
Moreira N. J. D. 2020 [38]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	САД, ДАД, ЧСС	8 / 6 * #
Mozaffari M. S. 1991 [39]	SHR-R	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	на хвосте	АД	10 / 10 #
Nakamura A. 1995 [40]	SHR	1	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	5	катетер	АД	12 / 12 #
Norman R. A. 1982 [41]	SHR, WKY	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	13	на хвосте	САД	10 / 8 #
Pires N. M. 2015 [42]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	телеметрия	САД, ДАД, АД, ЧСС	6 / 7 *
Polhemus D. J. 2016 [43]	SHR	5	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	4	телеметрия	САД, ДАД, АД, ЧСС, Н	12 / 12 * #
Raikwar N. 2019 [44]	SHR	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	3	на хвосте	САД	16 / 14 #
Shweta A. 2005 (1) [45]	SHR	1,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	АД	8 / 8 #
Shweta A. 2005 (2) [45]	SHR	1,5	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	АД	9 / 7 #
Skzypecki J. 2017 [46]	SHR	–	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД, ЧСС	7 / 7 #

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
Takabatake T. 1990 [47]	SHR	2	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	11 / 7 #
Tomoda F. 1997 [48]	SHR	1,5	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	4	катетер	АД	11 / 11 #
Wang M. 2018 [49]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	35	на хвосте	САД, Р, А	10 / 10 #
Wei S. 2017 (1) [50]	SHR, WKY	2	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	4	на хвосте	САД, ДАД, Н	10 / 10 #
Wei S. 2017 (2) [50]	SHR, WKY	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	САД, ДАД	6 / 10 #
Winternitz S. R. 1980 (1) [51]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	5	на хвосте	САД	18 / 18 #
Winternitz S. R. 1980 (2) [51]	SHR	4,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	8 / 8 #
Wu L. L. 2022 [52]	SHR	2	–	ЛП + ПП	АФ	капсацин	3	на хвосте	САД, ДАД, АД	6 / 6 * #
Xiao B. 2021 [53]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	6	на хвосте	САД, ДАД, ЧСС	15 / 15 * #
Yoshida M. 1995 [54]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	8 / 8 #
Нагрузка NaCl (2 почки)										
Koeperke J. P. 1985 [28]	SHR	3	0,9% NaCl р-р	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	8 / 8 #

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
Коерке J. P. 1988 [29]	SHR	3	1% NaCl р-р	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	5 / 7
Mozaffari M. S. 1991 [39]	SHR	2	8% NaCl диета	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	на хвосте	АД	10 / 10 #
Nakagawa T. 2013 [55]	SHRSP	2	8% NaCl диета	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	САД, ДАД	5 / 5 * #
Генетическая чувствительность к NaCl (2 почки)										
Sripairojthikoon W. 1989 (1) [56]	SHR-S	2	NaCl диета, 2 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	5	на хвосте	САД	8 / 8 #
Sripairojthikoon W. 1989 (2) [56]	SHR-S	1,5	NaCl диета через 1 нед. после ДП	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	6	на хвосте	САД	8 / 8 #
SHR (1 почка)										
Maranon R. O. 2014 (1) [57]	SHR самки	3	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	6 / 6 #
Maranon R. O. 2014 (2) [57]	SHR самки	17	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	6 / 6 #
Maranon R. O. 2016 [58]	SHR самки	16	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	5 / 4 #

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
McNally P. G. 1991 [59]	SHR самки	взрос.	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	8 / 7
Takeda K. 1987 [60]	SHR	2–3	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	6 / 7 #

Примечание: ЛП — левая почка; ПП — правая почка; АФ — афферентные нервы; НЭ — нефрэктомия; АД — среднее артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; Н — норадреналин; Р — ренин; А2 — ангиотензин II; А — альдостерон; * — сообщается о рандомизации при разделении животных на группы; # — сообщается о наличии ложно оперированной контрольной группы.

Зависимость гипотензивного эффекта двусторонней тотальной ДП у крыс линии SHR от возраста и исходного уровня АД

В корреляционный анализ не вошли исследования, в которых уровень АД измерялся с помощью телеметрии, поскольку данный способ регистрирует минимальный эффект ДП. Также мы исключили исследования, в которых возраст крыс не был указан. В отобранных работах были использованы крысы 1–5-месячного возраста. Не было выявлено взаимосвязи между возрастом крыс и гипотензивным эффектом ДП. По результатам двух работ [12, 51], в которых одновременно исследовались крысы разных возрастных групп, гипотензивный эффект через 1 неделю после ДП не зависел от возраста крыс (табл. 4). Однако в работе [51] в группе более возрастных крыс наблюдали ослабление гипотензивного эффекта через 2 недели после ДП. Чем выше было АД в контрольной группе, тем больше был гипотензивный эффект через 2 недели после ДП (табл. 4).

В 4 работах [8, 27, 41, 44] исследовали 1-месячных крыс линии SHR с нормальным уровнем АД, в трех из них наблюдения продолжались 8–9 недель после ДП [8, 27, 44], в одной — 13 недель [41]. По результатам этих работ ДП замедляла, но не предотвращала развития АГ (рис. 6). У животных старше 2 месяцев ДП ослабляла ЭГ, но не предотвращала ее прогрессирование (рис. 6).

Зависимость гипотензивного эффекта двусторонней тотальной ДП от обогащения диеты NaCl

Было найдено 4 работы [28, 29, 39, 55], в которых двусторонней тотальной ДП (хирургическая + фенол) подвергались нечувствительные к соли крысы линии SHR, содержащиеся на высокосоле-вой диете. В трех работах [28, 29, 39] параллельно сравнивались животные, потребляющие стандартную и высокосоле-вую диету. Обогащение диеты NaCl приводило к росту АД. Уровень АД у крыс при стандартной диете был 173,0 [161,0, 175,0] мм рт. ст., а при обогащении NaCl — 180,5 [172,0, 184,8] мм рт. ст. ДП существенно снижало АД при любой диете. Изменения АД после ДП составили –8,67 [–10,04, –7,16] % при стандартной диете и –10,60 [–11,25, –9,53] % при диете, обогащенной NaCl (рис. 7).

В одной работе [56] исследовались крысы линии SHR с повышенной генетической чувствительностью к соли. Авторы наблюдали падение АД через 1 неделю после ДП только в группе крыс, у которых обогащение диеты солью начиналось после ДП, однако в последующие недели гипотензивный эффект ДП был выражен как у крыс, находящихся на высокосоле-вой диете до операции, так и у живот-

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК НА СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У КРЫС ЛИНИИ SHR С ДВУМЯ ПОЧКАМИ**

Способ денервации	Число работ	Объем выборки ДП / контроль	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I ² %	Z	p-значение
Через 1 неделю после денервации почек							
Односторонняя тотальная	6	72 / 55	-1,48 [-7,24, 4,29]	-2,56 [-4,43, -0,38]	42	0,50	0,62
Двусторонняя тотальная (хирургическая, фенол)	27	286 / 283	-21,23 [-27,89, -14,58]	-11,03 [-17,97, -4,46]	96	6,25	0,00001
Двусторонняя тотальная (радиочастотная)	3	37 / 31	-12,13 [-21,05, -3,21]	-4,42 [-7,21, -4,09]	68	2,66	0,008
Двусторонняя афферентная (капсаицин)	2	16 / 17	-5,73 [-21,21, 9,75]	-3,72 [-5,91, -1,53]	77	0,73	0,47
Через 2 недели после денервации почек							
Односторонняя тотальная	1	18 / 12	4,00 [-3,30, 11,30]	2,02	—	1,07	0,28
Двусторонняя тотальная (хирургическая, фенол)	23	263 / 264	-16,40 [-22,12, -10,68]	-8,09 [-13,16, -3,89]	95	5,62	0,00001
Двусторонняя тотальная (радиочастотная)	4	47 / 41	-20,73 [-37,29, -4,16]	-6,40 [-12,68, -5,11]	92	2,45	0,01
Двусторонняя афферентная (капсаицин)	3	28 / 29	-17,80 [-41,79, 6,20]	-13,74 [-16,48, -6,16]	90	1,45	0,15
Через 4 недели после денервации почек							
Односторонняя тотальная	3	38 / 30	-2,98 [-6,44, 0,47]	-2,17 [-2,36, -1,09]	0	1,69	0,09
Двусторонняя тотальная (хирургическая, фенол)	18	183 / 184	-22,74 [-29,34, -16,14]	-11,34 [-17,08, -7,33]	91	6,75	0,00001
Двусторонняя тотальная (радиочастотная)	5	55 / 49	-19,40 [-28,88, -9,93]	-8,42 [-9,55, -8,02]	77	4,01	0,0001

Примечание: I² — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; p-значение — значимость изменения АД после воздействия.

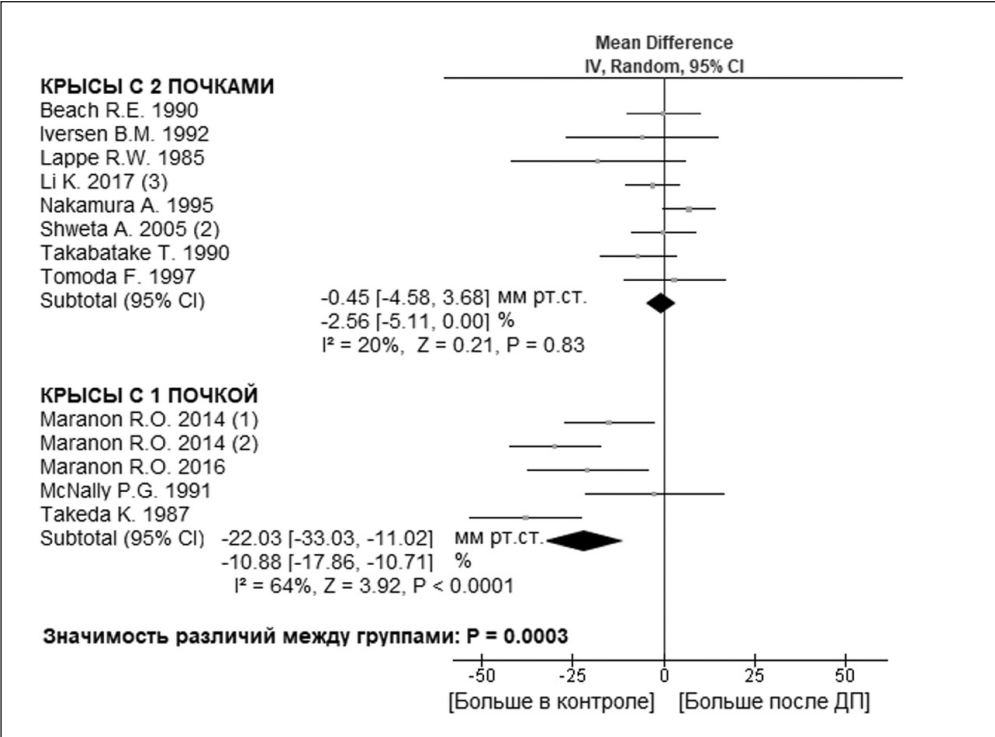


Рисунок 1. Эффект односторонней тотальной денервации почки на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс линии SHR с двумя и одной почкой

Примечание: ДП — денервация почек; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ДВУСТОРОННЕЙ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ЛИНИИ SHR Таблица 3

Способ измерения АД	Число работ	Объем выборки ДП / контроль	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I^2 %	Z	р-значение
Через 1 неделю после денервации почек							
Хвостовая манжетка	13	185 / 174	-24,21 [-35,43, -12,99]	-10,20 [-21,25, -4,91]	96	4,23	0,0001
Артериальный катетер	9	71 / 73	-19,91 [-28,29, -11,53]	-12,08 [-14,57, -8,67]	72	4,66	0,00001
Телеметрия	7	67 / 67	-13,28 [-23,08, -3,47]	-4,47 [-9,08, -4,25]	97	2,65	0,008
Через 2 недели после денервации почек							
Хвостовая манжетка	15	214 / 208	-20,72 [-29,27, -12,17]	-12,27 [-18,05, -4,15]	94	4,75	0,0001
Артериальный катетер	3	29 / 30	-8,62 [-21,79, 4,55]	-6,42 [-9,17, -0,68]	75	1,28	0,20
Телеметрия	7	67 / 67	-12,94 [-21,37, -4,52]	-6,40 [-7,09, -4,31]	97	3,01	0,003

Примечание: I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность, включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; р-значение — значимость изменения АД после воздействия.

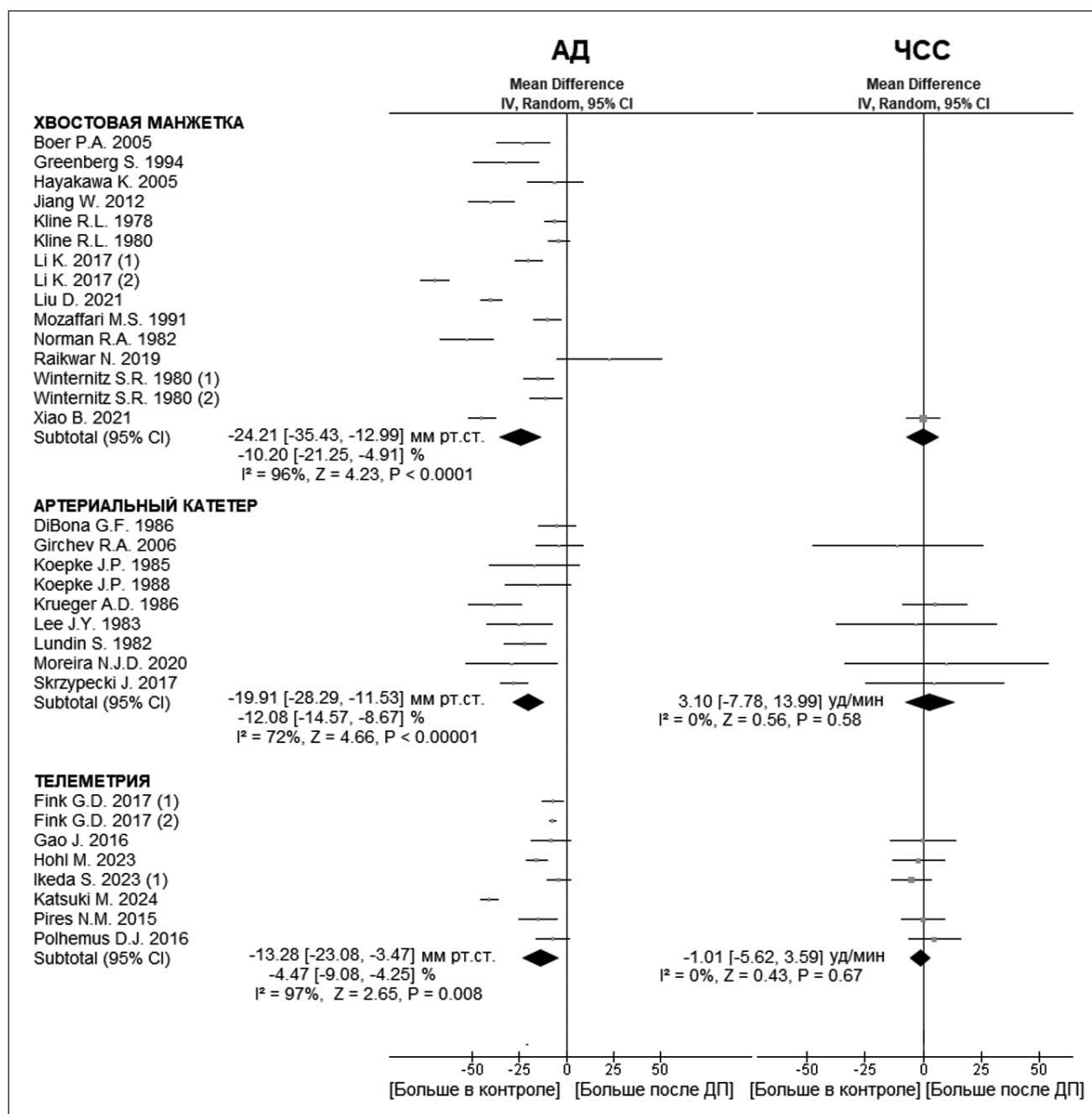


Рисунок 2. Влияние способа регистрации параметров на гипотензивный эффект и на частоту сердечных сокращений через 1 неделю после двусторонней тотальной денервации почек крыс линии SHR

Примечание: ДП — денервация почек; АД — артериальное давление в мм рт. ст.; ЧСС — частота сердечных сокращений в уд/мин; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения параметра после воздействия.

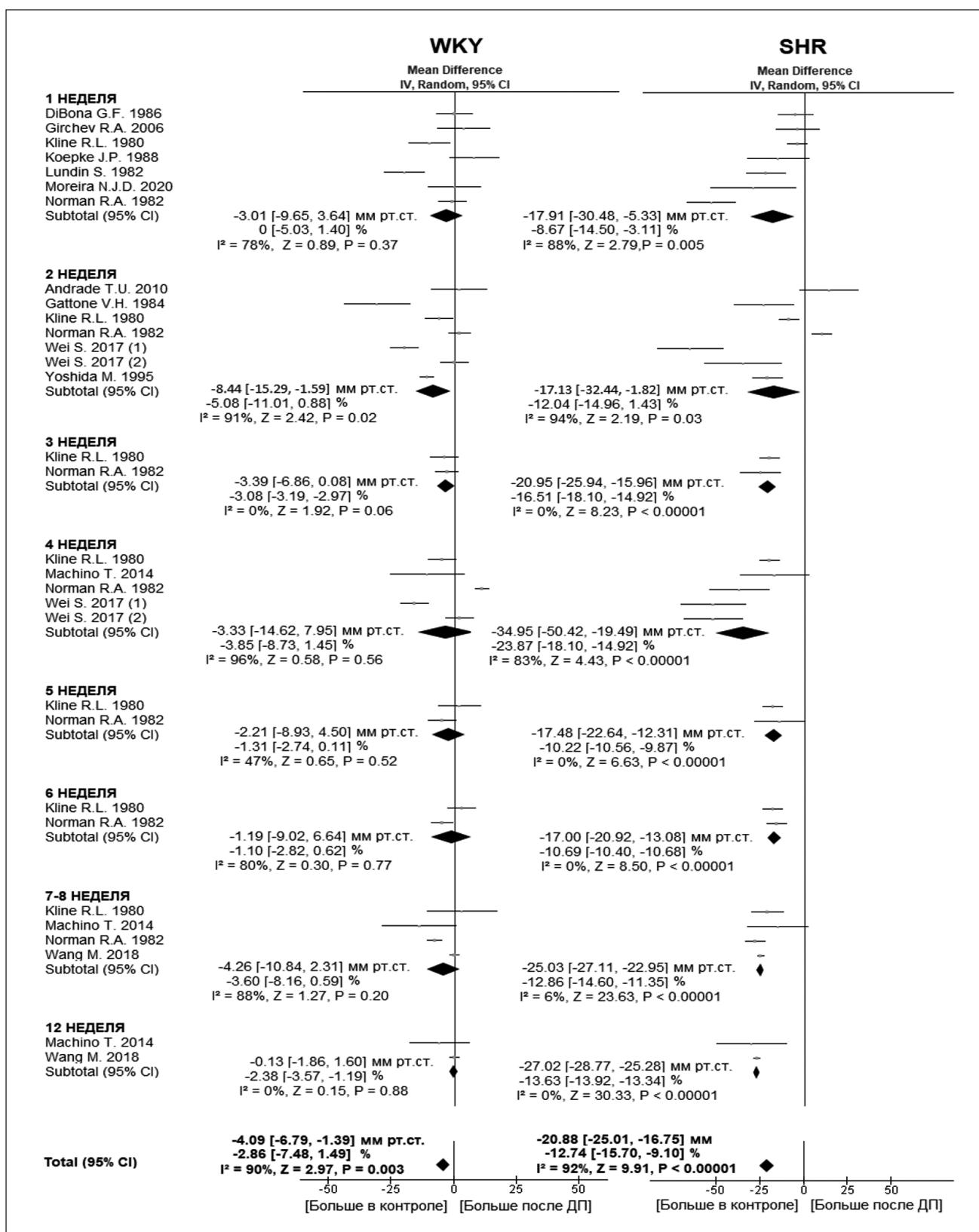


Рисунок 3. Эффект двусторонней тотальной денервации почек на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс линий WKY и SHR

Примечание: ДП — денервация почек; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность, включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

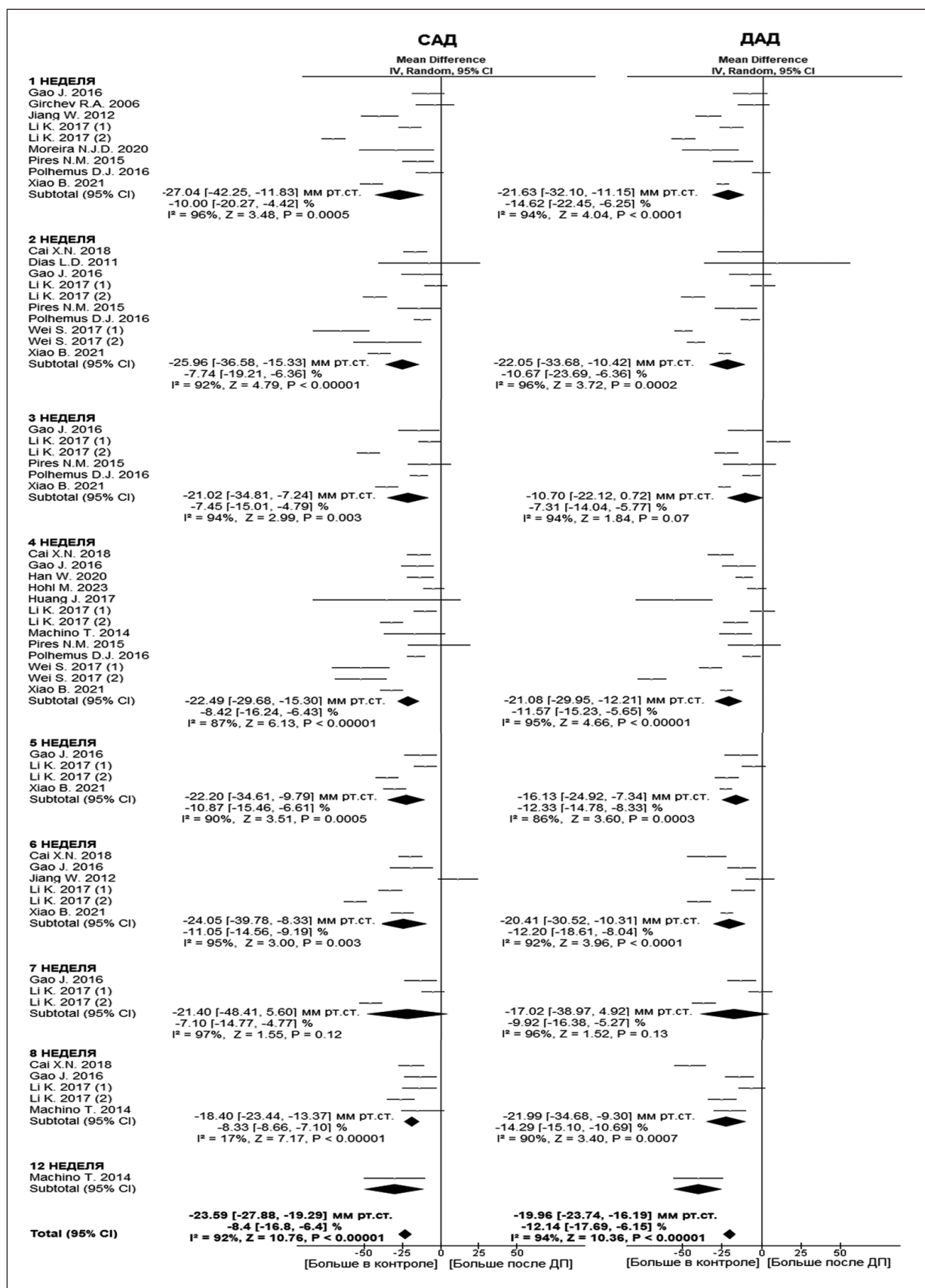


Рисунок 4. Снижение систолического и диастолического артериального давления после двусторонней тотальной денервации почек крыс линии SHR

Примечание: ДП — денервация почек; САД — систолическое артериальное давление в мм рт. ст.; ДАД — диастолическое артериальное давление в мм рт. ст.; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

Таблица 4

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТА ДВУСТОРОННЕЙ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК
ОТ ВОЗРАСТА КРЫС ЛИНИИ SHR И ИСХОДНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Неделя после ДП	Число работ	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)		% изменения АД от АД в контроле	
		возраст	АД контр. мм рт. ст.	возраст	АД контр. мм рт. ст.
1	24	0,063	−0,220	0,146	0,020
2	23	0,031	−0,581 **	0,054	−0,490 *
3	20	0,144	−0,274	0,276	−0,022

Примечание: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ — значимость корреляции Спирмена.

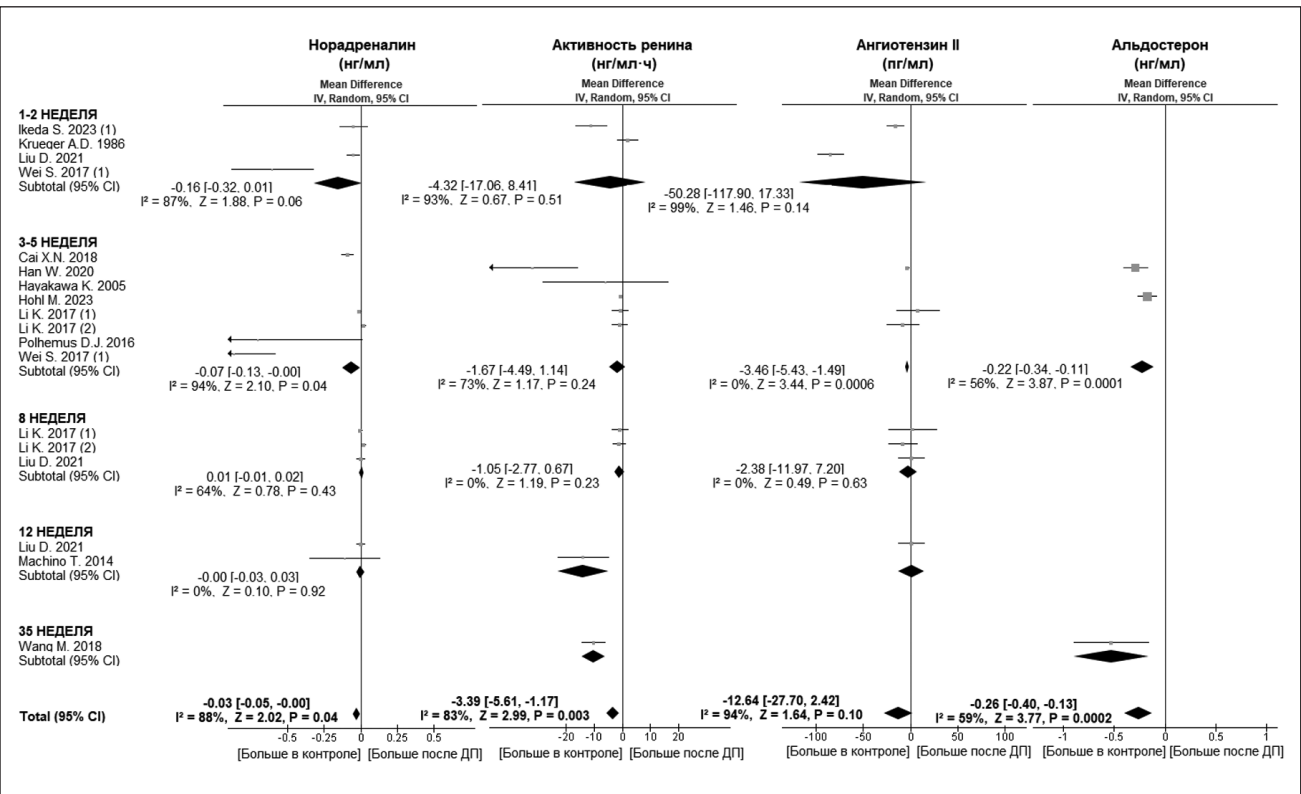


Рисунок 5. Изменение уровня циркулирующего норадреналина, ренина, ангиотензина II и альдостерона после двусторонней тотальной денервации почек крыс линии SHR

Примечание: ДП — денервация почек; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения параметра после воздействия.

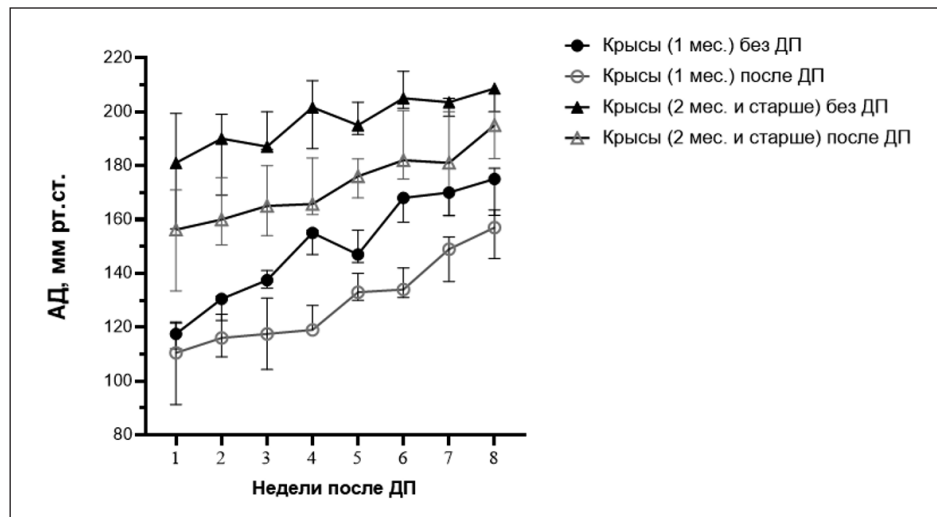


Рисунок 6. Развитие гипертензии у крыс линии SHR после двусторонней тотальной денервации почек в зависимости от возраста

Примечание: ДП — денервация почек; АД — артериальное давление.

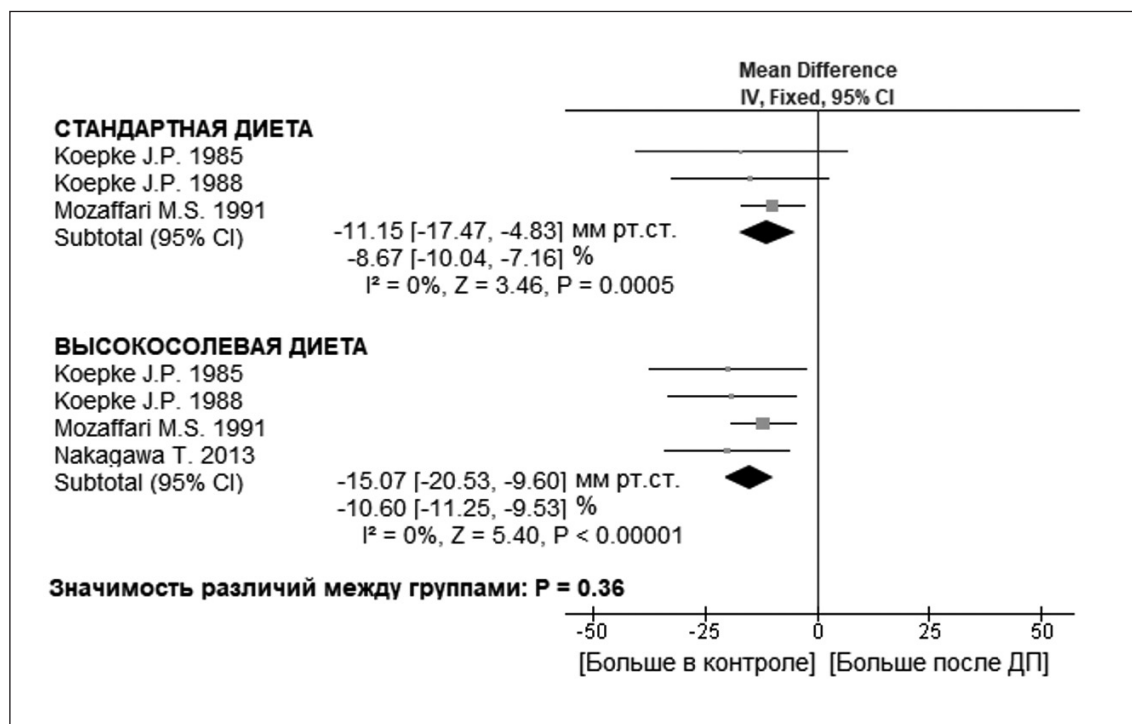


Рисунок 7. Снижение артериального давления через 1 неделю после двусторонней тотальной денервации почек (мм рт. ст.) у крыс линии SHR в зависимости от содержания NaCl в диете

Примечание: ДП — денервация почек; I^2 — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

ных, которые начинали потреблять высокосолевою диету после ДП.

Гипотензивный эффект тотальной ДП у крыс линии SHR, подвергшихся предварительной односторонней нефрэктомии

В 4 работах [57–60] тотальной ДП подвергались крысы линии SHR, у которых предварительно была удалена 1 почка. Средний уровень АД у крыс с 1 почкой с интактными почечными нервами был 168,0 [146,7, 182,0] мм рт. ст. ДП изменяло уровень АД на –10,88 [–17,86, –10,1] %, что существенно больше, чем после односторонней тотальной ДП у крыс с двумя почками, и схоже с эффектом тотальной двусторонней ДП у крыс SHR с двумя почками (рис. 1, табл. 2).

Обсуждение

Проведенный нами метаанализ показал, что двусторонняя тотальная ДП слабо снижает АД у нормотензивных крыс, но значительно уменьшает АД у гипертензивных крыс линии SHR, при этом снижается как САД, так и ДАД. Эффект был выражен как при хирургически-химической ДП, так и при радиочастотной ДП. Чем выше было АД в контрольной группе, тем сильнее ДП снижала его уровень, но значимой взаимосвязи с возрастом животных не было. Тотальная ДП приводила к значительному снижению концентрации норадреналина в почках [27, 44, 49], при этом уровень циркулирующего норадреналина был снижен через 1–4 недели после ДП, но далее повышался до уровня значений у крыс из контрольной группы.

Гипотензивный эффект двусторонней тотальной ДП был максимален при измерении АД с помощью хвостовой манжетки, а при телеметрической регистрации эффект был приблизительно в 2 раза меньше. Это может указывать на то, что ДП уменьшает синдром «белого халата», обусловленный усилением активности СНС в условиях стресса [61], которым в данном случае является фиксация крысы в рестрейнере при измерении АД на хвосте, в то время как при телеметрической регистрации фиксация и контакт между человеком и животным отсутствуют. Было показано, что в покое активность симпатических почечных нервов у крыс линии SHR и WKY [28] существенно не различается, однако в момент стресса она возрастает у гипертензивных, но не у нормотензивных животных [28, 36]. Другие исследователи обнаружили, что рефлекторное увеличение активности симпатических афферентных почечных нервов в ответ на увеличение активности симпатических эфферентных нервов в момент стресса было меньше у крыс линии SHR, чем у WKY [62]. Результаты нашего метаанализа согла-

суются с результатами клинического исследования, в котором у пациентов также наблюдали устранение синдрома «белого халата» после ДП [63]. Также по результатам метаанализа [3] гипотензивный эффект ДП был больше при регистрации офисного АД, чем при суточном мониторинговании.

Для гипотензивного эффекта ДП важно убрать иннервацию от обеих почек, поскольку односторонняя ДП не изменяла уровень АД у крыс линии SHR с двумя почками, но эффективно снижала АД у животных с одной почкой. Доля участия афферентных и эфферентных почечных нервов в поддержании АГ до сих пор не до конца понятна [4, 64, 65]. Было показано, что острая химическая стимуляция афферентных почечных нервов вызывает более сильное повышение АД и активности симпатической нервной системы почек у молодых 9-недельных SHRSP по сравнению с WKY [21]. В работе [21], в которой была использована телеметрическая регистрация АД, был выражен гипотензивный эффект двусторонней тотальной ДП, но не афферентной ДП. В других исследованиях [34, 52], где использовали регистрацию АД с помощью хвостовой манжетки, двусторонняя афферентная ДП эффективно снижала АД. Кроме того, значимое снижение уровня циркулирующего норадреналина наблюдали в работах [34, 52], но не в исследовании [21]. К тому же в работе [34] было обнаружено усиление барорецепторного рефлекса, а в работе [52] уменьшение ЧСС после афферентной ДП. Это дает возможность предположить существенную роль именно афферентных почечных нервов в подъеме АД при стрессе. Однако следует отметить, что двусторонняя тотальная ДП также не всегда снижала уровень АД у SHR крыс [11, 15]. В настоящее время для окончательного вывода очень мало работ, исследующих афферентную ДП в моделях АГ. Так, например, в исследованиях [66, 67], в которых использовали измерение АД с помощью артериального катетера, наблюдали у крыс с DOCA-солевой гипертензией одинаковое снижение АД как после тотальной, так и после афферентной ДП.

По данным Ikeda S. et al. (2023), тотальная, но не афферентная ДП снижала активность РАС у крыс линии SHR [21]. Подобный эффект двусторонней тотальной ДП подтверждают и другие исследования на модели ЭГ, при этом уровень ангиотензина II и альдостерона падал, а концентрация вазодилатора ангиотензина (1–7) увеличивалась [17, 49]. Интересно отметить, что при односторонней тотальной ДП у крыс линии SHR A. Nakamura и E. J. Johns [40] также наблюдали уменьшение активности ренина, но при этом уровень АД не снижался. Однако в этом исследовании крысы были 1-месячного возраста

и имели исходно нормальный уровень АД. В другом исследовании [33] у 3-месячных крыс линии SHR активность РАС не изменялась ни при односторонней, ни при двусторонней ДП, а гипотензивный эффект наблюдался только при двусторонней тотальной ДП, что ставит под вопрос роль РАС в поддержании ЭГ. Кроме того, в ряде работ двусторонняя тотальная ДП приводила к увеличению экскреции натрия [8, 13, 26, 33, 47], однако другие авторы не наблюдали подобных изменений [15, 28, 30, 39, 42, 50]. Увеличение диуреза после тотальной двусторонней ДП наблюдали только в работах [33, 47]. По данным одних исследователей, после односторонней ДП суммарные диурез и экскреция натрия не изменялись [33], в работе [48] наблюдали увеличение диуреза и экскреции натрия денервированной почкой, в исследовании [45] экскреция натрия была выше в интактной почке. Аfferентная двусторонняя ДП не влияла на экскрецию натрия [52]. Проведенный нами метаанализ показал, что двусторонняя тотальная ДП эффективно снижает АД как при стандартной диете, так и при диете, обогащенной NaCl. Кроме того, у крыс, потребляющих много NaCl, ДП увеличивала экскрецию натрия, но снижала объем мочи [28].

По сообщению некоторых авторов, тотальная ДП ослабляла ремоделирование сердца и сосудов [20, 22, 24, 25, 50, 53], снижала окислительный стресс [43, 55]. Интересно отметить, что ДП в модели ЭГ не усиливала гипотензивного эффекта блокатора ангиотензиновых рецепторов (лозартана) и диуретика (индапамида), но ослабляла эффект β 1-адреноблокатора (метопролола) [46]. Установлено, что β -адренорецепторы присутствуют в коре и наружной зоне мозгового вещества почек и участвуют в регуляции клубочковой фильтрации, реабсорбции NaCl, кислотно-щелочного баланса и секреции ренина [68].

Известно, что у крыс линии SHR АД нормальное, а ЭГ развивается приблизительно к 2-месячному возрасту. Однако у крыс этой линии повышение активности СНС, дисфункция центральных механизмов регуляции кровообращения и ремоделирование сердечно-сосудистой системы предшествуют развитию АГ [69–72]. По результатам нашего метаанализа, двусторонняя тотальная ДП, проведенная 1-месячным животным с нормальным уровнем АД, замедляла, но не предотвращала развития ЭГ. Причиной этого могут быть как генетические особенности линии, так и способность нервов к постепенному восстановлению [73]. Ряд исследователей наблюдал, что у взрослых крыс линии SHR даже после значительного гипотензивного эффекта ДП уровень АД постепенно повышался [26, 35]. Одна-

ко в других экспериментах эффект ДП сохранялся больше 20 недель [49]. В некоторых работах исследователи проводили повторную процедуру ДП [41].

Заключение

По результатам метаанализа, двусторонняя тотальная ДП (как хирургически-химическая, так и радиочастотная) эффективно снижает АД у крыс линии SHR, как при стандартной, так и при высокосолевой диете, а также замедляет, но не предотвращает развития ЭГ. Наблюдаемый гипотензивный эффект ДП ниже при телеметрической регистрации АД, чем при хвостовом измерении, что указывает на уменьшение синдрома «белого халата» после ДП. При сохранении двух почек односторонняя ДП не вызывает снижения АД. В итоге почечные нервы вносят существенный вклад в поддержание ЭГ, влияя на уровень АД как в покое, так и при стрессе. К настоящему времени слишком мало работ для окончательного вывода о роли аfferентных почечных нервов в поддержании ЭГ.

Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 056–00017–23–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00017–23–00.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ma J, Chen X. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1003852. doi:10.3389/fcvm.2022.1003852
2. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afilalo J, Schiffrin EL, Joyal D. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):231–241. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.010
3. Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, et al; European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24(5):263–74. doi:10.3109/08037051.2015.1058595
4. Katsurada K, Ogoyama Y, Imai Y, Patel KP, Kario K. Renal denervation based on experimental rationale. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1385–1394. doi:10.1038/s41440-021-00746-7
5. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-analysis.* Wiley: Chichester, 2009. 421 p
6. Andrade TU, Franquini JV, Cabral AM, Vasquez EC, Araújo MT, Moysés MR et al. Acute obstructive apnea produces natriuresis in spontaneously hypertensive rats (SHR) by a renal nerve-dependent. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(8):555–9. doi:10.3109/10641963.2010.503296
7. Beach RE, DuBose TD Jr. Adrenergic regulation of (Na⁺, K⁺)-ATPase activity in proximal tubules of spontaneously

- hypertensive rats. *Kidney Int.* 1990;38(3):402–8. doi:10.1038/ki.1990.219
8. Boer PA, Morelli JM, Figueiredo JF, Gontijo JA. Early altered renal sodium handling determined by lithium clearance in spontaneously hypertensive rats (SHR): role of renal nerves. *Life Sci.* 2005;76(16):1805–15. doi:10.1016/j.lfs.2004.09.029
9. Cai XN, Wang CY, Cai Y, Peng F. Effects of renal denervation on blood-pressure response to hemorrhagic shock in spontaneously hypertensive rats. *Chin J Traumatol.* 2018;21(5):293–300. doi:10.1016/j.cjte.2018.09.001
10. Dias LD, Casali KR, Leguisamo NM, Azambuja F, Souza MS, Okamoto M, et al. Renal denervation in an animal model of diabetes and hypertension: impact on the autonomic nervous system and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:33. doi:10.1186/1475-2840-10-33
11. DiBona GF, Sawin LL. Exaggerated natriuresis in experimental hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986;182(1):43–51. doi:10.3181/00379727-182-42306
12. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci.* 2017;204:112–118. doi:10.1016/j.autneu.2016.07.011
13. Gao J, Kerut EK, Smart F, Katsurada A, Seth D, Navar LG, Kapusta DR. Sympathoinhibitory effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats with established hypertension. *Am J Hypertens.* 2016;29(12):1394–1401. doi:10.1093/ajh/hpw089
14. Gattone VH 2nd, Shattuck M, Luft FC, Overhage JM, Willis LR, Evan AP. Effect of denervation on the afferent arteriole in the SHR. *Jpn Heart J.* 1984;25(5):745–53. doi:10.1536/ihj.25.745
15. Girchev RA, Bäcker A, Markova PP, Kramer HJ. Interaction of endothelin with renal nerves modulates kidney function in spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(2):126–34. doi:10.1159/000094571
16. Greenberg S, Osborn JL. Relationship between sodium balance and renal innervation during hypertension development in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 1994;12(12):1359–64
17. Han W, Wang M, Zhai X, Gan Q, Guan S, Qu X. Chemical renal denervation-induced upregulation of the ACE2/Ang (1–7)/Mas axis attenuates blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(7):661–668. doi:10.1080/10641963.2020.1772812
18. Hayakawa K, Kimura M, Yamori Y. Role of the renal nerves in gamma-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;524(1–3):120–5. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.020
19. Hohl M, Lauder L, Sevimli Ö, Tokcan M, Wagmann L, Götzinger F et al. Efficacy of Antihypertensive Drugs of Different Classes After Renal Denervation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension.* 2023;80(6):e90–e100. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20756
20. Huang J, Huang H, Pan W, Ou D, Dai W, Lin Y et al. Renal denervation attenuates cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats via regulation of autophagy. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):2023–2029. doi:10.3892/mmr.2017.6790
21. Ikeda S, Shinohara K, Kashihara S, Matsumoto S, Yoshida D, Nakashima R et al. Contribution of afferent renal nerve signals to acute and chronic blood pressure regulation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2023;46(1):268–279. doi:10.1038/s41440-022-01091-z
22. Iliescu R, Yanes LL, Bell W, Dwyer T, Baltatu OC, Reckelhoff JF. Role of the renal nerves in blood pressure in male and female SHR. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290(2):R341–4. doi:10.1152/ajpregu.00035.2005
23. Iversen BM, Kvam FI, Mørkrid L, Sekse I, Ofstad J. Effect of cyclooxygenase inhibition on renal blood flow autoregulation in SHR. *Am J Physiol.* 1992;263(3 Pt 2):F534–9. doi:10.1152/ajprenal.1992.263.3.F534
24. Jiang W, Tan L, Guo Y, Li X, Tang X, Yang K. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cir Bras.* 2012;27(11):815–20. doi:10.1590/s0102-86502012001100012
25. Katsuki M, Shinohara K, Kinugawa S, Hirooka Y. The effects of renal denervation on blood pressure, cardiac hypertrophy, and sympathetic activity during the established phase of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2024;47(4):1073–1077. doi:10.1038/s41440-024-01596-9
26. Kline RL, Kelton PM, Mercer PF. Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1978;56(5):818–22. doi:10.1139/y78-128
27. Kline RL, Stuart PJ, Mercer PF. Effect of renal denervation on arterial pressure and renal norepinephrine concentration in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1980;58(11):1384–8. doi:10.1139/y80-209
28. Koepke JP, DiBona GF. High sodium intake enhances renal nerve and antinatriuretic responses to stress in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1985;7(3 Pt 1):357–63
29. Koepke JP, Jones S, DiBona GF. Sodium responsiveness of central alpha 2-adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1988;11(4):326–33. doi:10.1161/01.hyp.11.4.326
30. Krueger AD, Lee JY, Yang PC, Papaioannou SE, Walsh GM. Selective vasodilation produced by renal denervation in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1986;8(5):372–8. doi:10.1161/01.hyp.8.5.372
31. Lappe RW, Todt JA, Wendt RL. Mechanism of action of vasoconstrictor responses to atriopeptin II in conscious SHR. *Am J Physiol.* 1985;249(6 Pt 2):R781–6. doi:10.1152/ajpregu.1985.249.6.R781
32. Lee JY, Walsh GM. Systemic and regional haemodynamic effects of renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1983;1(4):381–6. doi:10.1097/00004872-198312000-00010
33. Li K, Tian J, Zhang Y, Xue Q, Lu C. Hypotensive effects of renal denervation in spontaneously hypertensive rat based on ultrasonic contrast imaging. *Comput Med Imaging Graph.* 2017;58:56–61. doi:10.1016/j.compmedimag.2017.01.006
34. Li KH, Lin JM, Luo SQ, Li MY, Yang YY, Li MM et al. Afferent renal denervation attenuates sympathetic overactivation from the paraventricular nucleus in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2024;37(7):477–484. doi:10.1093/ajh/hpae027
35. Liu D, Wang J, Hu H, Gu G, Ding R, Xie R, Cui W. The effects of renal nerve denervation on blood pressure and target organs in different hypertensive rat models. *Int J Hypertens.* 2021;2021:8615253. doi:10.1155/2021/8615253
36. Lundin S, Thorén P. Renal function and sympathetic activity during mental stress in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand.* 1982;115(1):115–24. doi:10.1111/j.1748-1716.1982.tb07053.x
37. Machino T, Murakoshi N, Sato A, Xu D, Hoshi T, Kimura T, Aonuma K. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2014;110(2):86–92. doi:10.1016/j.lfs.2014.06.015
38. Moreira NJD, Dos Santos F, Moreira ED, Farah D, de Souza LE, da Silva MB et al. Acute renal denervation normalizes aortic function and decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):21826. doi:10.1038/s41598-020-78674-8
39. Mozaffari MS, Jirakulsomchok S, Shao ZH, Wyss JM. High-NaCl diets increase natriuretic and diuretic responses in

- salt-resistant but not salt-sensitive SHR. *Am J Physiol.* 1991;260 (6 Pt 2): F890–7. doi:10.1152/ajprenal.1991.260.6.F890
40. Nakamura A, Johns EJ. Influence of the renal sympathetic nerves on renal renin and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats during development. *J Hypertens.* 1995;13(3):301–309
41. Norman RA Jr, Dzielak DJ. Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension. *Am J Physiol.* 1982;243(2): H284–8. doi:10.1152/ajpheart.1982.243.2.H284
42. Pires NM, Igreja B, Moura E, Wright LC, Serrão MP, Soares-da-Silva P. Blood pressure decrease in spontaneously hypertensive rats following renal denervation or dopamine β -hydroxylase inhibition with etamicostat. *Hypertens Res.* 2015;38(9):605–12. doi:10.1038/hr.2015.50
43. Polhemus DJ, Gao J, Scarborough AL, Trivedi R, McDonough KH, Goodchild TT, et al. Radiofrequency renal denervation protects the ischemic heart via inhibition of GRK2 and increased nitric oxide signaling. *Circ Res.* 2016;119(3):470–80. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.308278
44. Raikwar N, Braverman C, Snyder PM, Fenton RA, Meyerholz DK, Abboud FM, Harwani SC. Renal denervation and CD161a immune ablation prevent cholinergic hypertension and renal sodium retention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(3):H517–H530. doi:10.1152/ajpheart.00234.2019
45. Shweta A, Denton KM, Kett MM, Bertram JF, Lambert GW, Anderson WP. Paradoxical structural effects in the unilaterally denervated spontaneously hypertensive rat kidney. *J Hypertens.* 2005;23(4):851–9. doi:10.1097/01.hjh.0000163155.29740.d2
46. Skrzypecki J, Gawlak M, Huc T, Szulczyk P, Ufnal M. Renal denervation decreases blood pressure and renal tyrosine hydroxylase but does not augment the effect of hypotensive drugs. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(3):290–294. doi:10.1080/10641963.2016.1267191
47. Takabatake T, Ushiogi Y, Ohta K, Hattori N. Attenuation of enhanced tubuloglomerular feedback activity in SHR by renal denervation. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 2): F980–5. doi:10.1152/ajprenal.1990.258.4.F980
48. Tomoda F, Bergström G, Evans RG, Anderson WP. Evidence for decreased structurally determined preglomerular resistance in the young spontaneously hypertensive rat after 4 weeks of renal denervation. *J Hypertens.* 1997;15(10):1187–95. doi:10.1097/00004872-199715100-00018
49. Wang M, Han W, Zhang M, Fang W, Zhai X, Guan S, Qu X. Long-term renal sympathetic denervation ameliorates renal fibrosis and delays the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Transl Res.* 2018;10(12):4042–4053
50. Wei S, Li D, Zhang Y, Su L, Zhang Y, Wang Q et al. Perivascular radiofrequency renal denervation lowers blood pressure and ameliorates cardiorenal fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176888. doi:10.1371/journal.pone.0176888
51. Winternitz SR, Katholi RE, Oparil S. Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest.* 1980;66(5):971–8. doi:10.1172/JCI109966
52. Wu LL, Zhang Y, Li XZ, Du XL, Gao Y, Wang JX et al. Impact of selective renal afferent denervation on oxidative stress and vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):1003. doi:10.3390/antiox11051003
53. Xiao B, Liu F, Jin YH, Jin YQ, Wang L, Lu JC, Yang XC. Renal sympathetic denervation attenuates left ventricle hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by suppressing the Raf/MEK/ERK signaling pathway. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(2):142–150. doi:10.1080/10641963.2020.1833022
54. Yoshida M, Yoshida E, Satoh S. Effect of renal nerve denervation on tissue catecholamine content in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995;22(8):512–7. doi:10.1111/j.1440-1681.1995.tb02059.x
55. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Ma M, Katayama T, Sueta D et al. Renal denervation prevents stroke and brain injury via attenuation of oxidative stress in hypertensive rats. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5): e000375. doi:10.1161/JAHA.113.000375
56. Sriparojthikoon W, Oparil S, Wyss JM. Renal nerve contribution to NaCl-exacerbated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1989;14(2):184–90. doi:10.1161/01.hyp.14.2.184
57. Maranon RO, Lima R, Mathbout M, do Carmo JM, Hall JE, Roman RJ, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: role of the sympathetic nervous system in an animal model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;306(4): R248–56. doi:10.1152/ajpregu.00490.2013
58. Maranon RO, Reckelhoff JF. Mechanisms responsible for postmenopausal hypertension in a rat model: roles of the renal sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. *Physiol Rep.* 2016;4(2):e12669. doi:10.14814/phy2.12669
59. McNally PG, Baker F, Mistry N, Walls J, Feehally J. Influence of nifedipine on cyclosporin A nephrotoxicity after unilateral nephrectomy in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Sci (Lond).* 1991;81(2):271–9. doi:10.1042/cs0810271
60. Takeda K, Okajima H, Hayashi J, Kawasaki S, Sasaki S, Nakagawa M, Ijichi H. Attenuation of hypothalamo-sympathetic hyperactivity by renal denervation in experimental hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987;9 Suppl 1:75–88. doi:10.3109/10641968709160165
61. Pioli MR, Ritter AM, de Faria AP, Modolo R. White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:73–79. doi:10.2147/IBPC.S152761
62. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired interaction between efferent and afferent renal nerve activity in SHR involves increased activation of α 2-adrenoceptors. *Hypertension.* 2011;57(3):640–7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.166595
63. Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Семке Г. В., Фальковская А. Ю. и др. Симпатическая денервация почек: устранение эффекта «белого халата». Артериальная гипертензия. 2014;20(2):101–105. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-101-105 [Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Ripp TM, Semke GV, Falkovskaya AV et al. Sympathetic renal denervation: elimination of “white coat” effect. Arterial’naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2014;20(2):101–105. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-101-105. In Russian].
64. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:429–450. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-091656
65. Zheng H, Patel KP. Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow. *Auton Neurosci.* 2017;204:57–64. doi:10.1016/j.autneu.2016.08.008
66. Banek CT, Gauthier MM, Baumann DC, Van Helden D, Asirvatham-Jeyaraj N, Panoskaltis-Mortari A et al. Targeted afferent renal denervation reduces arterial pressure but not renal inflammation in established DOCA-salt hypertension in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;314(6):R883–R891. doi:10.1152/ajpregu.00416.2017
67. Banek CT, Knuepfer MM, Foss JD, Fiege JK, Asirvatham-Jeyaraj N, Van Helden D et al. Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in deoxycorticosterone acetate salt hypertension. *Hypertension.* 2016;68(6):1415–1423. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07850

68. Boivin V, Jahns R, Gambaryan S, Ness W, Boege F, Lohse MJ. Immunofluorescent imaging of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat kidney. *Kidney Int.* 2001;59(2):515–31. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002515.x
69. Nagai R, Nagata S, Fukuya F, Higaki J, Rakugi H, Ogihara T. Changes in autonomic activity and baroreflex sensitivity with the hypertension process and age in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30(5–6):419–25. doi:10.1046/j.1440-1681.2003.03852.x
70. Cates MJ, Steed PW, Abdala AP, Langton PD, Paton JF. Elevated vertebrobasilar artery resistance in neonatal spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):149–56. doi:10.1152/japplphysiol.00220.2011
71. Yao H, Matsumoto T, Hirano M, Kuroki T, Tsutsumi T, Uchimura H et al. Involvement of brain stem noradrenergic neurons in the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Neurochem Res.* 1989;14(1):75–9. doi:10.1007/BF00969761
72. Carrettiero DC, Ferrari MF, Fior-Chadi DR. α 2-Adrenergic receptor distribution and density within the nucleus tractus solitarius of normotensive and hypertensive rats during development. *Auton Neurosci.* 2012;166(1–2):39–46. doi:10.1016/j.autneu.2011.10.004
73. Shah RT, Wang BX. Effectiveness of renal denervation in the treatment of hypertension: a literature review. *Clin Hypertens.* 2022;28(1):11. doi:10.1186/s40885-022-00194-6

Информация об авторах

Кузьменко Наталья Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

Author information

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of experimental research laboratories of the Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlinva@mail.ru;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575.113:577.151



Генетические детерминанты уровня ангиотензинпревращающего фермента (данные полногеномных исследований)

Л. А. Камышникова, О. А. Ефремова, В. В. Фентисов,
О. А. Болховитина, М. И. Чурносков
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», Белгород, Россия

Контактная информация:
Камышникова Людмила Александровна,
ФГАОУ ВО «Белгородский
государственный национальный
исследовательский университет»,
ул. Победы, 85, Белгород,
Россия, 308015,
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

*Статья поступила в редакцию
29.05.24 и принята к печати 20.09.24.*

Резюме

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является ключевым ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и имеет большое значение в раннем прогнозировании, диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), почек, COVID-19. Среди факторов, определяющих уровень АПФ в организме, важную роль играют генетические факторы. Понимание роли конкретных генетических детерминант, связанных с уровнем АПФ, может иметь практическое значение, так как позволит использовать эти генетические детерминанты в качестве маркеров высокого уровня АПФ и, соответственно, маркеров высокого риска развития заболеваний, патогенетически связанных с АПФ. **Цель исследования** — изучить генетические детерминанты уровня/активности АПФ по данным полногеномных ассоциированных исследований (GWAS). **Материал и методы.** Поиск публикаций был выполнен в каталоге GWAS за период с 2010 до 2024 года по ключевым словам: ангиотензинпревращающий фермент (angiotensin-converting enzyme), АПФ (ACE). **Результаты.** На настоящий момент выполнено 7 GWAS-исследований, в результате которых выявлено 14 полиморфных локусов, ассоциированных с уровнем/активностью АПФ, среди которых наибольшее количество SNP находится в двух участках генома — 17q23.3 (8 SNP) и 9q34.2 (4 SNP). Из них 79% (11 SNP) проявляют выраженные плеiotропные эффекты и являются GWAS-значимыми по отношению к показателям, характеризующим липидный и углеводный обмен, иммунный статус, функциональную активность печени и почек, уровень артериального давления, а также эти полиморфизмы ассоциированы с рядом болезней: СССР, COVID-19, болезнью Альцгеймера, венозной тромбоэмболией. Наиболее выраженные плеiotропные эффекты по GWAS-данным проявляют полиморфизмы: rs507666, rs495828, rs8176746 гена *ABO* (9q34.2). По данным полногеномных исследований, со всеми 14 локусами, связанными с уровнем/активностью АПФ, находятся в неравновесии по сцеплению полиморфизмы (более 60 SNP), которые ассоциированы с различными многочисленными признаками, связанными с обменом липидов/углеводов, иммунными и сосудистыми реакциями, функциональным состоянием печени/почек, межклеточными взаимодействиями, свертывающей/противосвертывающей системой, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом 2-го типа, COVID-19 и другими. **Заключение.** Уровень/активность АПФ генетически детерминированы

полиморфизмами преимущественно регионов генома 17q23.3 и 9q34.2, которые проявляют выраженные плейотропные фенотипические эффекты.

Ключевые слова: ангиотензинпревращающий фермент, полногеномный поиск ассоциаций, полиморфизмы, ассоциации

Для цитирования: Камышникова Л. А., Ефремова О. А., Фентисов В. В., Болховитина О. А., Чурносков М. И. Генетические детерминанты уровня ангиотензинпревращающего фермента (данные полногеномных исследований). Артериальная гипертензия. 2024;30(6):537–552. doi:10.18705/1607-419X-2024-2446. EDN: OXDWFP

Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme levels (data from genome-wide studies)

L. A. Kamyshnikova, O. A. Efremova, V. V. Fentisov,
O. A. Bolkhovitina, M. I. Churnosov
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

Corresponding author:
Lyudmila A. Kamyshnikova,
Belgorod National Research University
85 Pobedy St., Belgorod,
308015, Russia
E-mail: kamyshnikova@bsuedu.ru

Received 29 May 2024;
accepted 20 September 2024.

Abstract

Angiotensin converting enzyme (ACE) is a key enzyme of the renin-angiotensin-aldosterone system. It plays an important role in the early prognosis, diagnosis and treatment of diseases of the cardiovascular system (CVS), kidneys, and COVID-19. Among the factors determining the ACE level, genetic factors play an important role. Understanding the role of specific genetic determinants associated with ACE levels is important, as these genetic determinants can be potentially used as markers of high ACE levels and, accordingly, markers of high risk of developing ACE-associated diseases. **Objective.** To study the genetic determinants of ACE levels/activity using data genome-wide association search (GWAS). **Design and methods.** A search for publications was performed in the GWAS catalog for the period from 2010 to 2024 using the keywords: angiotensin-converting enzyme, ACE. **Results.** To date, 7 GWAS studies have been carried out, resulting in identification of 14 polymorphic loci associated with the level / activity of ACE. Among them, the largest number of SNPs is located in two regions of the genome — 17q23.3 (8 SNPs) and 9q34.2 (4 SNPs). Out of these, 79 % (11 SNPs) exhibit pronounced pleiotropic effects and are GWAS-significant in relation to indicators of lipid and carbohydrate metabolism, immune status, are associated with the functional activity of the liver and kidneys, blood pressure levels. These polymorphisms are associated with a number of diseases: CVS, COVID-19, Alzheimer's disease, venous thromboembolism. According to GWAS data, the most pronounced pleiotropic effects are exhibited by polymorphisms: rs507666, rs495828, rs8176746 of the *ABO* gene (9q34.2). According to genome-wide studies with all 14 loci associated with the level / activity of ACE, polymorphisms (more than 60 SNPs) are in linkage disequilibrium, which are associated with various numerous traits associated with lipid / carbohydrate metabolism, immune / vascular reactions, functional state of the liver and kidneys, intercellular interactions, coagulation / anticoagulation system, etc., as well as with cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, COVID-19, etc. **Conclusions.** The level / activity of ACE is genetically determined by polymorphisms of predominantly genome regions 17q23.3 and 9q34.2, which exhibit pronounced pleiotropic phenotypic effects.

Key words: angiotensin-converting enzyme, genome-wide association studies, polymorphisms, association

For citation: Kamyschnikova LA, Efremova OA, Fentisov VV, Bolkhovitina OA, Churnosov MI. Genetic determinants of angiotensin-converting enzyme levels (data from genome-wide studies). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):537–552. doi:10.18705/1607-419X-2024-2446. EDN: OXDWFP

Введение

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) является ключевым ферментом ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и калликреин-кининовой систем [1]. АПФ катализирует превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который регулирует артериальное давление и водно-электролитный баланс [2, 3]. Этот фермент представляет собой экзопептидазу, синтезируемую на плазматических мембранах сосудистых эндотелиальных клеток, главным образом в малом круге кровообращения [4]. Данный фермент также синтезируется в кишечнике и мочеполовом тракте, сердце, жировой ткани и нейрональных клетках головного мозга [4]. Помимо участия в образовании ангиотензина-II, АПФ может разрушать ряд сосудорасширяющих пептидов, включая ангиотензин-(1–7), брадикинин и калликреин, играя таким образом центральную роль вазопрессорного фермента [5]. Более того, АПФ может активировать клеточную передачу сигналов при связывании со своими ингибиторами (АПФ) и брадикинином, что приводит к увеличению продукции АПФ и циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) [6].

АПФ важен для патогенеза ряда заболеваний: сердечно-сосудистой системы (ССС) (гипертонической болезни (ГБ), хронической сердечной недостаточности (ХСН)), заболеваний легких, хронической болезни почек (ХБП), в том числе диабетической нефропатии, коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), ожирения и болезни Альцгеймера, влияет на мышечную работоспособность и продолжительность жизни [7–11] и имеет решающее значение как точка приложения терапевтического вмешательства [12].

В исследованиях показано, что на уровень АПФ влияют различные факторы (пол, возраст и другие), в том числе генетические [13]. В близнецовых исследованиях продемонстрировано, что наследственные факторы определяют до 47% общей фенотипической изменчивости уровня/активности АПФ в сыворотке [14]. Понимание роли конкретных генетических детерминант, связанных с уровнем/активностью АПФ, может иметь практическое значение, так как позволит использовать эти генетические детерминанты в качестве маркеров высокого уровня/активности АПФ и, соответственно, маркеров высокого риска развития заболеваний, патогенетически связанных с АПФ. Одним из подходов,

позволяющих выявить конкретные генетические факторы, связанные с уровнем/активностью АПФ в организме, является анализ данных полногеномных исследований (GWAS).

Цель исследования — изучить генетические детерминанты уровня/активности АПФ по GWAS-данным.

Материал и методы. Поиск публикаций был выполнен в каталоге GWAS за период с 2010 г. по настоящее время по ключевым словам: ангиотензинпревращающий фермент (angiotensin-converting enzyme), АПФ (ACE).

Полногеномные исследования ассоциаций генетических факторов с уровнем/активностью АПФ

Первое исследование GWAS, опубликованное в 2010 году С. М. Chung et al., посвящено поиску локусов, отвечающих за регуляцию активности АПФ [3]. Авторы провели полногеномное исследование у 1023 человек с ГБ восточноазиатского происхождения. В исследовании выявлено, что два однонуклеотидных полиморфизма (SNP) — rs4343 в гене *ACE* (для аллеля G: $\beta = 16,2$, $p = 3,0 \times 10^{-25}$) и rs495828 в гене *ABO*, *Y_RNA* (для аллеля A: $\beta = 4,9$, $p = 3,5 \times 10^{-8}$) — были связаны с активностью АПФ.

В работе J. S. Kauwe et al., представленной в 2014 году, на выборке из 574 человек с болезнью Альцгеймера (БА) проведено изучение генетических детерминант, определяющих содержание 5 белков, в том числе АПФ в спинномозговой жидкости (СМЖ) и в плазме [15]. Выявлено, что аллель G SNP rs4968782 *CYB561 / PPIAP55* был связан с более высокими уровнями АПФ в СМЖ ($p = 4 \times 10^{-12}$) и в плазме ($p = 7,93 \times 10^{-16}$) и сниженным риском БА ($\beta = -0,044$, $p = 0,0073$). Следует отметить, что этот SNP связан не только с уровнем АПФ у больных БА, но и у индивидуумов контрольной группы (с сохранными когнитивными функциями), что может свидетельствовать о его «универсальном» значении [15].

В 2021 году М. Pietzner et al. опубликовали GWAS-исследование на выборке из 10708 европейцев [16]. Авторы выделили пять GWAS-значимых полиморфных локусов, влияющих на уровень АПФ,

из которых два расположены в регионе гена *ACE*: rs3730025 (для аллеля A: $\beta = 1,42$; $p = 2 \times 10^{-131}$) и rs4353 (для аллеля A: $\beta = 0,697$; $p = 2 \times 10^{-746}$), еще два SNP в регионе гена *ABO*: rs8176746 (для аллеля T: $\beta = 0,375$; $p = 4 \times 10^{-43}$ и rs115478735 (для аллеля A: $\beta = 0,43$; $p = 1 \times 10^{-146}$) и один SNP в регионе *ST3GAL4 / KIRREL* — rs11603123 (для аллеля A: $\beta = 0,33$; $p = 2 \times 10^{-16}$).

В работе W.P. Bone et al. (2021) проведено исследование на выборке из 1462121 человек с болезнью Альцгеймера [17]. Авторы выявили влияние полиморфизма rs4308 в гене *ACE* на уровень экспрессии АПФ в почках ($p = 4,41 \times 10^{-8}$) и головном мозге и плейотропное влияние данного SNP на артериальное давление и БА ($p = 8 \times 10^{-15}$) [17].

В работе B. Caron et al. (2022) на выборке из 400 здоровых людей западноевропейского происхождения была установлена значимая ассоциация с уровнем АПФ для rs4353 гена *ACE* (для аллеля A: $\beta = -0,226$, $p = 6 \times 10^{-26}$) [13]. Кроме этого, авторы, изучив вклад разных факторов в изменчивость уровня АПФ в плазме, выявили более выраженное влияние на содержание АПФ фракций клеток крови, включая лейкоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и тромбоциты (показатель CAR = 0,023) и менее значимое влияние пола (CAR = 0,012) и возраста (CAR = 0,005).

В 2022 г. A. Surapaneni et al. на выборке из 466 афроамериканцев с хронической болезнью почек, связанной с ГБ, выявили 969 генетических детерминант для 900 сывороточных белков, среди которых один SNP rs4362 гена *ACE* был ассоциирован с уровнем АПФ в плазме (для аллеля C: $\beta = -0,64$; $p = 2 \times 10^{-26}$) [18].

A. Gudjonsson et al. в 2022 году представили крупномасштабное GWAS-исследование с участием 5368 европейцев [19]. Авторы выделили 4 локуса, ассоциированных с уровнем АПФ в плазме: rs507666 *ABO* (для аллеля A: $\beta = -0,368$; $p = 9 \times 10^{-38}$); rs7626301 *HRG-AS1*, *HRG* (для аллеля C: $\beta = 0,219$; $p = 3 \times 10^{-31}$); rs116112765 *TANC2* (для аллеля T: $\beta = -1,087$; $p = 1 \times 10^{-57}$); rs4363 *ACE* (для аллеля G: $\beta = 0,588$; $p = 2 \times 10^{-257}$).

Итак, резюмируя вышеприведенные данные, можно отметить следующее. Во-первых, в проведенных на настоящий момент времени 7 GWAS-исследованиях, посвященных оценке генетических детерминант АПФ (табл. 1), выявлено 14 GWAS-значимых полиморфизмов, ассоциированных с АПФ, из них 12 связаны с уровнем АПФ и 2 — с его активностью. Следует отметить, что лишь 1 SNP (rs4353 гена *ACE*) реплицирован в двух исследованиях на GWAS-уровне.

Во-вторых, 14 полиморфизмов, связанных с уровнем/активностью АПФ на полногеномном уровне (табл. 2), расположены в 4 участках генома: 3q27.3 (rs7626301); 9q34.2 (rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828); 11q24.2 (rs11603123); 17q23.3 (rs116112765, rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363). Наибольшее количество GWAS-значимых SNP находятся в 2 регионах генома 9q34.2 (4 SNP) на расстоянии 23,36 kb и 17q23.3 (8 SNP) на расстоянии 74,74 kb. Исходя из этого, можно предположить, что 2 участка генома 9q34.2 и 17q23.3, в которых находится наибольшее число GWAS-значимых SNP, имеют первостепенное значение в регуляции уровня АПФ.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (GWAS) ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Авторы, год	Ссылка	Исследуемые выборки: человек	Популяция	Количество GWAS-значимых полиморфных локусов ($p \leq 5 \times 10^{-8}$)
Chung CM, 2010	[3]*	1023	восточноазиатская	2
Kauwe JS, 2014	[15]*, **	574	не указана	1
Pietzner M, 2021	[16]*	10708	европейская	5
Bone WP, 2021	[17]*	1462121	не указана	1
Caron B, 2022	[13]*	400	европейская	1
Surapaneni A, 2022	[18]*	466	афроамериканская	1
Gudjonsson A, 2022	[19]*	5368	европейская	4

Примечание: GWAS — полногеномные ассоциированные исследования; * — GWAS-исследование; ** — метаанализ GWAS-данных.

Таблица 2

**ПОЛИМОРФНЫЕ ЛОКУСЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ
С УРОВНЕМ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (GWAS)**

Локус	Ген	Полиморфизм SNP (аллель) хромосома: локализация	Признак	<i>Beta</i> , <i>p</i> -значение
3q27.3	<i>HRG-AS1, HRG</i>	rs7626301 (C) 3:186676096	Уровень АПФ	$\beta = 0,22, p = 3 \times 10^{-31}$ [19]
9q34.2	<i>ABO</i>	rs8176746 (T) 9:133255935	Уровень АПФ	$\beta = 0,37, p = 4 \times 10^{-43}$ [16]
		rs507666 (A) 9:133273983	Уровень АПФ	$\beta = -0,37, p = 9 \times 10^{-38}$ [19]
		rs115478735(A) 9:133274295	Уровень АПФ	$\beta = 0,43, p = 1 \times 10^{-146}$ [16]
	<i>ABO, Y_RNA</i>	rs495828 (A) 9:133279294	Активность АПФ	$\beta = 4,9, p = 3 \times 10^{-8}$ [3]
11q24.2	<i>ST3GAL4, KIRREL3</i>	rs11603123 (A) 11:126435600	Уровень АПФ	$\beta = 0,33, p = 2 \times 10^{-16}$ [16]
17q23.3	<i>TANC2</i>	rs116112765 (T) 17:63422371	Уровень АПФ	$\beta = -1,09, p = 1 \times 10^{-57}$ [19]
	CYB561, PPIAP55	rs4968782 (G) 17:63471115	Уровень АПФ в СМЖ	$\beta > 0, p = 4 \times 10^{-12}$ [15]
			Уровень АПФ в плазме	$\beta > 0, p = 8 \times 10^{-16}$ [15]
	<i>ACE</i>	rs3730025(A) 17:63480412	Уровень АПФ	$\beta = 1,42, p = 2 \times 10^{-131}$ [16]
		rs4308 (G) 17:63482264	Уровень АПФ	$\beta > 0, p = 4 \times 10^{-8}$ [17]
		rs4343 (G) 17:63488670	Активность АПФ	$\beta = 16,2, p = 3 \times 10^{-25}$ [3]
		rs4353 (A) 17:63493061	Уровень АПФ	$\beta = 0,697, p = 2 \times 10^{-746}$ [16]
				$\beta = -0,226, p = 6 \times 10^{-26}$ [13]
		rs4362 (C) 17:63496400	Уровень АПФ	$\beta = -0,64, p = 2 \times 10^{-26}$ [18]
		rs4363 (G) 17:63497131	Уровень АПФ	$\beta = 0,59, p = 2 \times 10^{-257}$ [19]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; SNP — однонуклеотидный полиморфизм; СМЖ — спинно-мозговая жидкость.

В-третьих, три из проведенных 7 GWAS-исследований были выполнены в европейской популяции, и в результате выявлено 9 GWAS-значимых локусов. Важно, что только один rs4353-А реплицирован в двух разных исследованиях у европейцев на полногеномном уровне. В восточноазиатской популяции в одном исследовании выявлено два полиморфизма, влияющих на активность АПФ (rs495828 в гене *ABO / Y_RNA* и rs4343 в гене *ACE*).

В единственном исследовании в афроамериканской популяции только один полиморфизм rs4362 в гене *ACE* значимо связан с уровнем АПФ. Два SNP, rs4968782 и rs4308, показали значимые ассоциации в популяциях неизвестного этнического состава. Таким образом, можно отметить определенные этноспецифические особенности ассоциаций. Так, SNP rs4362 был значим только в афроамериканской популяции; два SNP, rs495828 и rs4343, проявили

эффекты только в восточноазиатской популяции; а SNP rs7626301, rs8176746 rs507666 rs115478735, rs11603123, rs116112765, rs3730025, rs4353, rs4363 явились GWAS-значимыми только в европейской популяции. Следует указать, что количество GWAS-исследований не так многочисленно, поэтому окончательные выводы об этноспецифических особенностях еще рано делать, и нужны дальнейшие исследования в этом направлении.

В-четвертых, генетическими маркерами высокого уровня/активности АПФ в организме являются следующие аллельные варианты: С rs7626301 *HRG-AS1* / *HRG*, Т rs8176746 *ABO*, G rs507666 *ABO*, А rs115478735 *ABO*, А rs11603123 *ST3GAL4* / *KIRREL3*, С rs116112765 *TANC2*, А rs3730025 *ACE*, G rs4308 *ACE*, G rs4363 *ACE* (европейская популяция); Т rs4362 *ACE* (афроамериканская); А rs495828 *ABO/Y_RNA*, G rs4343 *ACE* (восточноазиатская), G rs4968782 *CYB561* / *PPIAP55* (популяция не указана). По полиморфизму rs4353 *ACE* в европейской популяции имеются противоречивые данные, поскольку в исследовании Pietzner M. et al. (2021) [16] аллель А являлся маркером высокого уровня АПФ, а в работе Caron B. et al. (2022) [13] этот же аллель был ассоциирован с низким уровнем АПФ. Данные аллельные варианты после проведенных репликационных исследований могут быть рекомендованы для использования в практической медицине в качестве маркеров высокого уровня/активности АПФ в организме и, соответственно, маркеров высокого риска развития сердечно-сосудистых и других заболеваний, в патогенез которых вовлечен АПФ.

Плейотропные эффекты полиморфных локусов, GWAS-значимых для АПФ

Согласно имеющимся GWAS-данным, среди 14 анализируемых локусов, связанных с уровнем/активностью АПФ, 11 SNP (78,6 %) имеют выраженные плейотропные эффекты (табл. 3) — они ассоциированы с рядом других признаков, патогенетически значимых для сердечно-сосудистых и других заболеваний.

SNP региона 9q34.2 проявляют наиболее выраженные плейотропные эффекты. Так, полиморфизм rs507666 *ABO* в 29 GWAS-исследованиях показал более 100 различных значимых ассоциаций с уровнем липидов (уровни апополипротеин А1 (апоА1), апоВ, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), общий холестерин (ОХ) [20–23]), молекул межклеточных соединений (молекула межклеточной адгезии (ICAM) 1, 2, 4, 5 [19], кадгерин-5, рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 и 3 [16], молекула адгезии эн-

дотелиальных клеток (VEGF-R), Р и Е-селектин [49]), маркерами воспаления (С-реактивный белок (СРБ) [20], рецептор интерлейкина-1, (IL-1R) [19], IL-1,3R [16], комплекс Toll-подобный рецептор 4/лимфоцитарный антиген 96 (TLR4/MD-2), [24]), показателями, характеризующими функциональную активность печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), билирубин) [20] и почек (креатинин, мочевины, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)), параметрами системы коагуляции (тромбоцитарный гликопротеин 4 уровня (Gp4) [24]), уровнем артериального давления (пульсового и диастолического артериального давления (ДАД)) [23]. Также выявлена связь этого SNP с рядом болезней: ССЗ (хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), инфаркт миокарда (ИМ), чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аортокоронарное шунтирование (АКШ) [25]).

В 18 GWAS-исследованиях для SNP rs495828 *ABO/Y_PHK* (9q34.2) продемонстрировано 44 плейотропных эффекта по отношению к показателям, характеризующим обмен липидов (апоА1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ [26]), функциональную активность почек (мочевая кислота, креатинин, альбумин) и печени (АЛТ, ГГТ), повреждение миокарда (креатинкиназа) [27], а также таких заболеваний, как ИБС [25], плейотропия COVID-19, ИБС и ГБ [28], венозная тромбоземболия (ТЭ) [29].

Полиморфный локус rs8176746 *ABO* в 9 GWAS-исследованиях показал 20 различных ассоциаций с показателями белкового (альбумина, общий белок), углеводного (HbA1C), липидного (апоВ, ЛПНП, ОХ) обмена, печеночными ферментами (АЛТ, АСТ, ЩФ) [20], количеством тромбоцитов [30], уровнем кадгерина-5 (отвечает за межклеточные соединения) [31].

Различные плейотропные эффекты, хотя и менее выраженные, чем для вышеперечисленных локусов области генома 9q34.2, зарегистрированы также и для полиморфизмов, расположенных в регионах 17q23.3 (rs4968782, rs3730025, rs4308, rs4343, rs4362, rs4363) и 11q24.2 (rs11603123).

Следует отметить, что для 3 полиморфизмов, GWAS-значимых для АПФ, — rs7626301 *HRG-AS1* / *HRG* (3q27.3); rs116112765 *TANC2* (17q23.3); rs4353 *ACE* (17q23.3), мы не установили никаких плейотропных эффектов при полногеномном уровне значимости.

Таким образом, GWAS-значимые для АПФ локусы в подавляющем большинстве (11/14—78,57%) проявляют выраженные плейотропные эффекты по отношению к уровню липидов, молекулам межкле-

Таблица 3

**ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ, GWAS-ЗНАЧИМЫХ ДЛЯ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

Локус	Ген	SNP	Количество исследований GWAS (ассоциаций), PubMed/PMC	Признак
9q34.2	ABO	rs8176746	9(20), 33/144	Уровень АПФ, Gr4 [16], apoB, ЛПНП, ОХ, АЛТ, АСТ, ЩФ, альбумин, общий белок, HbA1C [20], кадгерин-5 [31], количество тромбоцитов [30]
		rs507666	29(119), 6/55	Уровни АПФ, ICAM 1,2,4,5, IL-1, 6R [19] Уровни: apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ [20–23,], креатинина, мочевины, рСКФ, глюкоза, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, СРБ [20], ДАД, пульсовое давление [23] Уровни кадгерина-5, VEGF 2,3-R, ICAM, IL-1R [16], селектин Р, Е; TLR4/MD-2, Gr4[24] ИБС, ИМ, ЧТКА, АКШ [25]
		rs115478735	8(156), 0/5	Уровень АПФ, галектин 8 [16], apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ, ТГ, ПНЖК омега-6 [32]
	ABO, Y_PHK	rs495828	18(44), 21/80	Активность АПФ [3] АпоА1, B, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ [26], мочевиная кислота, креатинин, альбумин, креатинкиназа, АЛТ, ГГТ [27] Плейотропия COVID-19 и ИБС; COVID-19 и ГБ [28], ИБС [25], венозная ТЭ [29]
11q24.2	ST3GAL4 KIRRE3	rs11603123	2(4), 0/2	Уровень АПФ, рецептор глиального нейротрофического фактора (GDNF-R), селектин Е [16], ST [33]
	CYB561, PPIAP55	rs4968782	3(9), 0/2	Уровень АПФ в СМЖ и плазме, ММР, И-6 цитокин-CCL 2,4; болезнь Альцгеймера [15], ДАД, САД, использование блокаторов кальциевых каналов [34, 35]
7q23.3	ACE	rs3730025	2(2), 0/6	Уровень АПФ [16] Болезнь Альцгеймера [36]
		rs4308	2(3), 0/8	Уровень АПФ, САД, ДАД, болезнь Альцгеймера, [17]
		rs4343	6(8), 66/199	Активность АПФ [3], уровень аспартилфенилаланина [37]

Локус	Ген	SNP	Количество исследований GWAS (ассоциаций), PubMed/PMC	Признак
7q23.3	ACE	rs4362	2(2), 7/29	Уровень АПФ [18], фенилаланилсерина [37]
		rs4363	2(9), 7/23	Уровень АПФ [19], фенилаланилсерина, аспартилфенилаланина, треонилфенилаланина [38]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; Gr4 — тромбоцитарный гликопротеин 4-го уровня; apoB — аполипопротеин В; apoA1 — аполипопротеин А1; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; HbA1C — гликированный гемоглобин; ICAM — молекула межклеточной адгезии; IL-1,6R — рецепторы интерлейкинов-1 и 6; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; ДАД — диастолическое артериальное давление; VEGF 2,3-R — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 и 3; TLR4/MD-2 — Toll-подобный рецептор 4 лимфоцитарного антигена 96; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; ТГ — триглицериды; ГТТ — гамма-глутамилтрансфераза; COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года; ГБ — гипертоническая болезнь; ТЭ — тромбоэмболия; GDNF-R — рецептор глиального нейротрофического фактора; ST2 — белок ST2 (растворимый интерлейкин-1; подобный рецептору 1) СМЖ — спинномозговая жидкость; MMP — матриксная металлопротеиназа; цитокин-CCL — цитокин (Monocyte Chemoattractant Protein 1) моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; САД — систолическое артериальное давление.

точных соединений, воспалительным белкам, связаны с функциональной активностью печени/почек, уровнем артериального давления, а также выявлена их связь с рядом болезней ССЗ, COVID-19, болезнью Альцгеймера, венозной ТЭ. Наиболее выраженные плеiotропные эффекты по GWAS-данным проявляют полиморфизмы региона 9q34.2 (rs507666, rs495828, rs8176746 гена *ABO*) (рис. 1). Можно предположить, что выраженные плеiotропные эффекты GWAS-значимых для АПФ локусов могут лежать в основе существенной патогенетической роли генетических детерминант АПФ в развитии заболеваний человека и важных для них признаков.

Фенотипические эффекты полиморфизмов, находящихся в неравновесии по сцеплению с GWAS-значимыми для АПФ локусами (GWAS-данные)

На следующем этапе исследования нами проведен анализ связи полиморфных локусов, сильно сцепленных (при $r^2 \geq 0,80$, параметры сцепления оценивались с использованием базы данных *HarjoReg v.4.2*) с АПФ-ассоциированными SNP, с различными признаками/заболеваниями при полногеномном уровне значимости. Установлено, что со всеми 14 GWAS-значимыми для АПФ локусами находятся в неравновесии по сцеплению по-

лиморфизмы, которые ассоциированы с различными многочисленными признаками, связанными с липидным и углеводным обменом, иммунным статусом, сосудистыми реакциями, функциональным состоянием печени и почек, молекулами межклеточных взаимодействий, свертывающей/противосвертывающей системой и другими, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ИМ, ХСН, АГ) и патологией метаболизма (СД2) (табл. 4).

Для 14 локусов, связанных с уровнем / активностью АПФ, обнаружено 60 сильно сцепленных SNP, для которых были зарегистрированы вышеперечисленные GWAS-значимые фенотипические эффекты. Наибольшее число локусов, находящихся в неравновесии по сцеплению и имеющих фенотипическое значение, обнаружено для АПФ-значимых полиморфизмов, локализованных в регионах 9q34.2 (17 SNP для 4 АПФ-значимых локусов, в том числе rs817674617 [5 SNP], rs507666 [5 SNP] rs495828 [4 SNP] и rs115478735 [3 SNP]) и 17q23.3 (38 SNP для 4 АПФ-значимых локусов, в том числе rs4968782 [4 SNP], rs4308 [4 SNP], а также 4 АПФ-значимых локуса находятся в неравновесии по сцеплению между собой [rs4343, rs4353, rs4362, rs4363] и сильно сцеплены еще с 4 SNP, связанными с развитием СД 2 и другими признаками.

Позиция	SNP	Ассоциированные признаки
3q27.3		
18667609	rs7626301	Уровень АПФ
9q34.2		
13325593	rs81767466	Уровень АПФ, Gr4, apoB, ЛПНП, ОХ, АЛТ, АСТ, ЩФ, сывороточный альбумин, общий белок, HbA1C, кадгерина-5, количество тромбоцитов
13327398	rs507666	Уровни АПФ, ICAM1,2,4,5, IL-1,6R, apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ, креатинин, мочевины, рСКФ, глюкоза, билирубин, АЛТ, АСТ, ЩФ, СРБ, кадгерин-5, VEGF 2,3-R, IL-1RA, ДАД, пульсовое АД, ИБС, ИМ, ЧТКА, АКШ, ИБС
13327429	rs1154787355	Уровень АПФ, галектин 8, apoA1, B, ЛПОНП, ЛПВП, ЛПНП, ОХ, ТГ, ПНЖК омега-6
13327929	rs495828	Активность АПФ
11q24.2		
12643560	rs11603123	Уровень АПФ, GDNF-R, селектин E, ST
17q23.3		
63422371	rs116112765	Уровень АПФ
63471115	rs4968782	Уровень АПФ в СМЖ и плазме, MMP, IL-6 цитокин-CCL 2,4; болезнь Альцгеймера, ДАД, САД, использование блокаторов кальциевых каналов
63480412	rs3730025	Уровень АПФ, болезнь Альцгеймера
63482264	rs4308	Уровень АПФ, болезнь Альцгеймера, САД, ДАД
63488670	rs4343	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина
63493061	rs4353	Уровень АПФ
63496400	rs4362	Уровень АПФ, уровень фенилаланилсерина
63497131	rs4363	Уровень АПФ, фенилаланилсерина, треонилфенилаланина

Рисунок 1. Схема хромосомной локализации SNP, ассоциированных с уровнем ангиотензинпревращающего фермента по GWAS-данным, и их плеiotропные эффекты

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; Gr4 — тромбоцитарный гликопротеин 4-го уровня; apoB — аполипопротеин В; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; HbA1C — гликированный гемоглобин; ICAM — молекула межклеточной адгезии; IL-1R — рецептор интерлейкина-1; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; СРБ — С-реактивный белок; VEGF 2,3-R — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 и 3; ДАД — диастолическое артериальное давление; пульсовое АД — пульсовое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧТКА — чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика; АКШ — аортокоронарное шунтирование; ТГ — триглицериды; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; GDNF-R — рецептор глиального нейтрофического фактора; ST2 — белок ST2 (растворимый интерлейкин-1, подобный рецептору 1); СМЖ — спинномозговая жидкость; MMP — матриксная металлопротеиназа; цитокин-CCL — цитокин (Monocyte Chemoattractant Protein); моноцитарный хемоаттрактантный белок.

Обращают на себя внимание полиморфизмы, находящиеся в регионе 9q34.2 в сильном сцеплении с АПФ-значимыми локусами, которые проявляют наиболее выраженные плеiotропные эффекты по отношению к большому числу признаков и заболеваний. Так, с АПФ-значимым SNP rs507666 сцеплено 5 локусов, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями липидного (apoA1, B, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ — rs2519093 [22, 32,

39,40], rs495828 [3, 26–29], rs651007 [23, 33, 41, 42]) и углеводного (глюкоза, рецептор инсулина — rs2519093 [24], rs651007 [41]) обмена, печеночными ферментами (АЛТ, ЩФ — rs2519093 [43, 44]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM 1, 2, 4, 5, E, Р-селектин, кадгерин-5, фактора стволовых клеток (SCF), рецептор 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) 2, 3, галектина-4 — rs651007 [23, 33, 41, 42], rs532436 [16, 19, 22, 24], rs2519093 [13,

**ПОЛИМОРФИЗМЫ, НАХОДЯЩИЕСЯ В НЕРАВНОВЕСИИ ПО СЦЕПЛЕНИЮ
С GWAS-ЗНАЧИМЫМИ ДЛЯ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЛОКУСАМИ ($R^2 \geq 0,80$)
И ИХ ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ (GWAS-ДАННЫЕ)**

Локус	SNP	SNP (параметры сцепления)	Признак
3q27.3	rs7626301	rs60693099 ($r^2 = 0,95$, $D' = 1,00$)	Уровни протокадгерина-10 [31]
		rs1042464 ($r^2 = 0,95$, $D' = 1,00$)	Уровни аносмина-1, протокадгерина-10, тромбофилия [16, 18, 31]
9q34.2	rs8176746	rs8176759 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ICAM, тромбоциты, ФВ [24]
		rs7470777 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Фактор VIII, ФВ [45]
		rs10901252 ($r^2 = 0,89$, $D' = 1,00$)	ФВ, ИБС, венозная ТЭ [45]
		rs149037075 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	IL3R, ADGRF5 [31]
		rs8176741 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ICAM, антиген CD109, MMP 23, IL3R, TLR1, ADGRF5, ФВ, регуляторы ангиогенеза: семафорин-3G, 4C, 6A, 6B. [16, 19, 24]
	rs507666	rs2519093 ($r^2 = 0,96$, $D' = 0,98$)	Альфа-амилаза, АЛТ, ЩФ, азот мочевины, апоA1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, ICAM 1, 4, Е, Р-селектин, рецептор инсулина, IL-3R, количество: нейтрофилов, лейкоцитов; ИБС, ИМ, венозная ТЭ [13, 19, 22, 24, 31–33, 40, 43]
		rs532436 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	VEGFR-3, КЭИ, ИМ, антиген CD109, рецептор инсулина, IL6R, ICAM 5, ЛПВП, ДАД, галектин-4, ИМ, [16, 19, 22, 24]
		rs600038 ($r^2 = 0,84$, $D' = 1,00$)	ХСН, ЖКБ [34]
		rs651007 ($r^2 = 0,83$, $D' = 0,99$)	ЛПНП, ОХ, ТГ, глюкоза, рецептор инсулина, ЩФ, кадгерина-5, Е, Р-селектин, ICAM 1,2; SCF, VEGFR-2,3, ИБС [23, 33, 41, 42]
		rs495828 ($r^2 = 0,83$, $D' = 0,99$)	Активность АПФ, апоA1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, кадгерин-5, ИБС, плейотропия COVID-19 и ИБС, COVID-19 и ГВ, венозная ТЭ [3, 25-29]
	rs115478735	rs532436 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	VEGFR-3, галектин-4, рецептор инсулина, антиген CD109, IL6R, ICAM 5, ЛПВП, ДАД, КЭИ, ИМ, [16, 19, 22, 24]
		rs635634 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	АпоA1, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, азот мочевины, СРБ, ГГТ лейкоциты, кадгерин-1, ICAM 2,5, селектин Р, TGF, VEGFR-2, IGF-1R, IL-6R, СД2, КЭИ, бронхиальная астма, [13, 16, 22, 31-34, 40, 46]
		rs2519093 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Альфа-амилаза, АЛТ, ЩФ, азот мочевины, апоA1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, рецептор инсулина, IL-3R, Е, Р-селектин, ICAM1,4, количество нейтрофилов и лейкоцитов, венозная ТЭ ИБС, ИМ [13, 19, 22, 24, 31-33, 40, 43]
	rs495828	rs600038 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ЖКБ, ХСН [34]
		rs649129 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ОХ, ЛПНП, билирубин, глюкоза, HbA1C, ICAM, плейотропия ИБС и уровней фактора VII, XI, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1, тканевого активатора плазминогена [23, 34, 42, 45, 47, 48]

Локус	SNP	SNP (параметры сцепления)	Признак
9q34.2	rs495828	rs579459 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	АпоА1, В, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ, Е-селектин, ICAM, SCF, HbA1C, ЩФ, ИБС, КЭИ, госпитализация в связи с COVID-19 [12, 23,33, 47, 49, 50]
		rs651007 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ЛПНП, ОХ, ТГ, глюкоза, рецептор инсулина, ЩФ, кадгерин-5, Е,Р-селектин, ICAM 1,2, SCF, VEGFR-2,ИИБС [23, 33, 41, 42]
11q24.2	rs11603123	rs34434834 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ИБС, ФВ [45]
		rs35166255 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Уровень рецептора интерлейкина-1, подобного белку 1(IL1RL1) [19]
		rs35458154 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Е-селектин, фактор VIII, КЭИ [33, 45]
17q23.3	rs116112765	rs28369023 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Рост тела [51]
	rs4968782	rs8077276 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ГГТ [34]
		rs4459609 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ДАД [52]
		rs4277405 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	ССЗ, ДАД, лекарства, действующие на РААС, бета-блокаторы [34, 53]
		rs4295 ($r^2 = 0,93$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ИМТ [23, 54]
	rs3730025	rs138190086 ($r^2 = 0,80$, $D' = 1,00$)	Болезнь Альцгеймера [55]
	rs4308	rs4295 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ИМТ [23, 54]
		rs4459609 ($r^2 = 0,93$, $D' = 1,00$)	ДАД [52]
		rs8077276 ($r^2 = 0,93$, $D' = 1,00$)	ДАД, САД, ГГТ [34]
		rs4277405 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	САД, ДАД, лекарства, действующие на РААС, бета-блокаторы [34, 53]
	rs4343	rs4316 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4351 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4353 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [13, 16]
		rs4362 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [18]
		rs4363 ($r^2 = 0,93$, $D' = 0,98$)	Уровень АПФ [19]
	rs4353	rs4316 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4343 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина [3, 37]
		rs4351 ($r^2 = 1,00$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4362 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [18]
		rs4363 ($r^2 = 0,98$, $D' = 0,98$)	Уровень АПФ [19]

Локус	SNP	SNP (параметры сцепления)	Признак
	rs4362	rs4316 ($r^2 = 0,92$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4343 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина [3, 37]
		rs4351 ($r^2 = 0,92$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4353 ($r^2 = 0,94$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [13, 16]
		rs4363 ($r^2 = 0,96$, $D' = 0,98$)	Уровень АПФ [19]
	rs4363	rs4316 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровень фенилаланилсерина [56]
		rs4325 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	СД 2 [30]
		rs4335 ($r^2 = 0,93$, $D' = 0,98$)	СД 2 [30]
		rs4343 ($r^2 = 0,93$, $D' = 0,98$)	Активность АПФ, уровень аспартилфенилаланина [3, 37]
		rs4351 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Уровни аспартилфенилаланина, лейцилаланина, альфа-глутамилтирозина [37]
		rs4353 ($r^2 = 0,98$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [13, 16]
		rs4362 ($r^2 = 0,96$, $D' = 1,00$)	Уровень АПФ [18]

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ICAM — молекула межклеточной адгезии; ФВ — фактор Виллебранда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ТЭ — тромбоэмболия; IL3R — рецептор интерлейкина-3; ADGRF5 — рецептор F5, связанный с белком адгезии G; MMP 23 — матриксная металлопротеиназа 23; TLR1 — Toll-подобный рецептор 1; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза; апоА1 — аполипопротеин А1; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ОХ — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ИМ — инфаркт миокарда; VEGFR-3 — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; SCF — белковое соединение (Skp1, Cul1, F-box); COVID-19 — коронавирусная болезнь 2019 года; СРБ — С-реактивный белок; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; TGF — тканевой фактор роста; IGF-1R — рецептор инсулиноподобного фактора роста 1; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; HbA1C — гликированный гемоглобин; IL1RL1 — уровень рецептора интерлейкина-1; подобного белку 1; САД — систолическое артериальное давление; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ИМТ — индекс массы тела.

19, 31]), показателями иммунного статуса (антиген CD109, IL6R IL-3R, количество нейтрофилов, лейкоцитов — rs2519093 [13, 34, 40], rs532436 [16, 19]), различными заболеваниями (ИБС, плеiotропия COVID-19 и ИБС, COVID-19 и ГБ, венозная ТЭ — rs495828 [3, 25–29], ИБС, ИМ, венозная ТЭ — rs2519093 [34, 40] ХСН, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — rs600038 [34]).

АПФ-значимый SNP rs8176746 сцеплен с 5 локусами, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями свертывающей/противосвертывающей системы (тромбоцитами, уровнем фактора фон Виллебранда (ФВ), фактором VIII, венозной ТЭ — rs8176759 [24], rs7470777 [45], rs10901252 [45]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM — rs8176759 [24], матриксная металлопро-

теиназа (MMP) 23, рецептор F5, связанный с адгезионным белком G (ADGRF5) — rs149037075 [31], rs8176741 [16, 19, 24]), параметрами иммунной системы (антиген CD109, IL3R, толл-подобный рецептор 1 CD281 (TLR1) — rs8176741 [16, 19], rs149037075 [31]), регуляторами ангиогенеза (семафорин-3G, 4C, 6 A, 6B — rs8176741 [16, 19]).

С АПФ-значимым SNP rs115478735 сцеплено 3 локуса, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями липидного (апоА1, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ — rs635634 [16, 19, 22, 24], rs2519093 [19, 22, 32, 34 39] и углеводного (рецептор инсулина, рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) — rs2519093 [24], rs532436 [24]) профиля организма, функцией печени (АЛТ, ЩФ, ГГТ — rs635634 [46], rs2519093 [13, 19, 31]) и почек (азот

мочевины — rs2519093 [34]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM 1,2,4,5, кадгерин-1, VEGFR-2,3, галектин-4, селектин Е, Р, тканевой фактор роста (TGF) — rs532436 [16, 19, 24], rs635634 [33, 31], rs2519093 [19, 31, 40]), параметрами иммунной системы (антиген CD109, IL3,6R, СРБ, количество нейтрофилов и лейкоцитов — rs532436 [16, 19], rs635634 [31, 46] rs2519093[13, 19, 34, 43]), различными заболеваниями (кардиоэмболический инсульт (КЭИ), ИМ, ГБ, СД2, венозная ТЭ, бронхиальная астма — rs532436, rs635634, rs2519093 [16, 19, 22, 33, 34, 40]).

АПФ-значимый SNP rs495828 сцеплен с 4 локусами, которые ассоциированы на GWAS-уровне с показателями свертывающей/противосвертывающей системы (уровни фактора VII, XI, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена 1, тканевого активатора плазминогена — rs649129 [45]), показателями липидного (апоА1, ЛПОНП, ЛПНП, ОХ, ТГ — rs649129 [23, 34, 47], rs579459 [23, 47] rs651007 [23, 42] и углеводного (глюкоза, HbA1C, рецептор инсулина — rs649129 [48], rs579459 [49] rs651007[42]) обмена, функцией печени (билирубин, АЛТ, ЩФ — rs649129 [34]), молекулами межклеточных взаимодействий (ICAM 1, 2, VEGFR-2, 3, селектин Е, кадгерин-5 VGF — rs651007 [33, 41], rs579459 [33]), параметрами иммунной системы (антиген CD109, TLR4 — rs651007 [41]), различными заболеваниями (ЖКБ, ХСН — rs600038 [34], ИБС, КЭИ, COVID-19 — rs649129 [34, 45], rs579459 [12, 50])

Резюмируя данные этого раздела работы, можно отметить, что со всеми 14 GWAS-значимыми для АПФ локусами находятся в неравновесии по сцеплению 60 полиморфизмов, которые ассоциированы по данным полногеномных исследований с различными показателями липидного и углеводного обмена, иммунного статуса организма, состояния печени, почек, свертывающей/противосвертывающей систем, молекулами межклеточных взаимодействий, развитием различных заболеваний (ССЗ, метаболических и других). Наибольшее число сильно сцепленных локусов, находящихся в неравновесии по сцеплению и имеющих большое фенотипическое значение, зарегистрировано для АПФ-значимых полиморфизмов, локализованных в регионах 17q23.3 (rs4968782, rs4308, rs4343, rs4353, rs4362, rs4363—38 SNP) и 9q34.2 гена *ABO* (rs8176746, rs507666, rs115478735, rs495828—17 SNP).

Заключение

В результате проведенной работы выявлено, что в 7 GWAS-исследованиях установлено 14 полиморфизмов, ассоциированных с уровнем/активно-

стью АПФ, среди которых наибольшее количество SNP находятся в двух регионах генома — 17q23.3 (8 SNP) и 9q34.2 (4 SNP). Подавляющее большинство GWAS-значимых для уровня/активности АПФ полиморфных локусов (79%) проявляют выраженные плейотропные эффекты и вместе с 60 сильно сцепленными локусами ассоциированы на полногеномном уровне значимости с различными показателями, связанными с липидным и углеводным обменом, иммунным статусом организма, артериальным давлением, функциональным состоянием печени и почек, свертывающей/противосвертывающей системой, молекулами межклеточных взаимодействий, развитием различных заболеваний (ССЗ, метаболических и других). Наиболее выраженные плейотропные эффекты характерны для АПФ-значимых полиморфизмов, расположенных в регионе 9q34.2 (rs507666, rs495828, rs8176746 гена *ABO*), а наибольшее число сильно сцепленных локусов, имеющих большое фенотипическое значение, выявлено для полиморфных вариантов, находящихся в регионах 17q23.3 (38 SNP) и 9q34.2 (17 SNP).

Полученные в настоящей работе данные позволяют, с одной стороны, рекомендовать для включения в генетико-эпидемиологические исследования, направленные на изучение патогенеза заболеваний сердечно-сосудистой системы, метаболизма, иммунной патологии, COVID-19 и других GWAS-значимых для уровня / активности АПФ полиморфизмов, обладающих выраженными плейотропными фенотипическими эффектами, с другой стороны, раскрывают широкие перспективы для будущего практического использования данных полиморфных локусов (после проведения репликационных исследований) в качестве биологических маркеров высокого уровня / активности АПФ и, соответственно, высокого риска развития и неблагоприятного течения заболеваний ССС, метаболизма, COVID-19 и другой патологии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Martínez-Rodríguez N, Posadas-Romero C, Villarreal-Molina T, Vallejo M, Del-Valle-Mondragón L, Ramírez-Bello J et al. Single nucleotide polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene are associated with essential hypertension and increased ACE enzyme levels in Mexican individuals. PLoS ONE. 2013;8(5):e65700. doi:10.1371/journal.pone.0065700
2. Ned RM, Yesupriya A, Imperatore G, Smelser DT, Moonesinghe R, Chang M. H. et al. The ACE I/D polymorphism in US adults: limited evidence of association with hypertension-related

traits and sex-specific effects by race/ethnicity. *Am J Hypertens*. 2012;25(2):209–215. doi:10.1038/ajh.2011.182

3. Chung CM, Wang RY, Chen JW, Fann CS, Leu HB, Ho HY et al. A genome-wide association study identifies new loci for ACE activity: potential implications for response to ACE inhibitor. *Pharmacogenomics J*. 2010;10(6):537–544. doi:10.1038/tpj.2009.70

4. Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddypalli AR, Velagapudi R. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states. *Cureus*. 2023;15(6):e40725. doi:10.7759/cureus.40725

5. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):14. doi:10.3390/jcdd6020014

6. Ayari H, Legedz L, Cerutti C, Lantelme P, Feugier P, Gustin MP et al. Mutual amplification of corticosteroids and angiotensin systems in human vascular smooth muscle cells and carotid atheroma. *J Mol Med (Berl)*. 2014;92(11):1201–8. doi:10.1007/s00109-014-1193-7

7. Иванова Т. А. Полиморфные локусы генов AC026703.1 и HFE ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):22–38. doi:10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2 [Ivanova TA. Polymorphic loci of AC026703.1 and HFE genes are associated with severe hypertension. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy* = Research Results in Biomedicine. 2023;9(1):22–38. doi:10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2. In Russian].

8. Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin–angiotensin–aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics* 2009;10:463–476. doi:10.2217/14622416.10.3.463

9. Sultan RH, Elesawy BH, Ali TM, Abdallah M, Assal HH, Ahmed AE et al. Correlations between kidney and heart function bioindicators and the expressions of toll-like, ACE2, and NRP-1 receptors in COVID-19. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7):1106. doi:10.3390/vaccines10071106

10. Иванова Т. А. Пол-специфические особенности меж-локусных взаимодействий, определяющих подверженность гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):53–68. doi:10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3 [Ivanova TA. Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension. *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy* = Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):53–68. doi:10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3. In Russian].

11. Giani JF, Veiras LC, Shen JZY, Bernstein EA, Cao D, Okwan-Duodu D et al. Novel roles of the renal angiotensin-converting enzyme. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;529:111257. doi:10.1016/j.mce.2021.111257

12. Zhang G, Cui X, Zhang L, Liu G, Zhu X, Shangguan J et al. Uncovering the genetic links of SARS-CoV-2 infections on heart failure co-morbidity by a systems biology approach. *ESC Heart Fail*. 2022 Oct;9(5):2937–2954. doi:10.1002/ehf2.14003

13. Caron B, Patin E, Rotival M, Charbit B, Albert ML, Quintana-Murci L et al. Milieu Intérieur Consortium. Integrative genetic and immune cell analysis of plasma proteins in healthy donors identifies novel associations involving primary immune deficiency genes. *Genome Med*. 2022;14(1):28. doi:10.1186/s13073-022-01032-y

14. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86:1343–1346.

15. Kauwe JS, Bailey MH, Ridge PG, Perry R, Wadsworth ME, Hoyt KL et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative;

Fagan AM, Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Genome-wide association study of CSF levels of 59 Alzheimer's disease candidate proteins: significant associations with proteins involved in amyloid processing and inflammation. *PLoS Genet*. 2014;10(10):e1004758. doi:10.1371/journal.pgen.1004758

16. Pietzner M, Wheeler E, Carrasco-Zanini J, Cortes A, Koprulu M, Wörheide MA et al. Langenberg C. Mapping the proteogenomic convergence of human diseases. *Science*. 2021;374(6569):eabj1541. doi:10.1126/science.abj1541

17. Bone WP, Siewert KM, Jha A, Klarin D, Damrauer SM. Multi-trait association studies discover pleiotropic loci between Alzheimer's disease and cardiometabolic traits. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):34. doi:10.1186/s13195-021-00773-z.

18. Surapaneni A, Schlosser P, Zhou L, Liu C, Chatterjee N, Arking DE et al. Identification of 969 protein quantitative trait loci in an African American population with kidney disease attributed to hypertension. *Kidney Int*. 2022;102(5):1167–1177. doi:10.1016/j.kint.2022.07.005

19. Gudjonsson A, Gudmundsdottir V, Axelsson GT, Gudmundsson EF, Jonsson BG, Launer LJ et al. A genome-wide association study of serum proteins reveals shared loci with common diseases. *Nat Commun*. 2022;13(1):480. doi:10.1038/s41467-021-27850-z

20. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, Mars N, Benner C, Aguirre M et al. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet*. 2021;53(2):185–194. doi:10.1038/s41588-020-00757-z

21. Zhou L, He M, Mo Z, Wu C, Yang H, Yu D et al. A genome wide association study identifies common variants associated with lipid levels in the Chinese population. *PLoS One*. 2013;8(12):e82420. doi:10.1371/journal.pone.0082420

22. Richardson TG, Leyden GM, Wang Q, Bell JA, Elsworth B, Davey Smith G et al. Characterising metabolomic signatures of lipid-modifying therapies through drug target mendelian randomisation. *PLoS Biol*. 2022;20(2):e3001547. doi:10.1371/journal.pbio.3001547

23. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, Ranatunga D, Schaefer C, Kwok PY et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet*. 2017;49(1):54–64. doi:10.1038/ng.3715

24. Katz DH, Tahir UA, Bick AG, Pampana A, Ngo D, Benson MD et al. National Heart, Lung, and Blood Institute TOPMed (Trans-Omics for Precision Medicine) Consortium†. Whole genome sequence analysis of the plasma proteome in black adults provides novel insights into cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;145(5):357–370. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055117

25. van der Harst P, Verweij N. Identification of 64 novel genetic loci provides an expanded view on the genetic architecture of coronary artery disease. *Circ Res*. 2018;122(3):433–443. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.312086

26. de Vries PS, Brown MR, Bentley AR, Sung YJ, Winkler TW, Ntalla I et al. Multiancestry genome-wide association study of lipid levels incorporating gene–alcohol interactions. *Am J Epidemiol*. 2019;188(6):1033–1054. doi:10.1093/aje/kwz005

27. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet*. 2010;42(3):210–5. doi:10.1038/ng.531

28. Guo H, Li T, Wen H. Identifying shared genetic loci between coronavirus disease 2019 and cardiovascular diseases based on cross-trait meta-analysis. *Front Microbiol*. 2022;13:993933. doi:10.3389/fmicb.2022.993933

29. Heit JA, Armasu SM, Asmann YW, Cunningham JM, Matsumoto ME, Pettersen TM et al. A genome-wide association

- study of venous thromboembolism identifies risk variants in chromosomes 1q24.2 and 9q. *J Thromb Haemost.* 2012;10(8):1521–31. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04810.x
30. Vuckovic D, Bao EL, Akbari P, Lareau CA, Mousas A, Jiang T et al. The polygenic and monogenic basis of blood traits and diseases. *Cell.* 2020;182(5):1214–1231.e11. doi:10.1016/j.cell.2020.08.008
31. Sun BB, Maranville JC, Peters JE, Stacey D, Staley JR, Blackshaw J et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature.* 2018;558(7708):73–79. doi:10.1038/s41586-018-0175-2.
32. Davyson E, Shen X, Gadd DA, Bernabeu E, Hillary RF, McCartney DL et al. Metabolomic investigation of major depressive disorder identifies a potentially causal association with polyunsaturated fatty acids. *Biol Psychiatry.* 2023;94(8):630–639. doi:10.1016/j.biopsych.2023.01.027.
33. Folkersen L, Gustafsson S, Wang Q, Hansen DH, Hedman ÅK, Schork A et al. Genomic and drug target evaluation of 90 cardiovascular proteins in 30,931 individuals. *Nat Metab.* 2020 Oct;2(10):1135–1148. doi:10.1038/s42255-020-00287-2
34. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, Karjalainen J, Kurki M, Koshiha S et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nat Genet.* 2021;53(10):1415–1424. doi:10.1038/s41588-021-00931-x.
35. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, Bentley AR, Brown MR, Kraja AT et al. A large-scale multi-ancestry genome-wide study accounting for smoking behavior identifies multiple significant loci for blood pressure. *Am J Hum Genet.* 2018;102(3):375–400. doi:10.1016/j.ajhg.2018.01.015.
36. Schwartzentruber J, Cooper S, Liu JZ, Barrio-Hernandez I, Bello E, Kumasaka N et al. Genome-wide meta-analysis, fine-mapping and integrative prioritization implicate new Alzheimer's disease risk genes. *Nat Genet.* 2021;53(3):392–402. doi:10.1038/s41588-020-00776-w.
37. Shin SY, Fauman EB, Petersen AK, Krumsiek J, Santos R, Huang J et al. An atlas of genetic influences on human blood metabolites. *Nat Genet.* 2014;46(6):543–550. doi:10.1038/ng.2982
38. Feofanova EV, Brown MR, Alkis T, Manuel AM, Li X, Tahir UA et al. Whole-genome sequencing analysis of human metabolome in multi-ethnic populations. *Nat Commun.* 2023 May 30;14(1):3111. doi:10.1038/s41467-023-38800-2. Erratum in: *Nat Commun.* 2023;14(1):6611.
39. van Rooij FJA, Qayyum R, Smith AV, Zhou Y, Trompet S, Tanaka T et al. Genome-wide trans-ethnic meta-analysis identifies seven genetic loci influencing erythrocyte traits and a role for RBPMS in erythropoiesis. *Am J Hum Genet.* 2017;100(1):51–63. doi:10.1016/j.ajhg.2016.11.016
40. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, Gazal S, Burch K, Freund MK et al. Leveraging polygenic functional enrichment to improve GWAS power. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):65–75. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.008.
41. Suhre K, Arnold M, Bhagwat AM, Cotton RJ, Engelke R, Raffler J et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat Commun.* 2017;8:14357. doi:10.1038/ncomms14357. Erratum in: *Nat Commun.* 2017;8:15345.
42. Kim YJ, Go MJ, Hu C, Hong CB, Kim YK, Lee JY et al. Large-scale genome-wide association studies in East Asians identify new genetic loci influencing metabolic traits. *Nat Genet.* 2011;43(10):990–5. doi:10.1038/ng.939
43. Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, Matoba N, Momozawa Y, Ikeda M et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nat Genet.* 2018;50(3):390–400. doi:10.1038/s41588-018-0047-6
44. Chen MH, Raffield LM, Mousas A, Sakaue S, Huffman JE, Moscati A et al. Trans-ethnic and ancestry-specific blood-cell genetics in 746,667 individuals from 5 global populations. *Cell.* 2020;182(5):1198–1213.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.06.045
45. Temprano-Sagrera G, Sitlani CM, Bone WP, Martin-Bornez M, Voight BF, Morrison AC et al. Multi-phenotype analyses of hemostatic traits with cardiovascular events reveal novel genetic associations. *J Thromb Haemost.* 2022;20(6):1331–1349. doi:10.1111/jth.15698
46. Kamatani Y, Matsuda K, Okada Y, Kubo M, Hosono N, Daigo Y et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population. *Nat Genet.* 2010;42(3):210–5. doi:10.1038/ng.531.
47. Wojcik GL, Graff M, Nishimura KK, Tao R, Haessler J, Gignoux CR et al. Genetic analyses of diverse populations improves discovery for complex traits. *Nature.* 2019;570(7762):514–518. doi:10.1038/s41586-019-1310-4.
48. Chen J, Spracklen CN, Marenne G, Varshney A, Corbin LJ, Luan J et al. Meta-Analysis of Glucose and Insulin-related Traits Consortium (MAGIC). The trans-ancestral genomic architecture of glycemic traits. *Nat Genet.* 2021;53(6):840–860. doi:10.1038/s41588-021-00852-9
49. Wheeler E, Leong A, Liu CT, Hivert MF, Strawbridge RJ, Podmore C et al. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: A transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med.* 2017;14(9): e1002383. doi:10.1371/journal.pmed.1002383
50. Dichgans M, Malik R, König IR, Rosand J, Clarke R, Gretarsdottir S et al. METASTROKE Consortium; CARDIoGRAM Consortium; C4D Consortium; International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic susceptibility to ischemic stroke and coronary artery disease: a genome-wide analysis of common variants. *Stroke.* 2014;45(1):24–36. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002707
51. Yengo L, Vedantam S, Marouli E, Sidorenko J, Bartell E, Sakaue S et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height. *Nature.* 2022;610(7933):704–712. doi:10.1038/s41586-022-05275-y.
52. Wain LV, Vaez A, Jansen R, Joehanes R, van der Most PJ, Erzurumluoglu AM et al. Novel blood pressure locus and gene discovery using genome-wide association study and expression data sets from blood and the kidney. *Hypertension.* 2017;70(3):e4–e19. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438
53. Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, Sung YJ, Winkler TW, Ntalla I et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS One.* 2018;13(6):e0198166. doi:10.1371/journal.pone.0198166
54. Huang J, Huffman JE, Huang Y, Do Valle I, Assimes TL, Raghavan S et al. Genomics and phenomics of body mass index reveals a complex disease network. *Nat Commun.* 2022;13(1):7973. doi:10.1038/s41467-022-35553-2
55. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, Bis JC, Damotte V, Naj AC et al. Alzheimer Disease Genetics Consortium (ADGC); European Alzheimer's Disease Initiative (EADI); Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium (CHARGE); Genetic and Environmental Risk in AD/Defining Genetic, Polygenic and Environmental Risk for Alzheimer's Disease Consortium (GERAD/PERADES). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Aβ, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414–430. doi:10.1038/s41588-019-0358-2
56. Yet I, Menni C, Shin SY, Mangino M, Soranzo N, Adamski J et al. Genetic influences on metabolite levels: a comparison across metabolomic platforms. *PLoS One.* 2016;11(4): e0153672. doi:10.1371/journal.pone.0153672

Информация об авторах

Камышникова Людмила Александровна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-6129-0625. e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru;

Ефремова Ольга Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-6395-1626. e-mail: efremova@bsu.edu.ru;

Фентисов Виталий Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0002-4053-386X, e-mail: fentisov@bsu.edu.ru;

Болховитина Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии медицинского института НИУ «БелГУ». ORCID: 0000-0002-8331-6873. e-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru;

Чурносов Михаил Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ORCID: 0000-0003-1254-6134, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

Author information

Lyudmila A. Kamyshnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-6129-0625, e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru;

Olga A. Efremova, MD, PhD, DSc, Head, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-6395-1626. E-mail: efremova@bsu.edu.ru;

Vitaly V. Fentisov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-4053-386X, e-mail: fentisov@bsu.edu.ru;

Olga A. Bolkhovitina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0002-8331-6873. e-mail: bolkhovitina_o@bsu.edu.ru;

Mikhail I. Churnosov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Medical and Biological Disciplines, Medical Institute, Belgorod State National Research University, ORCID: 0000-0003-1254-6134, e-mail: churnosov@bsu.edu.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12-008.331.1+616-056.52-002



Сосудистое старение: роль артериальной гипертензии, ожирения и метавоспаления

И. В. Зюбанова¹, В. Ф. Мордовин¹, В. И. Личикаки¹,
М. А. Манукян¹, С. И. Хунхинова¹, Е. И. Солонская¹,
В. В. Руденко², А. Ю. Фальковская¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Томск, Россия

Контактная информация:

Зюбанова Ирина Владимировна,
НИИ кардиологии,
Томский НИМЦ РАН,
ул. Киевская, д. 111а, Томск,
Россия, 634012.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Статья поступила в редакцию
13.11.24 и принята к печати 29.12.24.

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности пожилого населения в развитых странах. При этом популяционные исследования показали, что возраст остается наиболее значимым фактором риска кардиоваскулярной патологии. Существующие к настоящему времени стратегии геропротекции не показали высокой эффективности. Вместе с тем механизмы негативного влияния известных факторов риска (таких как артериальная гипертензия, ожирение, метаболические нарушения) во многом идентичны процессам сердечно-сосудистого старения.

Комплекс патофизиологических процессов, ассоциированных со старением, включает в себя окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, нарушение аутофагии и повышенный апоптоз, дисфункцию теломер, метавоспаление и фиброз. Все процессы взаимосвязаны, и все они в той или иной степени потенцируются наличием артериальной гипертензии и ожирения, усугубляя сердечно-сосудистое старение и провоцируя атерогенез.

Понимание ключевых общих звеньев патогенеза этих процессов поможет определить направление разработки более эффективных стратегий геропротекции и профилактики сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сосудистое старение, сосудистая жесткость, эндотелиальная дисфункция, артериальная гипертензия, метавоспаление, хроническое низкоинтенсивное воспаление, висцеральное ожирение, периваскулярная жировая ткань, атеросклероз

Для цитирования: Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Личикаки В. И., Манукян М. А., Хунхинова С. И., Солонская Е. И., Руденко В. В., Фальковская А. Ю. Сосудистое старение: роль артериальной гипертензии, ожирения и метавоспаления. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):553–561. doi:10.18705/1607-419X-2024-2474. EDN: XOHWRU

Vascular aging: the role of hypertension, obesity and meta-inflammation

I. V. Zyubanova¹, V. F. Mordovin¹, V. I. Lichikaki¹,
M. A. Manukyan¹, S. I. Khunkhinova¹, E. I. Solonskaya¹,
V. V. Rudenko², A. Yu. Falkovskaya¹

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

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Irina V. Zyubanova,
Research Institute of Cardiology, Tomsk
National Research Medical Center of the
Russian Academy of Sciences,
111a Kievskaya str., Tomsk, 634012
Russia.
E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Received 13 November 2024;
accepted 29 December 2024.

Abstract

Cardiovascular diseases are the main cause of disability and mortality in the elderly population in developed countries. At the same time, population-based studies have shown that aging remains the most significant risk factor for cardiovascular pathology. Existing geroprotection strategies have not shown high efficiency. At the same time, the mechanisms of the negative impact of known risk factors (such as hypertension, obesity, metabolic disorders) are largely identical to the processes of cardiovascular aging.

Pathophysiological processes associated with aging include oxidative stress and mitochondrial dysfunction, impaired autophagy and increased apoptosis, telomere dysfunction, meta-inflammation and fibrosis. They are interconnected and are potentiated by the presence of hypertension and obesity, aggravating cardiovascular aging and provoking atherogenesis.

Understanding the key common links in the pathogenesis of these processes will help determine the direction of developing more effective strategies for geroprotection and prevention of cardiovascular pathology.

Key words: vascular aging, vascular stiffness, endothelial dysfunction, hypertension, meta-inflammation, chronic low-grade inflammation, visceral obesity, perivascular adipose tissue, atherosclerosis

For citation: Zyubanova IV, Mordovin VF, Lichikaki VI, Manukyan MA, Khunkhinova SI, Solonskaya EI, Rudenko VV, Falkovskaya AY. Vascular aging: the role of hypertension, obesity and meta-inflammation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):553–561. doi:10.18705/1607-419X-2024-2474. EDN: XOHWRU

Введение

Увеличение продолжительности жизни неизбежно сопровождается постарением населения. По мере старения растет глобальное бремя хронических заболеваний и инвалидности, для уменьшения которого необходима разработка мер по увеличению продолжительности здоровых лет жизни. Старение приводит к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая артериальную гипертензию (АГ), сердечную недостаточность, атеросклероз и их острые осложнения — инфаркт миокарда и инсульт [1]. Именно возрастные патологические изменения сосудов играют

решающую роль в заболеваемости и смертности пожилых людей.

Старение сосудистой стенки неизбежно сопровождается повышением ее жесткости, которая обусловлена двумя основными процессами: артериосклерозом и атеросклерозом [2].

Артериосклероз рассматривается преимущественно как возраст-ассоциированное изменение, не всегда сопровождаемое атеросклеротическим процессом, реализуется преимущественно в медиі артерий и заключается в гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки и ее кальцификации. Атеросклеротический

процесс же протекает в интима артерий, характеризуется ее воспалением и образованием фиброзно-атеросклеротической бляшки. Тем не менее, как и артериосклероз, даже субклинически протекающий атеросклероз приводит к повышению сосудистой жесткости.

Механизмы сосудистого старения

Возрастные сосудистые изменения обусловлены сложными взаимосвязанными процессами, такими как окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, снижение аутофагии, дисфункция теломер, метавоспаление и фиброз [3].

Повреждающая роль окислительного стресса и митохондриальной дисфункции, вызванной повреждениями митохондриальной ДНК, установлена давно. Показаны связи повышенных уровней активных форм кислорода с ССЗ, включая АГ и атеросклероз [4]. На моделях животных продемонстрирована роль митохондрий, активных форм кислорода и оксидантных белков в развитии артериальной жесткости [5]. Кроме того, в процессе старения снижается экспрессия антиоксидантных факторов, таких как ядерный фактор эритроидного происхождения 2, сохраняющий жизнедеятельность клеток *in vitro* [6] и предотвращающий оксидативный стресс, апоптоз и кардиальное старение в доклинических испытаниях [7].

Целый ряд исследований посвящен роли нарушения аутофагии в процессах старения, в том числе сосудистого. Аутофагия — это процесс клеточной деградации, необходимый для поддержания гомеостаза клетки. За счет аутофагии происходит очищение клетки от нежелательных молекул и органелл. При старении изменяется экспрессия белков — регуляторов аутофагии и митофагии (аутофагии, направленной на митохондрии), происходит накопление в клетках дисфункциональных органелл и других «мусорных» молекул, приводя к метаболическим нарушениям — накоплению поврежденных, склонных к агрегации белков, активных форм кислорода, что нарушает нормальное функционирование клетки [8], а также к повышению наклонности к апоптозу и дегенерации ткани. Доклинические испытания показали роль ряда белков, регулирующих процессы аутофагии и митофагии, в старении сердца и сосудов [9].

Другими биомаркерами клеточного старения являются длина теломер и активность теломеразы. Теломеры — это концевые участки молекулы ДНК, которые поддерживают стабильность генома, защищая линейные концы хромосом от слияния. При каждом делении клетки теломерная ДНК укорачивается. При достижении критически низкой длины

наступает невозможность клетки к дальнейшему делению, то есть ее старение. Такая клетка, сохраняя метаболическую активность, становится источником провоспалительных цитокинов [10]. Укорочение теломер рассматривается как фактор риска ССЗ. Дисфункцию теломер связывают также с воспалением, ожирением и инсулинорезистентностью [11].

Фермент теломераза (РНК-зависимая ДНК-полимераза) способна достраивать теломерные повторы ДНК. Активность теломеразы остается высокой в стволовых, половых клетках, макрофагах и лейкоцитах. В клетках с завершенной дифференцировкой активность теломеразы снижается и теломеры начинают укорачиваться. Дефицит теломеразы связывают с развитием эндотелиальной дисфункции, аналогичной таковой при сосудистом старении [12].

Сосудистое старение и метавоспаление

Выявлен целый ряд особенностей метаболического профиля плазмы при старении, связанных с изменениями состава аминокислот, органических кислот, липидов [13]. Среди метаболических изменений при старении особое значение придается развитию инсулинорезистентности, которая в совокупности с воспалением и окислительным стрессом ассоциирована с укорочением теломер и снижением активности теломеразы [14].

Понимание тесной взаимосвязи метаболических и воспалительных нарушений стало основой для термина «метаболическое воспаление» или «метавоспаление» [15], которое также является важным фактором старения сердечно-сосудистой системы. Метавоспаление — хроническое низкоинтенсивное воспаление при ожирении и других метаболических заболеваниях, когда активация врожденного и приобретенного иммунитета оказывает влияние на метаболический гомеостаз [16], приводя, в частности, к развитию инсулинорезистентности [17].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (Insulin-like growth factor-1, IGF-1) также является одним из важных регуляторов клеточного метаболизма и старения [18], а его фармакологические ингибиторы рассматриваются в качестве возможного средства предотвращения возрастных изменений у пожилых [19]. Связь сердечно-сосудистого старения с метаболическими нарушениями подтверждает выявленное повышение IGF-1, фибронектина и фактора роста соединительной ткани, сопровождавшихся прогрессированием возрастных изменений кардиомиоцитов у мышей, получавших высокоуглеводную высокожировую диету [20].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление в настоящее время считается самостоятельным фак-

тором риска ССЗ [21], и оно же наблюдается при старении, что в англоязычной литературе даже было обозначено отдельным термином Inflamm-aging (от англ. inflammation — воспаление, aging — старение) [22]. Старение характеризуется хронической активацией врожденной иммунной системы и повышением уровней циркулирующих провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ), которые провоцируют развитие ССЗ [23]. ФНО- α увеличивает количество проатерогенных воспалительных медиаторов и молекул адгезии, вызывая эндотелиальную дисфункцию [24]. Вч-СРБ уже давно определен как один из наиболее универсальных показателей в стратификации кардиоваскулярного риска [25]. Уровни ИЛ-6 и вч-СРБ являются предикторами риска смертности среди пожилого населения [23].

К факторам, способствующим активации воспаления с возрастом, относят хроническую эндотоксемию (хронические инфекции и изменения кишечного микробиома [26]), геномную нестабильность и нарушение катаболизма белков, а также вышеупомянутые митохондриальную дисфункцию, нарушение регуляции аутофагии и митофагии, укорочение теломер [27], являющиеся, по сути, общими для старения и развития ССЗ.

На молекулярном уровне основная роль в активации синтеза провоспалительных медиаторов при ССЗ отводится инфламмасоме NLRP3. Она представляет собой макромолекулярный мультипротеиновый внутриклеточный комплекс, который запускает воспалительную реакцию, а впоследствии способствует фиброзу [28] — неотъемлемой части процесса старения. Фиброз зачастую становится исходом длительно протекающего воспаления и является, по сути, конечной точкой патологического ремоделирования органов.

Фибротические изменения сосудов сопровождаются миграцией и пролиферацией ГМК и деградацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Эти процессы протекают при участии матриксных металлопротеиназ (ММП), уровень которых повышается с возрастом.

ММП-9 стимулирует провоспалительную реакцию, развитие эндотелиальной дисфункции и фиброза [29]. ММП-2 увеличивает экспрессию профибротического фактора роста соединительной ткани и трансформирующего фактора роста- β (Transforming growth factor- β , TGF- β) — одного из основных регуляторов фиброза тканей. Показана повышенная экспрессия рецептора TGF- β при старении [30].

И низкоинтенсивное системное воспаление с исходом в фиброз, и старение в целом увеличивают риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. При этом взаимосвязь с традиционными факторами риска ССЗ (ожирением, АГ и сахарным диабетом (СД) 2-го типа) усугубляет их негативные сердечно-сосудистые эффекты. ССЗ в свою очередь способствуют поддержанию воспаления, формируя порочный круг: воспаление — сосудистое старение — ССЗ [22].

Сосудистое старение и артериальная гипертензия

Сосудистый возраст напрямую зависит от уровня артериального давления (АД) [31]. Артериальная гипертензия связана с ускоренным старением сосудов в контексте преждевременного развития сосудистой жесткости и ремоделирования. Первоначально ремоделирование сосудов при АГ является адаптивным механизмом в ответ на повышение внутрисосудистого давления, однако с течением времени приобретает необратимый характер, приводя к утолщению сосудистой стенки и повышению ее жесткости. Утолщение стенок и уменьшение просвета артериол еще в большей степени способствуют АГ.

Повышение артериальной жесткости рассматривается как поражение органов-мишеней при АГ и существенно повышает сердечно-сосудистый риск [32].

Ключевыми механизмами повреждения артерий, а также развития эндотелиальной дисфункции при АГ, как и при сосудистом старении, являются окислительный стресс, периваскулярное воспаление, фиброз и кальциноз [33]. Повышение концентраций провоспалительных цитокинов и хемокинов приводит к инфильтрации сосудистой стенки Т-клетками и макрофагами. Цитокины усиливают окислительный стресс в ГМК сосудов и эндотелии. От иммунных клеток и макрофагов в значительной степени зависит периваскулярный фиброз [34]. Кальциноз сосудистой стенки является важным признаком сосудистого старения, в связи с чем часто наблюдается при изолированной систолической гипертензии у пожилых людей.

Повышению сосудистой жесткости и прогрессированию сосудистого ремоделирования при АГ способствуют также изменения компонентов ЭЦМ. При участии ММП происходит постепенное замещение упругих эластиновых волокон меди артерий более ригидными коллагеновыми [35]. Показано повышение уровней ММП-2 и ММП-9 при гипертензии, на фоне усиления механического стресса; ММП-2, кроме того, акти-

вируется под действием ангиотензина II [36]. Зависимость системы ММП от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической гиперактивации при АГ подтверждается, в том числе, снижением концентраций этих ферментов после проведения симпатолитической процедуры ренальной денервации [37].

Важную роль ММП в сосудистом ремоделировании, а также в нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации подтверждает тот факт, что их ингибирование снижает жесткость артерий и улучшает функцию эндотелия на моделях животных [38].

TGF- β также может активировать протеолиз эластина, стимулируя тем самым миграцию и пролиферацию ГМК сосудов [39]. TGF- β способствует повышению сосудистой жесткости, увеличивая синтез коллагена и фибронектина, а также посредством повышения активности MMP-2 в ГМК под действием механического стресса.

Возникновение и прогрессирование жесткости артерий, кроме того, тесно связаны с метаболизмом липидов, глюкозы, состояниями инсулинорезистентности, гиперинсулинемии [40] и гиперлептинемии. Показаны корреляции уровня общего холестерина [2], уровня триглицеридов (ТГ), а также отношения ТГ к липопротеинам (ЛП) высокой плотности [41] со скоростью пульсовой волны, хотя с ЛП низкой плотности такой четкой связи не наблюдалось.

Состояние инсулинорезистентности не только инициирует изменение сосудистой стенки путем активации окислительного стресса и низкоинтенсивного воспаления, но также затрагивает ряд механизмов регуляции АД, приводя к повышению артериальной жесткости еще до развития СД 2-го типа [42]. При резистентности к инсулину нарушается выработка двух важнейших регуляторов эндотелиальной функции — оксида азота (NO) и эндотелина-1. В частности, снижается опосредованная инсулином выработка NO клетками эндотелия. Снижение биодоступности NO, в свою очередь, вызывает изменение цитоскелета гладкомышечных клеток сосудов, что повышает жесткость артерий.

Гиперинсулинемия стимулирует экспрессию рецепторов ангиотензина II в сосудистой ткани и локальную активность РААС, что приводит к гипертрофии и фиброзу артериальной стенки, снижая ее эластичность [43]. Снижение эластических свойств сосудистой стенки у больных АГ ассоциированы с повышенными уровнями не только провоспалительных маркеров, таких, как вЧ-СРБ, но и маркеров эндотелиальной дисфункции, а также с гиперлептинемией [44].

Сосудистое старение и ожирение

Ожирение можно рассматривать как состояние преждевременной метаболической дисфункции, напоминающей старение. Связь ожирения с мета-воспалением, развитием инсулинорезистентности и СД 2-го типа не вызывает сомнений, несмотря на то, что все механизмы, лежащие в основе мета-воспаления, вызванного ожирением, и резистентности к инсулину до конца не изучены.

Дисфункция жировой ткани, возникающая при ожирении во многом благодаря ее гипоксии [45], способствует развитию возрастных заболеваний за счет схожих со старением механизмов — окислительно-восстановительного дисбаланса и митохондриальной дисфункции, недостаточной аутофагии и повышенного апоптоза, мета-воспаления [42], а также адипокинового дисбаланса [46]. Параллельно увеличению жировой массы снижается уровень адипонектина и повышается уровень лептина. Те же процессы протекают при старении организма, что позволяет предположить, что ожирение изменяет процесс сосудистого старения также посредством регуляции адипокинов.

Патологическое влияние жировой ткани связывают прежде всего с эктопическими жировыми депо в скелетных мышцах, печени, сердце, кровеносных сосудах и т.д. Известно, что накопление не подкожного жира тесно связано с резистентностью к инсулину и дислипидемией [47].

Одним из наиболее значимых эктопических жировых депо в этом отношении является периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), которая в норме через эндокринные и паракринные механизмы обеспечивает взаимодействие сосудистой стенки с окружающими тканями, регулируя их функцию [48]. ПВЖТ регулирует сосудистый тонус, миграцию и пролиферацию ГМК сосудов.

Дисфункцию ПВЖТ связывают с развитием сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний посредством изменений синтеза адипокинов, нарушения регуляции сосудистого тонуса из-за дисбаланса системы эндотелин-1 / оксид азота [49], а также все тех же окислительного стресса и воспаления [50]. Дисфункция ПВЖТ также усугубляет течение артериальной гипертензии путем активации локальной РААС [51].

ПВЖТ, кроме того, является одним из источников провоспалительных медиаторов, способствующих развитию и прогрессированию атеросклеротического процесса [52]. Функциональное состояние ПВЖТ может оказывать влияние на стабильность атеросклеротической бляшки путем модуляции активности ММП-2 и ММП-9 [53]. Недавние исследования показали, что увеличение периаортальной

ПВЖТ служит надежным индикатором повышенного атеросклеротического бремени даже независимо от других метаболических факторов риска, таких как воспаление и ожирение [54].

Сосудистое старение и атеросклероз

Возраст является фактором риска атеросклероза, хотя процесс атерогенеза стартует еще в молодом возрасте с накопления модифицированных липопротеинов в стенке сосуда. Прогрессированию атеросклероза с возрастом способствует развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к инфильтрации липидами и иммунными клетками стенки сосуда. В исследованиях на животных показано увеличение количества макрофагов и воспалительных цитокинов в сосудистой стенке с возрастом, особенно при высоком содержании жиров в пище [55]. Поглощая модифицированные липопротеины, макрофаги трансформируются в пенистые клетки, которые впоследствии подвергаются апоптозу, образуя некротическое ядро липидной бляшки и провоцируя ее нестабильность [56]. Усиление окислительного стресса и дефекты аутофагии при этом способствуют повышению активности инфламмосомы NLRP3 и усилению воспалительной реакции, что способствует прогрессированию атеросклероза [57]. Повышенные уровни провоспалительных интерлейкинов у пациентов с АГ и ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста свидетельствуют о раннем запуске процессов сосудистого старения у таких больных [58]. Секреция стареющими клетками ММП приводит к размягчению фиброзной бляшки, увеличивая риск тромбоза. Деадаптивное ремоделирование сосудов, вызванное дисбалансом компонентов ЭЦМ, участвует в патогенезе атеросклероза и связано с нестабильностью атеросклеротической бляшки и развитием острого коронарного синдрома [59].

Заключение

Таким образом, становится ясно, что механизмы сосудистого старения тесно переплетаются с патофизиологическими изменениями, протекающими на фоне АГ, ожирения и связанных с ним метаболических нарушений, а также с атерогенезом.

Дальнейшее изучение этих процессов должно быть направлено на выявление наиболее значимых звеньев патогенеза и поиск новых терапевтических мишеней и способов воздействия на них.

В настоящее время особенно важной представляется разработка новых стратегий геропroteкции у больных АГ, которые могут быть основаны на изучении связей ускоренного сосудистого старения с уровнями АД, показателями метавоспаления

и параметрами висцерального ожирения, в частности, характеристиками периваскулярной жировой ткани. Следует отметить, что особенности данного эктопического жирового депо у пациентов с микро- и макроваскулярной патологией коронарных артерий практически не изучены.

Получение новых знаний о связях ускоренного сосудистого старения с АГ, метавоспалением и ожирением имеет существенное значение для разработки эффективных методов профилактики и борьбы с возраст-ассоциированными заболеваниями у коморбидных пациентов.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы № 122020300043–1 «Молекулярно-клеточные механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний ишемического и неишемического генеза. Фундаментальные аспекты реализации органопротективных эффектов лечебных вмешательств». / The work was carried out within the framework of the research topic No. 122020300043–1 “Molecular and cellular mechanisms of the development of cardiovascular diseases of ischemic and non-ischemic genesis. Fundamental aspects of the implementation of organoprotective effects of medical interventions”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Lind L, Sundström J, Ärnlov J, Lampa E. Impact of aging on the strength of cardiovascular risk factors: a longitudinal study over 40 years. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(1): e007061. doi:10.1161/JAHA.117.007061
2. Baba M, Maris M, Jianu D, Luca CT, Stoian D, Mozos I. The impact of the blood lipids levels on arterial stiffness. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023;10(3):127. doi:10.3390/jcdd10030127
3. Vakka A, Warren JS, Drosatos K. Cardiovascular aging: from cellular and molecular changes to therapeutic interventions. *J Cardiovasc Aging.* 2023;3(3):23. doi:10.20517/jca.2023.09
4. Аникин Д. А., Соловьева И. А., Демко И. В., Собко Е. А., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В. Свободнорадикальное окисление как патогенетическое звено метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):306–316. doi:10.14341/omet12804 [Anikin DA, Solovyeva I. A., Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AYU, Gordeeva NV. Free-radical oxidation as a pathogenetic factor of metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2022;19(3):306–316. doi:10.14341/omet12804. In Russian].
5. Canugovi C, Stevenson MD, Vendrov AE, Hayami T, Robidoux J, Xiao H. et al. Increased mitochondrial NADPH oxidase 4 (NOX4) expression in aging is a causative factor in aortic stiffening. *Redox Biol.* 2019;26:101288. doi:10.1016/j.redox.2019.101288
6. Абаленихина Ю. В., Ерохина П. Д., Сеидулиева А. А., Завьялова О. А., Шулькин А. В., Якушева Е. Н. Внутриклеточ-

ная локализация и функция ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2) в условиях моделирования окислительного стресса in vitro. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2022;30(3):296–304. doi:10.17816/PAVLOVJ105574 [Abalenikhina YV, Erokhina PD, Seidkuliyeveva AA, Zav'yalova OA, Shchul'kin AV, Yakusheva EN. Intracellular location and function of nuclear factor of erythroid origin 2 (Nrf2) in modeling oxidative stress in vitro. IP Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2022;30(3):296–304. doi:10.17816/PAVLOVJ105574. In Russian].

7. Yang X, Jia J, Ding L, Yu Z, Qu C. The role of Nrf2 in D-galactose-induced cardiac aging in mice: involvement of oxidative stress. *Gerontology*. 2021;67(1):91–100. doi:10.1159/000510470

8. Vilchez D, Saez I, Dillin A. The role of protein clearance mechanisms in organismal ageing and age-related diseases. *Nat Commun*. 2014;8(5):5659. doi:10.1038/ncomms6659. PMID: 25482515

9. Wang S, Kandadi MR, Ren J. Double knockout of Akt2 and AMPK predisposes cardiac aging without affecting lifespan: Role of autophagy and mitophagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019;1865(7):1865–1875. doi:10.1016/j.bbdis.2018.08.011

10. Verhulst S, Dalgård C, Labat C, Kark JD, Kimura M, Christensen K. et al. A short leucocyte telomere length is associated with development of insulin resistance. *Diabetologia*. 2016;59(6):1258–1265. doi:10.1007/s00125-016-3915-6

11. Zhou M, Zhu L, Cui X, Feng L, Zhao X, He S. et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study. *Nutr J*. 2016;15:39. doi:10.1186/s12937-016-0157-x

12. Bhayadia R, Schmidt B.M, Melk A, Hömme M. Senescence-induced oxidative stress causes endothelial dysfunction. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):161–9. doi:10.1093/gerona/glv008

13. de Lucia C, Piedepalumbo M, Wang L, Carnevale Neto F, Raftery D, Gao E. et al. Effects of myocardial ischemia/reperfusion injury on plasma metabolomic profile during aging. *Aging Cell*. 2021; e13284. doi:10.1111/accel.13284

14. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Браилова Н. В., Стражеско И. Д., Шестакова М. В. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. *Проблемы Эндокринологии*. 2020;66(4):35–44. doi:10.14341/probl12510 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Brailova NV, Strazhesko ID, Shestakova MV. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):35–44. doi:10.14341/probl12510. In Russian].

15. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):423–434. doi:10.1093/cvr/cvaa217

16. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1–4. doi:10.1172/JCI92035

17. McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):5–13. doi:10.1172/JCI88876

18. Johnson SC. Nutrient sensing, signaling and ageing: the role of IGF-1 and mTOR in ageing and age-related disease. *Subcell Biochem*. 2018;90:49–97. doi:10.1007/978-981-13-2835-0_3

19. Abdellatif M, Trummer-Herbst V, Heberle AM, Humnig A, Pendl T, Durand S. et al. Fine-tuning cardiac insulin-like growth factor 1 receptor signaling to promote health and longevity. *Circulation*. 2022;145(25):1853–1866. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059863

20. Логвинов С. В., Мустафина Л. Р., Курбатов Б. К., Сиrotина М. А., Горбунов А. С., Нарыжная Н. В. Влияние высокоуглеводной высокожировой диеты на возрастные изменения

миокарда у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2023;38(1):90–98. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98 [Logvinov SV, Mustafina LR, Kurbatov BK, Sirotina MA, Gorbunov AS, Naryzhnaya NV. Influence of a high-carbohydrate high-fat diet on age-related changes in the myocardium in rats. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2023;38(1):90–98. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-90-98. In Russian].

21. Carbone F, Liberale L, Bonaventura A, Cea M, Montecucco F. Targeting inflammation in primary cardiovascular prevention. *Curr Pharm Des*. 2016;22(37):5662–5675. doi:10.2174/1381612822666160822124546

22. Liberale L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-aging: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2974–2982. doi:10.1093/eurheartj/ehz961.

23. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wiczerowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, Slusarczyk P. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study. *Immun Ageing*. 2016;13:21. doi:10.1186/s12979-016-0076-x

24. Csiszar A, Smith K, Labinskyy N, Orosz Z, Rivera A, Ungvari Z. Resveratrol attenuates TNF-alpha-induced activation of coronary arterial endothelial cells: role of NF-kappaB inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1694–9. doi:10.1152/ajpheart.00340.2006

25. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004;116(6A):9S–16S. doi:10.1016/j.amjmed.2004.02.006

26. Saraswati S, Sitaraman R. Aging and the human gut microbiota—from correlation to causality. *Front Microbiol*. 2015;5:764. doi:10.3389/fmicb.2014.00764

27. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H. et al. Source of chronic inflammation in aging. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:12. doi:10.3389/fcvm.2018.00012

28. Liu Y, Xu X, Lei W, Hou Y, Zhang Y, Tang R. et al. The NLRP3 inflammasome in fibrosis and aging: The known unknowns. *Ageing Res Rev*. 2022;79:101638. doi:10.1016/j.arr.2022.101638

29. Chiao YA, Dai Q, Zhang J, Lin J, Lopez EF, Ahuja SS. et al. Multi-analyte profiling reveals matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 as plasma biomarkers of cardiac aging. *Circ Cardiovasc Genet*. 2011;4(4):455–62. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.959981

30. Derangeon M, Montnach J, Cerpa CO, Jagu B, Patin J, Toumaniantz G. et al. Transforming growth factor β receptor inhibition prevents ventricular fibrosis in a mouse model of progressive cardiac conduction disease. *Cardiovasc Res*. 2017;113(5):464–474. doi:10.1093/cvr/cvx026

31. Малинова Л. И., Долотовская П. В., Фурман Н. В., Толстов С. Н., Ключков В. А., Денисова Т. П. Оценка метаболического бремени в свете концепции сосудистого старения при артериальной гипертензии (исследование трудоспособного населения крупного промышленного центра). *Артериальная гипертензия*. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37 [Malinova LI, Dolotovskaya PV, Furman NV, Tolstov SN, Klockov VA, Denisova TP. Estimation of metabolic burden within the concept of vascular ageing in hypertension (a study of the able-bodied population of a large industrial center). *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(1):24–37. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-1-24-37. In Russian].

32. Гапон Л. И. Артериальная гипертензия и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5924. doi:10.15829/1560-4071-2024-5924 [Gapon LI. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: literature review. *Russian*

Journal of Cardiology. 2024;29(5):5924. doi:10.15829/1560-4071-2024-5924. In Russian].

33. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1009–1023. doi:10.1093/cvr/cvx108

34. Wu J, Saleh MA, Kirabo A, Itani HA, Montaniel KR, Xiao L. et al. Immune activation caused by vascular oxidation promotes fibrosis and hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(4):1607. doi:10.1172/JCI87425

35. Trębacz H, Barzycka A. mechanical properties and functions of elastin: an overview. *Biomolecules*. 2023;13(3):574. doi:10.3390/biom13030574

36. Kopalani I, Martin M, Zatschler B, Bortlik K, Muller B, Deussen A. Cell-specific and endothelium-dependent regulations of matrix metalloproteinase-2 in rat aorta. *Basic Res Cardiol*. 2014;109:419. doi:10.1007/s00395-014-0419-8

37. Зюбанова И. В., Мордовин В. Ф., Фальковская А. Ю., Пекарский С. Е., Рипп Т. М., Личикаки В. А. и др. Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(2):18–22. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-2-18-22 [Zyubanova IV, Mordovin VF, Falkovskaya AY, Pekarsky SE, Ripp TM, Lichikaki VA. et al. The effects of renal denervation on dynamics of biochemical indicators of vascular fibrosis in patients with resistant hypertension. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(2):18–22. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-2-18-22. In Russian]

38. Wang M, Kim SH, Monticone RE, Lakatta EG. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis. *Hypertension*. 2015;65(4):698–703. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03618

39. Bouvet C, Moreau S, Blanchette J, de Blois D, Moreau P. Sequential activation of matrix metalloproteinase 9 and transforming growth factor beta in arterial elastocalcinosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008(5):856–62. doi:10.1161/ATVBAHA.107.153056

40. Hill MA, Yang Y, Zhang L, Sun Z, Jia G, Parrish AR et al. Insulin resistance, cardiovascular stiffening and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2021;119:154766. doi:10.1016/j.metabol.2021.154766

41. Sang Y, Cao M, Wu X, Ruan L, Zhang C. Use of lipid parameters to identify apparently healthy men at high risk of arterial stiffness progression. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):34. doi:10.1186/s12872-020-01846-x

42. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Мачехина Л. В., Котовская Ю. В., Леонтьева И. В., Ковалев И. А. и др. Роль инсулинорезистентности и артериальной гипертензии в процессах репликативного клеточного старения. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231 [Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Matchekhina LV, Kotovskaya YuV, Leonteva IV, Kovalev IA et al. Replicative cell ageing: the role of insulin resistance in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(3):225–231. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-225-231. In Russian].

43. Mulè G, Nardi E, Geraci G, Schillaci MK, Cottone S. The relationships between lipid ratios and arterial stiffness. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(8):777–779. doi:10.1111/jch.13030

44. Авдеева К. С., Петелина Т. И., Гапон Л. И., Мусихина Н. А., Зуева Е. В. Особенности артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузе: роль маркеров воспалительной реакции, лептина и женских половых гормонов в патогенезе ригидности сосудистой стенки. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):103–113. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113

[Avdeeva KS, Petelina TI, Gapon LI, Musikhina NA, Zueva EV. Features of arterial hypertension in postmenopausal women with abdominal obesity: The role of inflammatory response markers, leptin, and female sex hormones in the pathogenesis of vascular wall stiffness. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):103–113. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-103-113. In Russian].

45. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age (Dordr)*. 2016;38(1):23. doi:10.1007/s11357-016-9884-3

46. Tam BT, Morais JA, Santosa S. Obesity and ageing: two sides of the same coin. *Obes Rev*. 2020;21(4): e12991. doi:10.1111/obr.12991

47. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev*. 2009;8(4):339–48. doi:10.1016/j.arr.2009.06.001

48. Wang Y, Wang X, Chen Y, Zhang Y, Zhen X, Tao S et al. Perivascular fat tissue and vascular aging: A sword and a shield. *Pharmacol Res*. 2024;203:107140. doi:10.1016/j.phrs.2024.107140

49. Virdis A, Duranti E, Rossi C, Dell'Agnello U, Santini E, Anselmino M et al. Tumour necrosis factor-alpha participates on the endothelin-1/nitric oxide imbalance in small arteries from obese patients: role of perivascular adipose tissue. *Eur Heart J*. 2015;36(13):784–94. doi:10.1093/eurheartj/ehv072

50. Adachi Y, Ueda K, Nomura S, Ito K, Katoh M, Katagiri M et al. Beiging of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. *Nat Commun*. 2022;13(1):5117. doi:10.1038/s41467-022-32658-6

51. Mu WJ, Song YJ, Yang LJ, Qian SW, Yang QQ, Liu Y et al. Bone morphogenetic protein 4 in perivascular adipose tissue ameliorates hypertension through regulation of angiotensinogen. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1038176. doi:10.3389/fcvm.2022.1038176

52. Takaoka M, Nagata D, Kihara S, Shimomura I, Kimura Y, Tabata Y et al. Periadventitial adipose tissue plays a critical role in vascular remodeling. *Circ Res*. 2009;105(9):906–11. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.199653

53. Ying R, Li SW, Chen JY, Zhang HF, Yang Y, Gu ZJ et al. Endoplasmic reticulum stress in perivascular adipose tissue promotes destabilization of atherosclerotic plaque by regulating GM-CSF paracrine. *J Transl Med*. 2018;16(1):105. doi:10.1186/s12967-018-1481-z

54. Yun CH, Longenecker CT, Chang HR, Mok GS, Sun JY, Liu CC et al. The association among peri-aortic root adipose tissue, metabolic derangements and burden of atherosclerosis in asymptomatic population. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2016;10(1):44–51. doi:10.1016/j.jcct.2015.10.002

55. Du W, Wong C, Song Y, Shen H, Mori D, Rotllan N et al. Age-associated vascular inflammation promotes monocyte during atherogenesis. *Aging Cell*. 2016;15(4):766–77. doi:10.1111/acer.12488

56. Rea IM, Gibson DS, McGilligan V, McNerlan SE, Alexander HD, Ross OA. Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*. 2018;9:586. doi:10.3389/fimmu.2018.00586

57. Stojanović SD, Fiedler J, Bauersachs J, Thum T, Sedding DG. Senescence-induced inflammation: an important player and key therapeutic target in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2020;41(31):2983–2996. doi:10.1093/eurheartj/ehz919

58. Останина Ю. О., Яхонтов Д. А., Звонкова А. В., Журавлева И. И., Дуничева О. В., Яхонтова П. К. Системное воспаление у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(3):97–102. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102 [Ostanina YuO, Yakhontov DA, Zvonkova AV, Zhuravleva II,

Dunicheva OV, Yakhontova PK. Systemic inflammation in patients with hypertension and coronary artery disease in different age groups. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(3):97–102. doi:10.29001/2073-8552-2019-34-3-97-102. In Russian]

59. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases. *Clin Cardiol*. 2003;26(2):55–9. doi:10.1002/clc.4960260203

Информация об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru;

Мордовин Виктор Федорович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Личикаки Валерия Анатольевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Манукян Мушег Айкович — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru;

Хунжинова Симжит Андреевна — лаборант-исследователь отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5000-4216, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru;

Солонская Екатерина Игоревна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0001-9857-4368, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru;

Руденко Вероника Владимировна — студентка, ФГБОУ ВО Сибирский ГМУ Минздрава России, ORCID: 0009-0009-7346-9786, e-mail: Veronikavr01@gmail.com

Фальковская Алла Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Author information

Irina V. Zyubanova, MD, PhD, Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-6995-9875, e-mail: zyubanovaiv@mail.ru;

Victor F. Mordovin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-2238-4573, e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru;

Valeriya A. Lichikaki, MD, PhD, Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4066-869X, e-mail: manankovalera@mail.ru;

Musheg A. Manukyan, MD, Junior Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3577-1895, e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru;

Simzhit A. Khunkhinova, Clinical Research Laboratory Assistant, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5000-4216, e-mail: hsa@cardio-tomsk.ru;

Ekaterina I. Solonskaya, MD, PhD, Junior Researcher, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0001-9857-4368, e-mail: haksen_sgmu@mail.ru;

Veronica V. Rudenko, student, Siberian State Medical University, ORCID: 0009-0009-7346-9786, e-mail: Veronikavr01@gmail.com

Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD, DSc, Head, Hypertension Department, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-5638-3034, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.611–092



Формирование и прогрессирование микроальбуминурии

А. Ю. Лазуткина

Научно-исследовательская лаборатория биомеханики и функциональных возможностей человека.
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточная государственная академия физической культуры» Министерства спорта Российской Федерации, Дальневосточная дирекция здравоохранения — структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения — филиала открытого акционерного общества «Российские железные дороги», Хабаровск, Россия

Контактная информация:

Лазуткина Анна Юрьевна,
НИЛ биомеханики и функциональных возможностей человека —
ФГБОУ ВО «ДВГАФК»,
ул. Амурский бульвар, д. 1, Хабаровск,
Россия, 680028.
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Статья поступила в редакцию
03.03.24 и принята к печати 14.06.24.

Резюме

Актуальность. Микроальбуминурия (МАУ) — симптом, который диагностируется при патологии почек, сердечно-сосудистых и других заболеваниях. Изучение процессов формирования и прогрессирования МАУ приблизит решение вопросов нефрологии, кардиологии и патологических кардиоренальных взаимоотношений. **Цель исследования** — изучить процессы формирования и прогрессирования МАУ. **Материалы и методы.** Используя данные 6 лет проспективного наблюдения по 22 клинико-анамнестическим позициям натуральной группы исходно здоровых 7959 мужчин (работников локомотивных бригад) 18–66 лет, выяснили происхождение МАУ и прогрессирование этого патологического симптома. Мы применяли 4-польную таблицу сопряженности, многофакторную регрессионную модель, оценку относительного риска, модели Каплана–Майера и пропорционального риска Кокса. **Результаты.** Происхождение МАУ обусловили: артериальная гипертензия, чрезмерное потребление алкоголя, дислипидемия, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатия I–II степени и курение. Эти предикторы в использованных видах анализа проявили статистическую неоднородность, которая заключалась в оценке их значимости. Тем самым предикторы обнаружили свои специфические характеристики, которые можно использовать для их ультраструктурной или биохимической идентификации на уровне клетки и их эффекта повреждения. **Заключение.** Течение дисфункции эндотелия под воздействием предикторов МАУ имеет существенные различия и зависит от влияния конкретного фактора, их набора или всех предикторов вместе при одновременной их реализации. Эти данные показывают необходимость выяснения ультраструктурных и биохимических специфических маркеров и их количественных значений нарушений функций эндотелия почек, возникающих под влиянием предикторов МАУ при формировании и прогрессировании этого патологического симптома с целью восстановления нормальной функции эндотелиальной клетки и пораженного органа в целом, в период времени, пока точка приложения терапевтических усилий остается неутраченной.

Ключевые слова: микроальбуминурия, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, хроническая болезнь почек, предикторы

Для цитирования: Лазуткина А. Ю. Формирование и прогрессирование микроальбуминурии. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):562–576. doi:10.18705/1607-419X-2024-2418. EDN: EUJZWQ

Formation and progression of microalbuminuria

A. Yu. Lazutkina

Research Laboratory of Biomechanics and Determination of Human Capabilities, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Far Eastern State Academy of Physical Culture» of the Ministry of Sports of the Russian Federation, Far Eastern Directorate of Healthcare — a structural subdivision of the Central Directorate of Healthcare — a branch of Russian Railways, Khabarovsk, Russia

Corresponding author:

Anna Yu. Lazutkina,
RL of Biomechanics and Determination of Human Capabilities —
FSBEI HE «FESAPC»,
1 Amursky Boulevard str., Khabarovsk,
680028 Russia.
E-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Received 3 March 2024;
accepted 14 June 2024.

Abstract

Relevance. Microalbuminuria (MAU) is a symptom diagnosed in kidney pathology, cardiovascular and other diseases. The study of the processes of development and progression of MAU will bring closer the solution of problems of nephrology, cardiology and pathological cardiorenal relationships. **Objective.** To study the development and progression of MAU. **Design and methods.** Using the data from 6-year follow-up of 22 clinical and anamnestic indicators of initially healthy 7,959 men (workers of locomotive crews) 18–66 years old, found out the origin of MAU and the progression of this pathological symptom. We used a confusion matrix, a multivariate regression model, relative risk assessment, Kaplan-Meier models and Cox proportional hazards model. **Results.** MAU was determined to be due to arterial hypertension, excessive alcohol consumption, dyslipidemia, family history of early cardiovascular disease, I–II degree retinopathy, and smoking. In our analyses, these predictors showed statistical heterogeneity. Thus, specific characteristics of the predictors were established that can be used for their ultrastructural or biochemical identification at the cellular level and identification of their damage effect. **Conclusions.** The course of endothelial dysfunction under the influence of MAU predictors varies considerably and depends on the effect of a particular factor, a set of predictors or all predictors taken together when they are involved simultaneously. These data show the need to find out ultrastructural and biochemical specific markers and their quantitative values of renal endothelial dysfunctions occurring under the influence of MAU predictors, during the development and progression of this pathological symptom in order to restore the normal function of the endothelial cell and the affected organ, as a whole as long, as there is still room for therapeutic efforts.

Key words: microalbuminuria, risk factors, endothelial dysfunction, chronic kidney disease, predictors

For citation: Lazutkina AY. Formation and progression of microalbuminuria. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2024;30(6):562–576. doi:10.18705/1607-419X-2024-2418. EDN: EUJZWQ

Введение

В настоящее время нет сомнений в том, что микроальбуминурия (МАУ) является проявлением патологии почек, неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза и ранним маркером эндотелиальной дисфункции (ЭД), события которой динамически протекают в микроциркуляторном русле (МЦР) почек [1, 2]. О механизме попадания альбуминов в мочу при поражении эндотелия сосудов

почек и механизме повышения его проницаемости предикторами МАУ мы писали ранее [3]. Однако взаимоотношения восстановительных и деструктивных процессов, повреждающий эффект, время формирования обратимых и необратимых изменений в тканях нарушенных, а затем измененных почек под воздействием определенных деструктивных триггеров, а тем более их разных наборов в каждом конкретном случае остаются невыясненными.

Цель исследования — выяснить процессы формирования и прогрессирования МАУ на примере натуральной популяции — исходно здоровых 7959 мужчин трудоспособного возраста водительской профессии, проживавших на территории Забайкальского края и Амурской области.

Материалы и методы

В проспективном исследовании на Забайкальской железной дороге (ЗабЖД) 2008–2013 годов [4, 5] участвовали 7959 работников локомотивных бригад (РЛБ) 18–66 лет. Стартовую позицию занял весь списочный состав РЛБ 2008 года на ЗабЖД. Группа наблюдения ежегодно обследовалась в соответствии с протоколом исследования по 22 позициям с целью выявления факторов риска (ФР), поражений органов-мишеней сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Определяли возраст, факт курения, уровень артериального давления, дислипидемию по нормам липидного спектра [6, 7], гипергликемию, семейный анамнез ранних ССЗ, психосоциальный стресс, чрезмерное потребление алкоголя (ЧПА) — более 36 мл/сутки этанола [6], избыточную массу тела или ожирение. К обследованиям по поводу выявления поражений органов-мишеней относились: гипертрофия левого желудочка, атеросклероз аорты, толщина интима-медиа более 0,9 мм и/или наличие атеросклеротических бляшек, начальная ретинопатия I–II степени (местное или распространенное сужение артериол, артериовенозный перекрест) смешанного генеза [8, 9], лодыжечно-плечевой индекс менее 0,9; скорость распространения пульсовой волны более 12 м/с, а также симптомы хронической болезни почек (ХБП) (сниженная скорость клубочковой фильтрации, МАУ, креатининемия) и сахарный диабет 2-го типа легкого течения. Учитывали по критериям приказа [8] и рекомендаций Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, Всероссийского научного общества кардиологов 2008 и 2011 года [6, 7] термины, которые мы используем в публикациях. МАУ, представляющую интерес для данной статьи, определяли на мочевых анализаторах URISCAN OPTIMA (YD Diagnostics Corporation, Южная Корея), DOCUREADER (77 Elektronika, Венгрия), CL-50 (HTI, США), Combilyzer (Human GmbH, Германия) и учитывали при концентрации альбумина 30–300 мг/сут. Из исследования РЛБ выбывали при увольнении, несоответствии уровня здоровья критериям приказа, смерти [8]. В 2008 году наблюдали 7959 РЛБ; 2009 году — 7851; 2010 году — 7141; 2011 году — 6817; 2012 году — 6016; 2013 году — 5722 РЛБ. После прекращения наблюдения РЛБ ЗабЖД собранные данные по 22 переменным были

оцифрованы и оформлены в выборку ($n = 7959$). Дизайн исследования РЛБ ЗабЖД, определение переменных, попавших в зону интереса данного исследования, и первые результаты исследования МАУ показаны в печати [3]. На первом этапе анализа для выяснения статистической связи ФР, поражений органов-мишеней с МАУ сравнили результаты респондентов, не имевших и имевших МАУ в таблице 2×2 , и выявили переменные, имеющие связь с исходом МАУ: артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия, семейный анамнез ранних ССЗ, ретинопатия I–II степени, ЧПА. Многофакторный пошаговый регрессионный анализ показал предикторами МАУ дислипидемию, ретинопатию I–II степени, семейный анамнез ранних ССЗ и ЧПА. Все предикторы имели значимый относительный риск (ОР) в границах доверительного интервала 95 %, кроме курения (табл. 1). Статистическую связь установленных предикторов с исходом МАУ обсудили в предшествующей публикации [3] (рис. 1). Так как в использованных статистических моделях предикторы МАУ показали статистическую неоднородность, было принято решение о продолжении их исследования в анализе выживаемости [3]. В модели регрессии пропорционального риска Кокса были проанализированы триггеры наиболее значимого влияния формирования МАУ и возрастание риска этого исхода при присоединении предикторов к патологическому процессу. Модель Кокса имеет формулу: $\lambda_i(t) = \{\lambda_0(t) \exp \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$, в которой $\lambda_i(t)$ — риск РЛБ i во время t ; $\lambda_0(t)$ — исходный (базовый) риск; $X_1, \dots, X_k$ — ФР в модели Кокса; $\beta_1, \dots, \beta_k$ — коэффициенты; $\beta_1, \dots, \beta_k$ — получаемые оценки параметров при помощи разновидности максимального правдоподобия. Экспонента от этих данных (например, $\exp\{b_1\} = e^{b_1}$) — это оценка ОР или отношения рисков МАУ. Для конкретного значения триггера (X_1) ОР равен росту или снижению опасности достижения конечной точки, связанной с единичным увеличением до ($X_1 + 1$), с учетом других триггеров модели. ОР оценивают как отношение интенсивностей. Результат $ОР > 1,0$ — повышение риска, $< 1,0$ — снижение риска, при 1,0 риск не меняется [10]. Мы считали $ОР = 1,0$ –100 %-ным базовым риском и его вычитали из ОР каждого триггера МАУ. Разницу вычитания показали в модели Кокса как возрастание риска возникновения МАУ. Вероятность и время появления МАУ под воздействием всех предикторов и каждого в отдельности определили на кривых Каплана–Майера (К-М) [11]. Кроме 22 переменных каждого респондента, выборка РЛБ ЗабЖД содержала периоды времени от начала их наблюдения до возникновения конечного исхода или последнего

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИИ КОКСА ПРОПОРЦИОНАЛЬНЫХ РИСКОВ
В ИСХОДЕ «МИКРОАЛЬБУМИУРИЯ» [4, 5]

Предикторы МАУ (n = 7959)	Степень свободы	t критерий	Стандартная ошибка	p	ОР (ДИ ± 95 %)	Возрастание риска
МАУ ($\chi^2 = 28,38$; $p < 0,00008$)						
ЧПА	6	2,02	1,00	0,04	15,86 (1,98–127,31)	+1486 %
Дислипидемия	6	1,94	1,08	0,05	14,98 (1,84–121,72)	+1398 %
Ретинопатия I–II степени	6	1,37	0,83	0,04	13,57 (3,26–56,54)	+1257 %
Семейный анам- нез ранних ССЗ	6	1,70	1,00	0,17	7,78 (1,95–31,07)	+678 %
АГ	6	0,65	1,00	0,51	4,86 (1,16–20,31)	+386 %
Курение	6	0,00	3565394	0,99	–	–

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АГ — артериальная гипертензия.

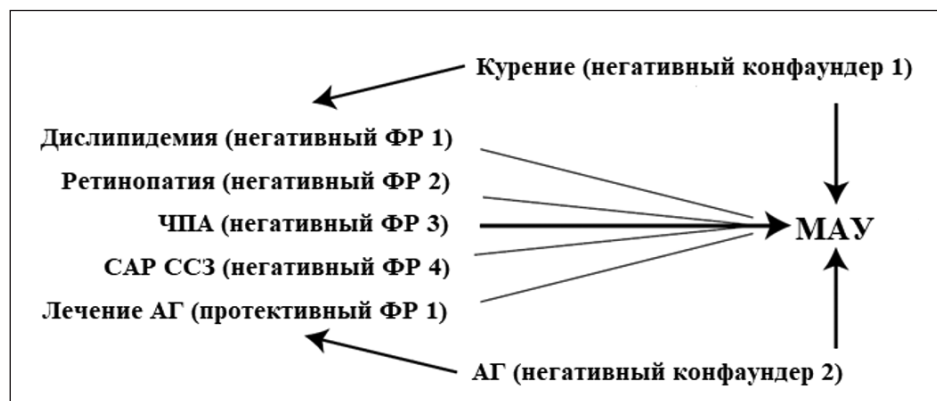


Рисунок 1. Пример влияния факторов среды на конечный исход

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; МАУ — микроальбуминурия; САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ФР — фактор риска.

контакта с каждым РЛБ. Это позволило выполнить правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости, и изучить исходы (в данном случае МАУ) в группе наблюдения в период скрытого течения до появления клиники. В анализе выживаемости цензурированные данные отражают процесс, который во время последнего обследования пациента не заканчивается наступлением изучаемого исхода. За время наблюдения из исследования по критериям исключения выбыло 2237 РЛБ или 28,1 % респондентов от исходной их численности. Для этих данных можно определить функцию выживания (ФВ) [12], так как в существующей базе данных каждое наблюдение содержит только один временной интервал. В фор-

муле определения ФВ — $S(t) = \prod_{j=1}^t [(n-j)/(n-j+1)]^{\sigma(j)}$ перемножаются вероятности «выживания» в каждом временном интервале. $S(t)$ — это оценка ФВ, n — число всех событий, j — номер конкретного события, $\sigma(j) = 1$, если оно означает «отказ», в нашем случае МАУ, и 0, если j -е событие есть потеря наблюдения, то есть цензурирование; Π — означает произведение по всем наблюдениям j , законченным к моменту t . Такую множительную оценку ФВ предложили в 1958 году Каплан и Майер [11].

Графическая оценка влияния триггеров на ФВ (на вероятность отсутствия МАУ) и ее инверсии — «отказы» (на вероятность появления МАУ) всех предикторов вместе и каждого отдельно как самостоятельного эффекта позволила определить стадии

течения ЭД при ее динамическом развитии в исход МАУ, ее вероятность на каждом этапе формирования и время появления.

Результаты

При исследовании предикторов МАУ в модели Кокса статистически значимый результат показал только предиктор ЧПА. Остальные предикторы не выдержали оценки по p -критерию и/или оценки параметра стандартной ошибки и t -уровня, так как их результаты в два раза не превосходили свои стандартные ошибки ($t > 2,0$) и их нельзя считать значимыми при $p < 0,05$ [13] (табл. 1). При построении кривых К-М статистически значимые модели были построены для всех предикторов МАУ, кроме АГ, которая не выдержала оценки по Z и p критериям [11] (рис. 2–7, табл. 2) [4, 5]. Далее результаты многомерного анализа объединили в таблице 3 и установили, что предиктор ЧПА показал результат, удовлетворяющий всем критериям во всех аналитических моделях. ФР ЧПА концептуально наделили способностью самостоятельно, без участия других триггеров, реализоваться в исход МАУ и считали его главным фактором.

Предикторы, имевшие значимый результат во всех моделях анализа, кроме одной, считали взаимодействующими факторами. Триггеры с результатом, значимым в 3-х, 2-х или 1-й модели, считали конфаундерами, то есть факторами, влияющими на исход и на воздействующий фактор [3–5, 14, 15] (рис. 1, табл. 3).

Воздействие фактора среды в эпидемиологии определяют как соприкосновение с деструктивным агентом, способным проникнуть в организм с целью вызвать специфическое повреждение тканей органа-мишени, нарушение функции их клеток и далее болезнь. Фактор может оказывать и защитное влияние [16, 17] (рис. 1). Негативное вмешательство триггеров можно установить статистическими методами для качественного выяснения их взаимодействующих способностей, количественного определения измеряемых характеристик с целью диагностики по этим признакам факторов в клетке. Для оценки мощности их эффекта повреждения, описания, выяснения различий, сравнения, классификации, формирования глобальной базы факторов и управления негативными и протективными факторами среды на молекулярном уровне клетки, так как нам будет нужно для восстановления ее оптимальных функций (табл. 1–4). Взаимодействие между факторами возникает, когда влияние на конечный исход осуществляется сложной переменной, образованной двумя или несколькими похожими независимыми переменными, где разности зависимого

признака определяются набором факторов образованной сложной переменной. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундинг-эффектом [3, 10, 14]. Характерные признаки факторов среды можно и нужно выяснить при их отдельном влиянии и в совместном эффекте повреждения в разных комбинациях (рис. 1). Полагаем, что такие схемы на заранее заготовленном шаблоне полезно рисовать в медицинской документации каждому пациенту для определения тактики лечения через управление ФР. Так как возможных вариантов сочетания факторов между собой существует невероятное множество, точечные определения маркеров генерализованной ЭД в общем кровяном русле у лиц с различным набором факторов в разное время формирования патологического процесса в разных органах-мишенях никогда не приведет к пониманию этого многообразия ЭД. Тут необходимы новые нестандартные решения. Эндотелиальное древо различных органов, имея анатомическое сходство, отличается набором синтезируемых биологически активных веществ, трансмиссеров, типами рецепторов и различной реакцией и чувствительностью их сосудов к одним и тем же стимулам [18].

Обсуждение

МАУ является важнейшим ранним признаком ХБП и маркером генерализованной ЭД. Ее проявления обнаруживается в крупных сосудах и в капиллярном русле [19, 20, 21]. Нарастание МАУ и значительное снижение нормальных значений эндотелий-зависимой вазодилатации отмечено в исследовании М.Л. Лындиной и соавторов (2018) у пациентов при курении [22].

Алкогольная интоксикация проявляется в почках утолщением базальных мембран клубочков, сужением просвета канальцев капсул клубочков [23]. Т.П. Ветлугиной и соавторами (2022) установлено, что у пациентов с зависимостью от алкоголя на 3–5-й день после алкогольной детоксикации определяется высокая концентрация всех провоспалительных цитокинов. Из них наиболее выделялись фракции интерферона гамма (ИФН γ) и интерлейкина-17 (ИЛ-17). Остальные цитокины тоже превышали контроль в 2–6 раз. Через 2 недели стандартной антиалкогольной терапии цитокиновый профиль не изменялся, и их концентрация была по-прежнему высокой [24], что указывает на длительный окислительный стресс, воспаление и частое их воспроизведение или персистенцию у пациентов, систематически потребляющих алкоголь в чрезмерной дозе. МЦР почек и глаза имеет анатомическое сходство и идентично отвечает аналогичными ос-

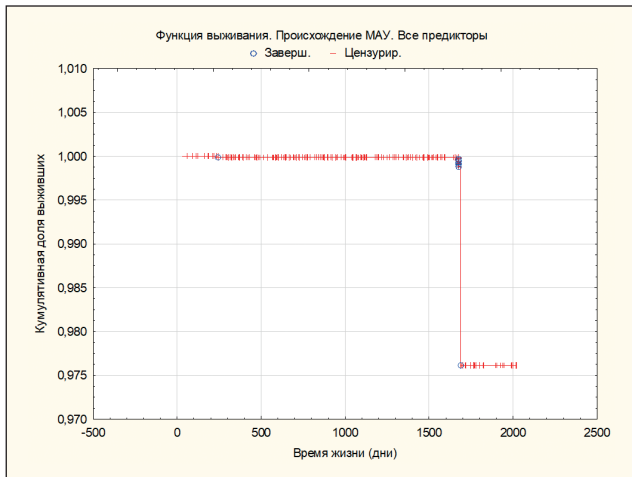


Рисунок 2. График времени жизни в сопоставлении с долей «выживших» лиц при развитии исхода «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии всех ФР в исходе МАУ имеет 4 периода (рис. 2, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 214 дней (с 30-го по 244-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД — 1430 дней (с 244-го по 1674-й день), вероятность отказов 0,02%. ФВ 99,98%; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 2,39%. ФВ 97,61%.

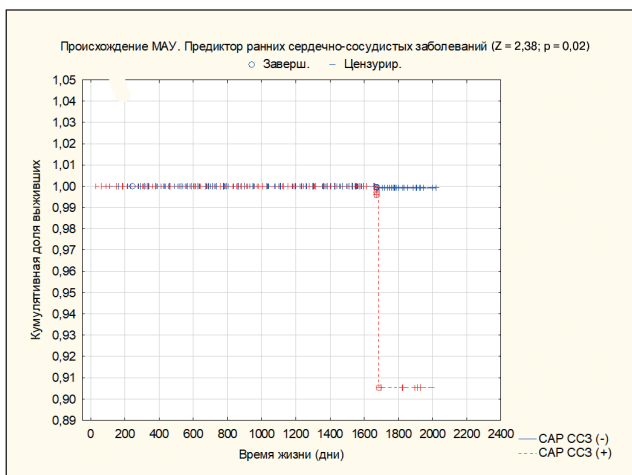


Рисунок 4. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия;

САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «семейный анамнез ранних ССЗ» в исходе МАУ имеет 3 периода (рис. 4, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 1644 дня (с 30-го по 1674-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД отсутствует; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 9,48%. ФВ 90,52%.

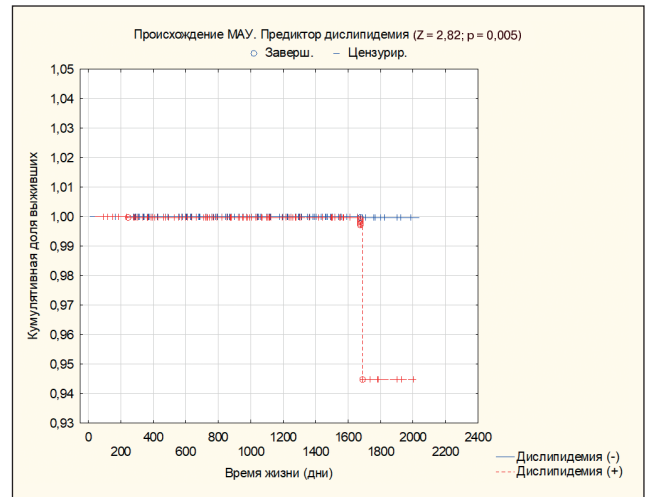


Рисунок 3. Функция выживания в зависимости от воздействия предиктора «дислипидемия». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «дислипидемия» в исходе МАУ имеет 4 периода (рис. 3, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 60 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 184 дня (с 60-го по 244-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД — 1430 дней (с 244-го по 1674-й день), вероятность отказов 0,04%. ФВ 99,96%; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 5,52%. ФВ 94,48%.

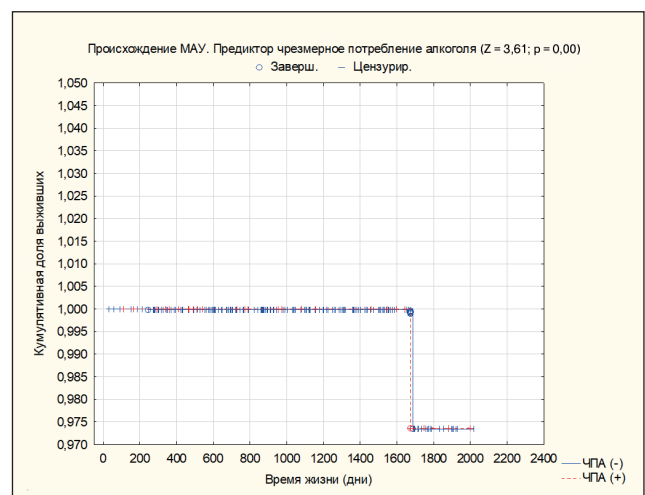


Рисунок 5. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «чрезмерное потребление алкоголя». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «ЧПА» в исходе МАУ имеет 3 периода (рис. 5, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 111 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 1563 дня (с 111-го по 1674-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД отсутствует; время (t^4) декомпенсации ЭД и возникновения МАУ — 0 дней (1674-й день), вероятность отказов 2,63%. ФВ 97,37%.

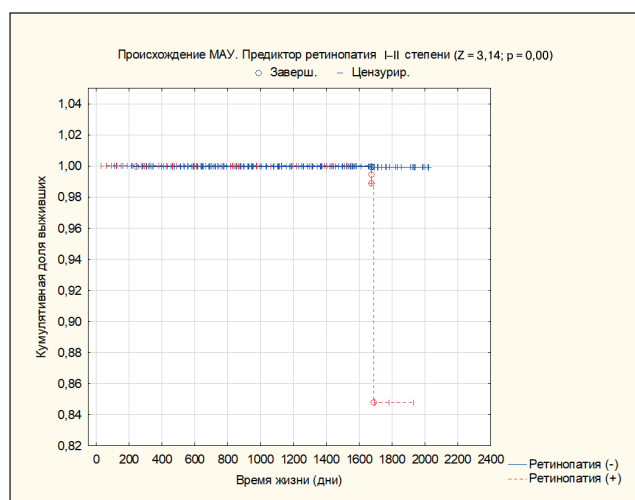


Рисунок 6. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «ретинопатия I–II степени». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «ретинопатия» в исходе МАУ имеет 3 периода (рис. 6, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 1644 дня (с 30-го по 1674-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД отсутствует; время (t^4) декомпенсации ЭД и появления МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 15,24%. ФВ 84,76%.

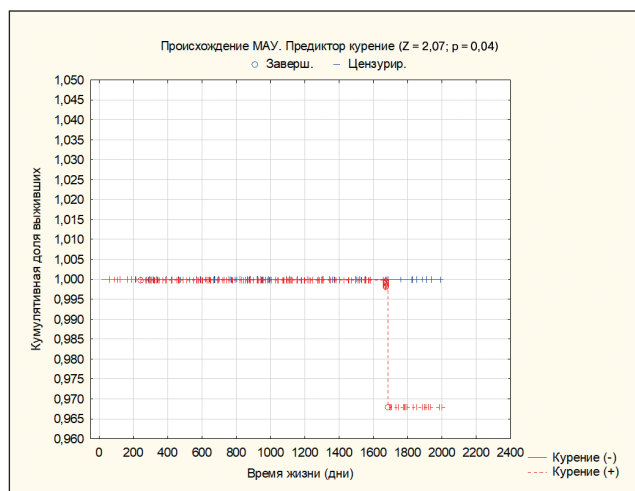


Рисунок 7. Функция выживания в зависимости от влияния предиктора «курение». Исход «микроальбуминурия»

Примечание: МАУ — микроальбуминурия.

Динамика отказов и ФВ на кривой К-М при воздействии ФР «курение» в исходе МАУ имеет 4 периода (рис. 7, табл. 2): время (t^1) активации ЭЦ — 30 дней, вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^2) компенсации ЭД — 214 дней (с 30-го по 244-й день), вероятность отказов 0%. ФВ 100%; время (t^3) субкомпенсации ЭД — 1430 дней (с 244-го по 1674-й день), вероятность отказов 0,02%. ФВ 99,98%; время (t^4) декомпенсации ЭД и появления МАУ — 13 дней (с 1674-го по 1687-й день), вероятность отказов 3,21%. ФВ 96,79%.

ложнениями в обоих органах [25]. Оценивая состояние МЦР глаза, мы можем косвенно судить о состоянии МЦР почек. С. Balmforth и соавторы (2016) считают истончение сетчатки и уменьшение объема макулы глаза на начальных стадиях заболевания признаками системного повреждения МЦР и патологического процесса в почках [26]. J. E. Grunwald и соавторами (2019) показана зависимость между прогрессированием ХБП и развитием ретинопатии [27]. Связь процессов повреждения этих органов показана и нами [3, 4, 5, 9, 28]. Согласно данным представленной статьи (рис. 6, табл. 1–4) и опубликованным ранее, патологические изменения в МЦР глаза и МАУ взаимообусловлены (МАУ ↔ Ретинопатия I–II степени) [3, 4, 5, 9, 28]. В такой ситуации пораженный орган-мишень превращается в ФР и нарушает функцию связанного с ним функционально и анатомически органа [29].

В 2004 году W. C. Aird и S. G. Neil показали, что перестройка функций эндотелиоцитов (ЭЦ) под влиянием факторов среды формируется по стадиям [30, 31]: I стадия ЭД — активация функций ЭЦ; II стадия ЭД — дисбаланс секреции факторов регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, нарушений натуральной барьерной функции, формирования повышенной проницаемости ЭЦ; III стадия ЭД — дистрофии, истощения, ускоренного апоптоза, сращивания ЭЦ; IV стадия — системной ЭД [30, 31]. Эти данные подтверждаются исследованиями.

А. Н. Евдокименко (2015) [32] при атеросклеротическом процессе в каротидном синусе описаны три типа ЭЦ. I группа — темные клетки уплощенной формы с ровной поверхностью и широкими зонами слипания. II группа самая многочисленная — увеличенные клетки неправильной формы с небольшими зонами слипания, расхождения контактов, дополнительных контактов — выростами цитоплазмы. III-я группа — светлые, увеличенные ЭЦ вблизи дефектов пласта эндотелия. Их количество зависело от размера зоны повреждения и размера дефектной поверхности. Все три типа клеток отличались состоянием ультраструктурной организации от нормы до гипертрофии и дистрофических изменений и метаболической активностью, что подтверждает стадийное течение ЭД.

М. Г. Омеляненко и соавторами (2003) выявлены конкретные корреляции, отражающие патогенетические взаимосвязи между дислипидемией, абдоминальным ожирением, АГ, курением и другими ФР и маркерами ЭД при стабильной и нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда, число десквамированных ЭЦ отражало и было связано с выраженностью ЭД и приростом числа ЭЦ в ходе проб для оценки стадии ЭД, что свидетельствует

Таблица 2

**МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ: ВЕРОЯТНОСТЬ, ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ,
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕДИКТОРОВ [4, 5]**

t ¹ /ФВ	t ² /ФВ	t ³ /ФВ	t ⁴ /ФВ	Предикторы МАУ (n = 7959)	Σt ¹⁻² / Отказы	Σt ¹⁻³ / Отказы	Σt ¹⁻⁴ / Отказы	Конец кривой
60	184	1430	13	Дислипидемия	244	1674	1687	2000
100	100	99,96	94,48		0	0,04	5,52	5,52
30	1644	—	13	Семейный анамнез ранних ССЗ	1674	1674	1687	2000
100	100	—	90,52		0	0	9,48	9,48
111	1563	—	0	ЧПА	1674	1674	1674	2000
100	100	—	97,37		0	0	2,63	2,63
30	1644	—	13	Ретинопатия I–II степени	1674	1674	1687	1930
100	100	—	84,76		0	0	15,24	15,24
30	214	1430	13	Курение	244	1674	1687	2021
100	100	99,98	96,79		0	0,02	3,21	3,21
—	—	—	—	АГ	—	—	—	—
—	—	—	—		—	—	—	—
30	214	1430	13	Все предикторы МАУ	244	1674	1687	2000
100	100	99,98	97,61		0	0,02	2,39	2,39

Примечание: ФВ — функция выживания; МАУ — микроальбуминурия; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; АГ — артериальная гипертензия; t¹ — время (дни) активации эндотелиоцитов; t² — стадия компенсации эндотелиальной дисфункции; t³ — стадия субкомпенсации эндотелиальной дисфункции; t⁴ — стадия декомпенсации эндотелиальной дисфункции.

■ — сильное воздействие — отказы 30,1–100% (функция выживания — ≤ 69,9%) / самостоятельное воздействие; ■ — умеренное воздействие — отказы 10,1–30% (функция выживания — 70–89,9%) / взаимодействие; ■ — слабое воздействие — отказы 0,1–10% (ФВ — 90–99,9%) / конфаундер.

Таблица 3

**УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ ПРЕДИКТОРОВ «МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ» В ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
СТАТИСТИЧЕСКИХ МОДЕЛЯХ, ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕДИКТОРОВ [4, 5]**

Триггеры МАУ (n = 7959)	Таблица сопряженности	Множественная регрессия	ОР	Каплан- Майер	Модель Кокса
ЧПА	1	1	1	1	1
Дислипидемия	1	1	1	1	0
Ретинопатия I–II	1	1	1	1	0
Семейный анамнез ранних ССЗ	1	1	1	1	0
АГ	1	0	1	0	0
Курение	1	0	0	1	0

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ОР — относительный риск; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; АГ — артериальная гипертензия; (1) — p < 0,005; (0) — p > 0,005.

■ — самостоятельное воздействие; ■ — взаимодействие; ■ — конфаундер.

о неоднородности ЭД и различной ее степени выраженности в зависимости от клинической формы заболевания. Авторами предложено выделение двух стадий ЭД: компенсированной и декомпенсированной [33]. Эти данные подтверждаются мнением Н. Drexler (1999), Р. М. Vanchutte (1997), М. Volpe и F. Cosentino (2000) в том, что ведущие ФР ССЗ реализуются через формирование ЭД [34, 35, 36]. Они полагают, что ЭД — процесс динамичный и саморегулирующийся. Продолжительное воздействие триггерных ФР приводит к формированию скрытой (компенсированной) ЭД, которая может существовать в таком виде длительное время, проявляться ростом маркеров ЭД, ускорением десквамации ЭЦ и прогрессированием атеросклероза. Воздействие патогенетических ФР на скрытую ЭД проявляется гиперпродукцией ее маркеров, срывом систем компенсации и массивной гибелью ЭЦ. Эти патологии авторы обозначают как острую (декомпенсированную) ЭД. Предполагают наличие промежуточной (субкомпенсированной) формы ЭД, которая проявляется увеличением числа десквамированных ЭЦ < 100 % от исходных значений. Повышение порога десквамации может быть маркером риска развития острой формы заболевания. Авторы пришли к выводу, что ЭД может быть компенсированной (скрытой), предварительной (субкомпенсированной) и острой (декомпенсированной) формами, поочередно сменяющимися друг друга. Авторы не исключают быстрый переход от скрытой формы ЭД к острой форме, минуя промежуточную стадию (рис. 4–6), что необходимо учитывать при контроле лечения ССЗ [33].

В. А. Климовым (2014) показано, что ЭД в фетоплацентарном комплексе протекает по стадиям при патологической беременности: стадии гиперактивации, напряжения и истощения [37].

В работе Т. Н. Жевак и соавторов (2015) проведена оценка функциональной активности эндотелия у больных с различными стадиями В-клеточного варианта хронического лимфолейкоза. Установлено прогрессирующее нарастание содержания в сыворотке крови маркеров ЭД, обнаруживающее параллелизм со стадиями развития заболевания [38].

Исследователями из Казахстана показана зависимость степени ЭД от стадии рака желудка, которая возрастала с прогрессированием заболевания. Содержание слущенных ЭЦ в крови пациентов в сравнении с контролем были более значительными при III–IV стадиях. Значимые различия содержания метаболитов оксида азота (NO) были выявлены только при III–IV стадии процесса с наибольшей выраженностью при IV стадии заболевания [39].

Исследование Т. П. Макаровой и соавторов (2018) показало параллелизм прогрессирования ЭД с клиническими стадиями ХБП. ЭД начинает обнаруживаться с I стадии заболевания [40]. На V стадии ХБП концентрация эндотелина-1 (ЭТ-1) возрастает в 2,5 раза, уровень NO снижается. Показатель NO/ЭТ-1 в 5,5 раза снижается в сравнении с контролем. По данным М. Г. Омеляненко и соавторов (2015) [41], у пациентов с ХБП декомпенсация системы NO-эндотелий отмечается у больных с IV–V стадией заболевания. ЭД прогрессирует в соответствии со стадиями заболевания. Изменения маркеров ЭД имеют разнонаправленный характер и зависят от стадии ХБП. На всех стадиях ХБП выявлен значительный прирост числа циркулирующих десквамированных ЭЦ с максимальным количеством при ХБП III стадии заболевания [42]. Далее, вероятно, терять почти уже нечего. Течение ЭД при снижении скорости клубочковой фильтрации, креатининемии показано и нами ранее [43, 44, 45]. Таким образом, внутренние и внешние факторы среды, влияя на патогенетические процессы, происходящие в эндотелии, постепенно формируют разные заболевания.

Исходя из того, что:

1) ЭД является важным патогенетическим звеном всех ССЗ, ХБП в том числе симптома МАУ, и она формирует риск предстоящих неблагоприятных событий [2, 46, 47, 48];

2) методами анализа выживаемости изучают во времени закономерности предполагаемого события у респондентов наблюдаемой популяции [14];

3) ступенчатая функция распределения вероятности события К-М показывает численность двух групп респондентов, имевших и не имевших изучаемое событие на различных этапах времени с начала исследования [14, 49];

4) конечную точку в анализе выживаемости определяет время до фиксации события и связанные с ними факторы, которые могут ускорить или отдалить его наступление [49].

Проецируя условные этапы ЭД на косвенные данные диаграмм К-М, мы пришли к следующей гипотезе. Появление альбуминурии, возможно, происходит при воздействии предикторов этого симптома, формирующих и стимулирующих прогрессирующее течение ЭД [30, 31] (рис. 1–8). Диаграммы К-М повторяют нарастающие деструктивные процессы в эндотелии и уникальные особенности доклинического и клинического формирования, течения и прогноза симптома МАУ [28, 32–42, 44, 45]. Это предположение подтверждается оригинальным ходом кривых К-М каждого предиктора МАУ и всех предикторов МАУ в целом [4, 5] (рис. 2–7, табл. 2).

Поэтому в Statistica 6.0. мы рассмотрели графики К-М предикторов МАУ на увеличении и обнаружили, что от точки начала наблюдения они имеют различающийся у ФР временной отступ. На этот отрезок кривой К-М спроецировали I стадию ЭД — активации ЭЦ. После его окончания на 100 %-ной линии появляются первая точка и ее продление (прямая) на графике К-М. Она не отклоняется от исходного 100 %-ного результата. В это время пациенты не имеют «отказов». Процессы функций эндотелия у них уравновешены, клиника МАУ у них отсутствует. Этот отрезок на кривой К-М оценили как II стадию ЭД. При длительном воздействии (экспозиции) триггеров постепенно нарушается это равновесие. Деструктивные процессы начинают преобладать. Появляются «отказы», но они эпизодические, так как процессы восстановления еще достаточны, что на кривой К-М проявляется постепенным смещением графика от 100 %-ной базовой линии по мере прогресса деструкции. Что в исходе МАУ было обнаружено только у ее предикторов — дислипидемия и курение (табл. 2, 4). Этот период на графике расценили как III стадию субкомпенсации ЭД. Далее начинают превалировать процессы деструкции над конструктивными. Происходит срыв систем компенсации, появляется явная клиника заболевания, совпадающая с IV стадией ЭД, и резкое падение ФВ и массовый рост «отказов» на кривой К-М [28, 30, 31, 44, 45]. Периоды наиболее опасного прогноза МАУ показаны в таблице 4 [4].

ССЗ начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов [50]. Несмотря на достижения современной медико-биологической науки, проблема доклинической диагностики специфических проявлений ЭД конкретных исходов, их патогенетическая коррекция и восстановление физиологических функций эндотелия остаются невыясненными [51]. J. Deanfield и соавторы (2005) в статье о проблемах изучения ЭД заявили об отсутствии оптимальной методологии исследования ЭД и ее четких диагностических критериев [52]. Поэтому любые достижения в этой области являются чрезвычайно полезными и актуальными. Полагаем, что первоначально процессы ЭД следует изучать статистическими методами и далее приступить к прицельным исследованиям ЭД в разных бассейнах сосудистого русла для выяснения точных качественных и количественных характеристик ее специфических проявлений на ультраструктурном и биохимическом уровне.

Кривые К-М симптома МАУ показали, что совпадают длительности каждой стадии и в целом ЭД у предикторов: семейный анамнез ранних ССЗ и ретинопатия I–II степени. Это качество, вероятно,

делает возможным их взаимодействие между собой. Длительность III–IV стадий ЭД предикторов дислипидемия и курение также совпадают, что, возможно, позволяет им в это время встраиваться в сходные патологические молекулярные механизмы друг друга, нарушающие регуляцию взаимоотношений между клеточными органеллами, потенцировать их при взаимодействии между собой и приводить к деструкции клетки. Конфаундинг курение может взаимодействовать с предиктором ретинопатия I–II и/или предиктором семейный анамнез ранних ССЗ на протяжении I стадии и/или стадии декомпенсации ЭД (рис. 8).

Не исключается взаимодействие всех предикторов МАУ на протяжении IV стадии ЭД (за исключением предиктора ЧПА), так как ее длительность (13 дней) у них одинаковая (табл. 2). Предикторы МАУ, согласно предложенной оценке [4, 5] величины их негативного эффекта, обладают слабым повреждающим воздействием. ФВ от 90 до 99,9 % (отказы от 0,1 до 10 %), кроме предиктора ретинопатия I–II степени, у которого эффект повреждения выражен умеренно (табл. 2). Такие предикторы, как дислипидемия, ретинопатия I–II степени, семейный анамнез ранних ССЗ и курение, играют наиболее важную роль в возникновении исхода МАУ. В отсутствие этих предикторов МАУ практически не формируется, так как кривые К-М, не включающие в себя воздействие этих предикторов, почти не отклоняются от 100 %-ного результата базовой линии, допуская незначительный тренд в 0,01; 0,03; 0,08; и 0 % соответственно. У таких предикторов, как семейный анамнез ранних ССЗ, ЧПА, ретинопатия I–II степени, нет III стадии ЭД. Стадия субкомпенсации ЭД имеется только у предикторов МАУ: курение и дислипидемия, которая проявляется малым числом «отказов» — 0,02 % и 0,04 % соответственно (табл. 2, 4). У ФР ЧПА IV стадия (декомпенсация) ЭД происходит мгновенно. Кривая К-М, включающая все факторы, связанные с этим событием, которые могут ускорить или отдалить появление МАУ [49], показывает меньшее значение «отказов», чем кривые К-М каждого предиктора МАУ отдельно. Что можно объяснить вмешательством неизученных протективных факторов в развитие МАУ и их влиянием на суммарную интенсивность повреждающего эффекта и различными типами взаимодействия (модификации) факторов между собой [53] (рис. 1–8, табл. 1–4).

Все представленные в статье кривые К-М показали время наступления стадии декомпенсации ЭД — 1674-й день. Всего нами на выборке данных исследования РЛБ ЗаБЖД изучено статистическими

Таблица 4

**ОПАСНЫЕ ВРЕМЕННЫЕ ИНТЕРВАЛЫ В ДНЯХ,
ВЕРОЯТНОСТЬ ПОЯВЛЕНИЯ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ [4]**

Предикторы МАУ	Весь опасный период, дни и вероятность			Субкомпенсация ЭД, дни и вероятность			Декомпенсация ЭД, дни и вероятность		
	с	до	отказы	с	до	отказы	с	до	отказы
ЧПА	1674	1674	2,63 %	—	—	—	1674	1674	2,63 %
Дислипидемия	244	1687	5,52 %	244	1674	0,04 %	1674	1687	5,52 %
Ретинопатия I–II степени	1674	1687	15,24 %	—	—	—	1674	1687	15,24 %
Семейный анамнез ранних ССЗ	1674	1687	9,48 %	—	—	—	1674	1687	9,48 %
Курение	244	1687	3,21 %	244	1674	0,02 %	1674	1687	3,21 %
Все предикторы	244	1687	2,39 %	244	1674	0,02 %	1674	1687	2,39 %

Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ЭД — эндотелиальная дисфункция; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

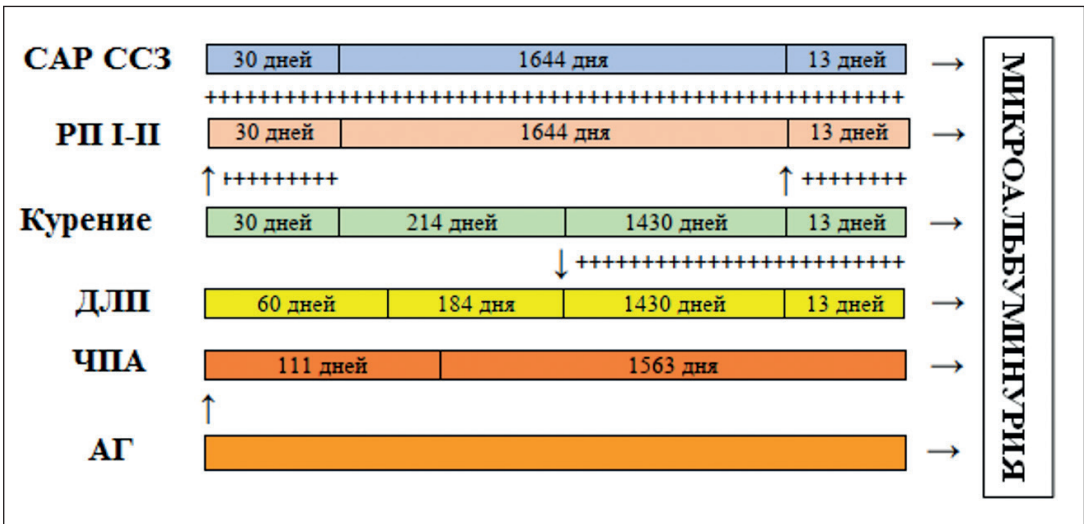


Рисунок 8. Возможный вариант взаимодействия всего набора предикторов МАУ между собой на протяжении инициируемого деструктивного процесса

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ДЛП — дислипидемия; РП I–II — ретинопатия I–II степени, САР ССЗ — семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний; ЧПА — чрезмерное потребление алкоголя.

методами и показано в печати более 1000 кривых К-М уникальных вариантов течения ЭД в зонах сосудистого русла головного мозга, глаза, сердца, почек и главных артерий под влиянием разнообразных факторов среды [4, 5, 28, 44, 45]. Все кривые К-М, за исключением единичных случаев, демонстрируют 1674 дня временного резерва устойчивости клетки пагубному воздействию негативных факторов среды и срок перехода дисфункции в патологию необратимых изменений и гибели клетки. Не имеющие этого периода времени кривые К-М мы

считали отражающими персистирующую ЭД или требующими выяснения происходящих в клетке необычных процессов.

Наша гипотеза, основанная на логике знаний и предположении об устойчивой качественной связи графического изображения ЭД формирования и прогрессирования симптома МАУ с реальными морфологическими и биохимическими превращениями в ЭЦ почки, требует своего завершения — практической проверки (опровержения или подтверждения).

Выводы

1. ЭД при воздействии предикторов МАУ различается. Ее проявление зависит от влияния конкретного фактора или набора ФР в разных комбинациях.

2. Отличия заключаются в количестве стадий ЭД, их продолжительности, экспозиции повреждающего эффекта на этапах ЭД [54], влиянии предикторов на риск развития МАУ, взаимодействии триггеров и в скорости достижения конечной точки.

3. Время появления развернутой клиники МАУ (100%-ное выявление МАУ, повышение порога десквамации ЭЦ более 100% контрольных значений) [33] и, вероятно, необратимой патологии в ЭЦ почек — 1674-й день влияния предикторов МАУ. Время появления первых деструктивных изменений в ЭЦ почек при воздействии триггеров дислипидемия или курение следует ожидать с 244-го дня — с начала III стадии ЭД. Предикторы МАУ: ЧПА, ретинопатия I–II степени и семейный анамнез ранних ССЗ периода формирования первых деструктивных изменений не имеют и вызывают гибель ЭЦ практически мгновенно. Немаловажное диагностическое значение имеет для определения стадий ЭД то, что десквамированные ЭЦ в различных стадиях апоптоза различаются показателями геометрии клеток [32, 55]. Предикторы МАУ обладают слабым эффектом повреждения, кроме предиктора ретинопатия I–II степени, у которого повреждающий эффект выражен умеренно. Конфаундер курение имеет слабый эффект повреждения и не влияет на риск возникновения и прогрессирование МАУ. Последнее качество предполагает способность триггера переводить функцию в дисфункцию и в патологию. Конфаундер АГ не порождает МАУ и не повреждает ткань почки, так как не формирует «отказы», но повышает риск возникновения и прогрессирования симптома МАУ (табл. 1–4, рис. 8) [15].

4. Необходимо проводить прицельные морфологические и биохимические исследования влияний предикторов МАУ на эндотелий почки с целью его восстановления, в то время пока точка приложения терапевтических усилий остается неутраченной.

Конфликт интересов / Conflict of interests

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Григорян М. А. Микроальбуминурия как специфический прогностический маркер при сердечной недостаточности. Молодой ученый. 2014;15(74):141–144 [Grigoryan MA. Microalbuminuria as specific predictive factor at heart failure. Young Scientist. 2014;15(74):141–144. In Russian].

2. Исламова М. С., Сабиров М. А., Даминова К. М. Роль лептина как биомаркера раннего повреждения почек у больных с ожирением. Лечащий врач. 2022;1(25):42–45. doi:10.51793/OS.2022.25.1.008 [Islamova MS, Sabirov MA, Daminova KM. The role of leptin as a biomarker of early kidney damage in obese patients. Lechaschi Vrach. 2022;1(25):42–45. doi:10.51793/OS.2022.25.1.008. In Russian].

3. Лазуткина А. Ю. Предикторы микроальбуминурии у работников локомотивных бригад: проспективное наблюдательное исследование. CardioСоматика. 2023;14(1):27–36. doi:10.17816/CS321275 [Lazutkina AYU. Predictors of microalbuminuria in workers of locomotive crews: prospective observational study. Cardiosomatics. 2023;14(1):27–36. doi:10.17816/CS321275. In Russian].

4. Лазуткина А. Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей & Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 276 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506> [Lazutkina AYU. Cardiorenocerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease). Khabarovsk: FESMU; 2019. 276 p. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506>. In Russian].

5. Лазуткина А. Ю., Горбунов В. В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ; 2017. 192 с. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517> [Lazutkina AYU, Gorbunov VV. The continuum of sudden death. Khabarovsk: FESMU; 2017. 192 p. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517>. In Russian].

6. Кардиоваскулярная профилактика: рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(6), (Прил. 2): 1–64 [Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(6)(Suppl. 2): 1–64. In Russian].

7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6)(Прил. 2): 1–32 [Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;7(6)(Suppl. 2): 1–32. In Russian].

8. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 г. «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». URL: <http://base.consultant.ru> [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 796 dated December 19, 2005 “On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work”. URL: <http://base.consultant.ru>. In Russian].

9. Лазуткина А. Ю. Происхождение ретинопатии I–II степени. Аспирантский вестник Поволжья. 2023;23(4):38–43. doi:10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43 [Lazutkina AYU. Origin of stage I–II retinopathy. Aspirantskiy Vestnik Povolzhya. 2023;23(4):38–43. doi:10.55531/2072-2354.2023.23.4.38-43. In Russian].

10. Петри М. А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под редакцией В. П. Леонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР Медиа; 2010. 167 с. [Petri MA, Sebin K. Visual medical statistics. Ed. by VP. Leonova. 2-e izd. M: GEOTAR Media; 2010. 167 p. In Russian].

11. Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995. 3473–3534 с. [Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995. 3473–3534 p. In Russian].

12. Шарашова Е. Е., Холматова К. К., Горбатова М. А., Гржибовский А. М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS. Наука и здравоохранение. 2017;(3):5–31 [Sharashova EE, Kholmatoва KK, Gorbatova MA, Grzhibovskiy AM. Application of multiple linear regression analysis in health care using SPSS statistical software package. Science & Healthcare. 2017;(3):5–31. In Russian].
13. Кочетов А. Г., Лянг О. В., Масенко В. П., Жиров И. В., Наконечников С. Н., Терещенко С. Н. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с. [Kochetov AG, Liang OV, Masenko VP, Zhirov IV, Nakonechnikov SN, Tereschenko SN. The statistical processing of medical data: Guidelines for residents and graduate students of medical schools, researchers. M.: Cardiology; 2012. 42 p. In Russian].
14. Румянцев П. О., Саенко В. А., Румянцева У. В., Чекин С. Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. Проблемы эндокринологии. 2009;55(6):48–56 [Rumyantsev PO, Saenko VA, Rumyantseva UV, Chekin SYu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. Probl Endocrinol (Mosk). 2009;55(6):48–56. In Russian].
15. Лазуткина А. Ю. Четыре вида деструктивного влияния конфаундинг-эффектов кардиоренального континуума. Медицина. 2024;12(2):25–47. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47 [Lazutkina AYU. Four Types of Destructive Influence of Confounding Effects of the Cardiorenal Continuum. Medicine. 2024;12(2):25–47. doi:10.29234/2308-9113-2024-12-2-25-47. In Russian].
16. Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М., 2009. 316 с. [Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last. M., 2009. 316 p. In Russian].
17. Корнышева Е. А., Платонов Д. Ю., Родионов А. А., Шабашов А. Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины; издание 2-е исправленное и дополненное. Тверь, 2009. 80 с. [Kornysheva EA, Platonov DYU, Rodionov AA, Shabashov AE. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd edition revised and updated. Tver, 2009. 80 p. In Russian].
18. Черток В. М., Черток А. Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга. Тихоокеанский медицинский журнал. 2016;(2):72–80. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72 [Chertok VM, Chertok AG. Regulatory capacity of the brain capillaries. Pacific Medical Journal. 2016;(2):72–80. doi:10.17238/1609-1175.2016.2.72. In Russian].
19. Kasumovic A, Matoc I, Rebic D, Avdagic N, Halimic T. Assessment of retinal microangiopathy in chronic kidney disease patients. Med Arch. 2020;74(3):191–194. doi:10.5455/medarh.2020.74.191-194
20. Маргиева Т. В., Сергеева Т. В. Участие маркеров эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гломерулонефрита. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(3):22–23 [Margieva TV, Sergeeva TV. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. Current Pediatrics. 2006;5(3):22–23. In Russian].
21. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. Am J Hypertens. 2004;17(10):986–993.
22. Лындина М. Л., Шишкин А. Н. Клинические особенности эндотелиальной дисфункции при ожирении и роль фактора курения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2018;17(2):18–25. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25 [Lyndina ML, Shishkin AN. Clinical features of endothelial dysfunctions in patients with obesity and role of smoking. Regional Hemodynamics and Microcirculation. 2018;17(2):18–25. doi:10.24884/1682-6655-2018-17-2-18-25. In Russian].
23. Ковалев А. В., Никитин А. М., Романенко Г. Х., Завалишина Л. Э. Патоморфологические изменения в почках при острой и хронической алкогольной интоксикации. Судебно-медицинская экспертиза. 2022;65(1):52–56. doi:10.17116/sudmed20226501152 [Kovalev AV, Nikitin AM, Romanenko GK, Zavalishina LE. Pathomorphological alterations in the kidneys in acute and chronic alcohol intoxication. Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza = Forensic Medical Examination. 2022;65(1):52–56. doi:10.17116/sudmed20226501152. In Russian].
24. Ветлугина Т. П., Прокопьева В. Д., Епимахова Е. В., Мандель А. И., Бойко А. С. Провоспалительные цитокины, окисленные белки и липиды при алкогольной зависимости. Патогенез. 2022;20(3):73–74. doi:10.25557/2310-0435.2022.03.73-74 [Vetlugina TP, Prokopieva VD, Epimakhova EV, Mandel AI, Boyko AS. Pro-inflammatory cytokines, oxidized proteins, and lipids in alcohol dependence. Pathogenesis. 2022;20(3):73–74. doi:10.25557/2310-0435.2022.03.73-74. In Russian].
25. Шелудченко В. М., Козловская Н. Л., Будзинская М. В., Краснолуцкая Е. И., Дуржинская М. Х., Смирнова Т. В. и др. Роль оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в оценке ретиальной микроциркуляции при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией. Вестник офтальмологии. 2022;138(5–2):177–185. doi:10.17116/oftalma2022138052177 [Sheludchenko VM, Kozlovskaya NL, Budzinskaya MV, Krasnolutsкая EI, Durzhinskaya MH, Smirnova TV et al. The role of optical coherence tomography angiography in the assessment of retinal microcirculation in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension. Vestnik Oftalmologii = Bulletin of Ophthalmology. 2022;138(5–2):177–185. doi:10.17116/oftalma2022138052177. In Russian].
26. Balmforth C, van Bragt JJ, Ruijs T, Cameron JR, Kimmitt R, Moorhouse R et al. Chorioretinal thinning in chronic kidney disease links to inflammation and endothelial dysfunction. JCI Insight. 2016;1(20):e89173. doi:10.1172/jci.insight.89173
27. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Daniel E, Maguire M, Xie D et al. Association between progression of retinopathy and concurrent progression of kidney disease findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. JAMA Ophthalmol. 2019;137(7):767–774. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.1052
28. Лазуткина А. Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. Атеросклероз. 2023;19(4):385–403. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403 [Lazutkina AYU. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. Atherosclerosis. 2023;19(4):385–403. doi:10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403. In Russian].
29. Макарова И. Н. Функциональные взаимосвязи и взаимоотношения различных систем в организме как основа реабилитации. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2008;(2):36–46 [Makarova IN. Functional interrelations of various systems in the organism as the basis of rehabilitation. Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya = Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2008;(2):36–46. In Russian].
30. Aird WC. Endothelium as an organ system. Crit Care Med. 2004;32(Suppl. 5):271–279.
31. Heil SG, De Vriese AS, Kluijtmans LA, Mortier S, Den Heijer M, Blom HJ. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)-mediated vasodilatation. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2004;50(8):911–916.
32. Евдокименко А. Н. Ультразвуковые изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. Международный журнал приклад-

ных и фундаментальных исследований. 2015;(11):639–647 [Evdokimenko AN. Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015;(11):639–647. In Russian].

33. Омеляненко М. Г., Суховой Н. А., Назаров С. Б., Плеханов В. Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Российский кардиологический журнал*. 2003;(4):36–40 [Omelyanenko MG, Sukhovey NA, Nazarov SB, Plekhanov VG. Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age. *Russian Journal of Cardiology*. 2003;(4):36–40. In Russian].

34. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Cardiovasc Res*. 1999;43(3):572–579.

35. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J*. 1997;18(Suppl. E):E19–E29.

36. Volpe M, Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;35(Suppl. 2):S45–S48.

37. Климов В. А. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности. Сборник научных трудов ассоциации акушеров-гинекологов Украины. 2014;33/34(1/2):165–167 [Klimov VA. Endothelial dysfunction in complicated pregnancy. *Collection of Scientific Papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*. 2014;33/34(1/2):165–167. In Russian].

38. Жевак Т. Н., Чеснокова Н. П., Шелехова Т. В., Бизенкова М. Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*. 2015;(1–6):1156–1160 [Zhevak TN, Chesnokova NP, Shelekhova TV, Bizenkova MN. The role of impaired functional activity of the endothelium in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia at various stages of its development. *Medical Sciences. Basic Research*. 2015;(1–6):1156–1160. In Russian].

39. Олжаев С. Т., Карибаев К. Р. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии образования. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2017;106(8):32–36 [Olzhaev ST, Karibaev KR. Endothelial dysfunction in patients with stomach cancer: dependence on the stage of malignant neoplasm. *Vestnik Novgorodskogo Gosudarstvennogo Universiteta = Bulletin of Novgorod State University*. 2017;106(8):32–36. In Russian].

40. Макарова Т. П., Мельникова Ю. С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(2):48–52. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52 [Makarova TP, Melnikova Yu S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(2):48–52. doi:10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52. In Russian].

41. Омеляненко М. Г., Шумакова В. А., Урусова Е. В., Манжос А. П. Дисфункция эндотелия как маркер прогрессирования хронической болезни почек. Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции врачей Центрального федерального округа с международным участием, посвященной 85-летию Ивановской государственной медицинской академии Иваново, 23–24 ноября 2015 г. Иваново: ИвГМА; 2015. 131–132 с. [Omelyanenko MG, Shumakova VA, Urusova EV, Manzhos AP. Endothelial dysfunction as a marker of chronic kidney disease progression. *Topical issues of prevention,*

early diagnosis, treatment and medical rehabilitation of patients with non-communicable diseases and injuries. *Proceedings of the III Interregional scientific and practical conference of doctors of the Central Federal District with international participation, dedicated to the 85th anniversary of the Ivanovo State Medical Academy Ivanovo, November 23–24 2015*. Ivanovo: ISMA; 2015. 131–132 p. In Russian].

42. Шумакова В. А., Омеляненко М. Г., Пахрова О. А., Гринева М. Р., Томилова И. К. Особенности гемореологии и системы NO-эндотелий у больных с хронической почечной недостаточностью. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2009;14(Прил.):55 [Shumakova VA, Omelyanenko MG, Pakhrova OA, Grineva MR, Tomilova IK. Peculiarities of hemoreology and the NO-endothelium system in patients with chronic renal failure. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2009;14(Suppl.):55. In Russian].

43. Лазуткина А. Ю. Предикторы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023;21(2):55–61. doi:10.25557/2310-0435.2023.02.55-61 [Lazutkina AYU. Predictors of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(2):55–61. doi:10.25557/2310-0435.2023.02.55-61. In Russian].

44. Лазуткина А. Ю. Патогенетические механизмы сниженной скорости клубочковой фильтрации. *Патогенез*. 2023;21(3):19–27. doi:10.25557/2310-0435.2023.03.19-27 [Lazutkina AYU. Pathogenetic mechanisms of reduced glomerular filtration rate. *Pathogenesis*. 2023;21(3):19–27. doi:10.25557/2310-0435.2023.03.19-27. In Russian].

45. Лазуткина А. Ю. Происхождение и прогрессирование креатининемии у мужчин трудоспособного возраста, работников локомотивных бригад. *Терапия*. 2024;10(9):88–101. doi:10.18565/therapy.2024.9.88-101 [Lazutkina AYU. Origin and progression of creatininemia in working-age male patients, locomotive crew workers. *Therapy*. 2024;10(9):88–101. doi:10.18565/therapy.2024.9.88-101. In Russian].

46. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899–1906.

47. Иванов Д. Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога. *Здоровье Украины*. 2008;21(1):18–19 [Ivanov DD. Microalbuminuria: a look of nephrologist. *Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine*. 2008;21(1):18–19. In Russian].

48. Сигитова О. Н., Бикмухамметова Э. И., Надеева Р. А. Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2009;15(6):627–632 [Sigitova ON, Bikmukhammetova EI, Nadeeva RA. Microalbuminuria — diagnostic and prognostic significance in arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(6):627–632. In Russian].

49. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2011. 480 с. [Lang T, Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers / Ed. by VP. Leonov. Moscow, Prakticheskaya Meditsina, 2011. 480 p. In Russian].

50. Бойцов С. А., Драпкина О. М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2021;93(1):4–6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543 [Boytssov SA, Drapkina OM. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Ter Arkh*. 2021;93(1):4–6. doi:10.26442/00403660.2021.01.200543. In Russian].

51. Дзугкоев С. Г., Можеева И. В., Такоева Е. А., Дзугкоева Ф. С., Маргиева О. И. Механизмы развития эндотели-

альной дисфункции и перспективы коррекции. Фундаментальные исследования. 2014;4–1:198–204 [Dzugkoev SG, Mozhaeva IV, Takoyeva EA, Dzugkoeva FS, Margieva OI. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. Fundamentalnye Issledovaniya = Basic Research. 2014;4–1:198–204. In Russian].

52. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S et al.; Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(1):7–17. doi:10.1097/00004872-200501000-00004

53. Заболотских В. В., Васильев А. В., Терещенко Ю. П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2016;18(5–2):290–294 [Zabolotskikh VV, Vasil'ev AV, Tereshchenko Yu P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. The Proceeding of the Samara Scientific Academy of Science. 2016;18(5–2):290–294. In Russian].

54. Лазуткина А. Ю. Определение экспозиции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(5):209–221. doi:10.18699/SSMJ20240525 [Lazutkina AYU. Determining cardiovascular disease risk factor exposure among locomotive crew workers of the Trans-Baikal Railway. Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(5):209–221. In Russian]. doi:10.18699/SSMJ20240525

55. Миронов А. В. Цитометрия десквамированных эндотелиоцитов у беременных. Врач-аспирант. Научно-практический журнал. 2018;2(87):63–73. [Mironov AV. Cytometry of desquamated endotheliocytes during pregnancy. Postgraduate Doctor Journal. 2018;2(87):63–73. In Russian].

Информация об авторе

Лазуткина Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории биомеханики и функциональных возможностей человека. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточная государственная академия физической культуры», ведущий инспектор-врач Отдела организации медицинской помощи, Дальневосточная дирекция здравоохранения, Структурное подразделение Центральной дирекции здравоохранения — филиал ОАО «РЖД», ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru.

Author information

Anna Yu. Lazutkina, MD, PhD, Junior Researcher, Research Laboratory of Biomechanics and Determination of Human Capabilities, Far Eastern State Academy of Physical Culture, Leading inspector-physician, Department of Organization of Medical Care, Far Eastern Directorate of Healthcare, Structural subdivision of Central Directorate of Healthcare — Branch of Russian Railways. ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.21:616.153.922-008.61



Варианты неопределенной клинической значимости в генетической диагностике гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии

**В. В. Бакалейко, Е. И. Усова, О. В. Реутова,
М. И. Кривошеина, А. А. Костарева, А. С. Алиева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Усова Елена Ивановна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
10.08.24 и принята к печати 27.11.24.*

Резюме

Актуальность. Изучение генетического профиля пациентов с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) и их фенотипических характеристик способствует более глубокому пониманию патогенеза заболевания. **Цель исследования** — оценка генетического профиля пациентов с тяжелым фенотипом СГХС и изучение фенотипа пациентов с вариантами неопределенной клинической значимости. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты старше 18 лет с ≥ 7 баллами по шкале голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinical Network Criteria — DLCN) из регистра Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Проведен сбор клинико-анамнестических данных, выполнено молекулярно-генетическое тестирование на выявление вариантов в генах-кандидатах, ответственных за развитие СГХС. **Результаты.** В ходе молекулярно-генетического исследования 127 пациентов (средний возраст $45,2 \pm 12,8$ года, 61,6 % женщин) у 61,4 % выявлен положительный результат генотипирования по генам СГХС с преимущественным наличием патогенных вариантов в гене LDLR (90,6 %) и наиболее часто идентифицируемым вероятно патогенным вариантом с.1202T>A p.Leu401His. Среди носителей вариантов неопределенной клинической значимости, доля которых от общего числа пациентов равна 18,1 %, ксантомы сухожилий выявлены у 6,7 %, липоидная дуга роговицы — у 20,0 %. Средний уровень холестерина липопротеинов низкой плотности до начала лечения составил $7,7 \pm 1,7$ ммоль/л. Варианты неопределенной клинической значимости верифицированы преимущественно в генах LDLR (35,9 %) и APOB (28,2 %). 3 пациента из исследуемой выборки являлись носителями вариантов в двух генах СГХС: с.*653G>A в LDLR и с.11788+16C>T в APOB; с.1465T>A в LDLR и с.*25C>T в APOE; с.817+6C>T в LDLR и с.2068-4T>A в APOB. **Заключение.** Генетический профиль пациентов с СГХС представлен различными вариантами в ряде известных генов, наличие вариантов неопределенной клинической значимости в генах LDLR и APOB свидетельствует о сложной генетической природе заболевания, указывая на необходимость дальнейшего изучения их роли.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, молекулярно-генетический анализ, варианты неопределенной клинической значимости

Для цитирования: Бакалейко В. В., Усова Е. И., Реутова О. В., Кривошеина М. И., Костарева А. А., Алиева А. С. Варианты неопределенной клинической значимости в генетической диагностике гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):577–588. doi:10.18705/1607-419X-2024-2462. EDN: QBBBRQ

Variants of uncertain significance in the genetic diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia

V. V. Bakaleiko, E. I. Usova, O. V. Reutova,
M. I. Krivosheina, A. A. Kostareva, A. S. Alieva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elena I. Usova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: usova_ei@almazovcentre.ru

Received 10 August 2024;
accepted 27 November 2024.

Abstract

Background. Studying the genetic profile of patients with familial hypercholesterolemia (FH) and their phenotypic characteristics may contribute to a better understanding of the pathogenesis of the disease. **Objective.** Evaluation of the genetic profile of patients with severe FH phenotype and study of the phenotype of patients with variants of uncertain significance. **Design and methods.** The study included patients over 18 years of age with ≥ 7 points on the Dutch Lipid Clinical Network Criteria (DLCN) score from the register of the Centre for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders of the Almazov National Medical Research Centre. Clinical and anamnestic data were collected, and molecular genetic testing was performed to identify variants in candidate genes responsible for the development of FH. **Results.** Of 127 patients (mean age $45,2 \pm 12,8$ years, 61,6 % women), molecular genetic analysis identified a positive diagnosis of FH in 61,4 % with a predominant presence of pathogenic variants in the LDLR gene (90,6 %) and the most frequent type II c.1202T>A p.Leu401His. Among patients with variants of uncertain significance (18,1 %) tendon xanthomas and lipid arc of the cornea were detected in 6,7 % and 20,0 %, respectively. The mean LDL-C level before treatment was $7,7 \pm 1,7$ mmol/L. Variants of uncertain significance were verified mainly in low-density lipoprotein cholesterol (35,9 %) and APOB (28,2 %) genes. Three patients from the study sample are carriers of variants in two FH genes: c.*653G>A in LDLR with c.11788+16C>T in APOB; c.1465T>A in LDLR with c.*25C>T in APOE; c.817+6C>T in LDLR with c.2068–4T>A in APOB. **Conclusions.** The genetic profile of patients with FH is represented by various mutation variants in a number of known genes, the presence of variants of uncertain significance in LDLR and APOB genes indicates the complex genetic nature of the disease, indicating the need for further study of their role.

Key words: familial hypercholesterolemia, molecular genetic analysis, variants of uncertain significance

For citation: Bakaleiko VV, Usova EI, Reutova OV, Krivosheina MI, Kostareva AA, Alieva AS. Variants of uncertain significance in the genetic diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(6):577–588. doi:10.18705/1607-419X-2024-2462. EDN: QBBBRQ

Введение

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС), являясь генетически детерминированным моногенным заболеванием преимущественно аутосомно-доминантного типа наследования, сопровождается значительным повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и приводит к развитию и прогрессированию атеросклероза [1]. Ранняя диагностика СГХС крайне важна с точки зрения своевременной инициации оптимальной гиполипидемической терапии и предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний. Диагностика СГХС базируется на применении шкал клинической диагностики и данных генетического исследования [1–3]. Клинический диагноз СГХС основывается на данных персонального и семейного анамнеза, физикального осмотра и значении ХС ЛНП, являющихся компонентами шкалы голландских липидных клиник (Dutch Lipid Clinical Network Criteria — DLCN) [4] и критериев Саймона Брума [5]. Количество баллов, набранных по критериям клинической диагностики, позволяет определить наличие оснований для выполнения молекулярно-генетического исследования на предмет патогенных и вероятно патогенных вариантов в гене LDLR (85–90% случаев СГХС) [6], гене аполипопротеина В (АРОВ) (5–10% случаев СГХС) [7] и гене PCSK9, кодирующем пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 9 — сериновую протеазу, участвующую в разрушении рецептора к ХС ЛНП (менее чем 5% случаев СГХС) [7]. Эти «классические» гены являются одними из наиболее известных и кодируют белки, участвующие в метаболизме липопротеинов, поэтому мутации в них приводят к нарушению клеточного поглощения и повышению концентрации в плазме крови ХС ЛНП. Патогенные и вероятно патогенные варианты в редких, но не менее значимых генах, таких как LDLRAP1, LIPA, CYP7A1, ABCG5 и ABCG8, наследуются аутосомно-рецессивно и также проявляются клинически фенотипом СГХС [8].

Постановка диагноза СГХС допустима без результатов молекулярно-генетического исследования, однако выявление того или иного патогенного варианта может способствовать окончательной верификации диагноза СГХС, обеспечивая тем самым выбор персонализированного лечения и своевременную инициацию каскадного скрининга. Несмотря на высокий научный и клинический интерес к проблеме в течение нескольких десятилетий, по данным регистров различных стран сохраняется процент расхождений клинического и генетического диагноза СГХС. Известны случаи, когда у носителей патогенных вариантов не наблюдалось клини-

ческих проявлений СГХС, что продемонстрировано в исследовании L. Palacios и соавторов (2012) [9], где 28% респондентов с СГХС, являясь носителями патогенного варианта, не имели клинических проявлений. Встречается и обратная ситуация: около 10–40% пациентов с клинически подозреваемой СГХС не имеют причинных патогенных и вероятно патогенных вариантов в «классических» генах [1]. Это указывает на необходимость поиска новых генов, которые могут быть ответственны за развитие заболевания [1, 10], или вариантов неопределенной клинической значимости в уже известных генах [11, 12]. Более того, необходимо учитывать полигенное влияние на уровень ХС ЛНП [13].

В последние годы особое внимание уделяется выявлению вариантов неопределенной клинической значимости, ассоциированных с фенотипом СГХС, для которых причинно-следственная связь с заболеванием еще не установлена. Ряд исследований, изучающих популяционные различия в генетическом профиле пациентов с СГХС [14–16], продемонстрировали важность более прицельного изучения генетических особенностей и, в частности, переоценки выявляемых вариантов неопределенной клинической значимости. Данные поисковые работы способствуют более точной интерпретации результатов генетического тестирования и увеличению количества истинно положительных результатов в диагностике СГХС. Учитывая существующий фокус на активное внедрение принципов персонализированной медицины, генетическое тестирование играет ключевую роль в диагностике, стратификации сердечно-сосудистого риска, персонализированном подходе в лечении и оценке прогноза пациентов с СГХС.

Цель исследования — оценка генетического профиля пациентов с тяжелым фенотипом СГХС с акцентом на анализ новых вариантов неопределенной клинической значимости и их фенотипические проявления.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с тяжелым фенотипом гетерозиготной СГХС из регистра Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России — участника проекта сети LCN (Lipid Clinics Network), инициированного Европейским обществом по изучению атеросклероза [17]. Регистр представляет собой открытое обсервационное исследование, в которое включены пациенты с определенной и вероятной (согласно критериям DLCN и Саймона Брума) гетерозиготной

СГХС. Для осуществления генетической диагностики был проведен отбор пациентов обоего пола ≥ 18 лет с 7 и более баллами по критериям DLCN. Всем включенным в исследование пациентам было проведено молекулярно-генетическое исследование в специализированной генетической лаборатории GENinCode (Барселона, Испания) и на базе Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Во время первого визита для каждого пациента были собраны данные, представленные в таблице 1.

Интерпретация данных генетической диагностики

Алгоритм биоинформатического анализа генетических вариантов основывался на стандарте HGVS [19] с использованием изоформ REFSEQ [20]. Расчет функциональной значимости возник-

Таблица 1

СПЕКТР УЧИТЫВАЕМЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

Параметр	Составляющие
Демографические данные	Пол и возраст
Антропометрические данные	Рост, масса тела, расчет ИМТ по формуле Кетле
Физикальный осмотр с акцентом на критерии DLCN	Типичные признаки СГХС, связанные с длительным воздействием высокого уровня ХС ЛНП, такие как ксантомы сухожилий и/или липоидная дуга роговицы в возрасте до 45 лет
Семейный анамнез с акцентом на критерии DLCN	Преждевременная ИБС, ксантомы сухожилий и/или липоидная дуга роговицы до 45 лет или гиперхолестеринемия (ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л) у членов семьи первой степени родства и детей с ХС ЛНП $> 4,1$ ммоль/л
Персональный анамнез с акцентом на критерии DLCN	Преждевременная ИБС, преждевременное развитие атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или периферического атеросклероза с атеросклеротическими бляшками $\geq 50\%$
Данные биохимического анализа крови	ХС ЛНП, триглицериды, ХС ЛВП
Особенности гиполипидемической терапии	Если пациент находился на гиполипидемической терапии, необходимо было сообщить значение ХС ЛНП до лечения, чтобы осуществить подсчет баллов по критериям DLCN
Генетическое тестирование	Результаты генетического тестирования генов-кандидатов: LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1 и APOE; интерпретация патогенности вариантов определялась в соответствии с правилами, опубликованными Американским колледжем медицинской генетики и геномики (ACMG) [18]. По результатам генетического тестирования, проведенного в одной и той же лаборатории, оценивали 12 наиболее распространенных однонуклеотидных полиморфизмов, влияющих на уровень ХС ЛНП [13] (rs2479409 [ген PCSK9], rs629301 [ген CELSR2], rs1367117 [ген APOB], rs4299376 [ген ABCG8], rs1564348 [ген SLC22A1], rs1800562 [ген HFE], rs3757354 [ген MYLIP], rs11220462 [ген ST3GAL4], rs8017377 [ген NYNRIN], rs6511720 [ген LDLR], rs4293 58 [ген APOE], rs7412 [ген APOE])

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; СГХС — семейная гиперхолестеринемия; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) — шкала Голландских липидных клиник; LDLR (low-density lipoprotein receptor) — рецептор липопротеинов низкой плотности; APOB (apolipoprotein B) — аполипопротеин В; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9; LDLRAP1 (low density lipoprotein receptor adaptor protein 1) — адаптерный белок рецептора липопротеинов низкой плотности 1; CELSR2 (cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 2) — кадгерин EGF LAG семипроходный рецептор G-типа 2; ABCG8 (ATP binding cassette subfamily G member 8) — АТФ-связывающая кассета, член 8 подсемейства G; SLC22A1 (solute carrier family 22 member 1) — семейство переносчиков растворенных веществ 22 члена 1; HFE (human homeostatic iron regulator) — белок-регулятор гомеостаза железа человека; MYLIP (myosin regulatory light chain interacting protein) — белок, взаимодействующий с регуляторной легкой цепью миозина; ST3GAL4 (ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4) — ST3 бета-галактозид альфа-2,3-сиалилтрансфераза 4; NYNRIN (NYN domain and retroviral integrase containing protein) — NYN-домен и ретровирусная интеграз, содержащая протеин; APOE (apolipoprotein E) — аполипопротеин E.

ших аминокислотных изменений осуществлялся с применением PolyPhen2, MutationTaster и Provean. Анализ по прогнозированию сплайсинга проводился с использованием программ MaxEntScan, NNSplice, FSPLICE и GeneSplicer. Определение патогенности/доброкачественности вариантов осуществлялось в соответствии с базой данных генетических мутаций GeninCode и рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (ACMG).

Функциональное значение вариантов неопределенной клинической значимости в генах LDLR, APOB и PCSK9 было интерпретировано с использованием рекомендаций ACMG [18], а также сверено с вариантами СГХС, описанными J. R. Chora и соавторами (2018) [21]. Также следует учитывать, что недавно разработанные критерии для интерпретации патогенности были применимы к вариантам, обнаруженным в гене LDLR (в меньшей степени в генах APOB и PCSK9), и не применялись к мутациям в гене LDLRAP1. Оценка патогенности мутаций в гене LDLRAP1 была проверена с использованием критериев ACMG и оставлена без изменений исходной оценки. В ходе интерпретации данных варианты были определены как патогенные (тип I), вероятно патогенные (тип II), варианты неопределенной клинической значимости (тип III), вероятно доброкачественные (тип IV) и доброкачественные (тип V). Выявление у пациентов патогенного или вероятно патогенного варианта в одном из генов-кандидатов расценивалось как положительный результат генотипирования; варианта неопределенной клинической значимости — сомнительный генетический результат; вероятно доброкачественного или доброкачественного варианта, гетерозиготного варианта гена LDLRAP1 или отсутствие вариантов — отрицательный генетический результат. Кроме того, были классифицированы варианты LDLR в соответствии с их влиянием на активность рецепторов. В группу рецептор-негативных вошли крупные делеции, дубликации и инсерции в экзонах, nonsense-варианты и варианты сайта сплайсинга, которые, по прогнозам, приведут к нулевым аллелям или преждевременному усечению рецепторного белка, а также некоторые missense-мутации, приводящие к снижению активности LDLR < 2 % (измеренной в культивируемых фибробластах кожи), обнаруженной в контрольных фибробластах. Варианты сплайсинга, которые по результатам предиктивных программ приведут к синтезу укороченного или нефункционального белка, вошли в группу остаточной активности рецептора (от 5 % до 85 % от активности дикого типа в гомозиготных или гетерозиготных клетках пациента или в гетерологичных клетках,

трансфицированных мутантным LDLR при экспрессии, связывании или поглощении).

Результаты

В исследование было включено 127 пациентов с тяжелым фенотипом гетерозиготной СГХС, средний возраст которых составил $45,2 \pm 12,8$ года, с преобладанием лиц женского пола (61,6 %). Больше половины пациентов имели уровень ХС ЛНП 6,4–8,4 ммоль/л (57,0 %), у 35,4 % пациентов значение ХС ЛНП составило > 8,4 ммоль/л. При проведении молекулярно-генетического исследования положительный результат генотипирования выявлен у 78 (61,4 %) пациентов, варианты неопределенной клинической значимости идентифицированы у 23 (18,1 %) пациентов, отрицательный результат генотипирования — у 26 (20,5 %) пациентов.

Среди лиц с определенной СГХС по критериям DLCN (> 8 баллов — 45,9 % пациентов) положительный генетический диагноз был верифицирован у 69,4 % пациентов, у 21,2 % пациентов определены варианты неопределенной клинической значимости.

Пациенты с установленным диагнозом СГХС

Клинико-anamnestический и липидный профиль пациентов с положительным результатом генетического тестирования на СГХС представлен в таблице 2. При физикальном обследовании менее чем у пятой части пациентов были обнаружены ксантомы сухожилий, еще реже была выявлена липоидная дуга роговицы. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов до лечения составил $10,2 \pm 2,9$ ммоль/л. Всем пациентам была назначена соответствующая гиполипидемическая терапия, однако ее соблюдение отмечалось лишь в половине случаев.

Большинство патогенных вариантов было обнаружено в гене LDLR у 71 (90,6 %) пациента, в меньшей степени в APOB у 6 (8,1 %) пациентов и у 1 (1,3 %) пациента в PCSK9. Наиболее частым вариантом в гене LDLR стал вероятно патогенный вариант с.1202T>A p.Leu401His (верифицирован у 7 носителей). Полный список патогенных (тип I) или вероятно патогенных (тип II) вариантов представлен в таблице 3.

Пациенты с вариантами неопределенной клинической значимости

Клинико-anamnestический портрет и данные липидного спектра пациентов с вариантами неопределенной клинической значимости представлены в таблице 4. При физикальном осмотре пациентов ксантомы сухожилий и липоидная дуга роговицы были выявлены у 6,7 % и 20,0 % соответственно. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов до лечения

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ ПАЦИЕНТОВ
С ГЕНЕТИЧЕСКИ ПОДТВЕРЖДЕННОЙ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ**

Параметр	Пациенты с положительным результатом генотипирования (патогенные и вероятно патогенные варианты) (n = 78)
Возраст, годы (M ± SD)	44,2 ± 12,2
Женский пол, n (%)	42 (53,8%)
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	26,6 ± 5,9
Исходный уровень ХС ЛНП, ммоль/л (M ± SD)	10,2 ± 2,9
Гиполипидемическая терапия, n (%)	45 (57,7%)
Исходный уровень триглицеридов, ммоль/л (Me, IQR)	1,05 [0,7; 1,3]
Исходный уровень ХС ЛВП, ммоль/л (M ± SD)	1,1 ± 0,2
Ксантомы сухожилий, n (%)	15 (19,2%)
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет, n (%)	9 (11,5%)
Преждевременное развитие ИБС, n (%)	12 (15,4%)
Преждевременное развитие атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или периферического атеросклероза с атеросклеротическими бляшками ≥ 50%, n (%)	6 (7,7%)
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии, n (%)	34 (43,6%)
Уровень ХС ЛНП >4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии, n (%)	36 (46,2%)
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии в возрасте < 45 лет, n (%)	3 (3,8%)
Ребенок в возрасте до 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л, n (%)	17 (21,8%)
Полигенный индекс (M ± SD)	0,932 ± 0,198

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

составил $7,7 \pm 1,7$ ммоль/л. Всем пациентам также была рекомендована оптимальная гиполипидемическая терапия, но лишь треть пациентов соблюдала ее прием.

Варианты неопределенной клинической значимости были выявлены преимущественно в генах LDLR (8 пациентов, 35,9%) и APOB (6 пациентов, 28,2%). 3 пациента из исследуемой выборки являлись носителями вариантов в двух генах СГХС: с.*653G>A в LDLR и с.11788+16C>T в APOB; с.1465T>A в LDLR и с.*25C>T в APOE; с.817+6C>T в LDLR и с.2068-4T>A в APOB.

Все варианты с неопределенной клинической значимостью представлены в таблице 5. Стоит отметить, что самый высокий уровень ХС ЛНП (11,89 ммоль/л) был выявлен у пациента с гетерозиготной мутаци-

ей в гене LDLR (с.1732G>T p.Val578Phe) и суммой баллов по критериям DLCN 15.

Обсуждение

Развитие и внедрение концепций персонализированной медицины способствуют улучшению ведения пациентов с генетическими заболеваниями, в том числе — с СГХС. Проведение молекулярно-генетического анализа направлено на выявление причинных вариантов у лиц с тяжелым фенотипом, что позволяет верифицировать окончательный диагноз СГХС. Однако генетический скрининг может привести к выявлению различных генетических вариантов при определенном диагнозе СГХС, а также большого количества вариантов неопределенной клинической значимости, что представляет собой

значительную сложность для интерпретации результатов генотипирования.

Несмотря на то, что молекулярно-генетическая диагностика СГХС доступна как в рамках исследовательских проектов [22], так и на уровне муниципальной системы здравоохранения [22, 23], следует отметить, что идентификация положительного диагноза СГХС и спектр выявленных вариантов могут быть весьма вариабельны и зависимы от клинической составляющей. В проведенном нами субанализе регистра из числа пациентов с тяжелым

фенотипом выявлен невысокий уровень верификации пациентов с положительным генетическим диагнозом, несмотря на то, что все пациенты имели клинический диагноз СГХС в соответствии с критериями DLCN. Полученный результат может быть обусловлен тем, что существуют факторы, связанные как с экологическими, так и с генетическими особенностями географической местности, ответственными за развитие СГХС-подобного фенотипа, и не определяемыми вариантами в исследуемых генах [24]. В ходе нашего исследования было об-

Таблица 3

ПЕРЕЧЕНЬ ВАРИАНТОВ ТИПА I (ПАТОГЕННЫХ) И II (ВЕРОЯТНО ПАТОГЕННЫХ)

Ген	Нуклеотидный код	Аминокислотный код
LDLR	c.(?-187)_(190+1_191-1) del	p.?
	c.(?-314)_(940-?)del	p.?
	c.301G>A	p.Glu101Lys
	c.(313+1_314-1)_(940+1_941-1) del	p.?
	c.320_332del	p.?
	c.355_356insTTCC	p.Gly119Valfs*12
	c.361T>G	p.Cys121Gly
	c.654_656del	p.Gly219del
	c.661G>A	p.Asp221Asn
	c.666C>A	p.Cys222*
	c.761>C	p.Gln254Pro
	c.(940+1_941-1)_(1845+1_1846-1) del	p.(Thr315Glnfs*28)
	c.1202T>A	p.Phe403del
	c.1246C>T	p.Arg416Trp
	c.1328G>A	p.Trp443*
	c.1696A>T	p.Ile566Phe
	c.1775G>A	p.Gly592Glu
	c.1801G>T	p.Asp601Tyr
	c.1955T>C	p.Met652Thr
	c.1979dup	p.Pro661Alafs*8
	c.2001_2002delTG	p.Cys667*
	c.2474A>T	p.Asn825Ile
	c.2416dup	p.Val806Glyfs*11
APOB	c.10580G>A	p.Arg3527Gln
PCSK9	c.60_65dupGCTGCT	p.Leu21tri

Примечание: LDLR (low-density lipoprotein receptor) — рецептор липопротеинов низкой плотности; APOB (apolipoprotein B) — аполипопротеин В; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — пропротеинконвертаза субтилизины/кексина типа 9.

**КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ И ДАННЫЕ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА ПАЦИЕНТОВ
С ВАРИАНТАМИ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ**

Параметр	Пациенты с вариантами неопределенной клинической значимости (n = 23)
Возраст, годы (M ± SD)	42,7 ± 12,1
Женский пол, n (%)	9 (60,0 %)
ИМТ, кг/м ² (M ± SD)	26,3 ± 5,0
Исходный уровень ХС ЛНП, ммоль/л (M ± SD)	7,7 ± 1,7
Гиполипидемическая терапия, n (%)	5 (33,3 %)
Исходный уровень триглицеридов, ммоль/л (Me, IQR)	1,2 [0,7; 1,7]
Исходный уровень ХС ЛВП, ммоль/л (M ± SD)	1,4 ± 0,4
Ксантомы сухожилий, n (%)	1 (6,7 %)
Липоидная дуга роговицы в возрасте < 45 лет, n (%)	3 (20,0 %)
Преждевременное развитие ИБС, n (%)	3 (20,0 %)
Преждевременное развитие атеротромботического ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки или периферического атеросклероза с атеросклеротическими бляшками ≥ 50 %, n (%)	0 (0,0 %)
Раннее развитие ИБС у родственника 1-й линии, n (%)	10 (66,7 %)
Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у родственника 1-й линии, n (%)	9 (60,0 %)
Сухожильные ксантомы и/или липоидная дуга роговицы у родственника 1-й линии в возрасте < 45 лет, n (%)	1 (6,7 %)
Ребенок в возрасте до 18 лет с уровнем ХС ЛНП > 4,1 ммоль/л, n (%)	3 (20,0 %)
Полигенный индекс (M ± SD)	0,936 ± 0,203

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ИБС — ишемическая болезнь сердца.

наружено несколько генетических вариантов, которые ранее не были продемонстрированы у больных с СГХС из других стран [25, 26]. Гетерогенность генетических вариантов, ответственных за молекулярные причины развития СГХС, была описана в различных литературных источниках [27–29]. С одной стороны, это говорит о необходимости учета географического расположения при изучении генетических основ СГХС, с другой стороны, это указывает на важность ведения местных регистров пациентов с СГХС [30, 31]. Так, например, патогенные/вероятно патогенные варианты, присутствующие в исследуемой популяции, как правило, были ассоциированы с тяжелыми клиническими проявлениями СГХС: наблюдались высокие уровни ХС ЛНП до начала лечения, в ряде случаев отмечались ксантомы сухожилий и липоидная дуга роговицы, у части части пациентов — преждевременное развитие ишемической болезни сердца. Это суждение

было также подтверждено субанализом вариантов в гене LDLR и их влиянием на активность рецепторов к ХС ЛНП: нулевая мутация, которая была обнаружена среди исследуемых пациентов, демонстрировала высокие значения ХС ЛНП.

По результатам нашего исследования, пациенты с неподтвержденным генетически диагнозом СГХС характеризовались тяжелым фенотипом, обусловленным наличием клинических признаков СГХС. Это может свидетельствовать о том, что некоторые из вариантов, классифицируемых в настоящее время, как варианты неопределенной клинической значимости, на самом деле могут являться патогенными или вероятно патогенными, хотя в настоящее время это не подтверждено опубликованными ранее литературными данными. Действительно, тщательная оценка вариантов неопределенной клинической значимости по вышеописанным критериям привела к реклассификации в разряд веро-

ятно патогенных таких вариантов в гене LDLR, как с.1696A>T p.Ile566Phe, с.1955T>C p.Met652Thr и с.2474A>T p.Asn825Ile. Это стало возможным благодаря применению критериев ACMG. Представление о том, что тяжелый фенотип пациентов может быть связан с выявленными вариантами неопределенной клинической значимости [11, 16], был подтвержден отсутствием влияния таких факторов, как уровень триглицеридов, липопротеина (а) и полигенный тип наследования. Ряд других

вариантов сохранил статус неопределенной клинической значимости, несмотря на то, что носители имели высокий уровень ХС ЛНП (например, вариант с.1732G>T, обнаруженный у пациента с 15 баллами по критериям DLCN), что демонстрирует важность дальнейшего обследования родственников первой линии родства пробанда в рамках каскадного скрининга.

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, дополняют уже имеющиеся данные

Таблица 5

ПЕРЕЧЕНЬ ВЫЯВЛЕННЫХ ВАРИАНТОВ НЕОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ

Ген	Нуклеотидный код	Аминокислотный код
LDLR	с.866G>T	p.Cys289Phe
	с.817+6C>T	
	с.1053A>G	p.Arg351=
	с.1465T>A	p.Tyr489Asn
	с.1706A>T	p.Asp569Val
	с.1732G>T	p.Val578Phe
	с.1968C>A	p.His656Gln
	с.2389+5G>C	
	с.*653G>A	
	с.-547C>T	
APOB	с.1125-8C>T	
	с.2068-4T>A	
	с.7615G>A	p.Val2539Ile
	с.11354C>T	p.Thr3785Ile
	с.11401T>A	p.Ser3801Thr
	с.11788+16C>T	
	с.1180+24G>A	
PCSK9	с.1486C>T	p.Arg496Trp
	с.-26_-21dup	
	с.604_605delinsCA	p.Ser202His
	с.*478C>T	
	с.*629A>G	
	с.*737G>T	
	с.*853C>T	
APOE	с.*25C>T	
	с.237-16G>A	

Примечание: LDLR (low-density lipoprotein receptor) — рецептор липопротеинов низкой плотности; APOB (apolipoprotein B) — аполипопротеин В; PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) — пропротеинконвертаза субтилизина/кексина типа 9; APOE (apolipoprotein E) — аполипопротеин Е.

о возможных генетических вариантах СГХС, указывая на важность обследования пациентов с тяжелым фенотипом. Принимая во внимание, что в исследуемой популяции пациенты с положительным результатом генотипирования имели практически сопоставимый с носителями вариантов неопределенной клинической значимости фенотипический портрет, можно предположить, что выявленные варианты неопределенного значения могут быть потенциально патогенны. Однако для подтверждения предполагаемой гипотезы необходимо проведение дальнейших исследований, результаты которых будут способствовать лучшему пониманию причинно-следственной связи между тяжелым фенотипом пациентов с СГХС и выявленными генетическими вариантами.

Генетический скрининг позволяет идентифицировать различные патогенные генетические варианты, в том числе большой пул вариантов неопределенной клинической значимости. Сложности в классификации и ассоциации вариантов неопределенной клинической значимости с заболеванием могут быть обусловлены отсутствием большого спектра популяционных данных, географическими особенностями, а также трудностями в интерпретации полученных результатов. Тем не менее обнаружение вариантов неопределенной клинической значимости имеет большое значение для пациентов с отсутствием патогенных и вероятно патогенных вариантов в «классических» причинных генах и тяжелым фенотипом СГХС.

Полученные нами результаты являются одной из ступеней в улучшении клинической интерпретации выявленных вариантов неопределенной значимости. Учет тяжелого фенотипа пациентов способствует расширению представлений о значении данных вариантов неопределенной значимости и возможностях их реклассификации в разряд патогенных или вероятно патогенных. Увеличение объема знаний о генетических вариантах, наблюдаемых в конкретной популяции пациентов, обеспечивает лучшее понимание ассоциации выявленных вариантов неопределенной клинической значимости с заболеванием.

Ограничение исследования

Одним из ограничений проведенного исследования является небольшой объем выборки, однако полученные данные генетического профиля пациентов с тяжелым фенотипом СГХС представляют дополнительные сведения о фенотип-генотипической картине заболевания.

Заключение

Генетический профиль пациентов с тяжелым фенотипом СГХС обладает значительной гетерогенностью. Изучение молекулярно-генетических особенностей и определение статуса вариантов неопределенной клинической значимости у пациентов с тяжелым фенотипом являются одной из фундаментальных ступеней в реализации стратегий персонализированного подхода в ведении пациентов с СГХС.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075–15–2022–301 от 20.04.2022). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075–15–2022–301 dated 20.04.2022).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478–3490a. doi:10.1093/eurheartj/ehd273
2. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023;44(25):2277–2291. doi:10.1093/eurheartj/ehad197
3. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV et al. International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(7):849–854. doi:10.1177/2047487314533218
4. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med.* 2004;4(1):59–65. doi:10.1055/s-2004-822987
5. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ.* 1991;303(6807):893–896. doi:10.1136/bmj.303.6807.893
6. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9–S17. doi:10.1016/j.jacl.2011.03.452
7. Meriño-Ibarra E, Castillo S, Mozas P, Cenarro A, Martorell E, Díaz JL et al. Screening of APOB gene mutations in subjects with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Biol.* 2005;77(5):663–673. doi:10.1353/hub.2006.0005

8. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H et al. Homozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(7):665–678. doi:10.5551/jat.RV17050
9. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martín E, Martínez A, Tejedor D et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis.* 2012;221(1):137–142. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.021
10. Olmastroni E, Gazzotti M, Averna M, Arca M, Tarugi P, Calandra S et al. Lipoprotein(a) genotype influences the clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(10):e029223. doi:10.1161/JAHA.122.029223
11. Tada H, Kojima N, Yamagami K, Nomura A, Nohara A, Usui S et al. Impact of variants of uncertain significance of LDL receptor on phenotypes of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2022;16(6):863–869. doi:10.1016/j.jacl.2022.09.007
12. Olmastroni E, Gazzotti M, Arca M, Averna M, Pirillo A, Catapano AL et al. Twelve variants polygenic score for low-density lipoprotein cholesterol distribution in a large cohort of patients with clinically diagnosed familial hypercholesterolemia with or without causative mutations. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(7):e023668. doi:10.1161/JAHA.121.023668
13. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet.* 2013;381(9874):1293–301. doi:10.1016/S0140-6736(12)62127-8
14. Miserez AR, Schuster H, Chiodetti N, Keller U. Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet.* 1993;52(4):808–826.
15. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, Edmondson AC, Stylianou IM, Koseki M et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010;466(7307):707–713. doi:10.1038/nature09270
16. Di Costanzo A, Minicocci I, D'Erasmo L, Commodari D, Covino S, Bini S et al. Refinement of pathogenicity classification of variants associated with familial hypercholesterolemia: Implications for clinical diagnosis. *J Clin Lipidol.* 2021;15(6):822–831. doi:10.1016/j.jacl.2021.10.001
17. Alieva AS, Tokgözoğlu L, Ray KK, Catapano AL. Lipid Clinics Network. Rationale and design of the EAS global project. *Atheroscler Suppl.* 2020;42:e6–e8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.002
18. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–424. doi:10.1038/gim.2015.30
19. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J et al. HGVS recommendations for the description of sequence variants: 2016 update. *Hum Mutat.* 2016;37(6):564–569. doi:10.1002/humu.22981
20. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Averna M, Bertolini S, Calandra S et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl.* 2017;29:17–24. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.002
21. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. *Genet Med.* 2018;20(6):591–598. doi:10.1038/gim.2017.151
22. Kusters DM, Huijgen R, Defesche JC, Vissers MN, Kindt I, Hutten BA et al. Founder mutations in the Netherlands: geographical distribution of the most prevalent mutations in the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B genes. *Neth Heart J.* 2011;19(4):175–182. doi:10.1007/s12471-011-0076-6
23. Santos RD, Bourbon M, Alonso R, Cuevas A, Vasques-Cardenas NA, Pereira AC et al. Clinical and molecular aspects of familial hypercholesterolemia in Ibero-American countries. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):160–166. doi:10.1016/j.jacl.2016.11.004
24. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, Saenz P, Muñoz O et al. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis.* 2008;200(2):315–321. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.024
25. Meshkov AN, Ershova AI, Kiseleva AV, Shalnova SA, Drapkina OM, Boytsov SA. The Prevalence of heterozygous familial hypercholesterolemia in selected regions of the Russian Federation: the FH-ESSE-RF study. *J Pers Med.* 2021;11(6):464. doi:10.3390/jpm11060464
26. Leigh S, Futema M, Whittall R, Taylor-Beadling A, Williams M, den Dunnen JT et al. The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. *J Med Genet.* 2017;54(4):217–223. doi:10.1136/jmedgenet-2016-104054
27. Futema M, Ramaswami U, Tichy L, Boggsrud MP, Holven KB, Roeters van Lennep J et al. Comparison of the mutation spectrum and association with pre and post treatment lipid measures of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis.* 2021;319:108–117. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.008
28. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(2):152–160. doi:10.1097/MOL.0000000000000398
29. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(1):9–20. doi:10.1038/s41569-018-0052-6
30. Gazzotti M, Casula M, Olmastroni E, Averna M, Arca M, Catapano AL. How registers could enhance knowledge and characterization of genetic dyslipidaemias: The experience of the LIPIGEN in Italy and of other networks for familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl.* 2020;42:e35–e40. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.01.007
31. Vallejo-Vaz AJ, Akram A, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Watts GF, Hovingh GK et al. Pooling and expanding registries of familial hypercholesterolaemia to assess gaps in care and improve disease management and outcomes: rationale and design of the global EAS familial hypercholesterolaemia studies collaboration. *Atheroscler Suppl.* 2016;22:1–32. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.001

Информация об авторах

Бакалейко Виктория Владимировна — врач-кардиолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4892-5497, e-mail: Victoria240494@gmail.com;

Усова Елена Ивановна — врач-кардиолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru;

Реутова Ольга Вячеславовна — врач-кардиолог, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0395-3814, e-mail: olbogomolova@mail.ru;

Кривошеина Мария Игоревна — врач-лабораторный генетик, лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории метаболизма и метаболического профилирования Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0005-8107-7572, e-mail: Krivosheina_Maria@mail.ru;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза Национального центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com.

Author information

Victoria V. Bakaleiko, MD, Cardiologist, Junior Researcher, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-Class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-4892-5497, e-mail: Victoria240494@gmail.com;

Elena I. Usova, MD, Cardiologist, Junior Researcher, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-Class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-0108-5996, e-mail: el.lenkin@yandex.ru;

Olga V. Reutova, MD, Cardiologist, Researcher, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-0395-3814, e-mail: olbogomolova@mail.ru;

Maria I. Krivosheina, Laboratory Geneticist, Laboratory Assistant Researcher, Scientific Research Laboratory of Metabolic and Metabolic Profiling of the World-Class National Center for Personalized Medicine, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0009-0005-8107-7572, e-mail: Krivosheina_Maria@mail.ru;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Professor of the Department of Therapy № 1 with the Clinic, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru;

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, Cardiologist, Head, Research Laboratory of Lipid Metabolism Disorders and Atherosclerosis of the World-class National Center for Personalized Medicine, Head, Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, Almazov National Research Medical Center, ORCID: 0000-0002-9845-331X, e-mail: asiat.alieva.s@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.24:616.12-008.331.1:615.22



Блокаторы кальциевых каналов как болезнь-модифицирующая терапия идиопатической легочной артериальной гипертензии. Анализ клинического случая длительного вазореспондера

Е. М. Коробченко, Н. С. Гончарова, К. Б. Лапшин,
А. Э. Березина, И. С. Злобина,
А. В. Рыжков, О. М. Моисеева

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

Контактная информация:

Коробченко Елизавета Михайловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: elizaa.andreeva@gmail.com

Статья поступила в редакцию
16.10.24 и принята к печати 21.10.24.

Резюме

Невысокая частота выполнения вазореактивного теста (ВРТ) в клинической практике лишает возможности назначения высокоэффективной и недорогой терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК). Примерно 5–7% пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) относятся к потенциальным «длительным вазореспондерам», которые отличаются наибольшей выживаемостью по сравнению со всеми нозологическими формами ЛАГ на фоне терапии БКК. В настоящей статье представлен клинический случай, демонстрирующий преимущество терапии БКК над специфической терапией ЛАГ у молодой женщины с идиопатической ЛАГ и положительным ВРТ. Нормализация среднего давления в легочной артерии, обратное ремоделирование правых камер сердца в сочетании с восстановлением сердечно-сосудистого и легочного резервов до нормального уровня на фоне терапии БКК подчеркивает важность проведения ВРТ и необходимость тщательного наблюдения в процессе лечения.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, вазореспондеры, вазореактивный тест, блокаторы кальциевых каналов

Для цитирования: Коробченко Е. М., Гончарова Н. С., Лапшин К. Б., Березина А. Э., Злобина И. С., Рыжков А. В., Моисеева О. М. Блокаторы кальциевых каналов как болезнь-модифицирующая терапия идиопатической легочной артериальной гипертензии. Анализ клинического случая длительного вазореспондера. 2024;30(6):589–599. doi:10.18705/1607-419X-2024-2470. EDN: VANQMX

The disease-modifying therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical case of calcium channel blocker therapy in long-term vasoresponder

E. M. Korobchenko, N. S. Goncharov, K. B. Lapshin,
A. E. Berezina, I. S. Zlobina,
A. V. Ryzhkov, O. M. Moiseeva
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elizaveta M. Korobchenko,
Almazov National Medical Research
Centre,
2 Akkuratov str., St Petersburg, 197341
Russia.
E-mail: elizaa.andreeva@gmail.com

Received 16 October 2024;
accepted 21 October 2024.

Abstract

Rare vasoreactive test (VRT) performance limits the effective and cheap calcium channel blocker (CCB) therapy in potential long-term vasoresponders patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH). Long-term vasoresponders exhibit the unique (5–7%) idiopathic PAH population with the highest survival. We presented the clinical case of a young idiopathic PAH with positive VRT and a significant advantage of CCB therapy over PAH-specific therapy. Pulmonary artery pressure and exercise tolerance normalization, complete reverse right heart remodeling were achieved on CCB therapy. Our case emphasized the importance of careful identification of VRT positive idiopathic PAH patients and the meticulous follow-up during CCB treatment.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, vasoresponders, vasoactive test, calcium channel blockers

For citation: Korobchenko EM, Goncharova NS, Lapshin KB, Berezina AE, Zlobina IS, Ryzhkov AV, Moiseeva OM. The disease-modifying therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension: clinical case of calcium channel blocker therapy in long-term vasoresponder. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(6):589–599. doi:10.18705/1607-419X-2024-2470. EDN: VANQMX

Введение

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) — редкое заболевание, ассоциированное с высокой летальностью, достигающей 55% в течение 3 лет, несмотря на применение дорогостоящей специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [3]. В основе патогенеза ИЛАГ лежит прогрессирующее ремоделирование сосудов малого круга кровообращения со значительным повышением легочного сосудистого сопротивления, что в конечном итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти [4]. Выбор тактики ведения пациентов с ИЛАГ осуществляется на основании результатов вазореактивного теста (ВРТ), который позволяет

оценить способность сосудов малого круга кровообращения к дилатации и выраженному снижению среднего давления в легочной артерии (ДЛА) [5] и, соответственно, определить показания к назначению блокаторов кальциевых каналов (БКК). В случае отрицательного ВРТ или IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показана инициация ЛАГ-специфической терапии. ВРТ рекомендован пациентам с идиопатической, наследственной и лекарственно-индуцированной ЛАГ II–III ФК (ВОЗ) [5]. Для других нозологических вариантов ВРТ не одобрен в связи с низкой встречаемостью положительного ответа (6,5%) и еще более редким длительным ответом на терапию БКК (2,4%) [6].

Критериями положительного ВРТ является снижение среднего ДЛА на ≥ 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного значения ≤ 40 мм рт. ст. с неизменным или увеличившимся сердечным выбросом. Данные критерии обладают высокой предсказательной способностью (положительная — 78%, отрицательная — 81 %) долгосрочного ответа на терапию БКК у пациентов-вазорефлекторов [7]. При наличии положительного ВРТ пациенту рекомендуется инициация терапии БКК [5]. Пациенты с ИЛАГ и положительным ВРТ, достигающие и удерживающие критерии низкого риска на фоне терапии БКК в течение как минимум 12 месяцев, относятся к группе «длительных вазорефлекторов» и встречаются крайне редко (3,4–6,8 % от всех пациентов с положительным ВРТ). Однако уникальность «длительных вазорефлекторов» состоит в высокой 5-летней выживаемости (97,4–98,5 %) по сравнению с другими вариантами ЛАГ [1, 8]. Именно поэтому «длительных вазорефлекторов» выделили в отдельную подгруппу ИЛАГ в классификации ЛАГ Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского респираторного общества (ERS) 2022 года [5].

В настоящей публикации представлен клинический случай молодой женщины с ИЛАГ, тактика и результаты лечения которой претерпели существенные изменения после выполнения ВРТ.

Клинический случай

Пациентку 25 лет без отягощенной наследственности в течение 2 месяцев стала беспокоить одышка, которая быстро прогрессировала. При обследовании выявлены повышение расчетного систолического ДЛА до 65 мм рт. ст. с незначительной дилатацией правых камер сердца и увеличение

концентрации N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в сыворотке крови до 811 пг/мл. Учитывая отсутствие симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности и дистанцию прохождения в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) 450 метров, функциональный статус пациентки соответствовал II ФК (ВОЗ). Исключены врожденные пороки сердца, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и патология легких. Антинуклеарный фактор не был обнаружен. Таким образом, диагноз ассоциированной формы ЛАГ был исключен, высказано предположение об ИЛАГ.

Через 3 месяца после появления первых жалоб в региональном кардиологическом стационаре выполнена катетеризация правых камер сердца (КПКС) без проведения ВРТ. Верифицирован прекапиллярный вариант ЛАГ (табл. 1). Учитывая наличие критериев низкого риска летальности (по шкале риска ESC/ERS 2015 год (<https://pahriskcalculator.eu.com/>) — 1,55 балла), в соответствии с рекомендациями ESC/ERS 2015 [9] инициирована ЛАГ-специфическая терапия силденафилом 20 мг 3 раза в сутки со значимым увеличением дистанции прохождения в ходе Т6МХ на 90 метров по сравнению с исходной (рис. 1).

В дальнейшем пациентка направлена в референтный центр ЛГ для верификации диагноза, оценки эффективности терапии и определения дальнейшей тактики лечения. На момент поступления в референтный центр пациентка получала силденафил 20 мг 3 раза в сутки, ее состояние соответствовало II ФК (ВОЗ), синкопальных эпизодов, симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности не было зарегистрировано, Т6МХ составлял 540 ме-

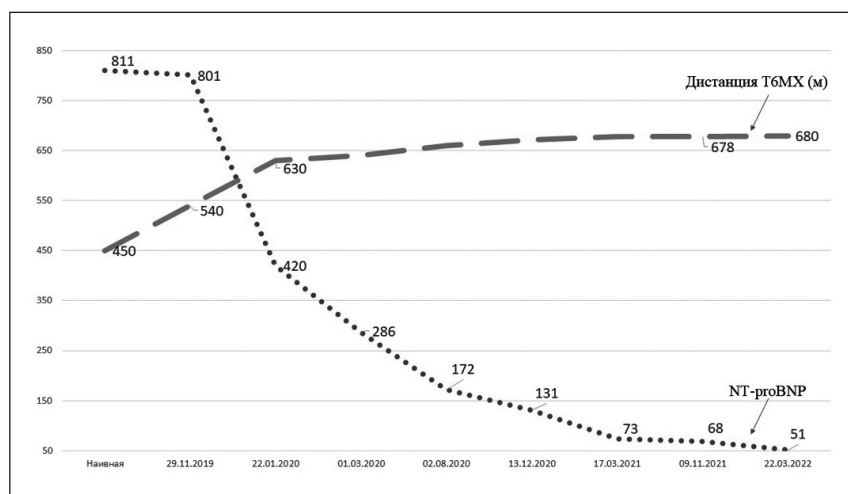


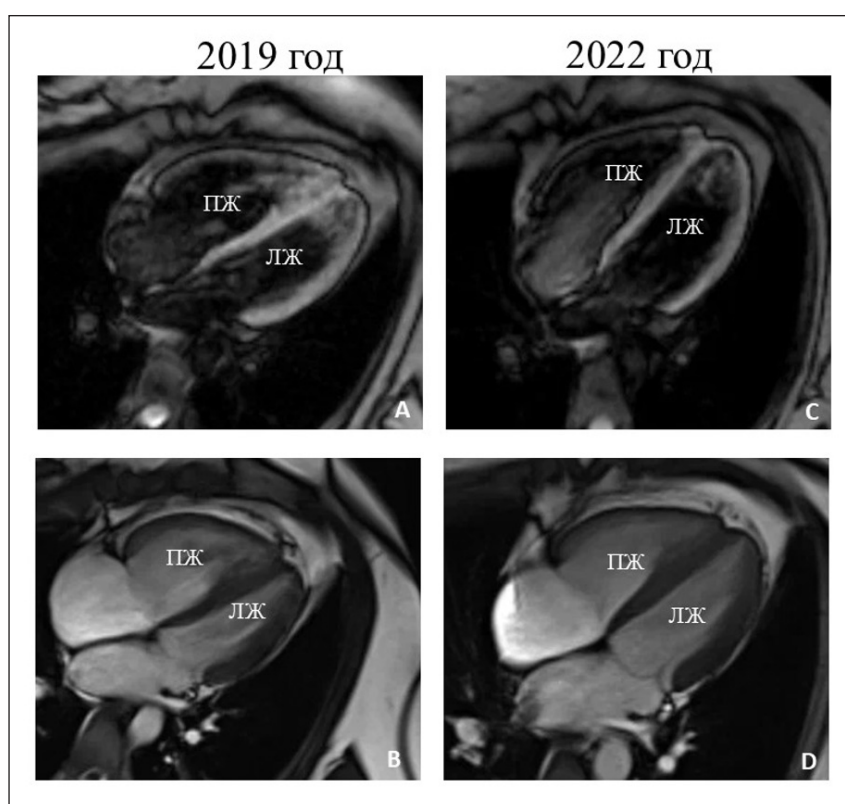
Рисунок 1. Динамика дистанции теста 6-минутной ходьбы и концентрации NT-proBNP

Примечание: Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент натрийуретического мозгового пропептида.

**ДАННЫЕ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПРАВЫХ КАМЕР СЕРДЦА
ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ**

Показатель	Октябрь 2019 Наивная	Декабрь 2019 Отмена силденафила в течение 3 дней		Март 2022 Отмена амлодипина в течение 3 дней	
		Исходно	Илопрост	Исходно	Илопрост
срДЛА, мм рт. ст.	43	45	24	28	16
ЛСС, ед. Вуда	8	7,5	2,7	2,6	1,3
ДЗЛА, мм рт. ст.	9	9	8	7	7
ДПП, мм рт. ст.	4	3	2	3	3
УО, мл	69	74	83	81	88
СИ, л/мин/м ²	2,6	2,69	3,22	3,3	3,9
РАС, мл × мм рт. ст. ⁻¹	1,53	1,48		2,79	
SatO ₂ , %	97	97	98	98	98
SvO ₂ , %	68	69	76	72	74

Примечание: срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров; ДПП — давление в правом предсердии; УО — ударный объем; СИ — сердечный индекс. РАС (pulmonary artery compliance = SV/sPAP-dPAP) — податливость легочной артерии = УО/САД-ДАД в легочной артерии; SatO₂ — сатурация артериальной крови; SvO₂ — сатурация смешанной венозной крови.



**Рисунок 2. Магнитно-резонансная томография сердца исходно (А, В)
и на фоне терапии блокаторами кальциевых каналов через 2 года (С, D)**

Примечание: ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек.

тров, эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка отсутствовали (рис. 2, табл. 4).

Пациентка дообследована согласно клиническими рекомендациям (2015) [9]. После выполнения планарной перфузионной сцинтиграфии легких исключен дистальный вариант хронической тромбоэмболической легочной гипертензии и диагностирована ИЛАГ II ФК (ВОЗ). При обследовании выявлено легкое снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco) (77%). По данным эхокардиографии, отмечалось уменьшение размеров правых камер сердца по сравнению с исходными, однако сохранялась дилатация правого предсердия (табл. 3).

Учитывая этиологическую форму ЛАГ (ИЛАГ), II ФК (ВОЗ) и невыполнение ВРТ во время первичной КПКС, была проведена КПКС с ВРТ с использованием ингаляционного илопроста 20 мкг (Bayer, Германия) в условиях отмены силденафила в течение трех суток. ВРТ оказался положитель-

ным (табл. 1), что стало основанием для инициации терапии БКК: амлодипином 5 мг/сут с последующей титрацией до 15 мг/сут. Учитывая положительный ВРТ и отсутствие симптомов промежуточно-высокого риска летальности, терапия силденафилом не была возобновлена.

В период отмены силденафила, до проведения КПКС, выполнено кардиопульмональное нагрузочное тестирование, которое продемонстрировало сохраненные резервные возможности легочной системы, но при этом сердечно-сосудистый резерв был полностью исчерпан (пиковое потребление кислорода 64% от должного; кислородный пульс 63% от должного) (табл. 2, рис. 3).

Через 12 месяцев терапии амлодипином в дозе 15 мг/сутки пациентка отметила значимое увеличение толерантности к физической нагрузке: дистанция в Т6МХ составила 678 метров (+ 228 м). При кардиопульмональном нагрузочном тестировании регистрировалось увеличение пикового по-

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И ДИСТАНЦИИ В ТЕСТЕ 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ

Показатель	2019	2021
Терапия	Силденафил	Амлодипин
Дистанция при Т6МХ, м	450	678
VO ₂ peak, мл/мин/кг	18	23,5
VO ₂ peak, мл/мин/кг (%Д)	64	84
Мощность нагрузки, Вт	90	110
Мощность нагрузки (%Д)	63	77
BR, %	57	52
Δ VD/VT	3	4
EqCO ₂ при достижении VO ₂ peak	30,8	35,2
EqCO ₂ при достижении анаэробного порога	33,4	29,9
VE/VCO ₂ при достижении анаэробного порога	33	24
HR/Vkg, л/мл/кг	10	7,6
peak VO ₂ AT, мл/мин/кг	16,8	21,1
peak VO ₂ AT, %Д	60	75
O ₂ /HR, мл	6,9	8,3
O ₂ /HR, %Д	63	76

Примечание: Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы; VO₂peak — пиковое потребление кислорода; BR — дыхательный резерв; VD/VT — физиологическое соотношение мертвого пространства и объема воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого при нормальном дыхании; EqCO₂ — вентиляторный эквивалент по диоксиду углерода; VE/VCO₂ — вентиляционный эквивалент углекислого газа при достижении анаэробного порога; HR/Vkg — отношение потребления кислорода к минутной вентиляции при физической нагрузке; peak VO₂ AT — пиковое потребление кислорода при достижении анаэробного порога; O₂/HR — кислородный пульс; %Д — % от должного.

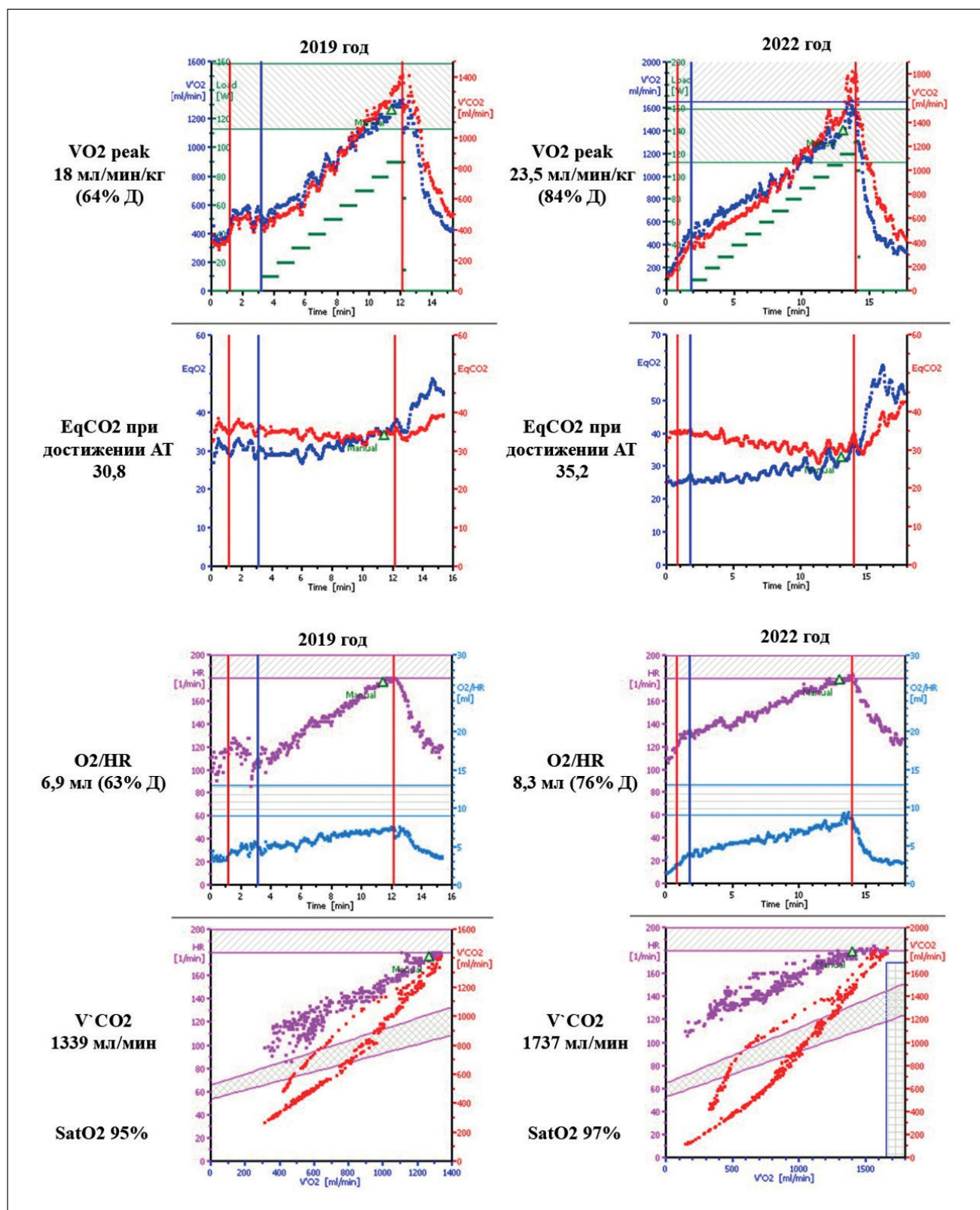


Рисунок 3. Динамика основных показателей кардиореспираторного тестирования

Примечание: VO2peak — пиковое потребление кислорода; EqCO2 — вентиляторный эквивалент по диоксиду углерода; АТ — анаэробный порог; O2/HR — кислородный пульс; V'CO2 — скорость продукции углекислого газа; StaO2 — сатурация артериальной крови; % Д — % от должного.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ

Показатель	2019	2020	2022	2023
	До терапии БКК	На терапии БКК		
ЛП ПЗР, мм	29	27	29	32
КДР ЛЖ, мм	45	46	46	46
УО ЛЖ, мл	46	48	53	60
ПЖ (4С), мм	41	40	37	39
Стенка ПЖ, мм	5	5	4	4
TAVS, см/сек	10	11	13,6	13
TAPSE, мм	20	21	23	29
Площадь ПП, см ²	20	18,4	16	14,1
ПЖ/ЛЖ	0,9	0,8	0,8	0,8
ТР	Приклапанная			
РСДЛА, мм рт. ст.	65	40	30	30
НПВ, мм	19	16	18	18

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ЛП — левое предсердие; ПЗР — переднезадний размер; КДР — конечно-диастолический размер; ЛЖ — левый желудочек; ПЖ — правый желудочек; 4С — апикальная 4-камерная позиция; TAVS — скорость импульсной доплеровской S-волны; TAPSE — амплитуда систолического отклонения плоскости трехстворчатого кольца; ПП — правое предсердие; ПЖ/ЛЖ — соотношение размеров правого желудочка к левому желудочку; ТР — трикуспидальная регургитация; РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии; НПВ — нижняя полая вена.

Таблица 4

ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
ЗА ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ

Показатель	2019	2022
	До терапии БКК	На терапии БКК
Площадь ПП, см ²	21,15	17,2
КДО ПЖ, мл	164	114
КСО ПЖ, мл	94	73
ФВ ПЖ, %	36	45
КДО ЛЖ, мл	115	124
КСО ЛЖ, мл	48	53
УО ЛЖ, мл	69	81
КСО ПЖ/КСО ЛЖ	1,96	1,38

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов; ПП — правое предсердие; КДО — конечно-диастолический объем; ПЖ — правый желудочек; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; УО — ударный объем.

ребления кислорода с 18 до 23,5 мл/мин/кг (84 % от должного), которое стало соответствовать физиологической возрастной норме. Увеличение пикового потребления кислорода произошло вследствие улучшения структуры ответа сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, а также вследствие нормализации прироста ударного объема, индексом которого является кислородный пульс (рис. 3). Также улучшились и вентиляторно-перфузионные отношения в легких, что характеризовалось уменьшением вентиляции мертвого пространства, определяемого по соотношению объема вентиляции мертвого пространства к дыхательному объему в динамике между значениями покоя и на пике физической нагрузки, и улучшением эффективности минутной вентиляции со снижением вентиляторных эквивалентов по углекислому газу в динамике с 33 до 24. Следствием изменения структуры сердечно-сосудистого ответа стало увеличение уровня анаэробного порога (с 16,8 до 21,1 мл/мин/кг, 75 % от должного), что являлось объективным метаболическим критерием улучшения доставки кислорода к тканям. Повышение вентиляторного эквивалента по углекислому газу на пике физической нагрузки с 30,8 до 35,2 было обусловлено наступлением анаэробного порога и большим объемом выполненной работы и является физиологическим. Доставка кислорода на объем выполненной работы была в норме (табл. 2, рис. 3).

Наблюдалось обратное ремоделирование правых камер сердца по данным магнитно-резонансной томографии (рис. 2, табл. 4), уровень NT-proBNP находился в пределах нормы (рис. 1). Однако, в связи с пандемией коронавирусной инфекции и ограничением количества плановых госпитализаций, КПКС с ВРТ не выполнялась. Контроль состояния пациентки осуществлялся путем телефонного контакта и с помощью определения уровня NT-proBNP, который оставался в пределах референсных значений (рис. 1).

Через 2 года от момента выполнения первого ВРТ выполнена повторная КПКС с ВРТ в референтном центре ЛГ после отмены терапии амлодипина в течение 3 суток. ВРТ оставался положительным, также отмечалась практически полная нормализация показателей гемодинамики (среднее ДЛА 28 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление 2,6 ед. Вуда). При этом у пациентки сохранялись низкий уровень NT-proBNP, нормальные размеры правых камер сердца и сократимость миокарда правого желудочка по данным эхокардиографии. Положительная динамика состояния сопровождалась уменьшением количества баллов по шкале риска ESC/ERS 2015 (<https://pahriskcalculator.eu.com/>) с 1,55 до 1,10 баллов.

Представленный клинический случай — пример длительного, в течение 3 лет, ответа на терапию БКК с сохранением критериев низкого риска летальности. Положительный эффект терапии БКК подтвержден снижением среднего ДЛА до 28 мм рт. ст. (–65,1 %) за счет уменьшения легочного сосудистого сопротивления до 2,6 ед. Вуд (–32,5 %) и увеличением сердечного индекса до 3,3 (+21,2 %). При этом следует отметить нормализацию показателя податливости легочной артерии (РАС 1,53 → 2,79) (табл. 1), которая демонстрирует способность легочной артерии расширяться во время систолы и сокращаться во время диастолы и отражает тяжесть ремоделирования легочной артерии, являясь одним из прогностических маркеров [10].

Обсуждение

Низкая встречаемость «длительных вазореспондеров» (менее 10 %) [11] и внедрение пяти классов ЛАГ-специфической терапии [12] привели к снижению частоты выполнения ВРТ. Так, например, только у 22,4 % пациентов с ИЛАГ, включенных в регистр PHSANZ (Pulmonary Hypertension Society of Australia and New Zealand), выполнялся ВРТ [13]. При этом причины невыполнения ВРТ и упущенная экономическая выгода не анализировались. Невыполнение ВРТ лишает возможности потенциальных «длительных вазореспондеров» получать дешевую, эффективную, модифицирующую течение ИЛАГ терапию БКК [14].

Настоящий клинический случай примечателен нормализацией на фоне терапии БКК показателей гемодинамики, увеличением толерантности к физической нагрузке и обратным ремоделированием правых камер сердца (рис. 1). Вероятно, причина такого ответа на терапию БКК кроется в генетических особенностях, морфологии артерий и механизмах вазодилатации малого круга кровообращения у «длительных вазореспондеров».

При морфологическом исследовании у «длительных вазореспондеров» регистрируется гипертрофия гладкомышечных клеток прекапиллярных легочных артерий с минимальным утолщением интимы [15], тогда как для пациентов с ИЛАГ, имеющих отрицательный ВРТ, характерны неконтролируемая пролиферация клеток сосудов малого круга кровообращения, эндотелиальная дисфункция с утолщением интимы и меди, эндотелиально-мезенхимальная трансформация и изменение фенотипа гладкомышечных клеток [16]. На молекулярном уровне у «длительных вазореспондеров» отмечается нарушение клеточного и митохондриального регулирования потоков кальция [17], что ассоциировано с вариантами генов, контролирующих

как состояние цитоскелета, так и сократительную способность гладкомышечных клеток легочной артерии [18]. Механизм снижения среднего ДЛА у пациентов с ИЛАГ и положительным ВРТ обусловлен уменьшением легочного сосудистого сопротивления за счет рекрутирования микроциркуляторного русла [19]. При этом у пациентов с отрицательным ВРТ снижение среднего ДЛА происходит в результате дилатации крупных легочных артерий [20].

Остается неясным, имеет ли терапия БКК безусловное преимущество над ЛАГ-специфической терапией у пациентов с ИЛАГ и положительным ВРТ, так как сравнительных контролируемых исследований, посвященных данному вопросу, не проводилось. Представленный нами клинический опыт последовательного применения препаратов свидетельствует о превосходстве терапии БКК над ингибитором фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ-5) препаратом силденафил. Аналогичные наблюдения описаны в ретроспективном исследовании 136 пациентов с ИЛАГ в период с 2000 по 2020 год. Через 12 месяцев у пациентов-вазореактивных ($n = 8$, 12%), получающих БКК в качестве монотерапии ($n = 5$) или в комбинации с ЛАГ-специфической терапией ($n = 3$), отмечалось значительное увеличение дистанции в Т6МХ с 440 [323–531] до 559 [494–573] метров, снижение среднего ДЛА с 46 [40–49] до 19,5 [18–23] мм рт. ст. по сравнению с пациентами, получавшими только ЛАГ-специфическую терапию [21]. Безусловно, опыт единичных пациентов в нерандомизированном открытом исследовании К. Hirakawa и соавторов (2024) не позволяет делать однозначные выводы о значимом превосходстве БКК над ЛАГ-специфическими препаратами у пациентов с ИЛАГ и положительным ВРТ. Однако представленный нами случай и исследование К. Hirakawa и соавторов (2024) подчеркивают важность активного выявления вазореактивных с помощью выполнения ВРТ во время КПКС.

Открытым также остается вопрос о влиянии ЛАГ-специфической терапии на функцию эндотелия и его вазодилаторную способность у пациентов с ИЛАГ. В представленном нами случае пациентка получала ИФДЭ-5 до выполнения ВРТ, и мы не можем исключить модифицирующего влияния ЛАГ-специфического препарата на положительный результат ВРТ. Вместе с тем терапия ИФДЭ-5 типа была кратковременной, не более двух месяцев, и была отменена за 3 суток до проведения пробы, в то время как повторный ВРТ продемонстрировал практически полную нормализацию легочного сосудистого сопротивления и ДЛА на фоне длительной терапии БКК.

Таким образом, невыполнение ВРТ может приводить к инициации дорогостоящей ЛАГ-специфической терапии вместо назначения БКК у потенциальных «длительных вазореактивных», для которых терапия БКК может обеспечить нормализацию гемодинамики [14].

Другим важным аспектом является тщательное динамическое наблюдение за пациентами с ИЛАГ и положительным ВРТ, инициирующих терапию БКК. Известно, что у 50% пациентов с ИЛАГ и исходным положительным ВРТ регистрируется клиническое ухудшение и утрата вазореактивности в течение первых 1,5 лет терапии БКК [22].

Выводы

1. Пациентам с идиопатической, наследственной и лекарственно-индуцированной ЛАГ II–III ФК (ВОЗ) показано выполнение ВРТ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского респираторного общества (ERS) по ЛАГ 2022 года [5].

2. Терапия БКК у истинных вазореактивных ведет к достижению и длительному удержанию критериев низкого риска, что ассоциировано со значительным снижением среднего ДЛА и улучшением бессобытийной выживаемости.

3. Возможно, терапия БКК является патогенетической и болезнь-модифицирующей и, вероятно, превосходит эффективность ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ИЛАГ — «длительных вазореактивных». Однако данное наблюдение требует дальнейших исследований.

Финансирование / Funding

Грант Российского научного фонда, соглашение № 23–15–00–318. / Grant from the Russian Science Foundation, agreement No. 23–15–00–318.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, Kayser MZ, Kovacs G, Gall H et al. Positive vasoreactivity testing in pulmonary arterial hypertension: therapeutic consequences, treatment patterns, and outcomes in the modern management era. *Circulation*. 2024;149(20):1549–1564. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063821
2. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med*. 1992;327(2):76–81. doi:10.1056/NEJM199207093270203
3. Chang KY, Duval S, Badesch DB, Bull TM, Chakinala MM, De Marco T et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension in

the modern era: early insights from the pulmonary hypertension association registry. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(9):e024969. doi:10.1161/JAHA.121.024969

4. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018

5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022

6. Montani D, Savale L, Natali D, Jaïs X, Herve P, Garcia G et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1898–1907. doi:10.1093/eurheartj/ehq170

7. Raffy O, Azarian R, Brenot F, Parent F, Sitbon O, Petitpretz P et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1996;93(3):484–488. doi:10.1161/01.cir.93.3.484

8. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ios V, Hamid AM, Provencher S et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005;111(23):3105–3111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486

9. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

10. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, Cha S, McGoon MD. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am College Cardiol.* 2006;47(4):799–803. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.054

11. Naranjo M, Rosenzweig EB, Hemnes AR, Jacob M, Desai A, Hill NS et al. Frequency of acute vasodilator response (AVR) in incident and prevalent patients with pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary vascular disease phenomics study. *Pulm Circ.* 2023;13(3): e12281. doi:10.1002/pul2.12281

12. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401325. doi:10.1183/13993003.01325-2024

13. Chandrasekara S, Lau EM, Anderson J, Collins N, Cordina R, Corrigan C et al. Acute vasoreactivity testing and outcomes in pulmonary arterial hypertension: a call for increased testing. *Heart Lung Circ.* 2023;32(2):156–165. doi:10.1016/j.hlc.2022.09.005

14. Sharma A, Obiagwu C, Mezue K, Garg A, Mukherjee D, Haythe J et al. Role of vasodilator testing in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2016;58(4):425–433. doi:10.1016/j.pcad.2015.09.006

15. Langleben D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ.* 2017;7(3):588–597. doi:10.1177/2045893217714231

16. Xiao L, Tong X. Advances in molecular mechanism of vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019;48(1):102–110. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.02.15

17. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd Jones P, MacLean MR et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S20–S31. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.018

18. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018

19. Гончарова Н. С., Лапшин К. Б., Матакаева Ж. А., Андреева Е. М., Моисеева О. М. Клиническое значение вазореактивности у пациентов с легочной артериальной гипертензией: новый взгляд на хорошо забытое. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380 [Goncharova NS, Lapshin KB, Matakaeva JA, Andreeva EM, Moiseeva OM. The clinical significance of vasoreactivity in patients with pulmonary arterial hypertension: a new look at the well-forgotten. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2024;30(2):174–184. doi:10.18705/1607-419X-2024-2380. In Russian].

20. Langleben D, Orfanos S. Vasodilator responsiveness in idiopathic pulmonary arterial hypertension: identifying a distinct phenotype with distinct physiology and distinct prognosis. *Pulm Circ.* 2017;7(3):588–597. doi:10.1177/2045893217714231

21. Hirakawa K, Asano R, Ueda J, Aoki T, Tsuji A, Ogo T. Calcium channel blockers in patients with pulmonary arterial hypertension receiving PAH-specific treatment. *Int J Cardiol.* 2024;406:132043. doi:10.1016/j.ijcard.2024.132043

22. Goncharova N, Lapshin K, Berezina A, Zlobina I, Ryzkhov A, Matakaeva Z et al. Vasoreactive testing prevalence and characteristics in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Annals of Thoracic Medicine* 2025;20(1):62–70. doi:10.4103/atm.atm_189_24

Информация об авторах

Коробченко Елизавета Михайловна — лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории соединительнотканых дисплазий научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Лапшин Кирилл Борисович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Березина Аэлита Валерьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5770-3845, e-mail: aelitaberezina@mail.ru;

Злобина Ирина Сергеевна — врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1161-4430, e-mail: zlobina_is@almazovcentre.ru;

Рыжков Антон Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением магнитно-резонансной томографии, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5226-1104, e-mail: abanderos83@mail.ru;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом «Некоронарогенные заболевания сердца», директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

Author information

Elizaveta M. Korobchenko, MD, Assistant Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6081-1559, e-mail: elizaa.andreeva@gmail.com;

Natalia S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Noncoronary Disease Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-6954-7096, e-mail: ns.goncharova@gmail.com;

Kirill B. Lapshin, MD, Head, Intensive Care Unit Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7337-0972, e-mail: lapshinkb@gmail.com;

Aelita V. Berezina, MD, PhD, Associate Professor, Cardiopulmonary Testing Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-5770-3845, e-mail: aelitaberezina@mail.ru;

Irina S. Zlobina, MD, Cardiologist, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1161-4430, e-mail: zlobina_is@almazovcentre.ru;

Anton V. Ryzhkov, MD, PhD, Head of Magnetic Resonance Imaging Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5226-1104, e-mail: abanderos83@mail.ru;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, Associate Professor, Head, Noncoronary Disease Department, Head, Heart and Vessels Institute, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7817-3847, e-mail: moiseeva.cardio@gmail.com.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 61(091):616.12-092:616.379-008.64



Памяти Янины Владимировны Благосклонной

Н. С. Парфенова

Федеральное государственное бюджетное научное
учреждение «Институт экспериментальной медицины»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Парфенова Нина Соломоновна,
ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»,
ул. Академика Павлова, 12,
Санкт-Петербург, Россия, 197022,
E-mail: nina.parf@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
29.10.24 и принята к печати 04.11.24.*

Резюме

Статья посвящается светлой памяти профессора кафедры факультетской терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова и Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Янины Владимировны Благосклонной. Представлены ее наиболее значимые исследования, обогатившие отечественную и мировую науку.

Ключевые слова: Янина Владимировна Благосклонная, метаболический синдром, гипоталамус, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия, атеросклероз

Для цитирования: Парфенова Н. С. Памяти Янины Владимировны Благосклонной. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):600–607. doi:10.18705/1607-419X-2024-2473. EDN: OIKIZC

In memory of Yanina Vladimirovna Blagosklonnaya

N. S. Parfenova

Research Institute of Experimental Medicine,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nina S. Parfenova,
Research Institute
of Experimental Medicine
12 Academician Pavlov St.,
St Petersburg, 197022, Russia
E-mail: nina.parf@mail.ru

*Received 29 October 2024;
accepted 04 November 2024.*

Abstract

The paper has been written in memory of professor of Pavlov First State Medical University of St. Petersburg Yanina Vladimirovna Blagosklonnaya. Presented are her most famous investigations, which enriched Russian and the world science.

Key words: Yanina Vladimirovna Blagosklonnaya, metabolic syndrome, hypothalamus, type 2 diabetes mellitus, hypercholesterolemia, atherosclerosis

For citation: Parfenova NS. In memory of Yanina Vladimirovna Blagosklonnaya. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(6):600–607. doi:10.18705/1607-419X-2024-2473. EDN: OIKIZC



Янина Владимировна Благодосклонная

12 декабря мы отмечаем столетие профессора кафедры факультетской терапии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова и Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России Янины Владимировны Благодосклонной.

Янина Владимировна Благодосклонная родилась в 1924 году в Севастополе. Ее дед Август был горным инженером. Бабушка, красавица-полька Янина Марьяновна Зуяртговская-Маркянович, закончила гимназию в Варшаве, знала европейские языки. Ее выпускной бал состоялся в знаменитом отеле «Бристоль». Это красивейшее здание — одно из немногих, уцелевших во время войны.

Мама Янины Владимировны Леония Августовна родилась в 1900 году в Смоленске, отец, Владимир Константинович Благодосклонный, — в 1894 году в Пинске.

В 1926 году не по своей воле семья оказалась в Новосибирске. Там проживало много высланных поляков. Была открыта школа, и бабушка много лет была в ней директором. Маленькая Яся тоже училась в этой школе.

Отец Янины Владимировны погиб в 1935 году, мама — в 1938-м...

Сведения о судьбе матери Янины Владимировны помог найти Анатолий Яковлевич Разумов, составивший Ленинградский мартиролог, руководитель Центра «Возвращенные имена» при Российской национальной библиотеке.



**Бабушка Янина Марьяновна
Зуяртговская-Маркьянович перед балом.
Варшава, конец 1890-х годов.**

*Благосклонная Леония Августовна
1900 г.р., м.р.: г. Смоленск, полька,
образование: среднее
Фельдшер клинической больницы.
прож.: г. Новосибирск
арестована 10.06.1938
Обвинение: обв. в причастности
к шпионско-диверсион. повстанч.
организации «ПОВ»,
ст. 58–6,9,10,11 УК РСФСР.
Приговор: тройкой УНКВД по НСО,
04.10.1938 — ВМН.
Расстреляна 11.10.1938
Реабилитация: 24.01.1958*

Бабушка умерла, и к моменту окончания школы девушка осталась совсем одна. Ей удалось поступить в Новосибирский медицинский институт. Она рано вышла замуж, и в 1943 году у нее родилась дочь Оля. По окончании института Янина Владимировна продолжила учебу в клинической ординатуре на кафедре факультетской хирургии. С 1944 по 1946 год работала участковым терапевтом в районной поликлинике № 5 г. Новосибирска.

В 1946 году Янина Владимировна приехала с семьей в Ленинград. В течение трех лет, с 1946 по



**Маленькая Яся с родителями,
Новосибирск, 1930-е годы.**

1949 год, она заведовала Подбережским сельским врачебным участком в Пашском районе Ленинградской области.

В 1949 году поступила в клиническую ординатуру кафедры факультетской терапии 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И. П. Павлова. Личная жизнь ее не сложилась. Ей дали комнату в общежитии института на улице Льва Толстого.

В 1952 году Я. В. Благосклонная поступила в аспирантуру в Институт физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, в Лабораторию возрастной физиологии и патологии человека, руководимую членом-корреспондентом АМН СССР, профессором Василием Гавриловичем Барановым.

5 июля 1955 года защитила кандидатскую диссертацию «Роль нервного и эндокринного факторов в патогенезе климактерического невроза».

В 1962 году вернулась на родную кафедру факультетской терапии.

4 мая 1970 года была защищена докторская диссертация «Роль некоторых гипоталамических



**Янина Владимировна Благосклонная, Татьяна Сергеевна Истаманова
и Асия Галиевна Салимьянова, 1950-е годы.**

и гормональных нарушений в патогенезе атеросклероза».

В 1976 году ей присвоено звание профессора, а в 1978 году она заняла должность профессора кафедры факультетской терапии.

В течение многих лет Янина Владимировна Благосклонная работала в творческом и семейном союзе с Владимиром Михайловичем Дильманом. Руководствуясь общими идеями, они выдвинули гипотезу о существовании общего механизма, определяющего развитие и функционирование основных гомеостатических систем человеческого организма. Этот механизм, заключающийся в изменении по мере старения порога чувствительности диэнцефально-гипофизарной области к периферическим регуляторным сигналам, обуславливает развитие таких ассоциированных с возрастом заболеваний, как злокачественные новообразования, сахарный диабет (СД) 2-го типа и сердечно-сосудистые болезни [1]. С этой же точки зрения рассматривались взаимоотношения между атеросклерозом и старением. В процессе старения наблюдается повышение активности гипоталамуса. Об этом еще в 1950 году писал Георгий Федорович Ланг: «Взаимоотношения между атеросклерозом и гипертонической болезнью определяются не только той механической ролью, которую оказывает повышенный уровень артериального давления на инфильтрацию липидов в сосудистую стенку. В патогенезе гипертонической болезни существенную роль играет повышение гипоталамической активности». И далее: «Метаболические нарушения при гипертонической болезни, в частности понижение

толерантности к углеводам и гиперхолестеринемия, являются проявлением повышенной активности гипоталамических центров» [2].

В своем блестящем исследовании, исходя из представлений о существовании двух типов СД, Я. В. Благосклонной было изучено распространение атеросклероза и сопутствующих заболеваний при диабете молодых и диабете пожилых. Было показано, что частота развития атеросклероза у лиц с диабетом связана не с длительностью и тяжестью течения заболевания, а с типом диабета и, следовательно, с возрастом. Для юношеского диабета наличие атеросклероза являлось нехарактерным; у пожилых лиц с диабетом, напротив, наличие атеросклероза было закономерным явлением [3, 4].

У больных атеросклерозом были выявлены те же метаболические нарушения, что и при диабете пожилых: повышение секреции гормона роста, усиление жировой мобилизации, выражающейся в повышении содержания незатерифицированных жирных кислот в крови натощак, снижение чувствительности к инсулину и толерантности к углеводам, гиперхолестеринемия, избыточная масса тела. Различие состояло лишь в том, что у пожилых лиц с диабетом все эти нарушения были более ярко выражены. У больных коронарным атеросклерозом снижение толерантности к углеводам наблюдалось почти столь же закономерно, как и резистентность к инсулину, причем тем чаще, чем жестче были критерии, которые применялись для оценки степени утилизации углеводов [5, 4].

Полученные Я. В. Благосклонной данные позволили выдвинуть схему развития некоторых обмен-

ных и гормональных нарушений при атеросклерозе. Эти нарушения начинаются с повышения активности и резистентности гипоталамических центров к тормозящим воздействиям (глюкозой) и последовательно приводят к избытку липолитических гормонов (гормон роста), усилению липолиза, повышению концентрации незатерифицированных жирных кислот в крови, понижению чувствительности к инсулину (в отношении мышечной ткани), увеличению липогенеза, ухудшению толерантности к углеводам и гиперхолестеринемии. Клинически это проявляется частым сочетанием атеросклероза с избыточной массой тела и СД [4, 6].

Инсулинорезистентность — это главный патологический механизм, который связывает метаболические, антропометрические и клинические показатели с увеличивающимся риском сердечно-сосудистых болезней и СД 2-го типа. Эти факторы включают гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию, дисфункцию эндотелия, артериальную гипертензию, туловищное или «верхнее» ожирение [7–9]. Совокупность этих патологических процессов и состояний часто относят к синдрому инсулинорезистентности. Прогрессирование от инсулинорезистентности до СД идет параллельно с прогрессированием эндотелиальной дисфункции до атеросклероза, ведущего к сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям. Фактически инсулинорезистентность, определяемая с помощью индекса НОМА (от английского homeostasis model assessment — модель оценки гомеостаза), является независимым предиктором сердечно-сосудистых болезней, и возрастание инсулинорезистентности на каждую единицу по индексу НОМА приводит к увеличению риска их развития на 5,4%. Инсулинорезистентности отводят ведущую роль в развитии метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции. Резистентность к инсулину может быть ассоциирована со снижением способности инсулина стимулировать окисление глюкозы и ингибировать окисление липидов. Действие инсулина обратное эффектам, оказываемым фактором некроза опухоли альфа (TNF- α) [10].

Далее Яниной Владимировной было показано, что у больных атеросклерозом коронарных сосудов в результате применения эстрогенов имело место статистически значимое снижение уровня холестерина крови, повышение уровня фосфолипидов и снижение отношения холестерина к фосфолипидам. В клинике наблюдалось уменьшение и даже прекращение приступов стенокардии. У больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей — уменьшение болевого синдрома и улучшение кровообращения в конечностях.

Эстрогены оказывали положительное влияние на углеводный обмен, улучшая толерантность к углеводам и чувствительность к инсулину. У больных атеросклерозом коронарных артерий, у которых имелся СД, эффект эстрогенов был менее выраженным [4, 9, 11, 12].

Я. В. Благосклонная полагала, что возникновение у женщин возрастного ожирения, снижения толерантности к углеводам, гиперхолестеринемии и атеросклероза является следствием тех же изменений, что и развитие менопаузы, то есть следствием повышения активности гипоталамуса. С этим также связано нарастание частоты гипертонической болезни, ожирения и диабета в период менопаузы.

Больше полувека назад Янина Владимировна писала: «Доминируют три теории патогенеза атеросклероза. 1. Нарушения липидного обмена и механизмов его регуляции. 2. Метаболические и структурные изменения в самой сосудистой стенке. 3. Нарушение процесса тромбообразования и механизмов свертывания крови».

Так смотреть вперед и предугадывать будущие открытия может только большой ученый.

Янина Владимировна без малого тридцать лет проработала на кафедре факультетской терапии под руководством академика РАМН, профессора Владимира Андреевича Алмазова. Она одна из первых в мире определила понятие «метаболический синдром». Позже, вместе с В. А. Алмазовым и Евгением Владимировичем Шляhto была автором монографии «Метаболический сердечно-сосудистый синдром». Опубликовала более 200 печатных работ, написала учебник для студентов медицинских вузов «Эндокринология». Под ее руководством защищено 8 кандидатских и одна докторская диссертация. Блестящие лекции и клинические разборы Янины Владимировны до сих пор помнят ее ученики. Заслуги Янины Владимировны по праву отмечены рядом наград и почетных званий: в 1970 году она была награждена значком «Отличник здравоохранения», в 2002 году ей присвоено звание «Почетный кардиолог России», в 2006 году — «Почетный терапевт Санкт-Петербурга».

Среди учеников Янины Владимировны — видные ленинградские и петербургские эндокринологи Елена Николаевна Гринева, Елена Ивановна Красильникова, Алсу Гафуровна Залевская, Елена Николаевна Остроухова, Анна Ральфовна Волкова.

Мы учились у Янины Владимировны в ее кураторской группе на 6-м курсе. Это было в 1971–1972 годах. Целый учебный год мы разбирали сложные патогенезы заболеваний; готовясь к занятиям, мы читали монографии. Запомнилась книга А. Лабора «Регуляция обменных процессов».



Я. В. Благосклонная с В. А. Алмазовым.



**На занятиях на кафедре факультетской терапии.
Слева направо: Элла Гордон, Андрей Гаазе, Нина Парфенова, Нина Свирина,
Янина Владимировна, Александр Цвейбах. 1972 г.**

Мы присутствовали при обходах профессора Владимира Андреевича Алмазова, участвовали в знаменитых «сидячих» обходах! Делали доклады. Это была Школа. Мы — это Люба Комиссарова, Соня Климовицкая, Абрам Фишбух, Нина Свирина, Саша Цвейбах, Элла Гордон, Андрей Гаазе, Нина Останина, Лева Рапопорт и я, Нина Парфенова.

Годом раньше у Янины Владимировны была другая группа, где учились Леня Сафронников, Боря Афанасьев, Илья Маликин, Лева Филев, Вася Полущин, Аркадий Рапопорт, Юлия Литвина, Марина Шляпошникова, Таня Спектор, Алиса Лившиц, Бронислав Ионушас, Ирина Москалик. Янина Владимировна никак не могла решить, какая группа была

самая любимая. Потом решили, что она любит нас одинаково.

Она была удивительным, добрейшим человеком. После стольких страданий, о которых мы тогда ничего не знали! Потерять всех родных и остаться одной! Совсем молодой девушкой! И добиться всего самой!

Мы не можем забыть ее открытую добрую улыбку, ее красоту, обаяние и женственность.

Светлая ей память!

Post scriptum. Янина Владимировна и Владимир Михайлович Дильман вырастили замечательного сына, который продолжил дело своих родителей. Михаил Владимирович Благосклонный работал в США. Он был профессором онкологии в Ком-



Встреча по поводу 30-летия окончания института. Слева направо: Абрам Фишбух, Нина Парфенова, Янина Владимировна Благосклонная, Элла Гордон. 2002 г.



В гостях у Янины Владимировны. Нина Парфенова, Борис Афанасьев, Илья Маликин. 2011 г.

плексном онкологическом центре Розуэлл Парк в Буффало, штат Нью-Йорк.

Михаил Благосклонный являлся главным редактором журналов Aging, Cell Cycle и Oncotarget. Кроме того, он был помощником редактора журнала Cancer Biology and Therapy и членом редакционной коллегии журнала Cell Death and Differentiation.

1 октября 2024 года после тяжелой и продолжительной болезни он ушел из жизни. Ему было 63 года. Хорошо, что его родители Янина Владимировна и Владимир Михайлович об этом не узнали.

Благодарность / Acknowledgement

Автор благодарит за помощь Евгению Владимировну Цырлину, ведущего научного сотрудника лаборатории субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Евгению Яковлевну Маграчеву и Бориса Львовича Вайсмана, сотрудников National Institute of Health, Мэрилэнд, США, а также внучку Янину Владимировну Агееву за предоставленные редкие фотографии и материалы. / The author expresses her sincere

gratitude to Evgenia Vladimirovna Tsyrlina, Leading Researcher at the Laboratory of Subcellular Technologies with the Oncoendocrinology Group of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, to Eugenia Y. Magracheva and Boris L. Vaisman, National Institute of Health, Maryland, USA, for their help; and to the granddaughter Yanina V. Ageeva for her invaluable help with providing rare photographs and materials.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина, 1968. 378 с. [Dilman VM. Aging, climacteric and cancer. L.: Meditsina, 1968. 378 p. In Russian].
2. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950. 493 с. [Lang GF. Essential hypertension. L.: Medgiz, 1950. 493 p. In Russian].
3. Благодосклонная Я. В. О некоторых взаимоотношениях диабета и атеросклероза (коронарной недостаточности) и особенностях его течения в зависимости от возраста. Терапевтический архив. 1969;41(4):103–106 [Blagosklonnaya Ya V. Certain interrelationships between diabetes, atherosclerosis and coronary insufficiency and its course related to the patient's age. Ter Arkh. 1969;41(4):103–106. In Russian].
4. Благодосклонная Я. В. Роль некоторых гипоталамических и гормональных нарушений в патогенезе атеросклероза. Докт. дисс., 1970 [Blagosklonnaya Ya V. The role of some hypothalamic and hormonal disturbances in the atherosclerosis pathogenesis. Doctoral thesis, Doctor of Sciences degree, MD, PhD, 1970. In Russian].
5. Благодосклонная Я. В., Голубев В. Н., Паутова В. Н. Нарушение секреции соматотропного гормона у больных атеросклерозом коронарных артерий. Клиническая медицина. 1969;47(10):97–103 [Blagosklonnaya Ya V, Golubev VN, Pautova VN. The disturbance of the secretion of the somatotrophic hormone in patients with coronary atherosclerosis. Clinical Medicine. 1969;47(10):97–103. In Russian].
6. Благодосклонная Я. В. Взаимоотношения между уровнем глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот в крови. Влияние возраста. Физиология человека. 1978;4(4):645–649 [Blagosklonnaya Ya V. The relationships between glucose and nonesterified fatty acids blood level. The influence of the age. Human Physiology. 1978;4(4):645–649. In Russian].
7. Благодосклонная Я. В., Алмазов В. А., Красильникова Е. И. Общность патогенетических механизмов ишемической болезни сердца и инсулиннезависимого сахарного диабета, профилактика, лечение. Кардиология. 1996;36(5):35–39 [Blagosklonnaya Ya V, Almazov VA, Krasilnikova EI. The common features in pathogenetic mechanisms of ischemic heart disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus, prevention, treatment. Cardiology. 1996;36(5):35–39. In Russian].
8. Парфенова Н. С. Метаболический синдром. Российский медицинский журнал. 1998; 2(4):42–48 [Parfenova NS. Metabolic syndrome. Russian Medicine. 1998; 2(4):42–48. In Russian].
9. Алмазов В. А., Благодосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб.: Издательство СПбГМУ, 1999. 43 с. [Almazov VA,

Blagosklonnaya Ya V, Shlyakhto EV, Krasilnikova EI. Metabolic cardiovascular syndrome. St Petersburg: Publishing Company of Pavlov St Petersburg State Medical University, 1999. 43 p. In Russian].

10. Reddy KJ, Singh M, Bangit JR, Batsell RR. The role of insulin resistance in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease: an update review. J Cardiovasc. Med (Hagerstown). 2010;11(9):633–647. doi: 10.2459/JCM.0b013e328333645a.

11. Благодосклонная Я. В. Влияние препаратов половых гормонов на гиперхолестеринемию. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1959;6(6):49–54 [Blagosklonnaya Ya V. The effect of sex hormones on hypercholesterolaemia. Problems of Endocrinology and Hormonal Therapy. 1959;6(6):49–54. In Russian].

12. Баранов В. Г., Благодосклонная Я. В., Николаенко Н. Ф., Подольская И. Ю., Рафальский Я. Д., Розовская И. Т. и др. Роль гормональных факторов в патогенезе гиперхолестеринемии и атеросклероза. Влияние эстрогенов на обмен липидов и на развитие атеросклероза. Терапевтический архив. 1964;36(3):3–10 [Baranov VG, Blagosklonnaya Ya V, Nikolaenko NF, Podolskaia Iu, Rafalskii IaD, Rozovskaia IT et al. The role of hormonal factors in the pathogenesis of hypercholesterolaemia and atherosclerosis. Effect of estrogens on lipid metabolism and on the development of atherosclerosis. Ter Arkh. 1964;36(3):3–10. In Russian].

Информация об авторе

Парфенова Нина Соломоновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела биохимии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ORCID: 0000-0002-1236-3058, e-mail: nina.parf@mail.ru.

Author information

Nina S. Parfenova, MD, PhD, Senior Researcher, Biochemistry Department, Research Institute of Experimental Medicine, ORCID: 0000-0002-1236-3058, e-mail: nina.parf@mail.ru.

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал «Артериальная гипертензия» входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

К рассмотрению принимаются материалы в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).

К рукописи необходимо приложить «сопроводительное письмо» (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала Конради А.О.

В единый файл «Сопроводительное письмо» объединяется информация о статье, в которую входят следующие разделы:

1) рукопись не находится на рассмотрении в другом издании; 2) не была ранее опубликована; 3) содержит полное раскрытие конфликта интересов; 4) все авторы отвечают критериям авторства, ее читали и одобрили; 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов; 6) вся контактная информация автора, ответственного за переписку; 7) информация о предшествующих публикациях авторов по той же теме или препубликации (препринт).

Если рукопись является частью диссертационной работы, то **необходимо указать** предположительные сроки защиты.

Внизу должны располагаться **подписи всех авторов статьи.**

Отдельно готовится информационный файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Он должен содержать: титульный лист рукописи, информацию об авторах, информацию о конфликте интересов/финансировании, информацию о грантах, информацию и соблюдение этических норм при проведении исследования, информацию о перекрывающихся публикациях (при наличии). Использование в статье любого материала, обозначенного значком копирайта, должно быть подтверждено специальным разрешением от автора или издателя, для всех клинических исследований информацию о регистрации и размещении данных о проводимом исследовании в любом

публичном регистре клинических исследований, количество слов в статье, подготовленной для «слепого» рецензирования без учета резюме, количество таблиц и рисунков.

Отсутствие информационного файла или неполный текст являются основаниями для **отказа в приеме** рукописи к рассмотрению.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» предъявляет следующие требования к объему рукописи (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы).

1. Оригинальные статьи — до 3000 слов, до 15 источников литературы. Резюме до 300 слов.

2. Обзоры литературы — до 4500 слов, до 50 источников литературы, неструктурированное резюме до 150 слов.

3. Клинический случай — до 3000 слов, до 15 источников литературы, неструктурированное резюме 100–250 слов.

4. Мнение по проблеме — до 2500 слов, до 15 источников литературы.

Для статей типа «обзор литературы» или «клинический случай» при количестве соавторов 5 и более журнал имеет право отказывать в публикации. Это требование не относится к крупным исследованиям, оригинальным статьям, клиническим рекомендациям, меморандумам, советам экспертов, согласованным мнениям группы ученых.

Текст должен быть набран черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным интервалом 1,5, с полями не менее 20 мм.

1. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

2. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

3. Рукописи, не оформленные в соответствии с правилами, не рассматриваются.

4. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Загрузка статьи на **сайт журнала**

<https://htn.almazovcentre.ru/jour>

осуществляется через опцию «Отправить статью».