



# Артериальная гипертензия

Научно-практический рецензируемый журнал

## Содержание

- Биомаркеры фиброза и воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ во сне
- Лабораторные предикторы прогноза у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа
- Внеклеточная ДНК плода в крови матери как маркер риска преэклампсии и других осложнений беременности

**Том 31**  
**№ 1, 2025**

**ТЕМА НОМЕРА:**  
**Биомаркеры в диагностике и лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

## 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

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

### 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)  
Галевич 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)  
Срождинова Н. З. (Ташкент)  
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; в Перечень изданий,  
рекомендованных Высшей  
аттестационной комиссией (К1);  
в Белый список; в Российский индекс  
научного цитирования; в Russian Science  
Citation Index

Периодичность — 6 выпусков в год

### Директор по маркетингу

Таничева А. А.

### Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

### Ответственный секретарь

Ермилова В. В.

### Корректор

Афанасьева О. В.

### Дизайн, верстка

Морозов П. В.

### Архив номеров:

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

<http://journal.ahleague.ru>,

[https://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

### Подача рукописей:

<https://htn.almazovcentre.ru>

### Переписка с авторами:

[ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

### Размещение рекламы:

[ahleague@mail.ru](mailto:ahleague@mail.ru)

18+

Подписка: <http://ahleague.ru>,  
по каталогу ГК «Урал-Пресс»:  
подписной индекс 36876

<https://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.

### Адрес редакции и издателя совпадает:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341

Тел.: 8 (812) 702-37-33

E-mail: [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

Выход в свет 28.03.2025

Тираж — 1000 экз.

Свободная цена

Отпечатано в ООО «Типография Принт24»  
ул. Самойловой, д. 5, Санкт-Петербург,  
Россия, 192102

## Founder

Almazov National Medical  
Research Centre



## Publisher

All-Russian  
Antihypertensive League

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;  
in the List of publications recommended  
by the High Attestation Commission (K1);  
in the White List; in the Russian Citation  
Index; in the Russian Science  
Citation Index

Periodicity — 6 issues per year

**Director on Marketing** Tanicheva A. A.  
**General Accountant** Shapson M. V.  
**Executive Secretary** Ermilova V. V.  
**Proofreader** Afanasieva O. V.  
**Makeup** Morozov P. V.

## Archive:

<https://htn.almazovcentre.ru>,  
<http://journal.ahleague.ru>,  
[https://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=8406](https://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406)

## Author guidelines

### and paper submission:

<https://htn.almazovcentre.ru>

## Subscription:

<http://ahleague.ru>,  
according to the catalogue  
of the Ural-Press Group of Companies:  
**subscription index 36876**  
<https://ural-press.ru>  
Direct mailing to specialists

Copyright © 2015. For commercial reuse,  
distribution, and reproduction, please,  
contact [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru).  
Non-commercial reuse, distribution,  
and reproduction provided the original  
work is properly cited, is permitted.

## The editorial office and publisher's address is the same:

2 Akkuratov str.,  
St Petersburg, 197341 Russia  
**Phone:** 8 (812) 702-37-33  
**E-mail:** [ag\\_journal@almazovcentre.ru](mailto:ag_journal@almazovcentre.ru)

Published on: 28.03.2025  
Print run: 1,000 copies  
Price: Unrestricted  
Printed by: LLC "Print24"  
5 Samoylovoy str., St Petersburg,  
192102 Russia

## EDITOR-IN-CHIEF

A. O. Konradi (St Petersburg)

## VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)  
V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

## EDITOR OF THE ISSUE

E. I. Baranova (St Petersburg)

## SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)  
L. G. Ratova (St Petersburg)

## EDITORIAL BOARD

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

## EDITORIAL COUNCIL

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

## Содержание

- 6 Бердышева В. А., Ионин В. А.,  
Баранова Е. И.  
**Клинические исходы  
и динамика мозгового  
натрийуретического пептида,  
биомаркеров фиброза и воспаления  
в крови, эхокардиографических  
параметров на фоне неинвазивной  
респираторной терапии у пациентов  
с фибрилляцией предсердий  
и обструктивным апноэ во сне**
- 19 Петухова О. В., Янишевский С. Н.,  
Щербак С. Г., Сарана А. М.,  
Асиновская А. Ю., Макаренко С. В.,  
Попов О. С., Сушенцева Н. Н.,  
Апалько С. В.  
**Лабораторные биомаркеры —  
предикторы прогноза исходов  
ишемического инсульта у пациентов  
с сахарным диабетом 2-го типа**
- 34 Вахрушев Н. С., Карпов А. А.,  
Шиленко Л. А., Исакова В. В.,  
Карпенко Н. П., Душкова А. С.,  
Семенова Е. В., Ваулина Д. Д.,  
Галагудза М. М., Костарева А. А.,  
Калинина О. В.  
**Секвенирование РНК легочной ткани  
на фоне легочной артериальной  
гипертензии выявило нарушения  
в бронхиальном эпителии  
в экспериментальной модели на крысах**

## Content

- 6 Berdysheva V. A., Ionin V. A.,  
Baranova E. I.  
**Clinical outcomes  
and dynamics of brain natriuretic  
peptide, blood biomarkers of fibrosis  
and inflammation, echocardiographic  
parameters during non-invasive  
respiratory therapy in patients  
with atrial fibrillation  
and obstructive sleep apnea**
- 19 Petukhova O. V., Yanishevsky S. N.,  
Scherbak S. G., Sarana A. M.,  
Asinovskaya A. Yu., Makarenko S. V.,  
Popov O. S., Sushentseva N. N., Apalko S. V.  
**Laboratory biomarkers — predictors of  
the prognosis of ischemic stroke outcomes  
in patients with type 2 diabetes mellitus**
- 34 Vachrushev N. S., Karpov A. A.,  
Shilenko L. A., Isakov N. P., Karpenko V. V.,  
Dushkova A. S., Semenova E. V.,  
Vaulina D. D., Galagudza M. M.,  
Kostareva A. A., Kalinina O. V.  
**Lung tissue RNA sequencing shows  
dysregulation of the bronchial epithelium  
in a rat model of chronic thromboembolic  
pulmonary hypertension**

## Содержание

- 47 Гиляревский С. Р., Щедрина А. Ю.,  
Ерусланова К. А., Кожевникова М. В.,  
Лузина А. В., Готина А. Д., Железных Е. А.,  
Закиев В. Д., Котовская Ю. В.,  
Беленков Ю. Н., Ткачева О. Н.  
**Оценка безопасности достижения  
рекомендуемых целевых уровней  
артериального давления у пациентов  
пожилого и старческого возраста:  
протокол рандомизированного открыто-  
го проспективного прагматического  
исследования ПОРОГ (БезоПасность  
дОстижения РекОмендуемых целевых  
уровней артериального давления  
в Гериатрической практике)**
- 54 Нассар С. А. М., Эль Дин А. М. Б.,  
Ибрагим М. Е. М., Хельми М. М. М.,  
Элсвефи М. С.  
**Уровень внеклеточной ДНК плода,  
циркулирующей в сыворотке крови  
матери, как предиктор преэклампсии**
- 63 Рафакат С., Аршад А., Ношар И.,  
Куршид Х., Рафакат С.  
**Показатели функции печени  
при артериальной гипертензии  
(обзор литературы)**

## Content

- 47 Gilyarevsky S. R., Shchedrina A. Y.,  
Eruslanova K. A., Kozhevnikova M. V.,  
Luzina A. V., Gotina A. D., Zheleznykh E. A.,  
Zakiev V. D., Kotovskaya Y. V.,  
Belenkov Y. N., Tkacheva O. N.  
**Evaluation of the safety of achieving  
recommended blood pressure targets in  
elderly patients: protocol of a randomized,  
open-label, prospective, pragmatic study  
THReshOld (Treatment of Hypertension  
to Recommended blood pressure in Old  
patients with hypertension)**
- 54 Nassar S. A. M., El Din A. M. B.,  
Ibrahim M. E. M., Helmy M. M. M.,  
Elsewefy M. S.  
**Circulating maternal serum cell free fetal  
DNA levels for prediction of preeclampsia**
- 63 Rafaqat S., Arshad A., Noshair I.,  
Khurshid H., Rafaqat S.  
**Liver function tests in hypertension:  
a literature review**



## Глубокоуважаемые коллеги!

Основная тема данного номера журнала — значение биомаркеров в диагностике и определении прогноза у больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Внимание читателей, несомненно, привлечет оригинальное исследование, выполненное О. В. Петуховой с соавторами, посвященное использованию лабораторных биомаркеров в прогнозировании исхода нелакунарного ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа. Авторы исследовали 75 циркулирующих в крови биомаркеров и с помощью машинного обучения создали прогностическую модель исхода ишемического инсульта у больных сахарным диабетом 2-го типа.

В исследовании В. А. Бердышевой с соавторами изучены клинические исходы, биомаркеры фиброза и воспаления в крови на фоне неинвазивной респираторной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ во сне. Результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии этой терапии на патогенетические механизмы развития аритмии и прогноз у больных с нарушениями дыхания во сне.

Экспериментальное исследование, выполненное Н. С. Вахрушевым с соавторами при легочной артериальной гипертензии, убедительно демонстрирует тот факт, что транскрипционное профилирование позволяет выявить ремоделирование не только сосудов легких, но и нижних дыхательных путей, что было подтверждено гистологическим исследованием.

Особый интерес для клиницистов представляет протокол планируемого рандомизированного открытого проспективного исследования ПОРОГ С. Р. Гиляревского с соавторами, посвященного оценке безопасности достижения рекомендуемых

целевых уровней артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста, в котором будут получены данные о возможности дистанционного мониторинга для подбора антигипертензивной терапии у больных 65 лет и старше.

Проблеме прогнозирования развития преэклампсии у беременных посвящается оригинальное исследование S. A. M. Nassar с соавторами, в котором установлено прогностическое значение для развития осложнений преэклампсии циркулирующей в крови матери свободной ДНК плода.

Определенный интерес представляет обзор литературы, опубликованный в номере S. Raftaqat с соавторами, в котором обсуждаются изменения лабораторных показателей, характеризующих функциональные изменения печени при артериальной гипертензии, однако следует учитывать тот факт, что артериальная гипертензия часто сочетается с ожирением, которое также может влиять на состояние печени.

Редакция журнала выражает надежду, что публикации, представленные в данном номере журнала, вызовут интерес у читателей и будут полезны в практической и научной деятельности.

С уважением,

заместитель главного редактора  
журнала «Артериальная гипертензия»,  
д. м. н., профессор кафедры терапии  
факультетской с курсом эндокринологии,  
кардиологии с клиникой имени Г. Ф. Ланга,  
директор НИИ сердечно-сосудистых  
заболеваний НКЦ  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова  
**Елена Ивановна Баранова**

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.1:616.24-008.4:[616.12-  
008.313.2 +616.24-008.444]



## Клинические исходы и динамика мозгового натрийуретического пептида, биомаркеров фиброза и воспаления в крови, эхокардиографических параметров на фоне неинвазивной респираторной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ во сне

**В. А. Бердышева, В. А. Ионин, Е. И. Баранова**  
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:**  
Бердышева Виктория Александровна,  
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ  
им. акад. И. П. Павлова  
Минздрава России,  
ул. Льва Толстого, 6/8,  
Санкт-Петербург, Россия, 197022.  
E-mail: ilingina@mail.ru

*Статья поступила в редакцию  
26.12.24 и принята к печати 09.02.25.*

### Резюме

**Цель исследования** — изучить клинические исходы и динамику мозгового натрийуретического пептида, уровней биомаркеров фиброза и воспаления в крови, эхокардиографических параметров на фоне неинвазивной респираторной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и обструктивным апноэ во сне (ОАС). **Материалы и методы.** В исследование включены 239 пациентов с обструктивным апноэ во сне, верифицированным по данным ночного респираторного мониторинга. Всем обследованным выполнены антропометрические измерения, трансторакальная эхокардиография, определены концентрации биомаркеров фиброза, воспаления, N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида. Пациенты с фибрилляцией предсердий и ОАС средней и тяжелой степени были включены в проспективную часть исследования, 21 пациент регулярно использовал неинвазивную респираторную терапию (РАР-терапию), 80 пациентов не получали регулярную респираторную поддержку. Через 1 год наблюдения повторно оценивались эхокардиографические параметры, уровни биомаркеров в крови и клинические исходы. **Результаты.** Установлено, что у больных с ОАС средней и тяжелой степени ФП встречалась чаще, чем при легкой степени нарушений дыхания во сне ( $p = 0,009$  и  $p = 0,004$  соответственно). Концентрации в крови мозгового натрийуретического пептида, биомаркеров фиброза (галектина-3, GDF-15, CTGF) и воспаления (интерлейкина-6) через 12 месяцев использования РАР-терапии снизились ( $p < 0,0001$ ), а у пациентов, не применявших РАР-терапию регулярно, не изменились. Эхокардиографические показатели, характеризующие ремоделирование предсердий (размеры, объемы и индексы объемов обоих предсердий), а также размер легочной артерии и давление в легочной артерии снизились на фоне использования неинвазивной респираторной терапии ( $p < 0,05$ ). Использование РАР-терапии снижало риск повторного возникновения ФП на 54,4 % (ОР = 0,46, 95 % ДИ 0,25–0,84,

$p < 0,01$ ), клинической комбинированной конечной точки на 31,6% (ОР = 0,68, 95% ДИ 0,50–0,93,  $p < 0,01$ ), прогностической комбинированной конечной точки на 76,9% (ОР = 0,23, 95% ДИ 0,06–0,89,  $p = 0,007$ ). **Заключение.** Регулярное использование РАР-терапии в составе комплексного лечения у пациентов с ОАС умеренной и тяжелой степени и ФП снижает риск рецидива аритмии, артериальной гипертензии без достижения целевых значений артериального давления, клинической и прогностической комбинированных конечных точек, а также сопровождается уменьшением концентраций в крови провоспалительных и про-фиброгенных маркеров и дилатации предсердий, снижением давления в легочной артерии.

**Ключевые слова:** обструктивное апноэ во сне, фибрилляция предсердий, неинвазивная респираторная терапия, воспаление, фиброз

*Для цитирования:* Бердышева В. А., Ионин В. А., Баранова Е. И. Клинические исходы и динамика мозгового натрийуретического пептида, биомаркеров фиброза и воспаления в крови, эхокардиографических параметров на фоне неинвазивной респираторной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ во сне. Артериальная гипертензия. 2025;31(1):6–18. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2477>. EDN: MUQFMB

## Clinical outcomes and dynamics of brain natriuretic peptide, blood biomarkers of fibrosis and inflammation, echocardiographic parameters during non-invasive respiratory therapy in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea

V. A. Berdysheva, V. A. Ionin, E. I. Baranova  
Pavlov University, St. Petersburg, Russia

**Corresponding author:**  
Berdysheva Viktoria Alexandrovna,  
Pavlov University,  
Lev Tolstoy str., 6/8,  
St Petersburg, 197022 Russia.  
E-mail: [ilingina@mail.ru](mailto:ilingina@mail.ru)

Submitted 26 December 2024;  
accepted 09 February 2025.

### Abstract

**Objective** — to investigate clinical outcomes and dynamics of brain natriuretic peptide, blood levels of fibrosis and inflammation biomarkers, echocardiographic parameters against the background of non-invasive respiratory therapy in patients with atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA). **Design and methods.** The study included 239 patients with obstructive sleep apnea verified by night respiratory monitoring. All examined patients underwent anthropometric measurements, transthoracic echocardiography, and determined concentrations of fibrosis and inflammation biomarkers, and N-terminal precursor of brain natriuretic peptide. Patients with atrial fibrillation and moderate-to-severe OSA were included in the prospective branch of the study, 21 patients regularly used non-invasive respiratory therapy (PAP-therapy), 80 patients did not receive regular respiratory support. After 1 year of follow-up, echocardiographic parameters, blood biomarker levels, and clinical outcomes were re-evaluated. **Results.** AF was more common in patients with moderate-to-severe OSA than in those with mild sleep-disordered breathing ( $p = 0,009$  and  $p = 0,004$ , respectively). Blood concentrations of brain

natriuretic peptide, fibrosis biomarkers (galectin-3, GDF-15, CTGF) and inflammation (interleukin-6) decreased after 12 months of PAP-therapy ( $p < 0,0001$ ), while they did not change in patients who did not use PAP-therapy regularly. Echocardiographic parameters characterizing atrial remodeling (size, volume, and volume indices of both atria), as well as pulmonary artery size and pulmonary artery pressure decreased with the use of non-invasive respiratory therapy ( $p < 0,05$ ). The use of PAP-therapy reduced the risk of recurrent AF by 54,4% ( $OR = 0,46$ , 95% CI 0,25–0,84,  $p < 0,01$ ), the clinical composite endpoint by 31,6% ( $OR = 0,68$ , 95% CI 0,50–0,93,  $p < 0,01$ ), and the prognostic composite endpoint by 76,9% ( $OR = 0,23$ , 95% CI 0,06–0,89,  $p = 0,007$ ). **Conclusion.** The regular use of PAP-therapy as part of a complex treatment in patients with moderate-to-severe OSA and AF reduces the risk of arrhythmia recurrence, arterial hypertension without achieving target blood pressure, clinical and prognostic combined endpoints, and is accompanied by a decrease in blood concentrations of proinflammatory and profibrogenic markers and atrial dilation, and a decrease in pulmonary artery pressure.

**Key words:** obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, noninvasive respiratory therapy, inflammation, fibrosis

*For citation: Berdysheva VA, Ionin VA, Baranova EI. Clinical outcomes and dynamics of brain natriuretic peptide, blood biomarkers of fibrosis and inflammation, echocardiographic parameters during non-invasive respiratory therapy in patients with atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):6–18. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2477>. EDN: MUQFMB*

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающаяся устойчивая аритмия, нередко ухудшающая качество жизни пациентов, увеличивающая риск инсульта, тромбоэмболических осложнений и способствующая прогрессированию сердечной недостаточности [1]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2024), ожидается, что распространенность данного нарушения ритма удвоится в течение следующих нескольких десятилетий вследствие увеличения среднего возраста популяции, большого количества факторов риска и совершенствующихся методов диагностики [2].

Обструктивное апноэ во сне (ОАС) часто встречается у пациентов с ФП [3] и является модифицируемым фактором риска развития и прогрессирования данной аритмии. Хроническая интермиттирующая гипоксия, ассоциированная с ОАС, приводит к окислительному стрессу, воспалению и дисбалансу вегетативной регуляции, а формирование отрицательного внутригрудного давления способствует механическому растяжению миокарда, что предрасполагает к структурному ремоделированию предсердий и формированию эктопической активности [4].

Наряду со структурными и электрофизиологическими изменениями, в основе развития ФП лежат и молекулярно-генетические изменения [5]. Имеются отдельные публикации, посвященные изучению концентраций в крови различных биомаркеров у пациентов с ОАС и ФП [6]. Вместе с тем роль циркулирующих в крови биомаркеров фиброза и воспаления в развитии и прогрессировании данного нарушения ритма у пациентов с нарушениями дыхания во сне изучена недостаточно.

Наиболее эффективным методом коррекции нарушений дыхания во сне является терапия, суть которой — создание положительного давления в верхних дыхательных путях (РАР-терапия) [7]. Доказано, что РАР-терапия приводит к обратному развитию ремоделирования предсердий при ФП [8]. Однако влияние РАР-терапии на конечные сердечно-сосудистые точки и на уровень циркулирующих в крови провоспалительных и профибротических биомаркеров при ФП окончательно не установлено.

**Цель исследования** — изучить клинические исходы и динамику мозгового натрийуретического пептида, уровней биомаркеров фиброза и воспаления в крови, эхокардиографических параметров на фоне неинвазивной респираторной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ во сне.

## Материалы и методы

В исследование включены 239 пациентов в возрасте от 30 до 77 лет, госпитализированных в клинику терапии факультетской имени акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, которым, по данным ночного респираторного мониторингирования (SOMNOlab2, Lowenstein-Weinmann, Германия), было верифицировано ОАС при регистрации 5 и более эпизодов апноэ/гипопноэ в час. Степень тяжести оценивалась согласно индексу апноэ/гипопноэ (ИАГ): 5–14,9 эпизода апноэ/гипопноэ в час — легкая степень апноэ во сне, 15–29,9 в час — апноэ средней степени тяжести,  $\geq 30$  в час — тяжелая степень апноэ [9]. Также регистрировались средний и минимальный уровень сатурации крови кислородом ( $SpO_2$ ) во вре-

мя сна, доля (%) времени от общей продолжительности сна с  $\text{SpO}_2$  менее 90 %, индекс десатурации (число эпизодов снижения  $\text{SpO}_2$  более чем на 3 % в час), средняя и максимальная длительность эпизода апноэ. За время сна принималось общее время исследования без учета времени артефактов записи и бодрствования (определяемого с помощью дневника пациента, в котором указывалось время засыпания и пробуждения, время горизонтального положения тела, характера дыхания).

Всем обследованным выполнены антропометрические измерения и трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, USA). Учитывая наличие ожирения у больных с ОАС, при оценке индекса массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) предварительно использовались различные методики оценки данного показателя (по росту в степени 2,7 относительно площади поверхности тела и относительно массы тела). С учетом отсутствия статистически значимых различий в работе представлены данные только относительно площади поверхности тела.

Были получены образцы плазмы или сыворотки крови, которые использовались для определения концентраций биомаркеров с помощью стандартных коммерческих наборов. Галектин-3 исследовался с помощью набора Human GAL3 (Galectin-3) ELISA Kit, соединительнотканый фактор роста фибробластов (CTGF) — набором Human CTGF (Connective tissue growth factor) ELISA Kit, росто-вой фактор дифференцировки-15 (GDF-15) — набором Human GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) ELISA Kit, интерлейкин-6 (ИЛ-6) — набором Human IL-6 (Interleukin 6) ELISA Kit, N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с помощью набора ELISA Kit for N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide.

Из когорты госпитализированных пациентов с ОАС ( $n = 239$ ) для проведения проспективной части исследования (наблюдение в течение 12 месяцев) были отобраны больные со средней или тяжелой степенью нарушений дыхания во сне (по данным респираторного мониторинга) и ФП (любой формы), известной в анамнезе и зарегистрированной по данным стандартной электрокардиографии или суточного мониторинга электрокардиографии ( $n = 101$ ). Всем больным с ФП и ОАС средней и тяжелой степени, с учетом наличия показаний, была предложена инициация неинвазивной респираторной терапии в качестве метода лечения нарушений дыхания во сне, при этом 25 пациентов от выполнения пробного курса респираторной терапии отказались. Таким образом, большему числу больных ( $n = 76$ ) была инициирована РАР-терапия

(терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях) в режиме AutoCPAP (Automatic Continuous Positive Airway Pressure). Для проведения РАР-терапии использовались приборы компании Lowenstein серии Prisma (модели 20A). Всем пациентам подобран эффективный режим респираторной поддержки и даны рекомендации по регулярному использованию аппарата в домашних условиях. Эффективность неинвазивной респираторной терапии и комплаентность пациентов оценивались с помощью анализа отчета прибора по зарегистрированным данным о его использовании в течение каждой ночи. Критерием эффективности РАР-терапии считалось достижение ИАГ менее 5 эпизодов в час на фоне респираторной поддержки, критерием приверженности к лечению — использование аппарата не менее 4 часов за ночь не менее 70 % ночей [10]. Регулярную и эффективную РАР-терапию за весь период проспективного наблюдения получал 21 пациент (группа пациентов с регулярным использованием респираторной терапии) из 76 больных, которым был инициирован данный метод лечения нарушений дыхания во сне. В течение 1 года наблюдения нежелательные явления, потребовавшие отмены респираторной поддержки, зарегистрированы не были. Однако, с учетом низкой приверженности к данному методу лечения, 55 пациентов использовали РАР-терапию нерегулярно или самостоятельно полностью отказались от неинвазивной респираторной терапии. Таким образом, была выделена группа пациентов без регулярного использования РАР-терапии ( $n = 80$ ), включавшая 25 пациентов, изначально отказавшихся от проведения пробного курса РАР-терапии, и 55 пациентов, использовавших респираторную терапию нерегулярно или отказавшихся от нее в ходе наблюдения. Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Через 1 год наблюдения повторно оценивались концентрации биомаркеров в крови, эхокардиографические параметры и клинические исходы.

Проанализировано наличие артериальной гипертензии без достижения целевых значений артериального давления (АД), которая определялась в случае регулярного применения назначенной антигипертензивной терапии без достижения целевого уровня АД (по данным офисного измерения АД на момент включения и через 12 месяцев наблюдения, а также по данным дневников самостоятельного домашнего контроля АД).

Оценивались первичная конечная точка, включающая любой зарегистрированный эпизод ФП (с помощью электрокардиографии, суточного или многосуточного мониторинга электро-

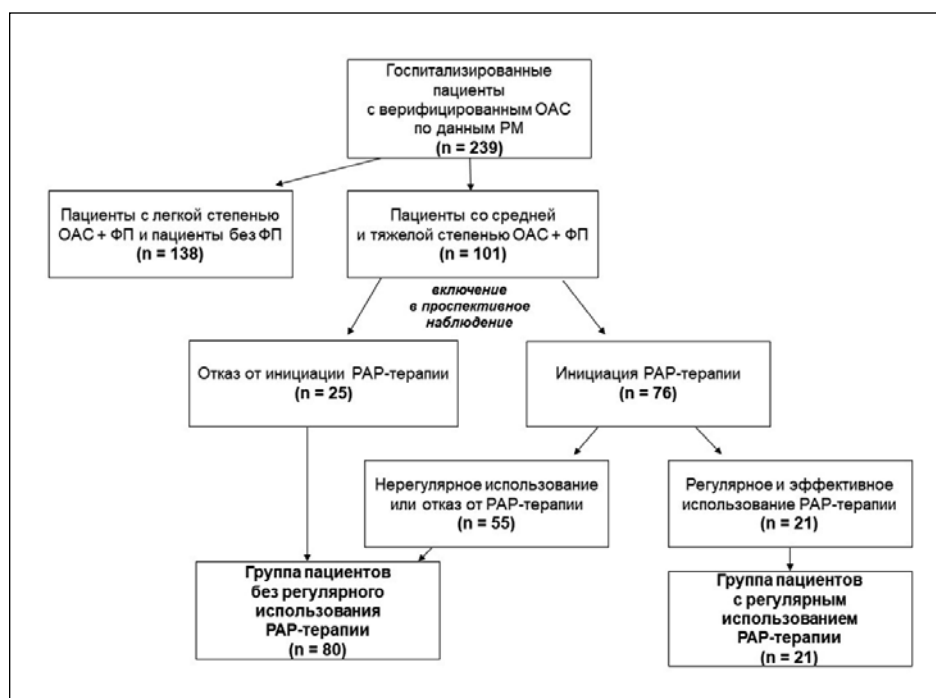


Рисунок 1. Дизайн исследования

**Примечания:** ОАС — обструктивное апноэ во сне, РМ — респираторное мониторирование, ФП — фибрилляция предсердий, РАР-терапия — терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях.

кардиографии) в течение 1 года наблюдения (среди пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии). Контроль ритма с помощью многосуточного мониторирования электрокардиографии («Нормокард», Кемерово, Россия) проводился в течение не менее 72 часов через 12 месяцев наблюдения.

Проводилась оценка клинической комбинированной конечной точки, включавшей рецидив аритмии после кардиоверсии (электрической или медикаментозной), выполнение радиочастотной абляции (РЧА), необходимость смены антиаритмической терапии и любой зарегистрированный эпизод ФП в течение 12 месяцев. Также проанализирована прогностическая комбинированная конечная точка, включавшая летальный исход, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт и госпитализацию в стационар в отделения терапевтического профиля (по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ФП).

В исследование не включались пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек и печени, дыхательной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка, центральным апноэ во сне, тиреотоксикозом, острыми нарушениями мозгового кровообращения, синдромом слабости синусового узла, острыми воспалительными заболеваниями

и обострениями хронических заболеваний, онкологическими и системными заболеваниями, кардиохирургическими и катетерными вмешательствами в анамнезе. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом клинического центра (2022 г.). У всех пациентов было получено письменное информированное согласие до включения в исследование.

Статистический анализ данных выполнен с помощью лицензированного программного обеспечения (IBM SPSS Statistics). Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ), при распределении, отличающемся от нормального, данные представлены в виде медианы ( $Me$ ) с указанием межквартильных интервалов [25%; 75%]. Сравнение частотных величин проводилось с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона, расчет отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР) проводился с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Для сравнения в независимых группах показателей

с нормальным распределением был использован параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок, а для сравнения в независимых группах с распределением, отличающимся от нормального, использован непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения в зависимых группах показателей с нормальным распределением был использован параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а для сравнения в зависимых группах с распределением, отличающимся от нормального, использован непараметрический T-критерий Вилкоксона.

### Результаты

Среди всех обследованных легкая степень нарушений дыхания во сне установлена у 62/239 (25,9%) больных, средняя степень тяжести — у 53/239 (22,2%), тяжелая степень апноэ во сне — у 124/239 (51,9%) пациентов.

При оценке встречаемости фибрилляции предсердий у больных ОАС различной степени тяжести установлено, что при легкой степени ОАС аритмия встречалась у 21/62 (33,9%) больных, при средней степени тяжести нарушений дыхания во сне — у 31/53 (58,5%), а среди пациентов с тяжелой степенью ОАС — у 70/124 (56,5%). У больных с ОАС средней и тяжелой степени ФП встречалась чаще, чем при легкой степени нарушений дыхания во сне ( $p = 0,009$  и  $p = 0,004$  соответственно). Встречаемость ФП среди пациентов с тяжелой и средней степенями апноэ во сне не различалась ( $p = 0,802$ ).

Наличие тяжелой степени ОАС увеличивало вероятность ФП в 2,5 раза по сравнению с легкой степенью нарушений дыхания во сне ( $\chi^2 = 8,434$ , ОШ = 2,53, 95% ДИ 1,34–4,77,  $p = 0,004$ ).

На момент включения в исследование группы пациентов с использованием РАР-терапии и без регулярного применения респираторной поддержки были сопоставимы по возрасту, в распределении по полу, индексу массы тела, окружности шеи и окружности талии, эхокардиографическим показателям (табл. 1), а также по встречаемости ожирения, сахарного диабета, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, в том числе без достижения целевых значений АД, исходному уровню АД и применяемой антигипертензивной терапии (табл. 2).

При оценке параметров респираторного мониторинга во время сна (до инициации респираторной поддержки) было установлено, что группы сравнения не различались по индексу апноэ-гипопноэ, индексу десатурации, средней и максимальной длительности апноэ, среднему и минимальному уровню сатурации крови кисло-

родом, а также по доле времени сна с уровнем сатурации менее 90%.

При оценке динамики уровней мозгового натрийуретического пептида, биомаркеров фиброза и воспаления в крови через 12 месяцев после включения в исследование было установлено, что в группе пациентов, регулярно использовавших РАР-терапию, уровни NT-proBNP, галектина-3, GDF-15, CTGF и интерлейкина-6 значительно снизились ( $p < 0,0001$ ). Эхокардиографические показатели, характеризующие ремоделирование предсердий (размеры, объемы и индексы объемов обоих предсердий), а также размер легочной артерии и давление в легочной артерии снизились на фоне использования неинвазивной респираторной терапии. Размеры правого желудочка, индекс массы миокарда левого желудочка и фракция выброса левого желудочка не изменились. Данные представлены в таблице 3.

В группе пациентов без регулярного использования респираторной поддержки уровни галектина-3, GDF-15, CTGF через 1 год значительно не различались по сравнению с уровнями данных биомаркеров в крови на момент включения в исследование ( $p = 0,074$ ,  $p = 0,793$  и  $p = 0,076$  соответственно). Отмечалось повышение уровней интерлейкина-6 и NT-proBNP в группе пациентов, не использовавших РАР-терапию регулярно, через 12 месяцев ( $p < 0,0001$  и  $p = 0,007$  соответственно). При оценке эхокардиографических параметров значимых различий обнаружено не было.

Первичная конечная точка у пациентов, регулярно использовавших РАР-терапию, регистрировалась реже, чем у больных без регулярной респираторной поддержки (6/14 (42,9%) и 63/67 (94,0%),  $\chi^2 = 24,029$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, использование РАР-терапии снижало риск повторного возникновения ФП на 54,4% (ОР = 0,46, 95% ДИ 0,25–0,84,  $p < 0,01$ ).

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов на фоне РАР-терапии, артериальная гипертензия без достижения целевых значений АД встречалась реже, чем у пациентов, регулярно не использовавших респираторную поддержку (2/21 (9,5%) и 31/80 (38,8%),  $\chi^2 = 6,459$ ,  $p = 0,012$ ). Установлено, что использование респираторной и эффективной респираторной поддержки снижало риск артериальной гипертензии без достижения целевых значений АД на 75,4% (ОР = 0,25, 95% ДИ 0,06–0,95,  $p = 0,012$ ).

Трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую или постоянную формы аритмии среди пациентов на фоне регулярного использования РАР-терапии не зарегистрирована, а у пациентов без регулярной респираторной поддерж-

Таблица 1

**КЛИНИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
И ОБСТРУКТИВНЫМ АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ  
ДО ИНИЦИИАЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

| Показатели                           |         | ФП(+) ОАС(+)         |                      | Статистическая значимость, p |
|--------------------------------------|---------|----------------------|----------------------|------------------------------|
|                                      |         | РАР(+) (n = 21)      | РАР(-) (n = 80)      |                              |
| Возраст, годы                        |         | 62,6 ± 7,2           | 59,3 ± 9,5           | p = 0,136                    |
| Пол, мужчины/женщины, n              |         | 14/7                 | 43/37                | p = 0,289                    |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> |         | 37,9 ± 6,4           | 35,3 ± 5,9           | p = 0,090                    |
| Окружность талии, см                 | Мужчины | 129,2 ± 14,8         | 120,1 ± 18,1         | p = 0,110                    |
|                                      | Женщины | 118,7 ± 13,8         | 108,4 ± 14,3         | p = 0,087                    |
| Окружность шеи, см                   | Мужчины | 49,4 ± 4,3           | 48,2 ± 3,4           | p = 0,362                    |
|                                      | Женщины | 42,1 ± 3,7           | 38,5 ± 3,1           | p = 0,058                    |
| Диаметр ЛП, мм                       |         | 48,0 [43,0; 58,0]    | 48,0 [44,0; 54,0]    | p = 0,650                    |
| Объем ЛП, мл                         |         | 95,0 [72,0; 146,0]   | 91,0 [76,0; 110,0]   | p = 0,466                    |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>  |         | 46,0 [36,0; 60,1]    | 44,5 [38,0; 51,0]    | p = 0,609                    |
| Объем ПП, мл                         |         | 85,0 [70,0; 126,0]   | 78,0 [58,5; 85,5]    | p = 0,063                    |
| Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>  |         | 40,0 [35,0; 51,9]    | 36,0 [29,25; 41,0]   | p = 0,055                    |
| Парастеральный размер ПЖ, мм         |         | 33,0 [32,0; 34,0]    | 35,0 [32,0; 37,8]    | p = 0,107                    |
| Базальный размер ПЖ, мм              |         | 37,5 [35,8; 41,0]    | 38,5 [34,75; 44,0]   | p = 0,608                    |
| Размер ЛА, мм                        |         | 24,9 [23,0; 27,5]    | 25,0 [23,0; 27,0]    | p = 0,689                    |
| Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст.  |         | 35,0 [28,0; 40,0]    | 33,0 [28,0; 38,0]    | p = 0,698                    |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>             | Мужчины | 123,0 [108,0; 184,0] | 118,0 [100,0; 144,0] | p = 0,226                    |
|                                      | Женщины | 86,0 [80,0; 137,0]   | 105,0 [90,25; 131,8] | p = 0,430                    |
| ФВ ЛЖ, %                             |         | 60,0 [57,0; 65,0]    | 60,0 [56,0; 64,0]    | p = 0,918                    |

**Примечание:** ОАС — обструктивное апноэ во сне; ФП — фибрилляция предсердий; РАР — терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЛА — легочная артерия; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

ки трансформация ФП в более устойчивую форму аритмии в течение 1 года выявлена у 14/53 (26,4%) больных.

Клиническая комбинированная конечная точка (данные представлены на рис. 2) чаще регистрировалась у пациентов без регулярного использования респираторной поддержки (78/80 (97,5%) и 14/21 (66,7%),  $\chi^2 = 19,482$ ,  $p < 0,01$ ). Таким образом, использование РАР-терапии снижало риск клиниче-

ской комбинированной конечной точки на 31,6% (ОР = 0,68, 95% ДИ 0,50–0,93,  $p < 0,01$ ).

Прогностическая комбинированная конечная точка чаще регистрировалась у пациентов, не использовавших регулярно РАР-терапию (33/80 (41,3%) и 2/21 (9,5%),  $\chi^2 = 7,394$ ,  $p = 0,007$ ). Установлено, что применение респираторной поддержки в составе комплексного лечения (с коррекцией образа жизни и медикаментозной терапии) снижало риск

Таблица 2

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕЙ  
И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ДО ИНИЦИАЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

| Показатели                                                         | ФП(+) ОАС(+)    |                 | Статистическая значимость, р-значение |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
|                                                                    | РАР(+) (n = 21) | РАР(-) (n = 80) |                                       |
| Артериальная гипертензия, n (%)                                    | 21/21 (100,0%)  | 79/80 (98,8%)   | p = 0,607                             |
| Артериальная гипертензия без достижения целевых значений АД, n (%) | 10/21 (47,6%)   | 30/80 (37,5%)   | p = 0,399                             |
| Систолическое АД, мм рт. ст.                                       | 141,7±26,7      | 145,2±23,0      | p = 0,546                             |
| Диастолическое АД, мм рт. ст.                                      | 84,6±10,5       | 87,8±18,1       | p = 0,499                             |
| Антигипертензивная терапия, n (%)                                  | 20/21 (95,2%)   | 66/80 (82,5%)   | p = 0,145                             |
| Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)                | 8/21 (38,1%)    | 31/80 (38,8%)   | p = 0,957                             |
| Блокаторы рецепторов ангиотензина II, n (%)                        | 13/21 (61,9%)   | 34/80 (38,8%)   | p = 0,113                             |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, n (%)                 | 4/21 (19,0%)    | 9/80 (11,3%)    | p = 0,343                             |
| Блокаторы медленных кальциевых каналов, n (%)                      | 5/21 (23,8%)    | 11/80 (13,8%)   | p = 0,262                             |
| Диуретики, n (%)                                                   | 11/21 (52,4%)   | 27/80 (33,8%)   | p = 0,117                             |
| Агонисты имидазолиновых рецепторов, n (%)                          | 4/21 (19,0%)    | 7/80 (8,8%)     | p = 0,178                             |
| Бета-адреноблокаторы, n (%)                                        | 12/21 (57,1%)   | 33/80 (40,2%)   | p = 0,193                             |
| Среднее число антигипертензивных препаратов                        | 2,8 ± 0,9       | 2,5 ± 0,9       | p = 0,182                             |
| Ожирение, n (%)                                                    | 18/21 (85,7%)   | 58/80 (72,5%)   | p = 0,212                             |
| Сахарный диабет, n (%)                                             | 9/21 (42,9%)    | 34/80 (42,5%)   | p = 0,977                             |
| Хроническая сердечная недостаточность, n (%)                       | 2/21 (9,5%)     | 8/80 (10,0%)    | p = 0,949                             |
| Ишемическая болезнь сердца, n (%)                                  | 6/21 (28,6%)    | 16/80 (20,0%)   | p = 0,398                             |

**Примечание:** ОАС — обструктивное апноэ во сне; ФП — фибрилляция предсердий; РАР — терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях; АД — артериальное давление.

прогностической комбинированной конечной точки на 76,9% (ОР = 0,23, 95% ДИ 0,06–0,89, p = 0,007).

### Обсуждение

Обструктивное апноэ во сне и фибрилляция предсердий часто сочетаются, при этом нарушения дыхания во сне являются триггером развития и рецидива данной аритмии. Метаанализ, включавший 20 исследований с общим числом участников 54271,

продемонстрировал, что ФП присутствовала у 4801 пациента, из которых 2203 (45,9%) имели ОАС, при этом из общего числа 21074 пациентов с ОАС 2203 (10,5%) имели ФП [3]. По данным Н. Chen и соавторов (2024), вероятность развития ФП у пациентов с тяжелым ОАС в 3 раза выше, чем у пациентов без нарушений дыхания во сне [11]. В нашем исследовании показано, что наличие тяжелой степени ОАС увеличивало вероятность ФП в 2,5 раза (p = 0,004).

**ДИНАМИКА УРОВНЕЙ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА,  
БИОМАРКЕРОВ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ, ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И АПНОЭ ВО СНЕ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ  
НА ФОНЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ**

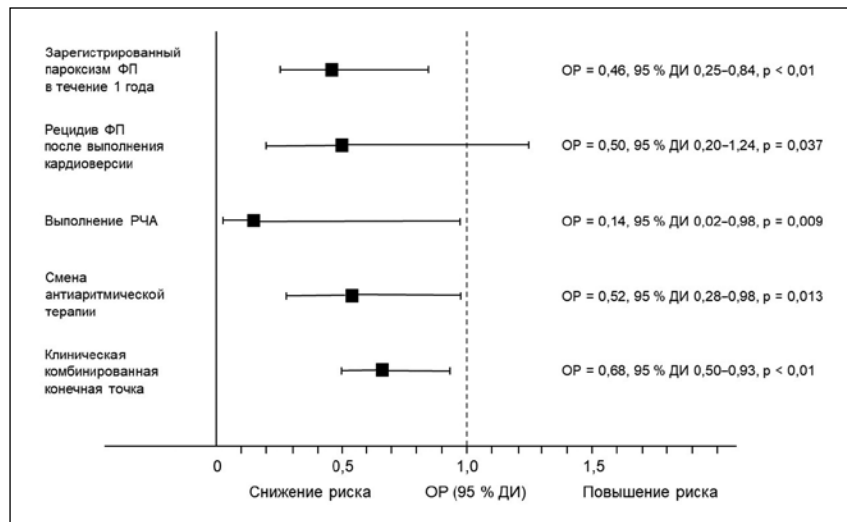
| Показатели                          |         | ФП(+)<br>ОАС(+)<br>РАР(+)<br>(n = 21) |                                                       | Статистическая<br>значимость, p |
|-------------------------------------|---------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                     |         | на момент включения<br>в исследование | через 12 месяцев<br>после включения<br>в исследование |                                 |
| NT-proBNP, пг/мл                    |         | 50,1 [46,7; 58,8]                     | 28,7 [22,3; 44,2]                                     | p < 0,0001                      |
| Галектин-3, нг/мл                   |         | 12,2 ± 3,3                            | 7,4 ± 3,2                                             | p < 0,0001                      |
| GDF-15, пг/мл                       |         | 1567,9 ± 248,0                        | 687,2 ± 112,1                                         | p < 0,0001                      |
| CTGF, пг/мл                         |         | 151,2 ± 29,5                          | 92,6 ± 20,4                                           | p < 0,0001                      |
| Интерлейкин-6, пг/мл                |         | 5,5 ± 2,0                             | 3,8 ± 1,2                                             | p < 0,0001                      |
| Диаметр ЛП, мм                      |         | 48,0 [43,0; 58,0]                     | 44,5 [40,0; 52,5]                                     | p = 0,020                       |
| Объем ЛП, мл                        |         | 95,0 [72,0; 146,0]                    | 82,0 [70,0; 125,0]                                    | p = 0,037                       |
| Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup> |         | 46,0 [36,0; 60,1]                     | 40,0 [35,0; 50,0]                                     | p = 0,005                       |
| Объем ПП, мл                        |         | 85,0 [70,0; 126,0]                    | 66,0 [53,5; 100,0]                                    | p = 0,008                       |
| Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup> |         | 40,0 [35,0; 51,9]                     | 32,0 [26,25; 44,3]                                    | p = 0,031                       |
| Парастернальный размер ПЖ, мм       |         | 33,0 [32,0; 34,0]                     | 36,0 [32,5; 41,0]                                     | p = 0,156                       |
| Базальный размер ПЖ, мм             |         | 37,5 [35,8; 41,0]                     | 38,5 [36,0; 46,3]                                     | p = 0,469                       |
| Размер ЛА, мм                       |         | 24,85 [23,0; 27,5]                    | 23,0 [20,0; 25,0]                                     | p = 0,004                       |
| Расчетное давление в ЛА, мм рт. ст. |         | 35,0 [28,0; 40,0]                     | 28,0 [24,0; 32,8]                                     | p = 0,020                       |
| ИММ<br>ЛЖ, г/м <sup>2</sup>         | Мужчины | 123,0 [108,0; 184,0]                  | 118,0 [100,0; 159,0]                                  | p = 0,938                       |
|                                     | Женщины | 86,0 [80,0; 137,0]                    | 77,5 [71,0; 103,3]                                    | p = 0,063                       |
| ФВ ЛЖ, %                            |         | 60,0 [57,0; 65,0]                     | 61,5 [56,5; 65,5]                                     | p = 0,846                       |

**Примечание:** ОАС — обструктивное апноэ во сне; ФП — фибрилляция предсердий; РАР — терапия путем создания положительного давления в верхних дыхательных путях; NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15; CTGF — соединительнотканый фактор роста фибробластов; ЛП — левое предсердие; ПП — правое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЛА — легочная артерия; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

В работе Н. Т. Обуховой и соавторов (2024) частота ОАС у пациентов с пароксизмальной формой ФП составила 67%, при этом в структуре тяжести ОАС преобладали клинически значимые формы (средние и тяжелые — 37% и 29% соответственно) [12]. В обследуемой нами когорте встречаемость ФП среди пациентов с тяжелой и средней степенями апноэ во сне не различалась (p = 0,802).

Среди механизмов развития ФП основную роль играет формирование фиброза миокарда левого предсердия. Установлено, что галектин-3 обладает профиброгенным действием, способствующим

возникновению ФП [13]. Метаанализ, выполненный А. Khalaji с соавторами (2023), показал, что у пациентов с ОАС концентрация циркулирующего в крови галектина-3 значительно выше, чем у здоровых лиц (p < 0,01). При этом тяжелое обструктивное апноэ было ассоциировано с более высокими уровнями галектина-3 по сравнению с нетяжелым ОАС (p < 0,01), а применение РАР-терапии привело к значительному снижению уровня галектина-3 у пациентов с ОАС (p = 0,04) [14]. Однако работ, посвященных динамике уровня галектина-3 у пациентов с сочетанием ОАС и ФП, нами не обнару-



**Рисунок 2. Клиническая комбинированная конечная точка**

**Примечание:** ФП — фибрилляция предсердий; РЧА — радиочастотная абляция; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал.

жено. В нашем исследовании показано снижение уровня галектина-3 при использовании респираторной терапии в когорте пациентов с ОАС в сочетании с ФП.

Имеются единичные исследования, посвященные роли соединительнотканного фактора роста фибробластов при ФП и ОАС. Экспрессия CTGF в предсердиях у пациентов с ФП увеличена [15], а тяжелая гипоксия, связанная с ОАС, увеличивает экспрессию CTGF в циркулирующих фиброцитах [16]. Вместе с тем динамика данного биомаркера при использовании респираторной терапии не изучена. В нашей работе продемонстрировано снижение CTGF на фоне эффективной респираторной поддержки у больных ОАС и ФП.

Повышение концентрации ростового фактора дифференцировки-15 (GDF-15) ассоциировано с наличием гипоксии, воспаления, а также коррелирует с выраженностью фиброза левого предсердия при ФП [17]. В исследовании И. М. Мадаевой с соавторами (2024) установлено снижение уровня GDF-15 на фоне лечения апноэ во сне с помощью PAP-терапии [18]. В нашей работе также продемонстрировано снижение GDF-15 на фоне PAP-терапии у больных с ОАС в сочетании с ФП.

Известно, что пациенты с ФП имеют более высокие уровни провоспалительных биомаркеров, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), по сравнению с обследованными с синусовым ритмом [19]. Интерлейкин-6 способствует возникновению ФП, так как ингибирует выработку коннексина в клетках миокарда, что вызывает электрическое ремоделирование предсердий [20]. Кроме того, ИЛ-6 индуцирует фиброз предсердий путем активации сиг-

нальных путей pSTAT3/STAT3 [21]. В исследовании R. López-Gálvez с соавторами (2023) установлено, что у пациентов с ОАС уровень ИЛ-6 выше, чем у пациентов без ОАС ( $p = 0,002$ ) [22]. Исследование М. Yi с соавторами (2022) выявило снижение уровня ИЛ-6 на фоне эффективного лечения апноэ во сне [23]. В нашей работе продемонстрировано снижение концентрации ИЛ-6 при использовании PAP-терапии и увеличение уровня данного биомаркера у пациентов с ОАС и ФП, не использовавших респираторную поддержку.

N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — маркер диагностики и оценки степени тяжести сердечной недостаточности, однако данные об уровне NT-proBNP у пациентов с ОАС и о влиянии PAP-терапии на его динамику противоречивы. В исследовании S. Msaad и соавторов (2016) показано, что уровни мозгового натрийуретического пептида выше у пациентов с ОАС. При этом разница в концентрации NT-proBNP между тяжелым и легким ОАС была статистически значимой ( $p = 0,029$ ), у пациентов со средним и тяжелым ОАС уровень мозгового натрийуретического пептида не различался, а лечение ОАС с помощью PAP-терапии привело к снижению уровня мозгового натрийуретического пептида [24]. Однако метаанализ Q. Wu и соавторов (2023) показал, что PAP-терапия не влияет на уровень мозгового натрийуретического пептида у пациентов с ОАС [25]. В нашей работе показано снижение NT-proBNP на фоне регулярной PAP-терапии у больных с ОАС в сочетании с ФП.

Имеются единичные публикации о влиянии PAP-терапии на ремоделирование предсердий у па-

циентов с ОАС [26]. В нашем исследовании показано, что на фоне использования респираторной поддержки выраженность ремоделирования обоих предсердий и размер легочной артерии уменьшаются, а давление в легочной артерии снижается.

Известно, что эффект любых антиаритмических стратегий лечения у пациентов с ФП снижается, если в качестве сопутствующего заболевания присутствует ОАС [27]. Доказана более высокая частота рецидивов ФП после первоначальной успешной кардиоверсии, а также большая частота рецидивов ФП после катетерной абляции у пациентов с нарушениями дыхания во сне [28]. В настоящее время имеются убедительные данные о снижении риска рецидива фибрилляции предсердий после кардиоверсии или катетерной абляции на фоне респираторной поддержки у пациентов с апноэ во сне [29]. В нашем исследовании показано, что использование РАР-терапии снижает риск рецидива ФП в течение 1 года на 54,4%, а риск клинической комбинированной конечной точки — на 31,6%.

Установлено, что ФП у пациентов с ОАС на фоне РАР-терапии с меньшей вероятностью прогрессирует до более устойчивой формы аритмии (ОР 0,66, 95% ДИ 0,46–0,94,  $p = 0,02$ ) [30]. В нашей работе трансформация пароксизмальной формы ФП в персистирующую или постоянную формы аритмии в течение 12 месяцев среди пациентов на фоне регулярного использования РАР-терапии не зарегистрирована, а у пациентов без респираторной поддержки трансформация ФП в более устойчивую форму зарегистрирована у 26,4% больных.

В исследовании Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF) было обследовано 10132 пациента и обнаружено, что пациенты с ОАС чаще госпитализировались, но у них не наблюдалось увеличения риска общей или сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без ОАС [31]. Исследование SAVE (кардиоваскулярные конечные точки при апноэ во сне) с первичной составной сердечно-сосудистой конечной точкой (включая ФП) не показало снижения частоты случаев ФП на фоне РАР-терапии [32]. Однако следует отметить, что исследование было недостаточно мощным и не было предназначено для изучения ФП в качестве первичной конечной точки. По данным рандомизированного контролируемого исследования G. Трааен и соавторов (2021), лечение с помощью CPAP в когорте пациентов с пароксизмальной ФП и ОАС не привело к статистически значимому снижению бремени аритмии [33]. В нашем исследовании установлено, что применение респираторной поддержки в составе комплексного лечения снижало риск прогностической комбинированной

конечной точки (включающей госпитализацию в терапевтический стационар по поводу декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ФП, летальный исход, нефатальный инфаркт и нефатальный инсульт) на 76,9%.

### Ограничения исследования

В данном исследовании при оценке клинических исходов учитывался факт использования респираторной поддержки без учета возможности влияния и других факторов, таких как коррекция образа жизни и медикаментозной терапии, за период наблюдения. Следует отметить, что в группу пациентов без регулярного использования РАР-терапии включались все пациенты, которые не соответствовали критериям комплаенса и эффективности респираторной терапии (в том числе больные, полностью отказавшиеся от использования респираторной поддержки, и пациенты с нерегулярным использованием РАР-терапии).

### Выводы

1. Регулярное использование РАР-терапии в составе комплексного лечения, включающего коррекцию образа жизни и медикаментозную терапию, снижает риск рецидива ФП, артериальной гипертензии без достижения целевых значений артериального давления, клинической и прогностической комбинированных конечных точек у пациентов с ОАС в сочетании с ФП.

2. Концентрации в сыворотке крови мозгового натрийуретического пептида, биомаркеров фиброза (галектина-3, GDF-15, CTGF) и воспаления (интерлейкина-6) у пациентов с ФП и ОАС, регулярно использовавших РАР-терапию в течение 12 месяцев, снижаются.

3. У пациентов с ФП в сочетании с ОАС использование неинвазивной респираторной терапии в течение 12 месяцев сопровождалось уменьшением размеров левого и правого предсердий, снижением расчетного давления в легочной артерии.

### Финансирование/Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда Рег. № НИОКТР 123022700073–7. / The work was carried out with the support of grant from the Russian Science Foundation. No. NIOKTR 123022700073–7.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Список литературы / References

1. Karnik AA, Gopal DM, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Epidemiology of atrial fibrillation and heart failure: A growing and important problem. *Cardiol Clin*. 2019;37(2):119–129. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.01.001>
2. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns H, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
3. Moula AI, Parrini I, Tetta C, Luca F, Parise G, Rao CM, et al. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *J Clin Med*. 2022;11(5):1242. <https://doi.org/10.3390/jcm11051242>
4. Saleeb-Mousa J, Nathanael D, Coney AM, Kalla M, Brain KL, Holmes AP. Mechanisms of atrial fibrillation in obstructive sleep apnoea. *Cells*. 2023;12(12):1661. <https://doi.org/10.3390/cells12121661>
5. Hu Z, Yao Y. Atrial fibrillation: mechanism and clinical management. *Chinese Med J*. 2023;136(22):2668–2676. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002906>
6. Ионин В. А., Павлова В. А., Ананьин А. М., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л., Морозов А. Н. и др. Фибрилляция предсердий у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во время сна и метаболическим синдромом: роль цитокинов в развитии фиброза миокарда левого предсердия. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(4):405–418. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418>
- Ionin VA, Pavlova VA, Ananyin AM, Barashkova EI, Zaslavskaya EL, Morozov AN, et al. Atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: the role of cytokines in the development of left atrial myocardial fibrosis. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(4):405–418. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-4-405-418>
7. Бузунов Р. В., Пальман А. Д., Мельников А. Ю., Авербух В. М., Мадаева И. М., Куликов А. Н. Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна у взрослых. Рекомендации Российского общества сомнологов. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;35:34–45. URL: [https://umedp.ru/upload/iblock/872/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_nevrologiya\\_i\\_psihiatriya\\_spetsvypusk\\_2\\_2018.pdf](https://umedp.ru/upload/iblock/872/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psihiatriya_spetsvypusk_2_2018.pdf)
- Buzunov RV, Palman AD, Melnikov AY, Averbukh VM, Madaeva IM, Kulikov AN. Diagnostics and treatment of obstructive sleep apnea syndrome in adults. Recommendations of the Russian Society of Sleep Medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;35:34–45. (In Russ.) URL: [https://umedp.ru/upload/iblock/872/effektivnaya\\_farmakoterapiya\\_nevrologiya\\_i\\_psihiatriya\\_spetsvypusk\\_2\\_2018.pdf](https://umedp.ru/upload/iblock/872/effektivnaya_farmakoterapiya_nevrologiya_i_psihiatriya_spetsvypusk_2_2018.pdf)
8. Nalliah CJ, Wong GR, Lee G, Voskoboinik A, Kee K, Goldin J, et al. Impact of CPAP on the atrial fibrillation substrate in obstructive sleep apnea: The SLEEP-AF Study. *JACC: Clin Electrophysiol*. 2022;8(7):869–877. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2022.04.015>
9. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
10. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(5):613–20. <https://doi.org/10.1164/rccm.201307-1282ST>
11. Chen H, Zhang Q, Hao Y, Zhang J, He Y, Hu K. Cardiac autonomic dysfunction and structural remodeling: the potential mechanism to mediate the relationship between obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1346–400. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1346400>
12. Обухова Н. Т., Агальцов М. В., Драпкина О. М. Сравнительная характеристика пациентов с сочетанием обструктивного апноэ сна и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в группах интервенционного и медикаментозного лечения аритмии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(7):5777. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5777>
- Obukhova NT, Agaltsov MV, Drapkina OM. Comparative characteristics of patients with a combination of obstructive sleep apnea and paroxysmal atrial fibrillation in the groups of interventional and conservative treatment of arrhythmia. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(7):5777. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-5777>
13. Procyk G, Czapla A, Jalocho K, Tyminska A, Grabowski M, Gasecka A. The role of galectin-3 in atrial fibrillation. *J Mol Med (Berl)*. 2023;101(12):1481–1492. <https://doi.org/10.1007/s00109-023-02378-5>
14. Khalaji A, Amirkhani N, Sharifkashani S, Behnoush AH. Role of galectin-3 as a biomarker in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2023;27(6):2273–2282. <https://doi.org/10.1007/s11325-023-02842-z>
15. Wen-Chin K, Chuang-Ye H, Shaw-Min H, Chien-Huang L, End-Thiam O, Chwen-Fang L, et al. Elevated expression of connective tissue growth factor in human atrial fibrillation and angiotensin II-treated cardiomyocytes. *Circ J*. 2011;75:1592–1600. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-10-0892>
16. Bernardes Neto SCG, Bomfim RF, Lima F, Amorim FF, Maia MDO, Araujo Neto JA. Outcomes of non-invasive ventilation use in intensive care unit: Results from a five years cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(59):PA2186. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2015.PA2186>
17. Гизатулина Т. П., Мартыанова Л. У., Петелина Т. И., Зуева Е. В., Широков Н. Е., Колунин Г. В. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1144>
- Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, Zueva EV, Shirokov NE, Kolunin GV, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*. 2020; 60(9): 22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1144>
18. Мадаева И. М., Титова Е. В., Бердина О. Н., Шолохов Л. Ф., Колесников С. И., Колесникова Л. И. Изменение уровня дифференцировочного фактора роста — GDF 15 у пациентов с синдромом апноэ сна на фоне aPAP-терапии: пилотное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024;124(5–2):118–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124052118>
- Madaeva IM, Titova EV, Berdina ON, Sholokhov LF, Kolesnikov SI, Kolesnikova LI. Changes the level of differentiating growth factor — GDF 15 in patients with sleep apnea syndrome after aPAP-therapy: pilot study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024; 124(5–2):118–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124052118>
19. Chang G, Chen Y, Liu Z, Wang Y, Ge W, Kang Y, et al. The PD-1 with PD-L1 axis is pertinent with the immune modulation of atrial fibrillation by regulating T cell excitation and promoting the secretion of inflammatory factors. *J Immunol Res*. 2022;2022:3647–817. <https://doi.org/10.1155/2022/3647817>

20. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Acampa M, Srivastava U, Bertolozzi I, Giabbanì B, et al. Systemic inflammation rapidly induces reversible atrial electrical remodeling: the role of interleukin-6 — mediated changes in connexin expression. *J Am Heart Assoc.* 2019;16(8):e011006. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.01100>
21. Liu Y, Wu F, Wu Y, Elliott M, Zhou W, Deng Y, et al. Mechanism of IL-6 related spontaneous atrial fibrillation after coronary artery grafting surgery: IL-6 knock out mouse study and human observation. *Transl Res.* 2021;233:16–31. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.01.007>
22. Lopez-Galvez R, Rivera-Caravaca JM, Mandaglio-Collados D, Orenes-Pinero E, Lahoz A, Hernandez-Romero D, et al. Molecular mechanisms of postoperative atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea. *FASEB J.* 2023;37(6): e22941. <https://doi.org/10.1096/fj.202201965RR>
23. Yi M, Zhao W, Fei Q, Tan Y, Liu K, Chen Z, et al. Causal analysis between altered levels of interleukins and obstructive sleep apnea. *Front. Immunol.* 2022;13:888644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888644>
24. Msaad S, Marrakchi R, Grati M, Gargouri R, Kammoun S, Jammoussi K, et al. How does serum brain natriuretic peptide level change under nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome? *Libyan J Med.* 2016;11:31673. <https://doi.org/10.3402/ljm.v11.31673>
25. Wu Q, Ma X, Wang Y, Jin J, Li J, Guo S. Efficacy of continuous positive airway pressure on NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea patients: a meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2023;23(1):260. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02539-9>
26. Давтян К. В., Топчян А. Г., Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Драпкина О. М. Влияние СРАР-терапии на ремоделирование левого предсердия у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий и обструктивным апноэ сна, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(7):5084. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5084>
27. Davtyan KV, Topchyan AG, Arutyunyan GG, Agaltsov MV, Drapkina OM. Effect of CPAP therapy on left atrial remodeling in patients with paroxysmal atrial fibrillation and obstructive sleep apnea undergoing pulmonary vein isolation. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(7):5084. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5084>
28. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1797–1804. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.06.038>
29. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chung SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol.* 2011;108(1):47–51. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.02.343>
30. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):300–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052>
31. Marulanda-Londono E, Chaturvedi S. The interplay between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *Front Neurol.* 2017;8:668. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00668>
32. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, et al. ORBIT-AF Investigators. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation—Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2015;169(5):647–654.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.12.024>
33. Furlow B. SAVE trial: no cardiovascular benefits for CPAP in OSA. *Lancet Respir Med.* 2016;4(11):860. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30300-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30300-9)
34. Traaen GM, Aakeroy L, Hunt TE, Overland B, Bendz C, Sande LO, et al. Effect of continuous positive airway pressure on arrhythmia in atrial fibrillation and sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(5):573–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4133OC>

#### Вклад авторов

В. А. Бердышева — участие в разработке общей концепции и дизайна исследования, сбор данных, создание базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, составление проекта и первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; В. А. Ионин — разработка общей концепции и дизайна исследования, участие в сборе данных, статистической обработке и интерпретации данных, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; Е. А. Баранова — разработка общей концепции и дизайна исследования, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации.

#### Author contributions

V. A. Berdysheva — conception, design, methodology, data collection and curation, analysis, writing — original draft preparation, revision; V. A. Ionin — conception, design, methodology, data collection and curation, analysis, writing — review and editing, supervision; E. I. Baranova — conception, design, writing — review and editing, supervision.

#### Информация об авторах

Бердышева Виктория Александровна — ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: [ilingina@mail.ru](mailto:ilingina@mail.ru);

Ионин Валерий Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: [ionin.v.a@gmail.com](mailto:ionin.v.a@gmail.com);

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: [baranova.grant2015@yandex.ru](mailto:baranova.grant2015@yandex.ru).

#### Author information

Viktoria A. Berdysheva, MD, Assistant, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8479-0331, e-mail: [ilingina@mail.ru](mailto:ilingina@mail.ru);

Valery A. Ionin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0001-7293-1144, e-mail: [ionin.v.a@gmail.com](mailto:ionin.v.a@gmail.com);

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 2, Pavlov University, ORCID: 0000-0002-8788-0076, e-mail: [baranova.grant2015@yandex.ru](mailto:baranova.grant2015@yandex.ru).

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-005.4:616.379-008.64



## Лабораторные биомаркеры — предикторы прогноза исходов ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

О. В. Петухова<sup>1</sup>, С. Н. Янишевский<sup>2</sup>, С. Г. Щербак<sup>1,3</sup>,  
А. М. Сарана<sup>3</sup>, А. Ю. Асиновская<sup>1,3</sup>, С. В. Макаренко<sup>1,3</sup>,  
О. С. Попов<sup>1,3</sup>, Н. Н. Сушенцева<sup>1</sup>, С. В. Апалько<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного района», Санкт-Петербург, Сестрорецк, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Петухова Ольга Владимировна,  
СПб ГБУЗ «Городская больница № 40  
Курортного района»,  
ул. Борисова, 9, лит. Б, Сестрорецк,  
Санкт-Петербург, Россия, 197706.  
Тел.: +7(812)200-16-88  
E-mail: b40@zdrav.spb.ru

Статья поступила в редакцию  
22.01.25 и принята к печати 19.03.25.

### Резюме

**Актуальность.** Ишемический инсульт (ИИ) у пациентов с сахарным диабетом 2-го (СД 2) типа характеризуется более тяжелым течением и худшими по сравнению с лицами без диабета функциональными исходами, что повышает количество инвалидизированных к окончанию госпитализации пациентов. Прогнозирование исхода инсульта при поступлении пациента в стационар может помочь в оптимизации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий и улучшить качество его лечения. Использование лабораторных биомаркеров (ЛБМ) в прогнозировании исхода ИИ является перспективным направлением современной медицины. **Цель исследования** — создать прогностическую модель исхода нелакунарного ИИ (НЛИИ) у пациентов с СД 2-го типа на основании исследования ЛБМ. **Материалы и методы.** Исследованы концентрации 78 ЛБМ в сыворотке крови 55 выживших к окончанию госпитализации пациентов с НЛИИ и СД 2-го типа. С помощью машинного обучения (МО) выполнен поиск взаимосвязи уровней ЛБМ при поступлении в стационар с исходами острого периода ИИ. **Результаты.** Выявлены пороговые концентрации интерлейкина (IL)-13 (3,605 пг/мл), IL-6 (1,47 пг/мл), аполипопротеина СII (1516000000,0 нг/мл), растворимого рецептора IL-4 (581,912 пг/мл) и синдекана 4 (26,785 нг/мл), определяющие функциональный исход ИИ, а также пороговые значения субъединицы альфа растворимого рецептора IL-2 (480,802 пг/мл), IL-21 (1,024 пг/мл), белка 15, содержащего домен дезинтегрин и металлопротеиназы (3076,733 пг/мл), растворимого рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (16300,003 пг/мл), определяющие неврологический исход ИИ у пациентов с СД 2-го типа. Предложены модели прогнозирования функционального и неврологического исхода ИИ у пациентов с СД 2-го типа. **Заключение.** Исследование ЛБМ может являться полезным вспомогательным инструментом прогнозирования исходов НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа, что создает потенциальные возможности для реализации персонализированного подхода к ведению таких пациентов и улучшения качества их лечения.

**Ключевые слова:** биомаркеры, прогноз, ишемический инсульт, функциональный исход, неврологический исход, сахарный диабет 2-го типа

Для цитирования: Петухова О. В., Янишевский С. Н., Щербак С. Г., Сарана А. М., Асиновская А. Ю., Макаренко С. В., Попов О. С., Сушенцева Н. Н., Апалько С. В. Лабораторные биомаркеры — предикторы прогноза исходов ишемического инсульта у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2025;31(1):19–33. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2483>. EDN: XIYRTK

## Laboratory biomarkers — predictors of the prognosis of ischemic stroke outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus

O. V. Petukhova<sup>1</sup>, S. N. Yanishevsky<sup>2</sup>, S. G. Scherbak<sup>1,3</sup>, A. M. Sarana<sup>1,3</sup>, A. Yu. Asinovskaya<sup>1,3</sup>, S. V. Makarenko<sup>1,3</sup>, O. S. Popov<sup>1,3</sup>, N. N. Sushentseva<sup>1</sup>, S. V. Apalko<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State-financed health-care establishment “City hospital № 40 of Kurortny district” (SPB GBUZ “City hospital № 40”)

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg State University, St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Olga V. Petukhova,  
Saint-Petersburg State-financed  
health-care establishment  
“City hospital № 40 of Kurortny district”  
(SPB GBUZ “City hospital № 40”),  
District, 9 Borisov str.,  
B litera, Sestroretsk, 197706 Russia.  
Phone: +7(812)200–16–88  
E-mail: b40@zdrav.spb.ru

Submitted 22 January 2025;  
accepted 19 March 2025.

### Abstract

**Background.** Ischemic stroke (IS) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM 2) is characterized by a more severe course and worse functional outcomes compared to individuals without diabetes, which increases the number of patients disabled by the end of hospitalization. Predicting the outcome of stroke upon admission to hospital can help optimize treatment, diagnostic and rehabilitation measures and improve the quality of treatment. The use of laboratory biomarkers (LBM) in predicting the outcome of IS is a promising area of modern medicine. **Objective.** To create a prognostic model for the outcome of non-lacunar ischemic stroke (NIIS) in patients with DM 2 based on the LBM study. **Design and methods.** We studied the serum concentrations of 78 LBM in 55 patients with DM 2 admitted to the hospital due to the development of NIIS. Machine learning (ML) was used to search for a relationship between LBM levels at the time of patient admission to hospital and outcomes of the acute period of stroke. **Results.** We established the threshold concentrations of interleukin (IL)-13 (3,605 pg/mL), IL-6 (1,47 pg/mL), apolipoprotein CII (1516000000,0 ng/mL), soluble IL-4 receptor (581,912 pg/mL) and syndecan 4 (26,785 ng/mL) that determine the functional outcome of IS, as well as the threshold values of the alpha subunit of the soluble IL-2 receptor (480,802 pg/mL), IL-21 (1,024 pg/mL), protein 15 containing a disintegrin and metalloproteinase domain (3076,733 ng/mL), soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 (16,300,003 pg/mL) that determine the neurological outcome of IS in patients with DM 2. Models for predicting the functional and neurological outcome of IS in patients with DM 2 are proposed. **Conclusion.** LBM research can be a useful auxiliary tool for predicting the outcomes of NIIS in patients with DM 2, which provides opportunities for implementing a personalized approach to the management of these patients and improving the quality of their treatment.

**Key words:** biomarkers, prognosis, ischemic stroke, functional outcome, neurological outcome, type 2 diabetes mellitus

*For citation: Petukhova OV, Yanishevsky SN, Scherbak SG, Sarana AM, Asinovskaya AY, Makarenko SV, Popov OS, Sushentseva NN, Apalko SV. Laboratory biomarkers — predictors of the prognosis of ischemic stroke outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):19–33. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2483>. EDN: XIYRTK*

## Введение

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из наиболее частых причин смертности (4-е место) и инвалидизации в мире [1]. Так, среди заболевших инсультом спустя 1 год нетрудоспособными остаются 43 %, а спустя 2 года — 33 % пациентов [2], что свидетельствует о тяжелом социально-экономическом бремени ИИ для системы мирового здравоохранения.

Высокая распространенность ИИ обусловлена наличием большого количества модифицируемых факторов его риска, среди которых особая роль отводится сахарному диабету 2-го типа (СД 2). СД 2 снижает пользу от проведения реперфузионной терапии, усугубляет тяжесть неврологического дефицита, увеличивает продолжительность госпитализации, ухудшает течение и функциональные исходы ИИ [3–7]. Это диктует необходимость особого подхода к ведению данной группы пациентов.

Оценка прогноза ранних и отдаленных неврологических и функциональных исходов инсульта играет важную роль в определении тактики ведения пациентов с инсультом, разработке плана реабилитационных мероприятий, информировании пациентов и их родственников об ожидаемых последствиях инсульта. Наиболее распространенными предикторами исхода ИИ в существующих прогностических моделях являются социально-демографические, клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные. Однако многие из таких моделей не учитывают ведущую концепцию ведения пациентов с ИИ — «время-мозг», требуя больших временных затрат. Понимание этого создало предпосылки для разработки прогностических моделей исхода ИИ на основании быстро измеряемых в сыворотке крови лабораторных биомаркеров (ЛБМ) [8]. И хотя ЛБМ хорошо зарекомендовали себя в качестве предикторов прогноза при ИИ, методики, используемые для построения таких прогностических моделей, зачастую сложны и трудозатратны. Решить такую проблему все чаще помогает применение методов машинного обучения (МО) [9–12], эффективно использующих для построения прогностических моделей большие наборы исходных данных, обладающих высокой прогностической точностью, а также обеспечивающих

автономность работы модели по завершении обучения используемых алгоритмов на наборе данных.

Несмотря на то, что тесная взаимосвязь ИИ и СД 2-го типа в настоящее время объясняется наличием обусловленной СД микрососудистой дисфункции, повышающей чувствительность мозга к ишемическому повреждению при ИИ, немаловажным в патогенезе ИИ у лиц с СД 2-го типа является существование при СД воспалительного фона, усугубляющего повреждение ткани мозга при ИИ. В подтверждение этой теории можно привести ряд исследований, демонстрирующих изменение концентраций провоспалительных цитокинов, хемокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции и молекул адгезии у лиц с СД 2-го типа. Повреждение ткани мозга при ИИ, в свою очередь, развивается вследствие изменения энергетического обмена, дефицита аденозинтрифосфата (АТФ), гипоксии, обусловленного нарушением функции митохондрий оксидативного стресса, истощения резервов АТФ в нейронах и активации клеток микроглии. Последняя приводит к нейровоспалению, что также проявляется изменением в крови уровней ЛБМ, прежде всего, маркеров воспаления.

Данный факт позволяет рассматривать исследование ЛБМ при ИИ у пациентов с СД 2-го типа как один из потенциальных способов прогнозирования исхода ИИ. Наряду с этим продемонстрировавшие свою эффективность в других исследованиях алгоритмы МО представляются перспективным способом разработки прогностической модели в данной группе пациентов, что и легло в основу проведенного нами исследования.

**Цель исследования** — создать прогностическую модель исхода нелакунарного ИИ (НЛИИ) у пациентов с СД 2-го типа на основании исследования ЛБМ.

## Материалы и методы

В исследование, проведенное на базе СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» в период 2017–2019 гг., было включено 55 пациентов. Критериями включения пациентов в исследование являлись: согласие пациента на участие в исследовании; возраст от 50 до 90 лет; наличие подтвержденного данными

магнитно-резонансной томографии (МРТ) ИИ размером более 1,5 см хотя бы в одном из измерений; наличие диагноза СД 2-го типа, установленного в соответствии с критериями, изложенными в актуальных клинических рекомендациях; временной интервал с момента развития симптомов инсульта до 72 часов; тяжесть инсульта по шкале NIHSS не менее 5 баллов; исход госпитализации — выписка либо перевод, что являлось необходимым условием для обеспечения гомогенности исследуемой выборки и возможности сосредоточиться на предсказании функционального и неврологического исходов у пациентов, выживающих в острой фазе. Из исследования были исключены пациенты с наличием причин, препятствующих выполнению МРТ головного мозга, а также пациенты с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Длительность наблюдения определялась тяжестью инсульта по шкале NIHSS: 14 суток для инсульта средней тяжести и 21 сутки — для тяжелого инсульта. При поступлении в стационар всем пациентам проводились сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр, антропометрия; анкетирование; инструментальные исследования — компьютерная томография головного мозга с оценкой ранних признаков ишемии по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score), ультразвуковое триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, электрокардиограмма (ЭКГ), ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей; лабораторные исследования — клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение уровня гликированного гемоглобина, исследование липидного спектра, микроальбумина в моче, коагулограмма.

Наряду с этим при поступлении и в динамике на 14-е (или 21-е в случае тяжелого течения ИИ) сутки проводились оценка неврологического статуса, тяжести инсульта по шкале NIHSS, степени утраты дееспособности по mRS; бесконтрастная МРТ головного мозга с использованием режима диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ b 500/b 1000), а также забор образцов крови для биобанкирования. Образцы крови и ее фракций хранились при температуре –80 °С. Концентрацию ЛБМ в образцах сыворотки крови определяли с помощью мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на базе платформы xMap (Luminex) с использованием следующих панелей реагентов (Merck, Millipore, США):

1. Набор для определения маркеров ангиогенеза и факторов роста человека (Human Angiogenesis/Growth Factor Magnetic Bead Panel 1) (HAGP1MAG-12K)): эпидермальный фактор роста

(EGF), ангиопоэтин-2 (Angiopoietin-2), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), костный морфогенетический белок-9 (BMP-9), эндоглин (Endoglin), эндотелин-1 (Endothelin-1/EDN-1), лептин (Leptin), фактор роста фибробластов-1 (FGF-1), фоллистатин (Follistatin/FST), интерлейкин-8 (IL-8), фактор роста гепатоцитов (HGF), гепарин-связывающий EGF-подобный фактор роста (HB-EGF), плацентарный фактор роста (PLGF), фактор роста эндотелия сосудов С вверх (VEGF-C), фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2) (нг/мл);

2. Набор для определения аполипопротеинов человека (Human Apolipoprotein Magnetic Bead Panel (APOMAG-62K)): аполипопротеин AI (Apo AI), аполипопротеин CIII (Apo CIII), аполипопротеин E (Apo E), аполипопротеин AII (Apo AII), аполипопротеин CII (Apo CII) (нг/мл);

3. Набор для определения маркеров метастазов человека (Human Cancer Metastasis Biomarker Magnetic Bead Panel (HCMBMAG-22K)): нейрон-специфичная енолаза (NSE) (нг/мл);

4. Набор для определения маркеров сердечно-сосудистых заболеваний человека (Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 5 (HCVD5MAG-67K)): белок 15, содержащий домен дезинтегрин и металлопротеиназы (ADAM15), среднерегиональный проадреномедуллин (MR-ProADM), растворимый CD163 (sCD163), кадгерин 13 (CDH13), хромогранин-A (CHGA/CGA), белок теплового шока HSP60 (HSP60), рецептор инсулиноподобного фактора роста (IGF1R), рецептор липопротеинов низкой плотности (LDLR), рецептор лептина (LEPR), трансмембранный рецепторный белок-гомолог 1 нейrogenного локуса NOTCH (Notch1), фосфолипаза A2 (Phospholipase A2 group VII), простагландин D2 синтаза (prostaglandin D2 synthase); интерлейкин 1 рецептор подобный белок 1 (sST2/IL1RL1); синдекан 4 (Syndecan 4/SYND4) (нг/мл);

5. Набор для определения маркеров нейродегенеративных заболеваний человека (Human Neurological Disorders Magnetic Bead Panel 3 (HND3MAG-39K)): растворимая супероксиддисмутаза 1 (SOD1), ангиотензиноген (Angiotensinogen), фетуин A (Fetuin A), растворимая супероксиддисмутаза 2 (SOD2), церулоплазмин (Contactin-1), калликреин 6 (Kallikrein-6/KLK6), остеопонтин (Osteopontin) (нг/мл);

6. Набор для определения растворимых рецепторов цитокинов человека (Human Soluble Cytokine Receptor Magnetic Bead Panel (HSCRMAG32KPX14)): растворимый CD30 (sCD30), растворимый рецептор эпидермального

фактора роста (sEGFR), растворимый гликопротеин 130 (sgp130), растворимый рецептор I интерлейкина-1 (sIL-1RI), растворимый рецептор II интерлейкина-1 (sIL-1RII), субъединица альфа растворимого рецептора интерлейкина-2 (sIL-2R alpha), растворимый рецептор интерлейкина-4 (sIL-4R), растворимый рецептор интерлейкина-6 (sIL-6R), растворимый рецептор конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), растворимый рецептор фактора некроза опухоли 1 (sTNFRI), растворимый рецептор фактора некроза опухоли 2 (sTNFRII), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1 (sVEGFR1/sFlt-1), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2 (sVEGFR2/sKDR/sFlk-1), растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3 (sVEGFR3/sFlt-4) (пг/мл);

7. Набор для определения маркеров Т-клеток человека (Human High Sensitivity T Cell Magnetic Bead Panel (HSTCMAG28SPMX21)): хемоаттрактант Т-клеток, индуцируемый интерфероном (I-TAC/CXCL11), колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (GM-CSF), фракталкин (Fractalkine/CX3CL1), интерферон гамма (IFN $\gamma$ ), интерлейкин-10 (IL-10), макрофагальный белок воспаления 3 альфа (MIP-3 $\alpha$ /CCL20), интерлейкин-12 (IL-12 p70), интерлейкин-13 (IL-13), интерлейкин-17 (IL-17A/CTLA8), интерлейкин 1 бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-21 (IL-21), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-23 (IL-23), интерлейкин-5 (IL-5), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-7 (IL-7), интерлейкин-8 (IL-8/CXCL8), макрофагальный белок воспаления 1 альфа (MIP-1 $\alpha$ /CCL3), макрофагальный белок воспаления 1 бета (MIP-1 $\beta$ /CCL4), фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) (пг/мл). В эксперименте использовали замороженные образцы сыворотки крови. Подготовку и анализ проб проводили согласно инструкции производителя.

### Статистическая обработка данных

Для проверки гипотезы о нормальном распределении данных использовался тест Шапиро–Уилка. Для выявления межгруппового различия в уровнях концентрации исследуемых ЛБМ использовался критерий Манна–Уитни. Описательная статистика представлена медианой (Me) и интерквартильным размахом [Q25–Q75], средним значением и стандартным отклонением ( $M \pm sd$ .) Различия между выборками считались значимыми при  $p < 0,05$ . Обработка и статистический анализ данных выполнены с использованием языка программирования R версии 4.3.1.

### Методы машинного обучения

Для классификации данных был использован метод дерева решений. Данные включали 78 ЛБМ. Классификация проведена с целью разделения образцов на два класса: благоприятный и неблагоприятный исход. Рассмотрено 2 варианта исхода ИИ: функциональный (ФИ) и неврологический (НИ). Неблагоприятным функциональным исходом (НБФИ) считалось значение по mRs к окончанию периода наблюдения 3–5 баллов. Для оценки НИ использовалась шкала NIHSS. Под неблагоприятным неврологическим исходом (НБНИ) подразумевалось отсутствие снижения тяжести инсульта по шкале NIHSS к окончанию периода наблюдения на 4 и более баллов. Для оптимизации параметров обучения модели были использованы генетические алгоритмы. Генетические алгоритмы использовали стратегию элитизма, при отборе «потомков» использовался турнирный отбор. Приспособленность модели соответствовала общей точности модели. Данные случайным образом были разделены на обучающую и тестовую выборку: в соотношении 74,6/25,4 % выборки при построении модели прогнозирования НИ и 80,0/20,0 % выборки соответственно — при построении модели прогнозирования ФИ. В процессе построения дерева решений применялись следующие критерии: критерий Джини для оценки чистоты узлов, а также пороговые значения для разбиения данных в каждом узле. Для анализа данных использовался язык программирования Python и пакетов scikit-learn и matplotlib (версия 3.12.3) и язык программирования R (версия 4.3.3) [13;14;15].

### Результаты

#### Описание групп пациентов

В зависимости от ФИ по mRs к окончанию госпитализации пациенты общего массива ( $n = 55$ ) были разделены на 2 группы — с благоприятным ФИ (БФИ) и НБФИ. При сравнительном анализе указанных групп пациентов (табл. 1) было установлено, что средний возраст, доля фибрилляции предсердий (ФП), тяжесть инсульта по шкале NIHSS, а также объем ишемического повреждения были значимо выше в группе лиц с НБФИ ( $p < 0,05$ ). С другой стороны, обращали на себя внимание более поздние сроки госпитализации и более высокая частота локализации ишемических очагов в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) среди лиц с БФИ ( $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что и среди пациентов с НБФИ на момент поступления в стационар были лица с инсультом средней степени тяжести по NIHSS, а также небольшим объемом ишемического повреждения, в то время как среди пациентов с БФИ встречались лица с достаточно

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ  
С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИСХОДОМ  
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР**

| Сравниваемые параметры                                                         | БИ<br>(mRs ≤ 2 баллов) | НБИ<br>(mRs 3–5 баллов) | p*                   |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|
|                                                                                | n = 15                 | n = 40                  |                      |
| Возраст, годы, M ± SD                                                          | 65,0 ± 5,1             | 72,0 ± 9,4              | 0,01 <sup>1</sup>    |
| Сроки госпитализации от развития ОНМК, часы, Me [Q1–Q3]                        | 18 [7–24]              | 6 [4–12]                | 0,06 <sup>2</sup>    |
| Повторность ОНМК, абс. (%)                                                     | 3 (20,0%)              | 9 (22,5%)               | 0,84 <sup>3</sup>    |
| Локализация инсульта — КБ, абс. (%)                                            | 9 (60,0%)              | 29 (72,5%)              | 0,37 <sup>3</sup>    |
| Локализация инсульта — ВББ, абс. (%)                                           | 6 (40,0%)              | 5 (12,5%)               | 0,02 <sup>3</sup>    |
| Локализация инсульта — КБ + ВББ, абс. (%)                                      | 0 (0,0%)               | 6 (15,0%)               | 0,11 <sup>3</sup>    |
| Наличие ФП, абс. (%)                                                           | 3 (20,0%)              | 23 (57,5%)              | 0,01 <sup>3</sup>    |
| Глюкоза при поступлении, ммоль/л, M ± SD                                       | 10,9 ± 3,1             | 10,5 ± 5,6              | 0,73 <sup>1</sup>    |
| Ранние КТ-признаки ишемии по ASPECTS при поступлении, баллы, Me [Q1–Q3]        | 8 [8–10]               | 9 [7–10]                | 0,74 <sup>2</sup>    |
| Значение по NIHSS при поступлении, баллы, Me [Q1–Q3]                           | 5 [5–6]                | 10 [7–17]               | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Значение по NIHSS к окончанию исследования, баллы, Me [Q1–Q3]                  | 3 [2–4]                | 7 [5–14]                | < 0,001 <sup>2</sup> |
| Объем очага ишемии по данным МРТ при поступлении, см <sup>3</sup> , Me [Q1–Q3] | 5,4 [3,8–26,8]         | 31,7 [10,3–107,2]       | 0,02 <sup>2</sup>    |
| Объем очага ишемии по данным МРТ при выписке, см <sup>3</sup> , Me [Q1–Q3]     | 6,1 [1,9–11,8]         | 40,2 [4,8–85,4]         | 0,01 <sup>2</sup>    |

**Примечание:** Me — медиана; Q1–Q3 — интерквартильный размах; M ± SD — среднее значение ± стандартное отклонение; БИ — благоприятный исход; НБИ — неблагоприятный исход; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; КБ — каротидный бассейн; ВББ — вертебрально-базилярный бассейн; ФП — фибрилляция предсердий; КТ — компьютерная томография; ASPECTS — программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте; NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; МРТ — магнитно-резонансная томография; \*1 — использован t-критерий Уэлча; 2 — использован критерий Манна–Уитни; 3 — использован точный критерий Фишера.

большой зоной инфаркта, а также наличием ФП, поэтому использование традиционных критериев оценки благоприятного функционального исхода при инсульте не всегда имеет предсказуемые результаты.

При сравнительном анализе концентрации ЛБМ в сыворотке крови у пациентов с НБФИ и БФИ на момент поступления в стационар также был выявлен ряд статистически значимых различий (табл. 2). В группе пациентов с БФИ выявлялось преобладание уровней sEGFR, sVEGFR2, Apo AII и sIL-1RII, тогда как в группе пациентов с НБФИ — уровня IL-6.

Помимо оценки исходных уровней ЛБМ, проведен сравнительный анализ их динамических пока-

зателей (табл. 3). В группе пациентов с БФИ наблюдалось статистически значимое снижение уровня HGF, FST, sIL-1RII, а также увеличение концентрации MR-ProADM и SYND4. При НБФИ наблюдалось статистически значимое нарастание концентрации провоспалительных цитокинов и рецепторов к ним (sIL-1RI, sIL-2R alpha, TNF-α, sTNFR1, sTNFR2, sCD30, sIL-6R), изменение уровня маркеров эндотелиального повреждения и ангиогенеза (уменьшение концентрации EDN-1, HGF, VEGF-C, нарастание уровня sVEGFR2, sVEGFR3); изменение концентрации ЛБМ, отражающих активность воспалительного и репаративного процессов, а также состояние гомеостаза (нарастание концентрации LEPR, KLK6, снижение концентрации Notch1).

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЕЙ БИОМАРКЕРОВ  
НА МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В СТАЦИОНАР У ПАЦИЕНТОВ  
С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИСХОДОМ  
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

| Аналиты<br>Ме [Q1-Q3] | БИ (mRs ≤ 2 баллов) | НБИ (mRs 3–5 баллов) | p*      |
|-----------------------|---------------------|----------------------|---------|
|                       | n = 15              | n = 40               |         |
| Апо АП, нг/мл         | 632 [394–680]       | 399 [273–530]        | 0,03    |
| sIL-1RII, пг/мл       | 9638 [8733–10922]   | 8058 [6904–10352]    | 0,03    |
| sEGFR, пг/мл          | 60811 [55737–74788] | 48820 [40091–60056]  | < 0,001 |
| sVEGFR2, пг/мл        | 13435 [11553–23855] | 10830 [7420–13821]   | 0,02    |
| IL-6, пг/мл           | 2 [1–4]             | 4 [3–5]              | 0,03    |

**Примечание:** Ме — медиана; Q1–Q3 — интерквартильный размах; БИ — благоприятный исход; НБИ — неблагоприятный исход; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; Апо АП — аполипопротеин АП; sIL-1RII — растворимый рецептор II интерлейкина-1; sEGFR — растворимый рецептор эпидермального фактора роста; sVEGFR2 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; IL-6 — интерлейкин-6; \* — использован критерий Манна–Уитни. Показаны только статистически значимые различия между группами.

Таким образом, у пациентов с БФИ и НБФИ отсутствовали четкие клиничко-анамнестические критерии, способные предсказывать тот или иной функциональный исход. Вместе с тем среди многообразия различавшихся у них исходных, а также динамических показателей уровня ЛБМ наиболее перспективными потенциальными предикторами прогноза исхода ИИ явились исходные концентрации ЛБМ. Прежде всего, данный выбор был обусловлен выявленным небольшим количеством значимых для исхода ЛБМ, а также отсутствием привязанности данных показателей к социально-демографическим и анамнестическим сведениям, значительно варьирующимся у пациентов с ИИ.

#### **Прогностическая модель ФИ ИИ у пациентов с СД 2-го типа**

Дерево решений, представленное на рисунке 1, использовалось для предсказания ФИ ИИ на основе значений исследуемых ЛБМ. Корневой узел содержит переменную IL-13 с пороговым значением 3,605 пг/мл, на основании которого происходит дальнейшее разделение на классы. Представленное в левом поддереве сочетание уровней IL-13 ≤ 3,605 пг/мл и IL-6 ≤ 1,47 пг/мл является предиктором БФИ, тогда как сочетание уровней IL-13 ≤ 3,605 пг/мл и IL-6 > 1,47 пг/мл — НБФИ. В правом поддереве при уровне IL-13 > 3,605 пг/мл дальнейшее разделение данных происходит на основании показателя АРО СП. Сочетание уровня IL-13 > 3,605 пг/мл и уровня АРО СП ≤ 1516000000,0 нг/мл является предиктором НБФИ. При сочетании уровня IL-13 > 3,605 пг/мл и уровня АРО СП > 1516000000,0 нг/мл дальнейшее разделение данных происхо-

дит на основании уровня sIL-4R. Уровень sIL-4R > 581,912 пг/мл является предиктором БФИ. При уровне sIL-4R ≤ 581,912 пг/мл разделение данных происходит в зависимости от уровня SYND4. Уровень SYND4 ≤ 26,785 нг/мл является предиктором БФИ, тогда как значения SYND4 > 26,785 нг/мл — предиктором НБФИ. Общая точность классификации на обучающей выборке составила 100%. Общая точность на тестовой выборке составила 91 %, что демонстрирует способность модели эффективно предсказывать ФИ острого периода ИИ.

#### **Прогностическая модель НИ ИИ у пациентов с СД 2-го типа**

Дерево решений, представленное на рисунке 2, использовалось для предсказания НИ ИИ. Дерево решений начинается с узла sIL-2R alpha с пороговым значением 480,802 пг/мл. Если значение sIL-2R alpha ≤ 480,802 пг/мл, дальнейшее разделение на классы происходит на основании значения IL-21. Если значение IL-21 ≤ 1,024 пг/мл, модель предсказывает НБНИ. Если IL-21 > 1,024 пг/мл, предсказывается благоприятный неврологический исход (БНИ). Если значение sIL-2R alpha > 480,802 пг/мл, разделение происходит на основании значения ADAM15. В том случае, когда sIL-2R alpha > 480,802 пг/мл и значение ADAM15 ≤ 3076,733 пг/мл, модель предсказывает НБНИ. Если ADAM15 > 3076,733 пг/мл, дальнейшее разделение на классы происходит на основании значения sVEGFR2. Если уровень sVEGFR2 ≤ 16300,003 пг/мл, модель предсказывает БНИ. Но если sVEGFR2 > 16300,003 пг/мл, модель предсказывает НБНИ. Общая точность работы модели на обучающей выборке со-

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИНАМИКИ КОНЦЕНТРАЦИЙ БИОМАРКЕРОВ  
К ОКОНЧАНИЮ ПЕРИОДА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ИСХОДОМ  
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

| Аналиты,<br>Me [Q1-Q3] | БИ (mRs ≤ 2 баллов) |                     | p <sup>*1-2</sup> | НБИ (mRs 3–5 баллов) |                     | p <sup>*3-4</sup> |
|------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
|                        | n = 15 <sup>1</sup> | n = 15 <sup>2</sup> |                   | n = 40 <sup>3</sup>  | n = 40 <sup>4</sup> |                   |
|                        | 1-е сутки           | 14-е/21-е сутки     |                   | 1-е сутки            | 14-е/21-е сутки     |                   |
| EDN-1, пг/мл           | 8 [0–15]            | 0 [0–13]            | 0,295             | 15 [0–19]            | 10 [0–16]           | 0,0351*           |
| FST, пг/мл             | 619 [487–1053]      | 477 [315–593]       | 0,0015*           | 981 [566–1500]       | 869 [691–1111]      | 0,391             |
| HGF, пг/мл             | 623 [458–822]       | 315 [111–415]       | 0,0017*           | 757 [419–1106]       | 504 [261–787]       | 0,0053*           |
| VEGF-C, пг/мл          | 580 [298–758]       | 704 [405–730]       | 0,252             | 617 [307–764]        | 586 [416–778]       | 0,0381*           |
| MR-ProADM, пг/мл       | 1054 [290–1380]     | 1585 [410–2682]     | 0,0125*           | 1540 [394–3761]      | 1373 [314–4138]     | 0,879             |
| LEPR, пг/мл            | 1361 [251–2156]     | 1120 [520–2014]     | 0,454             | 1354 [550–2203]      | 1778 [913–3047]     | 0,0422*           |
| Notch1, пг/мл          | 2056 [277–3170]     | 1904 [401–3165]     | 0,389             | 1601 [187–2504]      | 1395 [245–3779]     | 0,0056*           |
| SYND4, пг/мл           | 2164 [30–2710]      | 2376 [83–3345]      | 0,0067*           | 993 [61–2874]        | 431 [71–2976]       | 0,242             |
| KLK6, пг/мл            | 2175 [20608–24465]  | 23110 [22615–23620] | 0,219             | 19780 [19110–22440]  | 23120 [19770–25140] | 0,0288*           |
| sCD30, пг/мл           | 139 [122–202]       | 139 [127–212]       | 0,208             | 122 [89–186]         | 139 [106–220]       | 0,0108*           |
| sIL-1RI, пг/мл         | 75 [64–90]          | 80 [63–92]          | 0,89              | 75 [60–90]           | 83 [64–96]          | < 0,0001*         |
| sIL-1RII, пг/мл        | 9638 [8733–10922]   | 8116 [6491–10212]   | 0,0353*           | 8058 [6904–1035]     | 7337 [6432–9622]    | 0,111             |
| sIL-2R alpha, пг/мл    | 691 [622–885]       | 742 [368–810]       | 0,188             | 692 [481–1162]       | 932 [627–1708]      | < 0,001*          |
| sIL-6R, пг/мл          | 23400 [20345–31981] | 27714 [21274–32437] | 0,188             | 22068 [17001–30462]  | 24578 [21813–31921] | < 0,0001*         |
| sTNFRI, пг/мл          | 1777 [1264–2116]    | 1461 [1217–1815]    | 0,346             | 1668 [1243–2111]     | 2005 [1602–3127]    | < 0,0001*         |
| sTNFRII, пг/мл         | 7031 [6399–8657]    | 7299 [6137–8244]    | 0,804             | 7055 [5973–8425]     | 10130 [8118–11825]  | < 0,0001*         |

| Аналиты,<br>Me [Q1-Q3] | БИ (mRs ≤ 2 баллов) |                     | p <sup>*1,2</sup> | НБИ (mRs 3–5 баллов) |                     | p <sup>*3,4</sup> |
|------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|----------------------|---------------------|-------------------|
|                        | n = 15 <sup>1</sup> | n = 15 <sup>2</sup> |                   | n = 40 <sup>3</sup>  | n = 40 <sup>4</sup> |                   |
|                        | 1-е сутки           | 14-е/21-е сутки     |                   | 1-е сутки            | 14-е/21-е сутки     |                   |
| sVEGFR2, пг/мл         | 13435 [11553–23855] | 12768 [11295–17266] | 0,135             | 10830 [7420–13821]   | 12001 [8782–15662]  | 0,0268*           |
| sVEGFR3, пг/мл         | 1591 [874–185]      | 1463 [894–2106]     | 0,149             | 1353 [854–2015]      | 1764 [932–2450]     | 0,0296*           |
| TNF-α, пг/мл           | 5 [4–7]             | 6 [5–7]             | 0,542             | 5 [4–6]              | 6 [4–8]             | 0,0284*           |

**Примечание:** Me — медиана; Q1–Q3 — интерквартильный размах; БИ — благоприятный исход; НБИ — неблагоприятный исход; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; EDN-1 — эндотелин-1; FST — фоллистатин; HGF — фактор роста гепатоцитов, VEGF-C — фактор роста эндотелия сосудов C; MR-ProADM — среднемолекулярный проадреномедуллин; LEPR — рецептор лептина; Notch1 — трансмембранный рецепторный белок-гомолог 1 нейротенного локуса NOTCH; SYND4 — синдекан 4; KLK6 — калликреин 6; sCD30 — растворимый CD30; sIL-1RI — растворимый рецептор I интерлейкина-1; sIL-1RII — растворимый рецептор II интерлейкина-1; sIL-2R alpha — субъединица альфа растворимого рецептора интерлейкина-2; sIL-6R — растворимый рецептор интерлейкина-6; sTNFRI — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1; sTNFRII — рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; sVEGFR2 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; sVEGFR3 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 3; TNF-α — фактор некроза опухоли альфа; \* — использован критерий Уилкоксона. Показаны только статистически значимые различия между группами.

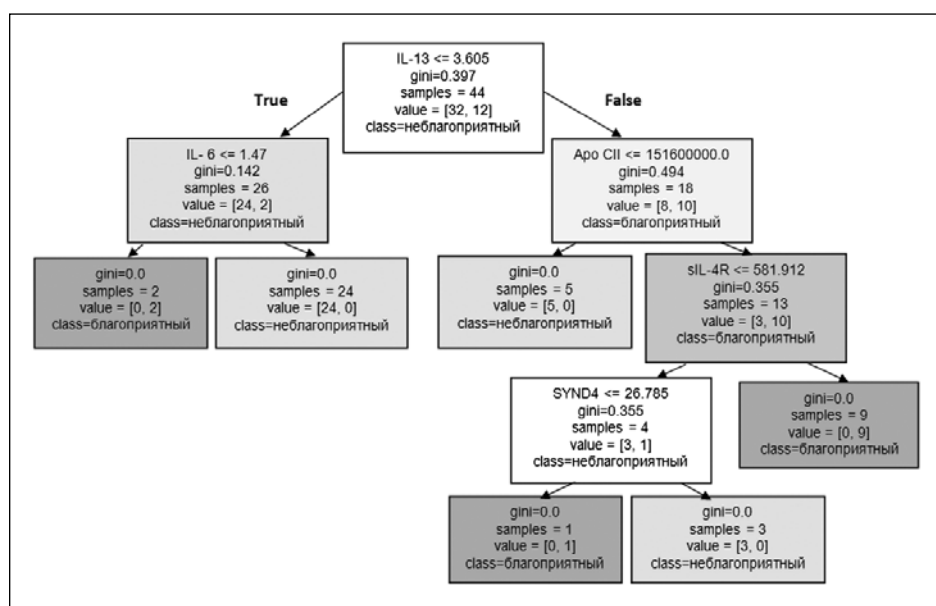
ставила 95,1 %, на тестовой выборке — 100 %, что демонстрирует способность модели эффективно предсказывать НИ острого периода ИИ.

### Обсуждение

Данные проведенного нами исследования демонстрируют влияние возраста, тяжести инсульта по шкале NIHSS, объема ишемического повреждения, а также наличия ФП на ФИ НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа. В то же время совокупное влияние различных сочетаний размеров инфаркта мозга и его тяжести по NIHSS на исход ИИ в нашей работе явилось неоднозначным, что согласуется с представленными в литературе данными. В частности, в работе A. Gkantios с соавторами (2023) показана значимость показателя тяжести инсульта по шкале NIHSS, возраста и размеров ишемического повреждения для прогноза исхода ИИ. При этом диапазон показателя NIHSS от 5 до 21 баллов демонстрировал свою прогностическую эффективность только в сочетании с локализацией инсульта, что, по мнению авторов, диктует необходимость всестороннего неврологического обследования пациента для принятия решения о тактике его лечения [16].

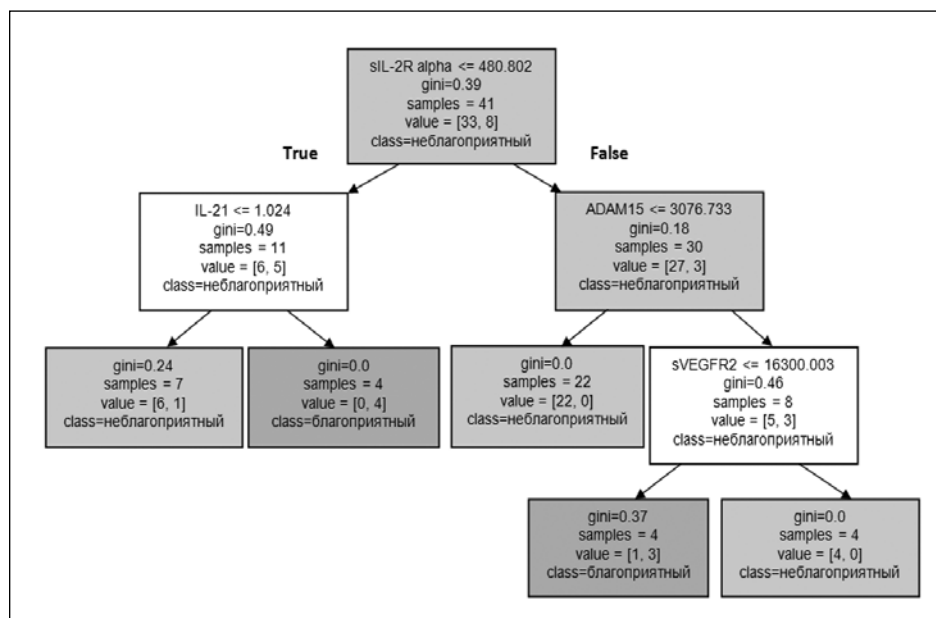
Сравнительный анализ исходного уровня ЛБМ в сыворотке крови у пациентов с НБФИ и БФИ в нашей работе показал, что в группе пациентов с БФИ выявлялись более высокие уровни sEGFR, оказывающего по данным литературы защитное действие при ишемическом повреждении [17]. Также БФИ в нашей работе был ассоциирован с более высокими концентрациями sVEGFR2, играющего важную роль в ангиогенезе и поддержании целостности сосудистой стенки [18] и обратно связанного с размером инфаркта мозга [19], тогда как его связь с исходом ИИ в других работах является неоднозначной. Так, по одним данным, повышенные уровни sVEGFR2 являлись предиктором БФИ в среднесрочном и отдаленном периоде ИИ [20, 21], тогда как в других работах наблюдались в острой фазе ИИ у пациентов с НБФИ по mRs спустя 3 месяца от дебюта инсульта [22].

Повышенные уровни Аро АП и sIL-1RII у пациентов с БФИ в нашей работе также соответствуют данным литературы о связи указанных ЛБМ с исходами ИИ, СД 2 и воспалительными заболеваниями. Так, Аро АП входит в состав липопротеинов высокой плотности и имеет обратную связь со смертностью от всех причин, включая инсульт, у пациентов с СД [23]. sIL-1RII, в свою очередь, в ряде работ демонстрирует свою противовоспалительную роль при заболеваниях аутоиммунного и воспалительного спектра [24]. Наличие в группе пациентов с НБФИ более высоких исходных кон-



**Рисунок 1. Структура дерева решений, используемого для классификации данных при прогнозировании функционального исхода ишемического инсульта по модифицированной шкале Рэнкина**

**Примечание:** True — правда; False — ложь; mRs — модифицированная шкала Рэнкина; IL-13 — интерлейкин-13; IL-6 — интерлейкин-6; APO CII — аполипопротеин CII; sIL-4R — растворимый рецептор интерлейкина-4; SYND4 — синдекан 4; gini — критерий Джини; samples — количество образцов; value — количество пациентов, распределенных в группы с разным функциональным исходом; class «благоприятный» — утрата дееспособности к окончанию лечения  $\leq 2$  балла по mRs; class «неблагоприятный» — утрата дееспособности к окончанию лечения — 3–5 баллов по mRs.



**Рисунок 2. Структура дерева решений, используемого для классификации данных при прогнозировании неврологического исхода ишемического инсульта по шкале инсульта Национального института здоровья**

**Примечание:** NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья; True — правда; False — ложь; sIL-2R alpha — субъединица альфа растворимого рецептора интерлейкина-2; IL-21 — интерлейкин-21; ADAM15 — белок 15, содержащий домен дезинтегрин и металлопротеиназы; sVEGFR2 — растворимый рецептор фактора роста эндотелия сосудов 2; gini — критерий Джини; samples — количество образцов; value — количество пациентов, распределенных в группы с разным неврологическим исходом; class «благоприятный» — снижение тяжести инсульта к окончанию лечения по шкале NIHSS на  $> 4$  баллов; class «неблагоприятный» — отсутствие снижения тяжести инсульта к окончанию лечения по шкале NIHSS на  $> 4$  баллов.

концентраций IL-6 также соответствует современным представлениям об IL-6 как о маркере воспаления в острой стадии ИИ [25].

Анализ динамических изменений уровней ЛБМ к окончанию госпитализации у пациентов с БФИ в нашем исследовании выявил статистически значимое снижение уровней HGF, FST, sIL-1RII, а также увеличение концентраций MR-ProADM и SYND4. Опираясь на представленные в литературе данные о связи указанных ЛБМ с ИИ [26–30], можно предположить, что выявленные нами изменения могут отражать подавление эндотелиальной дисфункции, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукцию ангиогенеза, противовоспалительные и антиоксидантные процессы в группе пациентов с БФИ.

При НБФИ ИИ в нашей работе наблюдалось нарастание концентрации sIL-1RI, sIL-2R alpha, TNF- $\alpha$ , sTNFRI, sTNFRII, sCD30 и sIL-6R, что в соответствии с имеющимися в литературе представлениями о роли указанных маркеров в развитии заболеваний центральной нервной системы и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вероятно, являлось проявлениями гиперактивации иммунной системы, прогрессирующего воспалительного процесса, а также параллельно протекающих репаративных процессов у пациентов со значимым ишемическим повреждением [31–40].

Уменьшение концентрации EDN-1, HGF, VEGF-C и нарастание уровня sVEGFR2, sVEGFR3 у пациентов с СД 2-го типа при НБФИ ИИ в нашей работе могли быть следствием закономерного подавления эндотелиальной дисфункции к окончанию острого периода ИИ, а также прогрессирующего и в то же время патологического ангио- и лимфангиогенеза у пациентов с тяжелым ИИ. Данное предположение сделано на основании результатов ряда современных исследований, демонстрирующих взаимосвязь указанных ЛБМ с ССЗ [18–21, 26–27, 41–44].

Также при НБФИ ИИ у пациентов с СД 2-го типа выявлено нарастание концентрации LEPR, KLRK6 и снижение концентрации Notch1. Это согласовывалось с данными других работ [45–51] и, возможно, отражало сохраняющиеся к окончанию госпитализации воспалительный фон и дисрегуляцию гомеостаза, а также изменения активности репаративных процессов, в том числе нейрорегенерации в очаге ишемического повреждения.

Изучение взаимосвязи выявленных в нашей работе «ключевых» ЛБМ прогнозирования исходов ИИ у пациентов с СД 2-го типа с ССЗ показало наличие такой ассоциации для каждого из ЛБМ. Так, IL-13 является известным противовоспалительным

цитокином, играющим важную роль в процессе восстановления белого вещества после ишемического повреждения и являющимся предиктором БНИ и БФИ [25, 52–54], тогда как IL-6, напротив, в острой фазе ИИ является провоспалительным цитокином и прогностическим маркером НБФИ [25, 55]. АРО СII является кофактором липопротеинлипазы, опосредующей катаболизм важных для патогенеза ИИ триглицеридов, а его генетически обусловленный дефицит приводит к клинически значимой гипертриглицеридемии [56–57]. sIL-4R является цитокином, опосредующим за счет своей структуры эффекты как IL-4, так и IL-13, которые в свою очередь регулируют образование антител и воспаления при ИИ. Также sIL-4R играет важную роль в репарации микроглии и ангиогенезе после ИИ [24]. SYND4 представляет собой трансмембранный (тип I) гепарансульфатпротеогликан, экспрессию которого индуцирует эндотелиальная дисфункция [28], имеющаяся при ИИ.

sIL-2R alpha представляет из себя белок, участвующий в сборке высокоаффинного рецептора IL-2, роль которого важна для иммунного гомеостаза [32]; широко экспрессируется лейкоцитами при активации иммунитета, является признаком цитокинового шторма [33], а также предиктором НБФИ спустя 3 месяца от развития ИИ [25]. IL-21 — провоспалительный цитокин, участвующий в нейровоспалении при ИИ [58–59].

Роль ADAM15 при ССЗ ясна не до конца. Так, показана роль ADAM15 в подавлении гипертрофии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии [60], «оптимальном сшивании» коллагена и образовании рубцов после инфаркта миокарда [61]. Также есть данные, свидетельствующие о повышении экспрессии ADAM15 в ответ на тяжелую гипоксию, вызывающую гибель нейронов, а также его гиперпродукцию в первые сутки после поражения периферических нервов [62]. Роль sVEGFR2 при ИИ была описана ранее.

## Выводы

Исследование концентрации ЛБМ при поступлении пациентов в стационар может использоваться для прогнозирования исхода НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа. МО — метод, позволяющий строить высокоэффективные прогностические модели исхода острого периода ИИ, основанные на оценке уровня ЛБМ. «Ключевыми» маркерами прогнозирования ФИ НЛИИ у пациентов с СД 2-го типа явились IL-13, IL-6, АРО СII, sIL-4R и SYND4, тогда как в прогнозировании НИ — sIL-2R alpha, IL-21, ADAM15 и sVEGFR2. Исследование ЛБМ может являться полезным вспомогательным инструмен-

том прогнозирования исходов НЛН у пациентов с СД 2-го типа, что создает потенциальные возможности для реализации персонализированного подхода к ведению таких пациентов и снижению вероятности наступления у них неблагоприятного исхода.

### Финансирование/Funding

Исследование выполнено при взаимодействии с базой Ресурсного центра Биобанк. / The study was carried out in cooperation with the Biobank Resource Center.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study. [Internet]. Seattle, WA: IHME, 2024 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-stroke-level-3-disease>
2. Martin S, Aday A, Almarzooq Z, Anderson C, Arora P, Avery C, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(19): e1164. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001247>
3. Zhang L, Li X, Wolfe C, O'Connell M, Wang Y. Diabetes as an independent risk factor for stroke recurrence in ischemic stroke patients: an updated meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2021;55(6):427–435. <https://doi.org/10.1159/000519327>
4. Echouffo-Tcheugui J, Xu H, Matsouaka R, Xian Y, Schwamm L, Smith E, et al. Diabetes and long-term outcomes of ischaemic stroke: findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Eur Heart J*. 2018;39(25):2376–2386. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy036>
5. Masrur S, Cox M, Bhatt D, Smith E, Ellrodt G, Fonarow G, et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post-thrombolysis: findings from get with the guidelines-stroke. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10): e002193. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>
6. Chaturvedi P, Singh A, Tiwari V, Thacker A. Diabetes mellitus type 2 impedes functional recovery, neuroplasticity and quality of life after stroke. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(2):1035–1041. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_884\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_884_19)
7. Hsieh M, Hsieh C, Yang T, Sung S, Hsieh Y, Lee C, et al. Associations of diabetes status and glucose measures with outcomes after endovascular therapy in patients with acute ischemic stroke: an analysis of the nationwide TREAT-AIS registry. *Front Neurol*. 2024;15:1351150. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1351150>
8. Lai Y, Hanneman S, Casarez R, Wang J, McCullough L. Blood biomarkers for physical recovery in ischemic stroke: a systematic review. *Am J Transl Res*. 2019;11(8):4603–4613.
9. Fast L, Temuulen U, Villringer K, Kufner A, Ali H, Siebert E, et al. Machine learning-based prediction of clinical outcomes after first-ever ischemic stroke. *Front Neurol*. 2023;14:1114360. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1114360>
10. Cui Y, Wang X, Zhao Y, Chen S, Sheng B, Wang L, et al. Association of serum biomarkers with early neurologic improvement after intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *PLOS One*. 2022;17(10):e0277020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277020>
11. Kamtchum-Tatuene J, Jickling G. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management. *Neuromolecular Med*. 2019;21(4):344–368. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08530-0>
12. Lehmann A, Alfieri D, de Araújo M, Trevisani E, Nagao M, Pesente F, et al. Immune-inflammatory, coagulation, adhesion, and imaging biomarkers combined in machine learning models improve the prediction of death 1 year after ischemic stroke. *Clin Exp Med*. 2022;22(1):111–123. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00732-w>
13. R Core Team. (2024). R: a language and environment for statistical computing (4.3.3). R Foundation for Statistical Computing [Internet]. Available from: <https://www.r-project.org/>
14. Van Rossum G, Drake F. Python 3 reference manual. CreateSpace, Scotts Valley, CA. 2009.
15. Stekhoven D, Bühlmann P. MissForest-non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics*. 2012;28(1):112–8. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btr597>
16. Gkantios A, Kokkoti C, Tsiptis D, Moustakidis S, Gkartzonika E, Avramidis T, et al. Evaluation of blood biomarkers and parameters for the prediction of stroke survivors' functional outcome upon discharge utilizing explainable machine learning. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):532. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030532>
17. Peng D, Liu Y, Chen W, Hu H, Luo Y. Epidermal growth factor alleviates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(4):963–969. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.025>
18. Geiseler S, Morland C. The Janus face of VEGF in stroke. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1362. <https://doi.org/10.3390/ijms19051362>
19. Bogoslovsky T, Chaudhry A, Latour L, Maric D, Luby M, Spatz M, et al. Endothelial progenitor cells correlate with lesion volume and growth in acute stroke. *Neurology*. 2010;75(23):2059–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318200d741>
20. Camps-Renom P, Jiménez-Xarrié E, Soler M, Puig N, Aguilera-Simón A, Marín R, et al. Endothelial progenitor cells count after acute ischemic stroke predicts functional outcome in patients with carotid atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(12):106144. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106144>
21. Decano J, Moran A, Giordano N, Ruiz-Opazo N, Herrera V. Analysis of CD45- [CD34+KDR+] endothelial progenitor cells as juvenile protective factors in a rat model of ischemic-hemorrhagic stroke. *PLOS One*. 2013;8(1):e55222. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055222>
22. Hu Y, Huang S, Shen T, Wang R, Geng M, Wang Y, et al. Prognostic significance of plasma VEGFA and VEGFR2 in acute ischemic stroke — a prospective cohort study. *Mol Neurobiol*. 2024;61(9):6341–6353. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-03973-4>
23. Silbernagel G, Genser B, Drechsler C, Scharnagl H, Grammer T, Stojakovic T, et al. HDL cholesterol, apolipoproteins, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):484–92. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080816>
24. Molgora M, Supino D, Mantovani A, Garlanda C. Tuning inflammation and immunity by the negative regulators IL-1R2 and IL-1R8. *Immunol Rev*. 2018;281(1):233–247. <https://doi.org/10.1111/imr.12609>
25. Zhu H, Hu S, Li Y, Sun Y, Xiong X, Hu X, et al. Interleukins and ischemic stroke. *Front Immunol*. 2022;13:828447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.828447>
26. Bell E, Larson N, Decker P, Pankow J, Tsai M, Hanson N, et al. Hepatocyte growth factor is positively associated with risk

- of stroke: The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Stroke*. 2016;47(11):2689–2694. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014172>
27. Zhu Z, Xu T, Guo D, Huangfu X, Zhong C, Yang J, et al. Serum hepatocyte growth factor is probably associated with 3-month prognosis of acute ischemic stroke. *Stroke*. 2018;49(2):377–383. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019476>
28. Lipphardt M, Song J, Ratliff B, Dihazi H, Müller G, Goligorsky M. Endothelial dysfunction is a superinducer of syndecan-4: fibrogenic role of its ectodomain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(3):H484–H496. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00548.2017>
29. Yoshimoto T, Saito S, Omae K, Hattori Y, Fukuma K, Kitamura K, et al. Study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase-II trial: AdrenoMedullin for ischemic stroke study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30(6):105761. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105761>
30. Wu C, Borné Y, Gao R, López Rodríguez M, Roell W, Wilson J, et al. Elevated circulating follistatin associates with an increased risk of type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2021;12(1):6486. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26536-w>
31. Wong R, Lénárt N, Hill L, Toms L, Coutts G, Martinecz B, et al. Interleukin-1 mediates ischaemic brain injury via distinct actions on endothelial cells and cholinergic neurons. *Brain Behav. Immun*. 2019;76:126–138. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.11.012>
32. Zhou P. Emerging mechanisms and applications of low-dose IL-2 therapy in autoimmunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;67:80–88. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.06.003>
33. Damoiseaux J. The IL-2 — IL-2 receptor pathway in health and disease: The role of the soluble IL-2 receptor. *Clin Immunol*. 2020;218:108515. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108515>
34. Huang X, Ye Q, Zhu Z, Chen W, Chen Y, Li J, et al. Polymorphism of IL6 receptor gene is associated with ischaemic stroke in patients with metabolic syndrome. *Brain Res*. 2020;1728:146594. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146594>
35. Chen A, Fang Z, Chen X, Yang S, Zhou Y, Mao L, et al. Microglia-derived TNF- $\alpha$  mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke. *Cell Death Dis*. 2019;10(7):487. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1716-9>
36. Gao X, Zhang Z, Han G. MiR-29a-3p enhances the viability of rat neuronal cells that injured by oxygen-glucose deprivation/reoxygenation treatment through targeting TNFRSF1A and regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(11):105210. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105210>
37. Hansen R, Laursen C, Nawaz N, Madsen J, Nielsen H, Kruuse C, et al. Leukocyte TNFR1 and TNFR2 expression contributes to the peripheral immune response in cases with ischemic stroke. *Cells*. 2021;10(4):861. <https://doi.org/10.3390/cells10040861>
38. Xue Y, Zeng X, Tu W, Zhao J. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : the next marker of stroke. *Dis Markers*. 2022;2022:2395269. <https://doi.org/10.1155/2022/2395269>
39. Chu M, Wen L, Jiang D, Liu L, Nan H, Yue A, et al. Peripheral inflammation in behavioural variant frontotemporal dementia: associations with central degeneration and clinical measures. *J Neuroinflammation*. 2023;20(1):65. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02746-5>
40. Fan Q, Zhou J, Wang Y, Xi T, Ma H, Wang Z, Xiao W, Liu Q. Chip-based serum proteomics approach to reveal the potential protein markers in the sub-acute stroke patients receiving the treatment of Ginkgo Diterpene Lactone Meglumine Injection. *J Ethnopharmacol*. 2020;260:112964. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112964>
41. Alrafiah A, Alofi E, Almohaya Y, Hamami A, Qadah T, Almaghrabi S, et al. Angiogenesis biomarkers in ischemic stroke patients. *J Inflamm Res*. 2021 Sep 22;14:4893–4900. <https://doi.org/10.2147/JIR.S331868>
42. Melincovici C, Boşca A, Şuşman S, Mărginean M, Mişu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) — key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455–467.
43. Esposito E, Ahn B, Shi J, Nakamura Y, Park J, Mandeville E, et al. Brain-to-cervical lymph node signaling after stroke. *Nat Commun*. 2019;10(1):5306. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13324-w>
44. Yanev P, Poinssat K, Hominick D, Khurana N, Zuurbier K, Berndt M, et al. Impaired meningeal lymphatic vessel development worsens stroke outcome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(2):263–275. <https://doi.org/10.1177/0271678X18822921>
45. Tang H, Zhang Z, Li Z, Lin J, Fang D. Association of leptin receptor gene polymorphisms with genetic susceptibility to ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):2128–33. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.036>
46. Abd El-Aziz T, Mohamed R, Mohamed R, Pasha H. Leptin, leptin gene and leptin receptor gene polymorphism in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*. 2012;27(3):271–9. <https://doi.org/10.1007/s00380-011-0152-2>
47. Bruno A, Conus S, Schmid I, Simon H. Apoptotic pathways are inhibited by leptin receptor activation in neutrophils. *J Immunol*. 2005;174(12):8090–6. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8090>
48. Tan Z, Qin S, Yuan Y, Hu X, Huang X, Liu H, et al. NOTCH1 signaling regulates the latent neurogenic program in adult reactive astrocytes after spinal cord injury. *Theranostics*. 2022;12(10):4548–4563. <https://doi.org/10.7150/thno.71378>
49. Tanigaki K, Nogaki F, Takahashi J, Tashiro K, Kurooka H, Honjo T. Notch1 and Notch3 instructively restrict bFGF-responsive multipotent neural progenitor cells to an astroglial fate. *Neuron*. 2001;29(1):45–55. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00179-9](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00179-9)
50. Yoon H, Triplet E, Simon W, Choi C, Kleppe L, De Vita E, et al. Blocking Kallikrein 6 promotes developmental myelination. *Glia*. 2022;70(3):430–450. <https://doi.org/10.1002/glia.24100>
51. Patra K, Soosaipillai A, Sando S, Lauridsen C, Berge G, Møller I, et al. Assessment of kallikrein 6 as a cross-sectional and longitudinal biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0336-4>
52. Chen G, Lin T, Wu M, Cai G, Wu C, Ding Q, et al. Causal association of cytokines and growth factors with stroke and its subtypes: a mendelian randomization study. *Mol Neurobiol*. 2024;61(6):3212–3222. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03752-7>
53. Chen D, Li J, Huang Y, Wei P, Miao W, Yang Y, et al. Interleukin 13 promotes long-term recovery after ischemic stroke by inhibiting the activation of STAT3. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):112. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02471-5>
54. Kolosowska N, Keuters M, Wojciechowski S, Keks-Goldsteine V, Laine M, Malm T, et al. Peripheral administration of IL-13 induces anti-inflammatory microglial/macrophage responses and provides neuroprotection in ischemic stroke. *Neurotherapeutics*. 2019;16(4):1304–1319. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00761-0>
55. Li X, Lin S, Chen X, Huang W, Li Q, Zhang H, et al. The prognostic value of serum cytokines in patients with acute ischemic stroke. *Aging Dis*. 2019;10(3):544–556. <https://doi.org/10.14336/AD.2018.0820>
56. Wolska A, Dunbar R, Freeman L, Ueda M, Amar M, Sviridov D, et al. Apolipoprotein C-II: new findings related to genetics, biochemistry, and role in triglyceride metabolism.

*Atherosclerosis*. 2017;267:49–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.10.025>

57. Gao M, Yang C, Wang X, Guo M, Yang L, Gao S, et al. ApoC2 deficiency elicits severe hypertriglyceridemia and spontaneous atherosclerosis: a rodent model rescued from neonatal death. *Metab. Clin. Exp.* 2020;109:154296. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154296>

58. Rayasam A, Kijak J, Kissel L, Choi Y, Kim T, Hsu M, et al. CXCL13 expressed on inflamed cerebral blood vessels recruit IL-21 producing TFH cells to damage neurons following stroke. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):125. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02490-2>

59. Clarkson B, Ling C, Shi Y, Harris M, Rayasam A, Sun D, et al. T cell-derived interleukin (IL)-21 promotes brain injury following stroke in mice. *J Exp Med*. 2014;211(4):595–604. <https://doi.org/10.1084/jem.20131377>

60. Aujla P, Hu M, Hartley B, Kranrod J, Viveiros A, Kilic T, et al. Loss of ADAM15 exacerbates transition to decompensated myocardial hypertrophy and dilation through activation of the calcineurin pathway. *Hypertension*. 2023;80(1):97–110. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19411>

61. Chute M, Aujla P, Li Y, Jana S, Zhabyeyev P, Rasmuson J, et al. ADAM15 is required for optimal collagen cross-linking and scar formation following myocardial infarction. *Matrix Biol*. 2022;105:127–143. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2021.12.002>

62. Hsia H, Tüshaus J, Brummer T, Zheng Y, Scilabra S, Lichtenthaler S. Functions of ‘A disintegrin and metalloproteases (ADAMs)’ in the mammalian nervous system. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(16):3055–3081. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03173-7>

#### Вклад авторов

О. В. Петухова — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи; С. Н. Янишевский — разработка общей концепции и дизайна исследования, обоснование и написание рукописи, составление проекта и первичного варианта рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; С. Г. Щербак — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи; А. М. Сарана — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи; А. Ю. Асиновская — разработка общей концепции и дизайна исследования; С. В. Макаренко — разработка общей концепции и дизайна исследования, сбор, анализ и интерпретация данных; О. С. Попов — сбор, анализ и интерпретация данных; Н. Н. Сушенцева — сбор, анализ и интерпретация данных; С. В. Апалько — разработка общей концепции и дизайна исследования, составление проекта и первичного варианта рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи.

#### Author contributions

O. V. Petukhova — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation, writing — original draft, revision and editing; S. N. Yanishevsky — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing, final decision of submission; S. G. Scherbak — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision and editing; A. M. Sarana — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision; A. Yu. Asinovskaya — concept, design and methodology; S. V. Makarenko — concept, design and methodology, data collection, analysis and interpretation; O. S. Popov — data collection, analysis

and interpretation; N. N. Sushentseva — data collection, analysis and interpretation; S. V. Apalko — concept, design and methodology, writing — original draft preparation, revision.

#### Информация об авторах

Петухова Ольга Владимировна — врач-невролог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», ORCID: 0000-0002-5918-7450, e-mail: olya.petuchova84@mail.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, профессор кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy\_sn@almazovcentre.ru;

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», заведующий кафедрой последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-5047-2792, e-mail: sgsherbak@mail.ru;

Сарана Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры последипломного медицинского образования, директор Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-3198-8990, e-mail: asarana@mail.ru;

Асиновская Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт, заместитель главного врача по науке СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», старший научный сотрудник, доцент кафедры последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0001-5642-621X, e-mail: anna\_anisenkova@list.ru;

Макаренко Станислав Вячеславович — начальник городского организационно-методического отдела по медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», ассистент кафедры последипломного медицинского образования Медицинского института ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0002-1595-6668, e-mail: st.makarenko@gmail.com;

Попов Олег Сергеевич — специалист СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», младший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0003-1778-0165, e-mail: ospopov@outlook.com;

Сушенцева Наталья Николаевна — начальник НИЛ трансляционной биомедицины СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», e-mail: navicula@yandex.ru;

Апалько Светлана Вячеславовна — кандидат биологических наук, начальник научно-исследовательского отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного района», старший научный сотрудник медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, ORCID: 0000-0002-3853-4185, e-mail: svetlana.apalko@gmail.com.

#### Author information

Olga V. Petukhova, MD, Neurologist, City Hospital No.40 of Kurortniy District; ORCID: 0000-0002-5918-7450, e-mail: olya.petuchova84@mail.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, Professor of the Department of Neurology, Almazov National Research Medical Center; ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: yanishevskiy\_sn@almazovcentre.ru;

Sergey G. Scherbak, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician, City Hospital No.40 of Kurortniy District, Head of Postgraduate Medical Education Chair, Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5047-2792, e-mail: sgsherbak@mail.ru;

Andrey M. Sarana, MD, PhD, Associated Professor, Postgraduate Medical Education Chair, Director, Medical Institute, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-3198-8990, e-mail: asarana@mail.ru;

Anna Yu. Asinovskaya, MD, PhD, Physician, Deputy Chief Physician for Science, City Hospital No.40 of Kurortniy District, Sestroretsk; Senior Researcher, Associated Professor, Postgraduate Medical Education Department, Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0001-5642-621X, e-mail: anna\_anisenkova@list.ru;

Stanislav V. Makarenko, Head, City Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation, City Hospital No.40 of Kurortniy District, Assistant, Department of Postgraduate Medical Education, Medical Institute, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-1595-6668, e-mail: st.makarenko@gmail.com;

Oleg S. Popov, Specialist, City Hospital No.40 of Kurortniy District; Junior Researcher of Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0003-1778-0165, e-mail: ospopov@outlook.com;

Natalya N. Sushentseva, Head, Translational Biomedicine Laboratory, City Hospital No.40 of Kurortniy District; ORCID: 0000-0002-5100-5229, e-mail: navicula@yandex.ru;

Svetlana V. Apalko, PhD in Biology Sciences, Head, Research Department, City Hospital No.40 of Kurortniy District; Senior Researcher, Medical Faculty, St. Petersburg State University; ORCID: 0000-0002-3853-4185, e-mail: svetlana.apalko@gmail.com.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 576.08:616.24:  
616.12-008.331:616-092.9



## Секвенирование РНК легочной ткани на фоне легочной артериальной гипертензии выявило нарушения в бронхиальном эпителии в экспериментальной модели на крысах

Н. С. Вахрушев<sup>1</sup>, А. А. Карпов<sup>1</sup>, Л. А. Шиленко<sup>1</sup>,  
Н. П. Исакова<sup>1, 2</sup>, В. В. Карпенко<sup>1</sup>, А. С. Душкова<sup>1</sup>,  
Е. В. Семенова<sup>1</sup>, Д. Д. Ваулина<sup>1</sup>, М. М. Галагудза<sup>1</sup>,  
А. А. Костарева<sup>1</sup>, О. В. Калинина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Ваулина Дария Дмитриевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: uplavice@gmail.com

Статья поступила в редакцию  
21.01.25 и принята к печати 18.03.25.

### Резюме

**Актуальность.** Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — опасное для жизни заболевание, характеризующееся выраженным ремоделированием сосудистой стенки, нарушением ангиогенеза и асептическим воспалением ветвей легочной артерии. Все эти изменения приводят к правожелудочковой сердечной недостаточности, являющейся причиной смерти у пациентов с ЛАГ. Считается, что основной причиной нарушения дыхательных функций, возникающих при легочной гипертензии, являются сосудистые повреждения и недостаточность правого желудочка (ПЖ), тогда как изменения, происходящие в дыхательных путях, остаются вне поля зрения. **Цель работы** — исследовать изменения экспрессии генов в тканях легкого крыс с ЛАГ, вызванной введением монокроталина. **Материалы и методы.** В эксперименте было использовано 12 крыс-самцов стока Wistar. Для моделирования ЛАГ животным подкожно вводился раствор монокроталина (Sigma-Aldrich, США) в дозировке 60 мг/кг. Через 6 недель после введения монокроталина выполнялись исследования: катетеризация правого желудочка (ПЖ), гистологическое исследование бронхов и легочных артерий, генетический анализ. **Результаты.** Было обнаружено 298 дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ), включая 107 с повышенной и 191 с пониженной экспрессией генов. Установлено, что наиболее выраженная дисрегуляция биологических процессов в кластере с повышенной экспрессией ДЭГ была ассоциирована с фагоцитозом, регуляцией иммунного ответа и клеточным ответом на липопротеины. В кластере с пониженной экспрессией ДЭГ были преимущественно представлены процессы, связанные с ресничками, их движением и сборкой, что указывает на связь с реснитчатым эпителием бронхов. Для подтверждения этого было выполнено гистологическое исследование бронхов. Полученные результаты демонстрируют значительные изменения морфологии бронхов диаметром от 100 до 1000 мкм: отмечалось значимое увеличение индекса толщины бронхиальной стенки (ЛАГ — 46,0 [38,8; 54,1] %, здоровые животные (Натив.) — 29,7 [24,8; 36,0] %,  $p < 0,001$ ), высоты бронхиального эпителия (ЛАГ — 12,5 [11,0; 14,6] мкм, Натив. — 8,0 [7,2; 9,6] мкм,  $p < 0,001$ ), а также количества эпителиоци-

тов на 50 мкм анализируемой стенки бронха (ЛАГ — 11,5 [10,7; 13,2], Натив. — 8,2 [7,7; 9,0],  $p < 0,001$ ). **Заключение.** Таким образом, транскрипционное профилирование указало на процессы ремоделирования не только сосудов легких, но и нижних дыхательных путей, что было подтверждено гистологическим исследованием.

**Ключевые слова:** легочная артериальная гипертензия, ремоделирование бронхов, крысы, РНК секвенирование

*Для цитирования:* Вахрушев Н. С., Карпов А. А., Шиленко Л. А., Исакова В. В., Карпенко Н. П., Душкова А. С., Семенова Е. В., Ваулина Д. Д., Галагудза М. М., Костарева А. А., Калинина О. В. Секвенирование РНК легочной ткани на фоне легочной артериальной гипертензии выявило нарушения в бронхиальном эпителии в экспериментальной модели на крысах. Артериальная гипертензия. 2025;31(1):34–46. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2479>. EDN: WARFVO

## Lung tissue RNA sequencing shows dysregulation of the bronchial epithelium in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension

N. S. Vachrushev<sup>1</sup>, A. A. Karpov<sup>1</sup>, L. A. Shilenko<sup>1</sup>,  
N. P. Isakova<sup>1,2</sup>, V. V. Karpenko<sup>1</sup>, A. S. Dushkova<sup>1</sup>,  
E. V. Semenova<sup>1</sup>, D. D. Vaulina<sup>1</sup>, M. M. Galagudza<sup>1</sup>,  
A. A. Kostareva<sup>1</sup>, O. V. Kalinina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Herzen State Pedagogical University of Russia,  
St Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Vaulina Dariya Dmitrievna,  
Almazov National Medical Center,  
2 Akkuratov str., St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: [uplvice@gmail.com](mailto:uplvice@gmail.com)

Received 21 January 2025;  
accepted 18 March 2025.

### Abstract

**Background.** Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a life-threatening disease characterized by severe vascular wall remodeling, impaired angiogenesis, and aseptic inflammation of the pulmonary artery branches. All these changes lead to right ventricular heart failure, which is the cause of death in patients with PAH. Vascular damage and right ventricular failure are considered the main cause of respiratory dysfunction in pulmonary hypertension. However, changes in the respiratory tract remain largely unnoticed. **The aim** of this study was to investigate changes in gene expression in the lung tissue of rats with PAH induced by monocrotaline administration. **Materials and methods.** Wistar male rats ( $n = 12$ ) were used in the experiment. To simulate PAH, animals were subcutaneously injected with a monocrotaline solution (Sigma-Aldrich, USA) at a dosage of 60 mg/kg. Six weeks after administration of monocrotaline, studies were performed: right ventricular catheterization (RV), histological examination of bronchi and pulmonary arteries, genetic analysis. **Results.** Totally 298 differentially expressed genes (DEGs) were detected, including 107 with increased and 191 with decreased gene expression. The most pronounced dysregulation of biological processes in the cluster with increased DEG expression was associated with phagocytosis, regulation of the immune response, and cellular response to lipoproteins. In the decreased DEG expression cluster, processes associated with cilia, their movement, and assembly were predominantly represented, indicating a connection with the ciliated epithelium of the bronchi. To confirm this, a histological study of the bronchi was performed. The obtained results demonstrate significant changes in the morphology of bronchi with a diameter from 100 to 1000  $\mu\text{m}$ : a significant increase in the bronchial wall thickness index (PAH — 46,0 [38,8; 54,1] %, healthy animals (Intact) — 29,7 [24,8; 36,0] %,  $p < 0,001$ ), the height of bronchial epithelium (PAH —

12,5 [11,0; 14,6]  $\mu\text{m}$ , Intact — 8,0 [7,2; 9,6]  $\mu\text{m}$ ,  $p < 0,001$ ), as well as the number of epithelial cells per 50  $\mu\text{m}$  of the analyzed bronchial wall (PAH — 11,5 [10,7; 13,2], Intact — 8,2 [7,7; 9,0],  $p < 0,001$ ). **Conclusions.** Thus, transcriptional profiling indicated remodeling processes not only of the pulmonary vessels, but also of the lower respiratory tract, which was confirmed by histological examination.

**Keywords:** pulmonary arterial hypertension, bronchial remodeling, rats, RNA sequencing

*For citation: Vachrushev NS, Karpov AA, Shilenko LA, Isakov NP, Karpenko VV, Dushkova AS, Semenova EV, Vaulina DD, Galagudza MM, Kostareva AA, Kalinina OV. Lung tissue RNA sequencing shows dysregulation of the bronchial epithelium in a rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):34–46. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2479>. EDN: WARFVO*

## Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — синдром, характеризующийся повышением среднего давления в легочной артерии более 20 мм рт. ст. в покое [1]. Целый ряд заболеваний может приводить к развитию ЛГ, в том числе патологии легких, левых камер сердца, а также при первичном поражении легочной артерии — легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). ЛАГ — опасное для жизни заболевание, характеризующееся выраженным ремоделированием сосудистой стенки, нарушением ангиогенеза и асептическим воспалением ветвей легочной артерии. Все эти изменения в конечном итоге приводят к правожелудочковой сердечной недостаточности, которая является основной причиной смерти у пациентов с ЛАГ. Согласно статистическим данным, распространенность ЛАГ составляет приблизительно 1 % в мировой популяции, но с каждым годом этот процент увеличивается [2]. Уровень выживаемости пациентов с ЛАГ на фоне проводимой ЛАГ-специфической терапии остается довольно низким (61,2–65,4%) в течение 5 лет [3]. Также у пациентов с ЛАГ нередко наблюдается снижение объема форсированного выдоха за первую секунду и жизненной емкости легких [4, 5]. Увеличенные легочные артерии могут механически сдавливать дыхательные пути, в то же время предполагается, что различные факторы воспаления и ремоделирования, выделяемые клетками поврежденных сосудов, активируют сигнальные пути в бронхах [6]. Однако механизм, лежащий в основе снижения функции легких на фоне ЛГ, достоверно не установлен.

Транскрипционное профилирование — один из современных и наиболее эффективных методов поиска новых мишеней для терапевтического воздействия. Этот подход благодаря оценке уровня РНК в заданной ткани позволяет выявлять молекулярные каскады и сигнальные пути, лежащие в основе патогенеза заболевания. Ранее при исследовании ЛАГ с помощью транскрипционного профилирования уже был выявлен ряд перспективных терапевтических мишеней, таких как ADGRG6 (рецептор адгезии G-белка G6) [7], Kng1 (кининоген 1) и

Egg (гамма-цепь фибриногена) [8]. Оценка динамики экспрессии генов во времени в монокроталин-индуцированной модели ЛАГ указывает на участие сигнальных путей клеточного цикла [9] и взаимодействия цитокин–цитокиновый рецептор [10] в формировании и прогрессировании ЛАГ у крыс.

В данной работе было исследовано изменение экспрессии генов в тканях легких крыс с ЛАГ, вызванной введением монокроталина. Транскрипционное профилирование указало на процессы ремоделирования не только сосудов легких, но и нижних дыхательных путей, что было подтверждено гистологическим исследованием.

## Материалы и методы

### Животные

В эксперименте было использовано 12 крыс-самцов стока Wistar массой  $220 \pm 20$  г. Животные содержались в стандартизированных условиях, имели свободный доступ к полнорационному гранулированному корму и воде.

### Дизайн экспериментального моделирования ЛАГ

Животные были случайно разделены на две группы: ЛАГ ( $n = 6$ ) и здоровые животные (Натив.;  $n = 6$ ). Для моделирования ЛАГ животным подкожно вводился раствор монокроталина (Sigma-Aldrich, США) в дозировке 60 мг/кг. Группе здоровых животных подкожно вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Через 6 недель после введения монокроталина выполнялись исследования: катетеризация правого желудочка (ПЖ), гистологическое исследование бронхов и легочных артерий, генетический анализ.

### Инвазивное измерение гемодинамики

Для наркотизации крыс использовался изофлуран, ингалируемый с помощью установки SomnoSuite Low-Flow Anesthesia System (Kent Scientific, Torrington, CT, США). Животные располагались на термостатируемом столике TCAT-2LV Animal Temperature Controller (Physitemp Instruments Inc., США). Искусственная вентиляция легких проводилась с помощью аппарата SAR-830/AP (CWE

Inc., США). Для регистрации сердечного выброса на восходящий отдел аорты устанавливался датчик объемного потока установки TS420 Perivascular Flow Module (Transonic, США). Для измерения систолического давления в правом желудочке (СДПЖ) проводилась пункция верхушки сердца. Регистрация давления осуществлялась с помощью монитора Mindray ePM 10 (Mindray, Китай).

#### *Генетический анализ*

##### Выделение РНК

Левое легкое животного промывалось 0,9-процентным раствором хлорида натрия, затем забиралось посмертно. Вся ткань левого легкого предварительно измельчалась, затем образцы разделялись на 3 пробы и подвергались мгновенной заморозке в жидком азоте для транспортировки. Дальнейшее хранение происходило при  $-80$  градусах по Цельсию до момента использования. К замороженным образцам ткани легкого добавляли Extract RNA reagent (Evrogen, Россия) и в дальнейшем подвергали гомогенизации при помощи аппарата TissueLyzer (QIAGEN, Германия) в течение 5 минут при частоте 50 Гц. Далее выделение РНК проводили согласно инструкции производителя. Происходило разделение фаз хлороформом для отделения РНК от ДНК и белков. РНК осаждали изопропиловым спиртом и очищали 70-процентным этиловым спиртом. Качество и количество полученного РНК-материала оценивали с помощью аппарата NanoDrop 3300 Spectrophotometer (Thermo Fisher Scientific, США) и на основании электрофореза в агарозном геле.

##### Подготовка библиотек и РНК-секвенирование

Один микрограмм (1 мкг) тотальной РНК, определенный при помощи флуориметра Qubit 2.0 (Invitrogen, США) (Assay Kit Q32852), был использован для синтеза библиотек при помощи Illumina TruSeq Stranded mRNA Sample Preparation kit (Illumina, США). Библиотеки были созданы в соответствии с инструкциями производителя. Количественная оценка библиотек проводилась с использованием набора Qubit dsDNA HS Assay Kit (Invitrogen, США). Качество библиотек оценивали набором Agilent High Sensitivity DNA kit (Agilent Technologies, США) при помощи системы Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, США). Библиотеки мультиплексировали, группировали и секвенировали на приборе NextSeq 2000 (Illumina, США) (100 циклов), как описано производителем, используя режим одностороннего считывания  $1 \times 50$  п.н. со считыванием штрих-кода с индексом из восьми оснований.

##### Биоинформатический анализ

Bcl файлы, полученные после РНК-секвенирования, были конвертированы в fastq формат

при помощи bcl2fastq конвертирующей программы v1.8.4 (Illumina, США). Для обработки данных секвенирования был использован алгоритм nf-core/rnaseq. Кратко, paired-end риды обрезали с помощью Trim Galore v0.6.7, последовательности рибосомных РНК удаляли при помощи SortMeRNA v4.3.4, риды выравнивали на геном крысы с помощью STAR v2.7.10a, дедупликацию выполняли через Picard v2.25.0 MarkDuplicates, а количество транскриптов определяли с использованием RSEM v1.3.3.

После того как было подсчитано количество ридов, соответствующих генам, использовали пакет DESeq2, реализованный на языке программирования R, для определения дифференциально экспрессирующихся генов (ДЭГ) между всеми группами. Значения p-value при определении ДЭГ были скорректированы с использованием поправки Бенджамини–Ходжберга и отфильтрованы с контролем частоты ложных открытий (FDR) = 0,1. Только гены с  $\log_2$ -кратным (LFC) изменением более 1 считались дифференциально экспрессированными. Чтобы найти статистически значимо вовлеченные сигнальные пути, был проведен анализ fast gene set enrichment analysis (fGSEA) с использованием пакета fgsea R. Для описания функций изменяющихся процессов в экспериментальных группах было использовано сопоставление с двумя базами данных: 1) KEGG [11]; 2) Gene Ontology [12].

##### *Гистологическое исследование*

Для гистологической оценки использовалась нижняя доля правого легкого, которую предварительно фиксировали в 10-процентном растворе забуференного формалина. Доля равномерно разделялась на 4 поперечных уровня анализа. Парафиновые срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином. Исследование препаратов проводилось с помощью микроскопа Eclipse Ni-U (Nikon, Токио, Япония) при увеличении от  $\times 5$  до  $\times 40$ . Результаты микроскопии оценивали с помощью программного обеспечения Nis Elements Br4 (Nikon, Токио, Япония). Для анализа использовались 3-й и 4-й поперечные уровни (нижняя половина легкого). Для подтверждения формирования легочной гипертензии производился анализ всех выявленных ветвей легочной артерии с внешним диаметром более 100 мкм. Определялся индекс гипертрофии сосудистой стенки, рассчитанный как отношение площади стенки к общей площади сосуда в процентах [13–15]. На микропрепаратах оценивались все обнаруженные бронхи диаметром от 100 до 1000 мкм и имеющие поперечное сечение. Для каждого из бронхов определялся средний диаметр (мкм), рассчитанный

как среднее арифметическое самого большого диаметра бронха и перпендикулярного к нему диаметра, и индекс толщины бронхиальной стенки, представляющий собой отношение площади бронхиальной стенки к общей площади бронха в процентах. Для анализа состояния бронхиального эпителия использовали показатели плотности расположения эпителиальных клеток и высоты эпителия. Для этого на поперечных срезах бронхов выбирали участки длиной 50 мкм в количестве от 2 до 4 (в зависимости от размера бронха). В каждом из этих участков определяли количество эпителиальных клеток. После этого вычисляли среднее количество клеток на отрезок у исследуемого бронха. Для определения высоты эпителиальных клеток в каждом из указанных 50 мкм отрезков в произвольно выбранных местах проводили по 3 измерения высоты эпителиоцитов (от базальной до апикальной поверхности клетки). После этого определяли среднюю высоту эпителиоцитов конкретного бронха.

#### *Статистический анализ*

Анализ данных выполняли с помощью программного обеспечения R 4.2.2. Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q1; Q3]). Учитывая ненормальное распределение в гистологических данных бронхов, различия по этим наборам данных проанализированы с использованием непараметрических тестов. Критерий Краскела–Уоллиса использован для определения общих различий между группами. Парные сравнения между группами выполнены с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . При анализе транскриптома статистически значимое отличие от контроля считалось при скорректированном значении  $p < 0,05$ .

### **Результаты**

#### *Выживаемость животных*

В группе ЛАГ смертность составила 2 животных. Гибель наблюдалась на 5-й неделе эксперимента и была связана с формированием правожелудочковой сердечной недостаточности.

#### *Инвазивное измерение гемодинамики*

По результатам катетеризации ПЖ отмечалось повышение уровня СДПЖ в группе ЛАГ по сравнению со здоровыми животными (60,1 [41,5; 65,9] и 27,2 [24,4; 33,2] мм рт. ст. соответственно,  $p = 0,01$ ). По данным отношения СДПЖ к сердечному выбросу, которое отражает легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), было выявлено, что в группе ЛАГ этот показатель был выше, чем у здоровых животных (1,65 [1,1; 2,1] и 0,85 [0,8; 1,1] мм рт. ст./мл/мин соответственно,  $p = 0,04$ ).

#### *Дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ)*

Гены, которые имеют  $LFC > 1$  и скорректированное  $p$ -значение  $> 0,05$ , определены как дифференциально экспрессирующиеся по сравнению с группой здоровых животных. Всего обнаружено 298 ДЭГ, включая 107 с повышенной экспрессией и 191 с пониженной экспрессией. Тепловая карта отображает кластеризованный паттерн экспрессии генов между ЛАГ и здоровыми животными (рис. 1А). График Volcano отражает статистически значимые различия дифференциальной экспрессии между исследуемыми группами (рис. 1Б). Топ 5 генов с повышенной и пониженной экспрессией отображены в таблице.

#### *KEGG-анализ*

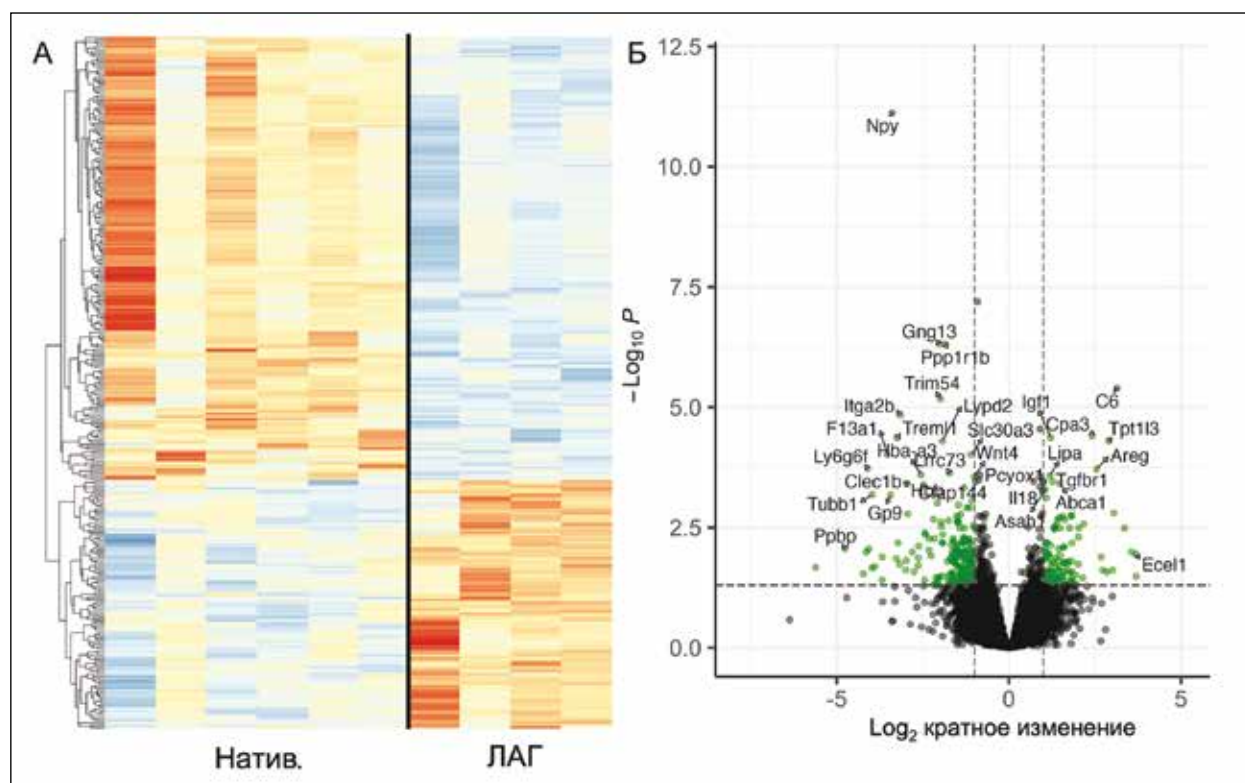
По данным KEGG-анализа, для ДЭГ с пониженной экспрессией в группе ЛАГ относительно группы здоровых животных определено 22 KEGG процесса, с повышенной — 17 (рис. 2). Примечательно, что изменение взаимодействия внеклеточного матрикса (ВКМ) с рецепторами обнаружено в обоих кластерах. Для определения паттерна экспрессии генов, вовлеченных в данный сигнальный путь, визуализировались ДЭГ. Обнаружено увеличение экспрессии лигандов ВКМ и одновременное снижение экспрессии части рецепторов, которые с ними взаимодействуют (рис. 3).

#### *Анализ Gene Ontology*

Анализ Gene Ontology использовался для определения биологических процессов, установленных на основании ДЭГ, сгруппированных по изменению экспрессии. Всего определено 466 биологических процессов по ДЭГ с повышенной экспрессией и 118 с пониженной, которые статистически значимо различаются между изучаемыми группами. Установлено, что наиболее выраженная дисрегуляция биологических процессов в кластере с повышенной экспрессией ДЭГ ассоциирована с фагоцитозом, регуляцией иммунного ответа и клеточным ответом на липопротеины (рис. 4А). В кластере с пониженной экспрессией ДЭГ из ТОП-20 преимущественно представлены процессы, связанные с ресничками, их движением и сборкой (рис. 4Б).

#### *Гистологическое исследование*

Средний диаметр проанализированных бронхов в группе здоровых животных составил 287 [228; 459] мкм, в группе моделирования ЛАГ — 251 [154; 458] мкм. Значимых различий между группами по этому показателю выявлено не было. При этом у животных из группы ЛАГ отмечалось значимое увеличение индекса толщины бронхиальной стенки (ЛАГ — 46,0 [38,8; 54,1] %, Натив. — 29,7 [24,8; 36,0] %,  $p < 0,001$ ), высоты бронхиального эпителия (ЛАГ — 12,5 [11,0; 14,6] мкм, Натив. — 8,0 [7,2; 9,6]



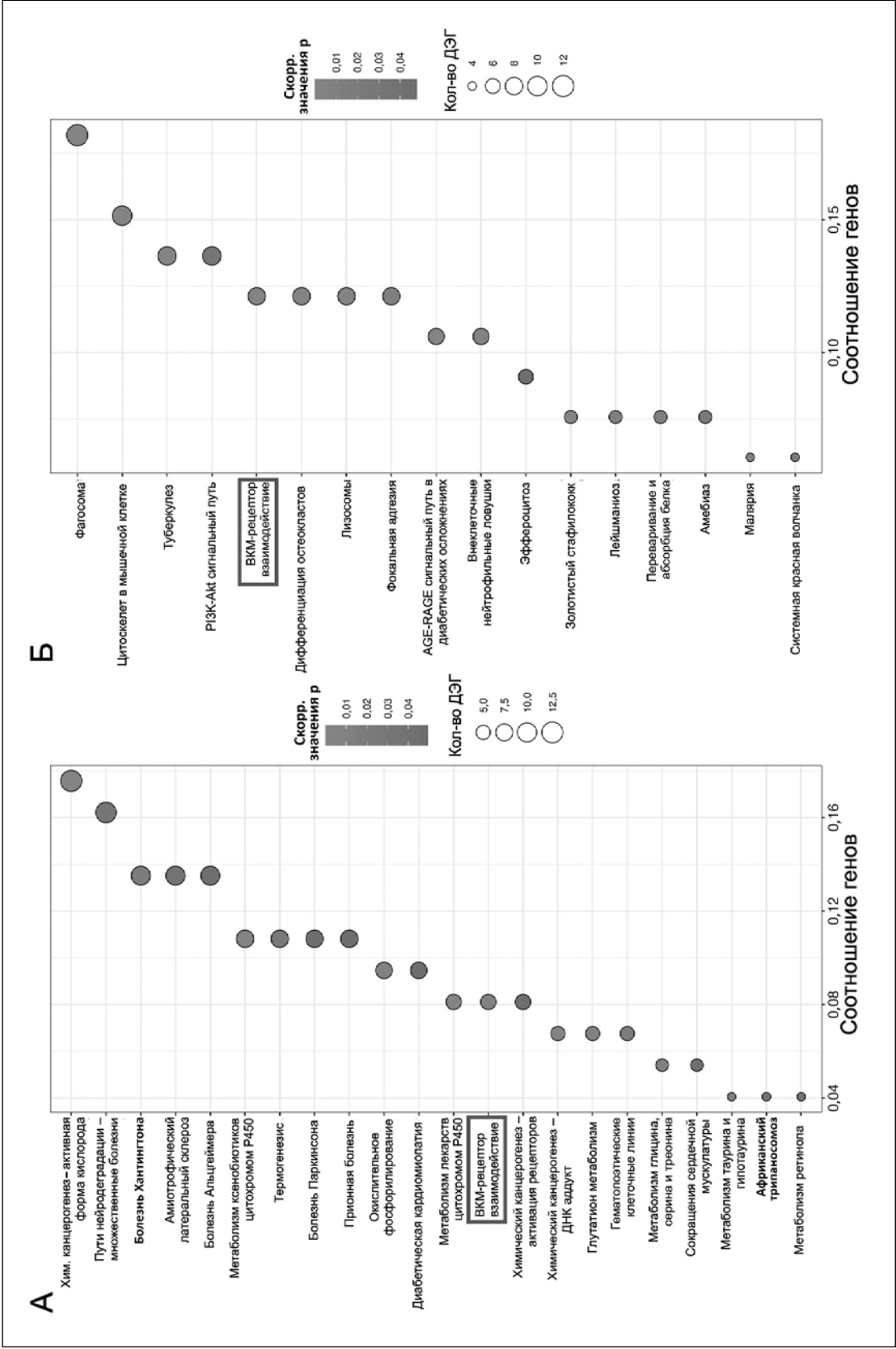
**Рисунок 1. Идентификация дифференциально экспрессирующихся генов в модели легочной артериальной гипертензии**

**Примечание:** А — тепловая карта 298 ДЭГ; Б — Volcano график; ДЭГ показаны зеленым цветом, каждая точка на графике отражает идентифицированный ген; ДЭГ — дифференциально экспрессирующиеся гены; Натив. — здоровые животные; ЛАГ — животные с моделируемой патологией — легочной артериальной гипертензией.

**ТОП-5 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО ЭКСПРЕССИРУЮЩИХСЯ ГЕНОВ С ПОВЫШЕННОЙ И ПОНИЖЕННОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ, ОТСОРТИРОВАННЫЕ ПО LFC**

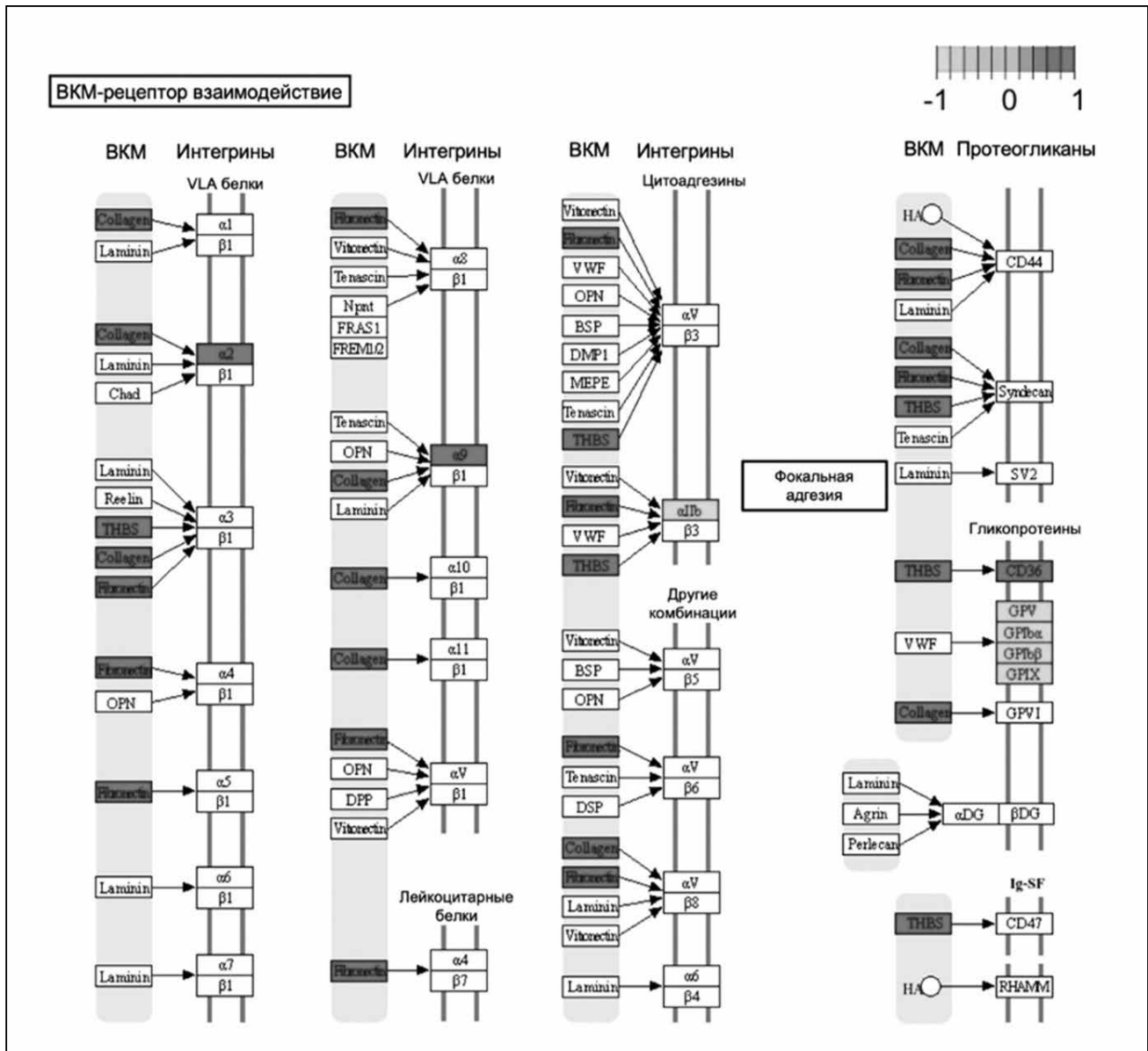
| Гены                         | ЛАГ   |                              |
|------------------------------|-------|------------------------------|
|                              | LFC   | Скорректированное р-значение |
| <b>Повышенная экспрессия</b> |       |                              |
| Mcpt111                      | 3,69  | 0,032                        |
| Ecel1                        | 3,69  | 0,011                        |
| Mrgprb3                      | 3,55  | 0,010                        |
| Ly49si111                    | 3,35  | 0,003                        |
| C6                           | 3,14  | < 0,001                      |
| <b>Пониженная экспрессия</b> |       |                              |
| LOC120095489                 | -5,61 | 0,021                        |
| Ppbp                         | -4,75 | 0,008                        |
| Gp1bb                        | -4,23 | 0,028                        |
| LOC120099037                 | -4,14 | 0,010                        |
| Ly6g6f                       | -4,10 | < 0,001                      |

**Примечание:** LFC — логарифм кратного изменения; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; Mcpt111 — mast cell protease 1-like 1; ECEL1 — endothelin converting enzyme like 1; Mrgprb3 — MAS-related GPR; member B3; Ly49si111 — immunoreceptor Ly49sil like 1; C6 — Complement component 6; LOC120095489 — small nucleolar RNA U3; PPBP — Pro-Platelet Basic Protein; Gp1bb — Glycoprotein Ib Platelet Subunit Beta; LY6G6F — Lymphocyte Antigen 6 Family Member G6F.



**Рисунок 2. Сигнальные пути по данным KEGG-анализа, различающиеся между группами**

**Примечание:** А — идентифицированные по ДЭГ с пониженной экспрессией; Б — идентифицированные по ДЭГ с повышенной экспрессией; ВКМ-рецептор взаимодействия — рецептор внеклеточного матрикса; AGE-RAGE сигнальный путь — конечный продукт усиленного гликозилирования (AGE); RAGE — рецептор к AGE; ДЭГ — дифференциально экспрессирующиеся гены.



**Рисунок 3. Карта путей по данным базы KEGG, отражающая взаимодействия внеклеточного матрикса с рецепторами**

**Примечание:** дифференциально экспрессирующиеся гены с относительно повышенной и пониженной экспрессией показаны темно-серым и светло-серым цветом соответственно, тогда как белый цвет представляет фоновые гены.

мкм,  $p < 0,001$ ), а также количества эпителиоцитов на 50 мкм анализируемой стенки бронха (ЛАГ — 11,5 [10,7; 13,2], Натив. — 8,2 [7,7; 9,0],  $p < 0,001$ ) (рис. 5).

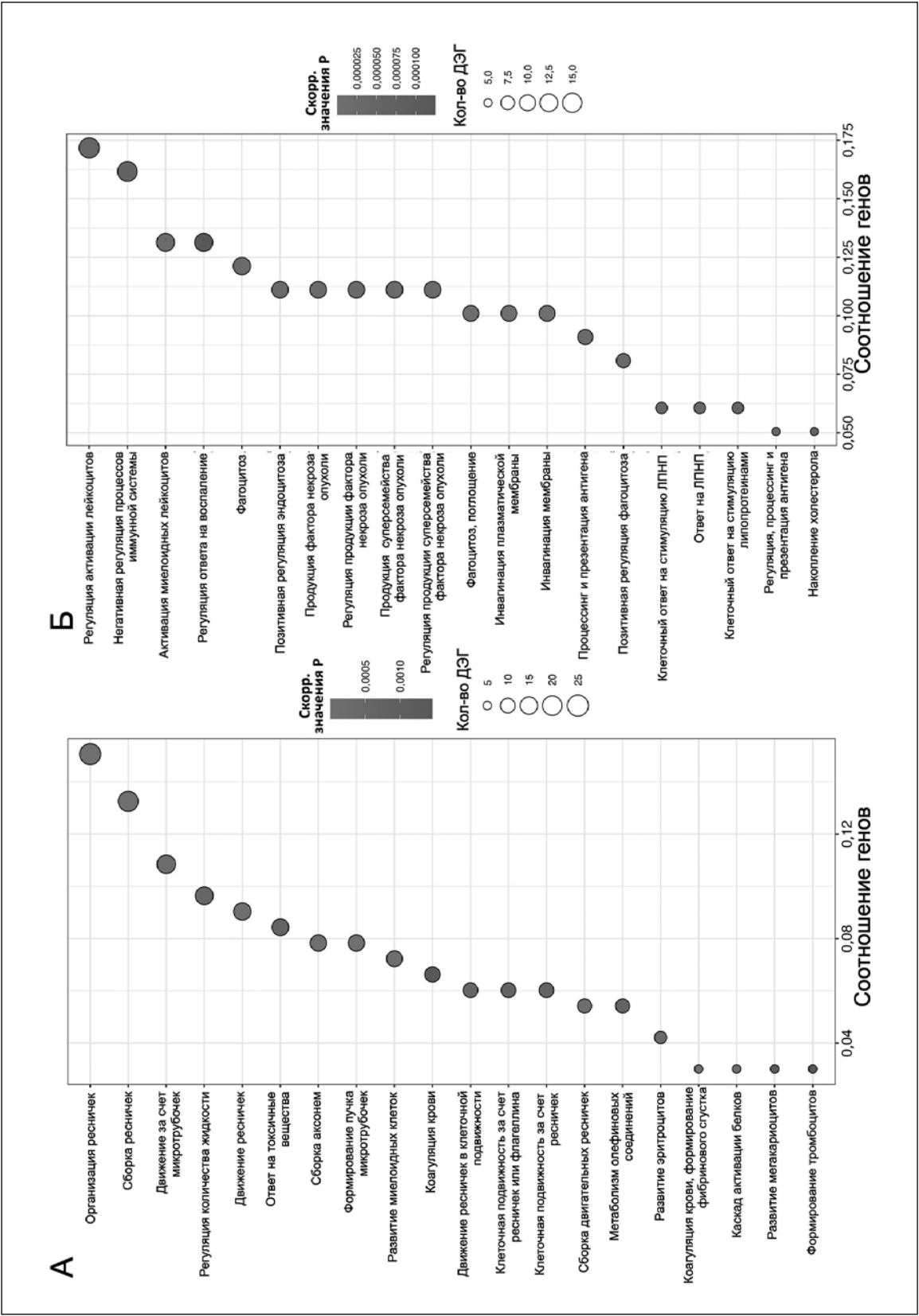
Индекс гипертрофии сосудистой стенки показал гипертрофическое ремоделирование ветвей легочной артерии в группе ЛАГ (63,0 [49,4; 82,0] %) по сравнению со здоровыми животными (25,4 [20,7; 30,2] %) ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение

В настоящем исследовании была смоделирована монокроталиновая ЛАГ на крысах, которая ха-

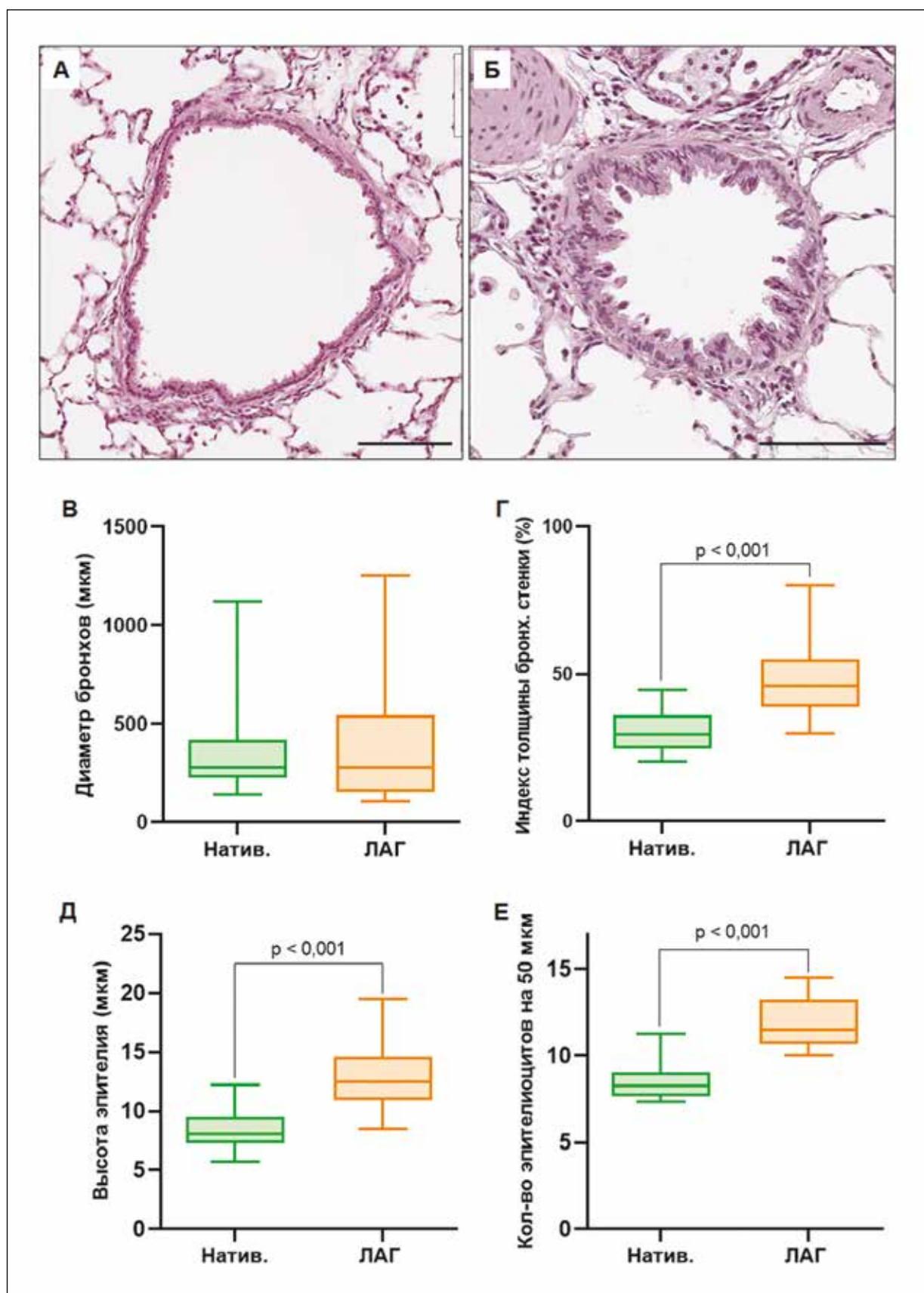
рактеризовалась стабильным повышением СДПЖ, ЛСС и значимым увеличением индекса гипертрофии сосудистой стенки ветвей легочной артерии по сравнению со здоровыми животными.

Прогрессирование ЛГ характеризуется сложной дисрегуляцией множества белков и сигнальных путей, что затрудняет разработку эффективных терапевтических подходов. Высокопроизводительное РНК-секвенирование представляет собой объективный и мощный инструмент для систематического скрининга дифференциально экспрессируемых генов, связанных с развитием ЛГ, способствуя более глубокому пониманию основных молекулярных



**Рисунок 4. Топ-20 биологических процессов из базы Gene Ontology, различающихся между группами**

**Примечание:** А — идентифицированные по ДЭГ с пониженной экспрессией в группе ЛАГ; Б — идентифицированные по ДЭГ с повышенной экспрессией; ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ДЭГ — дифференциально экспрессирующиеся гены.



**Рисунок 5. Результаты гистологического исследования бронхов**

**Примечание:** А, Б — репрезентативные микрофотографии бронхов (bar = 100 мкм); А — бронх из группы здоровых животных, Б — бронх из группы ЛАГ; В — диаметр бронхов (мкм); Г — индекс толщины бронхиальной стенки в %; Д — высота эпителия (мкм); Е — количество эпителиоцитов на 50 мкм. Натив. — здоровые животные; ЛАГ — животные с моделируемой патологией.

механизмов этого заболевания. В данном исследовании мы охарактеризовали изменения в транскрипционном профиле цельного материала легких крыс со сформировавшейся ЛАГ, вызванной монокроталином, через шесть недель после индукции заболевания.

Было обнаружено 298 ДЭГ, включая 107 с повышенной и 191 с пониженной экспрессией генов. Снижение экспрессии основного протромбоцитарного белка (Prrbp, также известного как CXCL7) показано в аналогичных животных моделях ЛАГ [16], однако на материале клеток крови у пациентов с идиопатической ЛАГ обнаруживается повышенная экспрессия Prrbp [17]. Эндотелинпревращающий фермент типа 1 (Ecel1) имеет повышенную экспрессию в группе ЛАГ, что согласуется с данными секвенирования монокроталин-индуцированной ЛАГ, описанной в литературе [10]. Изменения в сигнальных путях по данным KEGG анализа: метаболизм ксенобиотиков цитохромом P450, взаимодействие экстрацеллюлярного матрикса с рецепторами, химический канцерогенез, системная красная волчанка — также идентифицировались в модели ЛАГ, вызванной гипоксией, что подчеркивает схожесть патогенеза, несмотря на разную этиологию [8]. Макрофаги инфильтрируют очаги поражения сосудов как у людей, так и в монокроталин-индуцированной модели ЛАГ [18,19]. Обнаруженная дисрегуляция биологических процессов, связанных с фагоцитозом и инвагинацией мембраны, свидетельствуют об активности макрофагов даже на 6-й неделе после введения монокроталина. У трансгенных мышей с избыточной экспрессией фактора некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ) развилась спонтанная ЛАГ. Кроме того, была показана роль TNF $\alpha$  в прогрессировании ЛАГ при подавлении экспрессии BMPR2 и изменении NOTCH каскада [20, 21]. Кроме того, были обнаружены изменения в метаболизме глутатиона, что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований, в которых демонстрировалась способность глутатиона препятствовать токсическому эффекту метаболитов монокроталина в легких [22, 23]. Анализ Gene Ontology также выявил изменения в каскадах, связанных с TNF $\alpha$ . Кроме того, по результатам РНК-секвенирования настоящего исследования выявлены биологические процессы, ассоциированные с двигательными ресничками в кластере с пониженной экспрессией ДЭГ. Поскольку Foxj1, являющийся ключевым звеном в формировании двигательных ресничек из первичных ресничек в эпителиальных клетках бронхов [24], определен как ДЭГ, то был сделан вывод о дисрегуляции именно двигательных

ресничек. В цельном материале легкого двигательные реснички присутствуют только в реснитчатом эпителии бронхов, поэтому данные биологические процессы указывают на изменения, происходящие в дыхательных путях. Гистологическое исследование позволило выявить увеличение индекса толщины бронхиальной стенки и увеличение количества эпителиоцитов в эпителиальном слое бронхов у крыс с ЛАГ. Было обнаружено, что клетки бронхиального эпителия выше по сравнению с контрольной группой, что приводит к большему накоплению цитоплазмы и слизи. Наблюдаемые изменения могут соответствовать процессам, приводящим к ухудшению респираторных параметров и у пациентов с легочной гипертензией [25].

Предполагается, что основной причиной нарушения дыхательных функций, возникающих при легочной гипертензии, являются сосудистые повреждения и недостаточность ПЖ. В то же время изменения, происходящие в дыхательных путях, остаются вне поля зрения. Данные, полученные на монокроталин-индуцированной модели ЛАГ, демонстрируют значительные изменения морфологии бронхов диаметром от 100 до 1000 мкм, которые можно обнаружить только у пациентов при биопсии или после аутопсии, что еще раз подчеркивает релевантность животной модели.

Ограничением данного исследования является анализ транскриптома на органном уровне. Поскольку изучался материал из цельного легкого, анализ транскриптома описывает генерализованные изменения, что не позволяет дифференцировать ответ на введение монокроталина на уровне отдельных типов клеток.

### Заключение

В данном исследовании были охарактеризованы процессы, лежащие в основе модели ЛАГ, индуцированной монокроталином. Исходя из анализа транскриптома, наиболее выраженные изменения наблюдаются в работе макрофагов и реснитчатого эпителия. Поскольку изучался материал цельного легкого, то данные, полученные в ходе РНК-секвенирования, описывают общие изменения в легких. Обнаруженное ремоделирование дыхательных путей указывает на связь ЛГ и снижения дыхательных функций у пациентов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

**Финансирование/Funding**

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23–75–10122. / This work was supported by the Russian Science Foundation grant № 23–75–10122.

**Список литературы / References**

- 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 Heart J*. 2022;43(38):3618–731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–22. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- Farber HW, Miller DP, Poms AD, Badesch DB, Frost AE, Rouzic EML, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest*. 2015;148(4):1043–54. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0300>
- Rahaghi FN, Trieu M, Shaikh F, Abtin F, Diaz AA, Liang LL, et al. Evolution of obstructive lung function in advanced pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(12):1478–81. <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1169LE>
- Jing ZC, Xu XQ, Badesch DB, Jiang X, Wu Y, Liu JM, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2009;103(8):1136–42. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.03.009>
- Lee MH, Graham BB, Bull TM. Double trouble: airflow and pulmonary vascular obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(12):1365–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2153ED>
- Gorr MW, Sriram K, Muthusamy A, Insel PA. Transcriptomic analysis of pulmonary artery smooth muscle cells identifies new potential therapeutic targets for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol*. 2020;177(15):3505–18. <https://doi.org/10.1111/bph.15074>
- Zhang L, Chen S, Zeng X, Lin D, Li Y, Gui L, et al. Revealing the pathogenic changes of PAH based on multiomics characteristics. *J Transl Med*. 2019;17(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1981-5>
- Luo A, Hao R, Zhou X, Jia Y, Bao C, Yang L, et al. Transcriptomic profiling highlights cell proliferation in the progression of experimental pulmonary hypertension in rats. *Sci Rep*. 2024;14(1):14056. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64251-w>
- Xiao G, Wang T, Zhuang W, Ye C, Luo L, Wang H, et al. RNA sequencing analysis of monocrotaline-induced PAH reveals dysregulated chemokine and neuroactive ligand receptor pathways. *Aging*. 2020;12(6):4953–69. <https://doi.org/10.18632/aging.102922>
- Kanehisa M. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27–30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>
- Harris MA, Clark J, Ireland A, Lomax J, Ashburner M, Foulger R, et al. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res*. 2004;32(90001):258D–261. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh036>
- Kitagawa MG, Reynolds JO, Wehrens XHT, Bryan RM, Pandit LM. Hemodynamic and pathologic characterization of the TASK-1–/– mouse does not demonstrate pulmonary hypertension. *Front Med*. 2017;4:177. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00177>
- Karpov AA, Vachrushev NS, Shilenko LA, Smirnov SS, Bunenkov NS, Butskih MG, et al. Sympathetic denervation and pharmacological stimulation of parasympathetic nervous system prevent pulmonary vascular bed remodeling in rat model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2023;10(2):40. <https://doi.org/10.3390/jcdd10020040>
- Karpov AA, Anikin NA, Mihailova AM, Smirnov SS, Vaulina DD, Shilenko LA, et al. Model of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in rats caused by repeated intravenous administration of partially biodegradable sodium alginate microspheres. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3):1149. <https://doi.org/10.3390/ijms22031149>
- Mathew R, Huang J, Iacobas S, Iacobas DA. Pulmonary hypertension remodels the genomic fabrics of major functional pathways. *Genes*. 2020;11(2):126. <https://doi.org/10.3390/genes11020126>
- Chen Y, Ouyang T, Yin Y, Fang C, Tang C, Jiang L, et al. Identification of immune-related hub genes and analysis of infiltrated immune cells of idiopathic pulmonary artery hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1125063. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1125063>
- Zhuang W, Lian G, Huang B, Du A, Xiao G, Gong J, et al. Pulmonary arterial hypertension induced by a novel method: twice-intraperitoneal injection of monocrotaline. *Exp Biol Med*. 2018;243(12):995–1003. <https://doi.org/10.1177/1535370218794128>
- Zhang MQ, Wang CC, Pang XB, Shi JZ, Li HR, Xie XM, et al. Role of macrophages in pulmonary arterial hypertension. *Front Immunol*. 2023;14:1152881. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1152881>
- Hurst LA, Dunmore BJ, Long L, Crosby A, Al-Lamki R, Deighton J, et al. TNF $\alpha$  drives pulmonary arterial hypertension by suppressing the BMP type-II receptor and altering NOTCH signalling. *Nat Commun*. 2017;8(1):14079. <https://doi.org/10.1038/ncomms14079>
- Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, Fagan KA, Cool C, Augustin A, et al. Overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2001;280(1): L39–49. <https://doi.org/10.1152/ajplung.2001.280.1.L39>
- Jin HF, Du SX, Zhao X, Wei HL, Wang YF, Liang YF, et al. Effects of endogenous sulfur dioxide on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(10):1157–66. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2008.00864.x>
- Yan CC, Huxtable RJ. Effects of monocrotaline, a pyrrolizidine alkaloid, on glutathione metabolism in the rat. *Biochem Pharmacol*. 1996;51(3):375–9. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)02189-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)02189-2)
- Jain R, Pan J, Driscoll JA, Wisner JW, Huang T, Gunsten SP, et al. Temporal relationship between primary and motile ciliogenesis in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010;43(6):731–9. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0328OC>
- Low AT, Medford ARL, Millar AB, Tulloh RMR. Lung function in pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2015;109(10): 1244–9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.022>

**Вклад авторов**

Н. С. Вахрушев — разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; А. А. Карпов — концепция исследования, научное редактирование, критический обзор; Л. А. Шиленко — сбор данных, анализ данных, сопровождение программного обеспечения; Н. П. Исакова — анализ данных, статистическая обработка данных, критический обзор; В. В. Карпенко — разработка дизайна исследования, редактирование текста, сопровождение программного обеспечения; А. С. Душкова — редактирование текста, сопровождение программного обеспечения; Е. В. Семенова — разработка дизайна исследования, сбор данных; Д. Д. Ваулина — редактирование

текста, анализ данных; М. М. Галагудза — концепция исследования, научное редактирование, научное руководство; А. А. Костарева — критический обзор, научное руководство; О. В. Калинина — концепция исследования, научное редактирование, утверждение текста рукописи.

#### Author contributions

N. S. Vakhrushev — study design development, data acquisition, data analysis, statistical data processing, drafting the manuscript; A. A. Karpov — study concept, scientific editing, critical review; L. A. Shilenko — data acquisition, data analysis, software support; N. P. Isakova — data analysis, statistical data processing, critical review; V. V. Karpenko — study design development, draft editing, software support; A. S. Dushkova — draft editing, software support; E. V. Semenova — study design development, data acquisition; D. D. Vaulina — draft editing, data analysis; M. M. Galagudza — study concept, scientific editing, supervision; A. A. Kostareva — critical review, supervision; O. V. Kalinina — study concept, scientific editing, draft adoption.

#### Информация об авторах

Вахрушев Никита Сергеевич — лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8567-0879, e-mail: ladvakhrushev@gmail.com;

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0114-5896, e-mail: karpov\_aa@almazovcentre.ru;

Шиленко Леонид Алексеевич — ординатор кафедры факультетской терапии с клиникой, лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1002-9419, e-mail: shilenko\_la@almazovcentre.ru;

Исакова Надежда Петровна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры зоологии и генетики РГПУ им. А. И. Герцена, ORCID: CWF-1961-2022;

Карпенко Владислава Валерьевна — лаборант-исследователь НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0003-2207-1918;

Душкова Анна Сергеевна — студент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0001-7465-2402, e-mail: dushkova\_as@almazovcentre.ru;

Семёнова Екатерина Васильевна — студент ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0009-0008-7005-2267, e-mail: semenova\_ev@almazovcentre.ru;

Ватулина Дария Дмитриевна — младший научный сотрудник НИЛ патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1088-2396, e-mail: uplavice@gmail.com;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza\_mm@almazovcentre.ru;

Костарева Анна Александровна — доктор медицинских наук, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: Kostareva\_aa@almazovcentre.ru;

Калинина Ольга Викторовна — доктор биологических наук, профессор кафедры лабораторной медицины и гене-

тики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1916-5705, e-mail: kalinina\_ov@almazovcentre.ru.

#### Author information

Nikita S. Vakhrushev, Laboratory Assistant, Laboratory of Pulmonary Circulation Pathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-8567-0879, e-mail: ladvakhrushev@gmail.com;

Andrei A. Karpov, MD, PhD, Head, Laboratory of Pulmonary Circulation Pathology, Associate Professor, Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0114-5896, e-mail: karpov\_aa@almazovcentre.ru;

Leonid A. Shilenko, MD, Resident, Department of Internal Diseases, Laboratory Assistant, Laboratory of Pulmonary Circulation Pathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1002-9419, e-mail: shilenko\_la@almazovcentre.ru;

Nadezhda P. Isakova, PhD in Biology Sciences, Junior Researcher, Laboratory of Pulmonary Circulation Pathology, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor, Zoology and Genetics Department, Herzen State Pedagogical University of Russia, ORCID: CWF-1961-2022;

Vladislava V. Karpenko, Laboratory Assistant, Laboratory of Pulmonary Circulation Pathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0003-2207-1918;

Anna S. Dushkova, Student, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0009-0001-7465-2402, e-mail: dushkova\_as@almazovcentre.ru;

Ekaterina V. Semenova, Student, Almazov National Medical Research Center, ORCID: 0009-0008-7005-2267, e-mail: semenova\_ev@almazovcentre.ru;

Dariya D. Vaulina, Junior Researcher, Laboratory of Pulmonary Circulation Pathology, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1088-2396, e-mail: uplavice@gmail.com;

Michael M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director, Institute of Experimental Medicine, Head, Department of Pathology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, ORCID 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza\_mm@almazovcentre.ru;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, DSc, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-9349-6257, e-mail: Kostareva\_aa@almazovcentre.ru;

Olga V. Kalinina, Doctor of Biology Sciences, Professor, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-1916-5705, e-mail: kalinina\_ov@almazovcentre.ru

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК616.12-008.331:616-053.9



**Оценка безопасности достижения  
рекомендуемых целевых уровней  
артериального давления у пациентов  
пожилого и старческого возраста:  
протокол рандомизированного открытого  
проспективного прагматического  
исследования ПОРОГ (Безопасность  
достижения Рекомендуемых целевых  
уровней артериального давления  
в Гериатрической практике)**

**С. Р. Гиляревский<sup>1</sup>, А. Ю. Щедрина<sup>1</sup>, К. А. Ерусланова<sup>1</sup>,  
М. В. Кожевникова<sup>2</sup>, А. В. Лузина<sup>1</sup>, А. Д. Готина<sup>1</sup>,  
Е. А. Железных<sup>2</sup>, В. Д. Закиев<sup>1</sup>, Ю. В. Котовская<sup>1</sup>,  
Ю. Н. Беленков<sup>2</sup>, О. Н. Ткачева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Обособленное структурное подразделение  
«Российский геронтологический научно-клинический центр»  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Москва, Россия

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии № 1 Института  
клинической медицины им. Н. В. Склифосовского  
Федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Контактная информация:**

Ерусланова Ксения Алексеевна,  
РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,  
ул. 1-я Леонова, д. 16,  
Москва, Россия, 129226.  
E-mail: eruslanova\_ka@rgnkc.ru

*Статья поступила в редакцию  
15.01.24 и принята к печати 18.03.25.*

**Резюме**

Основная **цель исследования** состоит в проверке гипотезы о том, что достижение более низких рекомендуемых целевых уровней (НЦУ) артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) пожилого и старческого возраста будет не менее безопасно по сравнению с достижением более высоких рекомендуемых целевых уровней (ВЦУ) АД у пациентов АГ пожилого и старческого возраста, которое будет оцениваться по данным домашнего измерения АД и системы удаленного мониторинга эффективности и безопасности антигипертензивной терапии. **Материалы и методы.** В исследование предполагается включить 60 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которые будут рандомизированно распределены в группу НЦУ или ВЦУ АД с достижением рекомендуемых целевых уровней САД (по данным домашнего измерения АД) менее 125 или менее 135 мм рт. ст. Эффективность вмешательства будет оцениваться по следующим показателям: частота развития эпизодов артериальной гипотензии.

тензии (САД менее 100 мм рт. ст.) с клиническими проявлениями или в их отсутствие; частота развития обмороков или предобмороков; частота падений в целом и травматических падений; оценка по шкале переносимости АГТ (шкала, разработанная Duarte-Silva D. и соавт., 2014); оценка качества жизни с помощью болезнь-специфичной шкалы Quality of Life Questionnaire on Hypertension; продолжительность периода, в течение которого САД будет находиться в терапевтическом диапазоне в процентах от общей продолжительности наблюдения. Кроме того, предполагается оценивать показатели старческой астении и показатели когнитивных функций. Анализ полученных данных будет выполняться с помощью метода Win Ratio в иерархическом порядке. **Предполагаемые результаты.** В ходе выполнения исследования будут получены данные о возможностях дистанционного мониторинга с подбором АГТ у лиц в возрасте 65 лет и старше с целью достижения целевых уровней АД, а также информация о переносимости АГТ при ее подборе с целью достижения более низких рекомендуемых уровней АД у таких пациентов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, артериальное давление, дистанционный мониторинг артериального давления, гериатрическая практика, пациенты пожилого возраста

Для цитирования: Гиляревский С. Р., Щедрина А. Ю., Ерусланова К. А., Кожевникова М. В., Лузина А. В., Готина А. Д., Железных Е. А., Закиев В. Д., Котовская Ю. В., Беленков Ю. Н., Ткачева О. Н. Оценка безопасности достижения рекомендуемых целевых уровней артериального давления у пациентов пожилого и старческого возраста: протокол рандомизированного открытого проспективного прагматического исследования ПОРОГ (Безопасность Достижения Рекомендуемых целевых уровней артериального давления в Гериатрической практике). Артериальная гипертензия. 2025;31(1):47–53. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2401>. EDN: KAQGPZ

## Evaluation of the safety of achieving recommended blood pressure targets in elderly patients: protocol of a randomized, open-label, prospective, pragmatic study THReshOld (Treatment of Hypertension to Recommended blood pressure in Old patients with hypertension)

S. R. Gilyarevsky<sup>1</sup>, A. Y. Shchedrina<sup>1</sup>,  
K. A. Eruslanova<sup>1</sup>, M. V. Kozhevnikova<sup>2</sup>, A. V. Luzina<sup>1</sup>,  
A. D. Gotina<sup>1</sup>, E. A. Zheleznykh<sup>2</sup>, V. D. Zakiev<sup>1</sup>,  
Y. V. Kotovskaya<sup>1</sup>, Y. N. Belenkov<sup>2</sup>, O. N. Tkacheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Gerontological Research and Clinical Center,  
Moscow, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University  
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
(Sechenov University), Moscow, Russia

### Corresponding author:

Ksenia A. Eruslanova,  
Russian Gerontological Research and  
Clinical Center,  
1st Leonov str., 16, Moscow,  
129226 Russia  
E-mail: eruslanova\_ka@rgnkc.ru

Submitted 15 January 2024;  
accepted 18 March 2025.

### Abstract

**Objective** — the main objective of the study is to test the hypothesis that achieving lower recommended target levels (LRT) of blood pressure (BP) in elderly and senile patients with arterial hypertension (HTN) will be no less safe than achieving higher recommended target levels (HRT) of BP in elderly and senile patients with HTN, which will be assessed using home BP measurement data and a remote monitoring system for the effectiveness and safety of antihypertensive therapy. **Design and methods.** The study is expected to include 60 patients aged 65 years and older, who will be randomly assigned to the LRT or HRT BP group with the

achievement of recommended target levels of SBP (according to home BP measurement data) of less than 125 or less than 135 mmHg. The effectiveness of the intervention will be assessed by the following indicators: the frequency of episodes of arterial hypotension (SBP less than 100 mmHg) with or without clinical manifestations; frequency of fainting or pre-syncope; frequency of falls in general and traumatic falls; assessment using the AHT tolerability scale (scale developed by Duarte-Silva D. et al., 2014); assessment of quality of life using the disease-specific Quality of Life Questionnaire on Hypertension scale; duration of the period during which SBP will be in the therapeutic range as a percentage of the total observation period. In addition, it is supposed to assess the indicators of frailty and indicators of cognitive functions. The analysis of the obtained data will be performed using the Win Ratio method in a hierarchical order. **Expected results.** The study will provide data on the possibilities of remote monitoring with the selection of AHT in individuals aged 65 years and older in order to achieve target BP levels, as well as information on the tolerability of AHT when it is selected in order to achieve lower recommended BP levels in such patients.

**Key words:** arterial hypertension, blood pressure, remote blood pressure monitoring, geriatric practice, elderly patients

*For citation: Gilyarevsky SR, Shchedrina AY, Eruslanova KA, Kozhevnikova MV, Luzina AV, Gotina AD, Zheleznykh EA, Zakiev VD, Kotovskaya YV, Belenkov YN, Tkacheva ON. Evaluation of the safety of achieving recommended blood pressure targets in elderly patients: protocol of a randomized, open-label, prospective, pragmatic study THReshOld (Treatment of Hypertension to Recommended blood pressure in Old patients with hypertension). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):47–53. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2401>. EDN: KAQGPZ*

## Введение

Недавно полученные результаты исследования NHNES (National Health and Nutrition Examination Surveys) свидетельствовали о снижении частоты достижения целевых уровней артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в целом и особенно у пациентов 75 лет и более [1, 2]. Так, частота достижения целевого АД у лиц 75 лет и более и лиц 45–64 лет составляла 47,7% и 73,5% [1].

Имеющиеся строгие доказательства преимуществ снижения АД по влиянию на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также повышение осведомленности о наличии АГ и частоты применения антигипертензивных препаратов (АГП) не сопровождалось увеличением частоты достижения целевых уровней АД у лиц пожилого возраста [2–4]. Одной из причин таких отрицательных тенденций может быть так называемая терапевтическая инертность (ТИ).

Терапевтическую инертность определяют как феномен, состоящий в отсутствии начала или интенсификации лекарственной терапии, несмотря на наличие показаний, и ее считают одним из важных барьеров достижения более низких уровней АД [5–7]. Терапевтическая инертность распространена среди пациентов пожилого возраста: в период с 2015 по 2018 год, по данным National Ambulatory Medical Care Survey, ТИ была установлена при 89,6% посещений врача [8]. По данным анализа данных об участниках исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [9, 10], в ходе выполнения которого в соответствии с результатами рандомизации было необходимо достичь определенных

целевых уровней АД, имелась связь между пожилым возрастом и более высокой терапевтической инертностью, который не зависел от физического состояния или когнитивных функций пациентов. Это подтверждает мнение о том, что более пожилой возраст нередко становится причиной необоснованного отказа от эффективной АГТ.

Врачи опасаются неприемлемого соотношения риска и преимуществ более интенсивных режимов АГТ у пожилых пациентов, что также может влиять на терапевтическую инертность [11]. Допущение о связи между «ослабленностью» пациентов с АГ пожилого возраста и повышением риска развития неблагоприятных исходов, обусловленных интенсификацией терапии, указывается в качестве одного из факторов, который влияет на представление о небольших преимуществах интенсивного режима АГТ у пожилых [12]. В то же время результаты исследования HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) и SPRINT свидетельствовали о том, что ни возраст, ни ослабленность не снижают преимуществ интенсивного режима АГТ [9, 13].

Более того, данные анализа свидетельствовали о том, что в подгруппе участников в возрасте 75 лет и более преимущества интенсивного режима терапии были более выраженными по сравнению со всей популяцией участников исследования, что выражалось в отсутствии существенного влияния на риск развития тяжелых нежелательных явлений, частоту травматических падений или ухудшение качества жизни, обусловленного состоянием здоровья [14, 15].

В соответствии с современными рекомендациями, для пациентов старше 65 лет указан целевой

уровень систолического АД менее 140 мм рт. ст. или при хорошей переносимости менее 130 мм рт. ст. [16]. В то же время отсутствуют исследования по оценке частоты развития эпизодов артериальной гипотензии, переносимости терапии и качества жизни пациентов при снижении АД до более низких или более высоких по сравнению с рекомендуемыми целевыми уровнями АД. Использование интернет-технологий для мониторинга АД и более эффективного лечения АГ широко используется в клинической практике в последние годы и, по имеющимся данным, позволяет улучшить результаты лечения АГ [17]. В то же время в нашей стране до настоящего времени не было выполнено РКИ, цель которого состояла бы в оценке возможностей дистанционного мониторинга уровня АД для обеспечения безопасности и хорошей переносимости достижения рекомендуемых более низких целевых уровней АД у пациентов пожилого и старческого возраста. В связи с этим предполагается выполнение открытого проспективного прагматического исследования с параллельными группами ПОРОГ (Безопасность достижения Рекомендуемых целевых уровней артериального давления в Гериатрической практике), в котором будут участвовать 2 исследовательских центра.

Основная **цель исследования** состоит в проверке гипотезы о том, что достижение более низких рекомендуемых целевых уровней (НЦУ) АД будет не менее безопасно по сравнению с достижением более высоких рекомендуемых целевых уровней (ВЦУ) АД у пациентов АГ пожилого и старческого возраста, которое будет оцениваться по данным домашнего измерения АД и системы удаленного мониторинга эффективности и безопасности антигипертензивной терапии. Учитывая, что в ходе выполнения исследования оценка уровня АД будет проводиться с помощью домашнего измерения АД, НЦУ и ВЦУ САД будут считаться уровни САД менее 125 и 135 мм рт. ст., так как при домашнем измерении АД указанные в рекомендациях пороговые уровни на 5 мм рт. ст. ниже по сравнению с результатами измерения в медицинском учреждении [16].

### Материалы и методы

Пациенты будут включаться в исследование в 2 центрах:

1. Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России;
2. Университетская клиническая больница № 1, кафедра госпитальной терапии № 1 Института кли-

нической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России.

**Критерии включения** в исследование: в исследование будут включаться мужчины и женщины 65 лет и более с АГ, диагностированной по данным повторных измерений в медицинском учреждении, у которых, несмотря на применение АГТ, уровень САД был 140 мм рт. ст. или более и/или уровень ДАД 90 мм рт. ст. или более.

**Критерии не включения** в исследование: диагностированная деменция или выраженные когнитивные нарушения; неспособность заполнять анкеты, использование которых предусмотрено протоколом исследования; невозможность использования автоматических приборов для регистрации АД в домашних условиях; невозможность использования электронных устройств, необходимых для дистанционного наблюдения за результатами домашнего измерения АД и самочувствием пациентов; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; выраженное нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и/или концентрация креатинина в крови более 221 мкмоль/л; перенесенный в течение предшествующих 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт; хроническая сердечная недостаточность с ФВ 40 % или менее.

В соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, все пациенты перед включением в исследование будут подписывать информированное согласие. Пациентам будут предоставляться ответы на все вопросы, касающиеся протокола исследования, и в любой момент пациент может отказаться от участия в исследовании.

После проверки соответствия характеристик пациентов критериям включения и исключения, а также подтверждения возможности заполнения анкет, предусмотренных протоколом исследования, пациенты будут случайным образом распределены в 2 группы: группа ВЦУ и НЦУ АД (рис.). Оценка достижения целевых уровней АД будет проводиться с помощью системы удаленного мониторинга. В ходе исследования будут выявляться факторы, препятствующие достижению целевых уровней АД (например, низкая приверженность терапии или более пожилой возраст), а также оценка безопасности и переносимости АГТ.

По результатам исследования будут оценены следующие показатели, которые будут анализироваться с помощью метода Win Ratio в иерархическом порядке:

1. Частота развития эпизодов артериальной гипотензии (САД менее 100 мм рт. ст.)

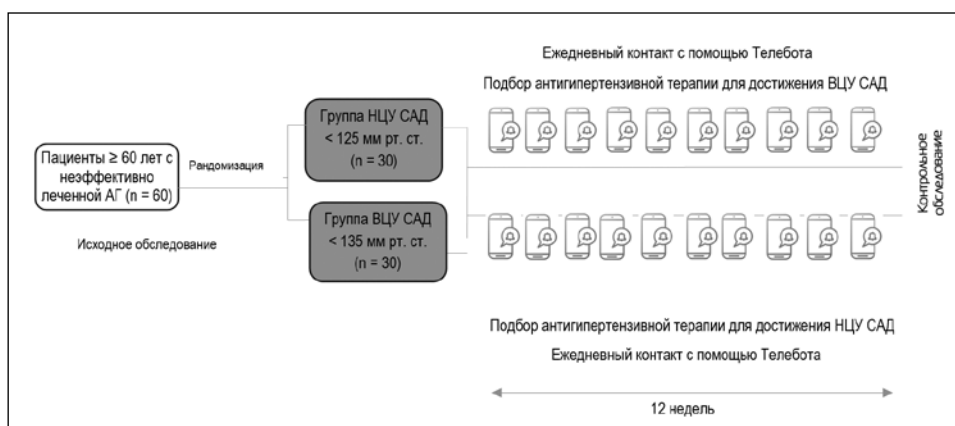


Рисунок. Схема исследования ПОРОГ

**Примечание:** АГ — артериальная гипертензия; НЦУ — более низкий целевой уровень АД; ВЦУ — более высокий целевой уровень АД; САД — систолическое артериальное давление.

2. Частота развития эпизодов артериальной гипотензии (САД менее 100 мм рт. ст.) с клиническими проявлениями

3. Частота развития обмороков или предобмороков

4. Частота падений в целом и травматических падений

5. Оценка по шкале переносимости АГТ (шкала, разработанная Duarte-Silva D. и соавт. (2014) [18])

6. Оценка качества жизни с помощью болезнеспецифичной шкалы Quality of Life Questionnaire on Hypertension

7. Продолжительность периода, в течение которого САД будет находиться в терапевтическом диапазоне в процентах от общей продолжительности наблюдения.

Кроме того, на этапе отбора пациентов будет проводиться оценка синдрома старческой астении с использованием шкалы «Возраст не помеха», а также оценка когнитивных функций с помощью шкалы МОСА (Montreal Cognitive Assessment).

Антигипертензивная терапия в ходе выполнения исследования будет применяться по усмотрению исследователя, но будут даны рекомендации использовать сочетанную терапию амлодипином, ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатором рецепторов ангиотензина II и тиазидным диуретиком.

Предполагаемая продолжительность наблюдения за пациентами будет составлять 3 месяца и включать 3 периода:

1. Отбор пациентов в исследование;

2. Включение и рандомизация;

3. Подбор АГТ и оценка ее переносимости в течение 3 месяцев с помощью системы удаленного мониторинга.

Набор пациентов начат в марте 2025 года. Набор будет проводиться до включения в исследование 60 пациентов без установления определенной даты завершения набора.

#### Расчет размера выборки

Учитывая предполагаемое число исходов, включенных в основной показатель частоты развития эпизодов артериальной гипотензии в группе более низкого рекомендуемого целевого уровня АД (группа НЦУ) 25 % и высокого целевого уровня АД (группа ВЦУ) 20 %, для подтверждения гипотезы о не менее высокой безопасности достижения НЦУ по сравнению со снижением АД до ВЦУ, при уровне альфа 5 % для достижения 90 % для достижения статистической мощности исследования необходимо включить 50 пациентов: 25 пациентов в группу НЦУ и 25 в группу ВЦУ. Учитывая возможное выбывание из исследования 15 % пациентов, выборка должна достигать не менее 60 пациентов, т.е. в каждую группу должно быть включено не менее 30 пациентов.

#### Этические аспекты

Протокол исследования, включая информированное согласие, был одобрен локальным этическим комитетом обособленного структурного подразделения Российского геронтологического научно-клинического центра федерального государственного образовательного автономного учреждения высшего образования (ФГАОУ) Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет), номер протокола 81 от 11.04.2024 года, и локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный

медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), номер протокола 06–24 от 14.03.2024. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials, регистрационный номер NCT06865846.

### Заключение

Таким образом, в ходе выполнения открытого проспективного прагматического исследования предполагается оценить частоту развития эпизодов симптомной и бессимптомной артериальной гипотензии при снижении АД до более низких или более высоких рекомендуемых целевых уровней АД и оценить возможности дистанционного мониторинга уровня АД для устойчивого достижения определенных рекомендуемых уровней АД, а также для оценки переносимости АГТ.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

- Muntner P, Miles MA, Jaeger BC, Hannon IL, Hardy ST, Osthega Y, et al. Blood pressure control among US adults, 2009 to 2012 through 2017 to 2020. *Hypertension*. 2022;79:1971–1980. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19222>
- Muntner P, Hardy ST, Fine LJ, Jaeger BC, Wozniak G, Levitan EB, et al. Trends in blood pressure control among US adults with hypertension, 1999–2000 to 2017–2018. *JAMA*. 2020;324:1190–1200. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14545>
- Sakhuja S, Colvin CL, Akinyelure OP, Jaeger BC, Foti K, Oparil S, et al. Reasons for uncontrolled blood pressure among US adults: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 2021;78:1567–1576. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17590>
- Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med*. 2021;385:1268–1279. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111437>
- Carey RM, Muntner P, Bosworth H, Whelton PK. Prevention and control of hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1278–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.008>
- Dixon DL, Sharma G, Sandesara PB, Yang E, Braun LT, Mensah GA, et al. Therapeutic inertia in cardiovascular disease prevention: time to move the bar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1728–1731. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.014>
- Berlowitz DR. Clinical inertia and the 2017 ACA/AHA guideline. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1392–1394. <https://doi.org/10.1111/jch.13373>
- Chiu N, Chiu L, Aggarwal R, Raber I, Bhatt DL, Mukamal KJ. Trends in blood pressure treatment intensification in older adults with hypertension in the United States, 2008 to 2018. *Hypertension*. 2022;80:553–562. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.122.19882>
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged  $\geq 75$  years: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc*. 2016;315:2673–2682. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.7050>
- Zheutlin AR, Addo DK, Jacobs JA, Derington CG, Herrick JS, Greene T, et al. Evidence for age bias contributing to therapeutic inertia in blood pressure management: a secondary analysis of SPRINT. *Hypertension*. 2023;80(7):1484–1493. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21323>
- Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Prevalence, prescribing and barriers to effective management of hypertension in older populations: a narrative review. *J Pharm Policy Pract*. 2015;8:24. <https://doi.org/10.1186/s40545-015-0042-6>
- Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients. *Circ Res*. 2019;124:1045–1060. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313236>
- Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015;13:78. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0328-1>
- Berlowitz DR, Foy CG, Kazis LE, Bolin LP, Conroy MB, Fitzpatrick P, et al. SPRINT Research Group. Effect of intensive blood-pressure treatment on patient-reported outcomes. *N Engl J Med*. 2017;377:733–744. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611179>
- Berlowitz DR, Foy C, Conroy M, Evans GW, Olney CM, Pisoni R, et al. Impact of intensive blood pressure therapy on concern about falling: longitudinal results from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:614–618. <https://doi.org/10.1111/jgs.16264>
- McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
- Postel-Vinay N, Bobrie G, Asmar R, Stephan D, Amar L. Management of arterial hypertension: home blood pressure measurement is a cornerstone for telemonitoring and self-management. *Mhealth*. 2023;9:18. <https://doi.org/10.21037/mhealth-22-51>
- Duarte-Silva D, Figueiras A, Herdeiro MT, Teixeira Rodrigues A, Silva Branco F, Polónia J, et al. PERSYVE — design and validation of a questionnaire about adverse effects of antihypertensive drugs. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12(2):396. <https://doi.org/10.4321/s1886-36552014000200005>

### Вклад авторов

С. Р. Гиляревский — разработка общей концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; А. Ю. Щедрина — разработка общей концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; К. А., Ерусланова — разработка общей концепции и дизайна исследования, написание текста рукописи; М. В. Кожевникова — разработка общей концепции и дизайна исследования; А. В. Лузина — редактирование текста; А. Д. Готина — редактирование текста; Е. А. Железных — разработка общей концепции и дизайна исследования; В. Д. Закиев — разработка общей концепции и дизайна исследования; Ю. В. Котовская — утверждение текста рукописи; Ю. Н. Беленков — научное руководство; О. Н. Ткачева — научное руководство.

### Author contributions

S. R. Gilyarevsky — concept, design and methodology, writing — original draft; A. Y. Shchedrina — concept, design and methodology, writing — original draft; K. A. Eruslanova — concept, design and methodology, writing — original draft; M. V. Kozhevnikova — concept, design and methodology; A. V. Luzina — revision and editing; A. D. Gotina — revision and editing; E. A. Zheleznykh —

concept, design and methodology; V.D. Zakiev — concept, design and methodology; Y. V. Kotovskaya — final decision of submission; Y.N. Belenkov — scientific guidance; O.N. Tkacheva — scientific guidance.

### Информация об авторах

Гиляревский Сергей Руджерович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, eLibrary SPIN 1683–2709, ORCID 0000-0002-8505-1848, RESEARCH ID: AAN-4179–2021, e-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Щедрина Анна Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3981-4031, e-mail: ashedrina@rambler.ru;

Ерусланова Ксения Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: eruslanova\_ka@rgnkc.ru;

Кожевникова Мария Владимировна — кандидат медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), eLibrary SPIN 8501–9812, ORCID: 0000-0003-4778-7755, e-mail: kozhevnikova\_m\_v@staff.sechenov.ru;

Лузина Александра Вячеславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1695-9107, e-mail: alexalav@mail.ru.

Готина Алиса Дмитриевна — младший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5748-1536, e-mail: gotina\_ad@rgnkc.ru;

Железных Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-2596-192X, e-mail: zheleznykh\_e\_a@staff.sechenov.ru;

Закиев Вадим Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, eLibrary SPIN 3631–6708, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru;

Беленков Юрий Никитич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-3014-6129, e-mail: belenkov\_yu\_n@staff.sechenov.ru;

Ткачева Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный внештатный гериатр Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5451-2915; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

### Author information

Sergey R. Gilyarevsky, MD, PhD, DSc, Professor, Cardiology Center, Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, SPIN 1683–2709, ORCID: 0000-0002-8505-1848, e-mail: sgilarevsky@yandex.ru;

Anna Yu. Shchedrina, MD, PhD, Head, Department of Cardiology, Russian Gerontological Research and Clinical Center Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health, ORCID: 0000-0002-3981-4031, e-mail: ashedrina@rambler.ru;

Ksenia A. Eruslanova, MD, PhD, Head, Laboratory of Cardiovascular Aging Russian Gerontological Research and Clinical Center, Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health, ORCID: 0000-0003-0048-268X, e-mail: eruslanova\_ka@rgnkc.ru;

Maria V. Kozhevnikova, MD, PhD, Professor of the Department of Internal Diseases № 1, Sechenov University, eLibrary SPIN 8501–9812, ORCID: 0000-0003-4778-7755, e-mail: kozhevnikova\_m\_v@staff.sechenov.ru;

Aleksandra V. Luzina, MD, PhD, Laboratory of Vascular Ageing, Pirogov National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, ORCID: 0000-0002-1695-9107, 89685535822, e-mail: alexalav@mail.ru;

Alisa D. Gotina, Junior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Aging Russian Gerontological Research and Clinical Center, ORCID: 0000-0001-5748-1536; e-mail: gotina\_ad@rgnkc.ru;

Elena A. Zheleznykh, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases № 1, Sechenov University, ORCID: 0000-0002-2596-192X, e-mail: zheleznykh\_e\_a@staff.sechenov.ru;

Vadim D. Zakiev, Junior Researcher, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health, eLibrary SPIN 3631–6708, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director Russian Gerontological Research and Clinical Center, Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya\_yv@rgnkc.ru;

Yuri N. Belenkov, MD, PhD, DSc, Professor, Academician RAN, Head, Department of the Internal Diseases № 1, Sechenov University, ORCID: 0000-0002-3014-6129, e-mail: belenkov\_yu\_n@staff.sechenov.ru;

Olga N. Tkacheva, MD, PhD, DSc, Professor, Correspondent-member RAN, Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Chief Freelance Geriatrician of the Russian Ministry of Health; ORCID: 0000-0001-5451-2915; e-mail: tkacheva@rgnkc.ru.

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 618.3:577.21



## Уровень внеклеточной ДНК плода, циркулирующей в сыворотке крови матери, как предиктор преэклампсии

С. А. М. Нассар, А. М. Б. Эль Дин,  
М. Е. М. Ибрагим, М. М. М. Хельми, М. С. Элсвефи  
Университет Айн-Шамс, Каир, Египет

**Контактная информация:**  
Мохаммед Махмуд Мохаммед Хельми,  
Университет Айн-Шамс, Эль-Халифа  
Эль-Мамун, улица Аббасья, Каир,  
Египет, 11566.  
E-mail: m.m.helmy249@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
18.01.25 и принята к печати 24.02.25.*

### Резюме

**Цель исследования** — измерить уровень внеклеточной ДНК плода (вкДНКп), циркулирующей в сыворотке крови матери, и определить связь между уровнем вкДНКп в сыворотке матери и преэклампсией (ПЭ). **Материалы и методы.** В исследование типа случай-контроль включены 30 женщин с ПЭ и 30 сопоставимых здоровых беременных (контроль) в возрасте 18–40 лет. У всех обследуемых был один живой плод на сроке более 20 недель гестации. При включении в исследование у всех женщин были взяты образцы крови для определения уровня вкДНКп. **Результаты.** Уровень вкДНКп значительно отличался у женщин с ПЭ и женщин контрольной группы, более высокие уровни выявлены у женщин с ПЭ. Кроме того, уровень вкДНКп в материнской крови обладал предсказательной ценностью в отношении ПЭ (площадь под кривой 0,979). **Заключение.** Уровень вкДНКп в материнской крови может использоваться для оценки риска развития ПЭ. Средние уровни вкДНКп в сыворотке крови матери коррелируют с развитием осложнений у матери.

**Ключевые слова:** внеклеточная ДНК плода, преэклампсия, первобеременная

*Для цитирования:* Нассар С. А. М., Эль Дин А. М. Б., Ибрагим М. Е. М., Хельми М. М. М., Элсвефи М. С. Уровень внеклеточной ДНК плода, циркулирующей в сыворотке крови матери, как предиктор преэклампсии. Артериальная гипертензия. 2025;31(1):54–62. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2480>. EDN: VELVEM

## Circulating maternal serum cell free fetal DNA levels for prediction of preeclampsia

S. A. M. Nassar, A. M. B. El Din,  
M. E. M. Ibrahim, M. M. M. Helmy, M. S. Elsewefy  
Ain Shams University, Cairo, Egypt

**Corresponding author:**  
Mohamed Mahmoud Mohamed Helmy,  
Ain Shams University, El-Khalyfa  
El-Mamoun str. Abbasya,  
Cairo, 11566 Egypt.  
E-mail: m.m.helmy249@gmail.com

Submitted 18 January 2025;  
accepted 24 February 2025.

### Abstract

**Objective.** To measure the maternal serum cell free fetal DNA (CFFDNA) and establish the relationship between preeclampsia (PE) and maternal serum (CFFDNA) levels. **Design and methods.** A nested case-control study was carried out on 30 (PE) subjects and 30 matched controls aged 18–40 years old who were submitted at the Ain-Shams University maternity hospital. All subjects had a single viable fetus beyond 20-week gestational age. Upon enrollment, blood samples were collected, and the CFFDNA was subsequently measured in subjects and controls. **Results.** The CFFDNA level differed significantly between the analyzed groups, showing higher levels in PE diagnosed individuals than in controls. Additionally, the maternal serum CFFDNA level, utilizing an area under the curve of 0,979, predicted PE. **Conclusion.** Maternal serum cell free DNA can be utilized for PE prediction. The mean levels of CFFDNA correlate with developing maternal complications in PE.

**Key words:** cell free fetal DNA, CFFDNA, preeclampsia, primigravida

*For citation: Nassar SAM, El Din AMB, Ibrahim MEM, Helmy MMM, Elsewefy MS. Circulating maternal serum cell free fetal DNA levels for prediction of preeclampsia. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):54–62. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2480>. EDN: VELVEM*

### Introduction

Preeclampsia (PE) in the third world countries develops in up to 10 percentage of pregnancies, and emergency care is often nonexistent or insufficient [1].

The sensitivity and specificity of existing tools to predict adverse maternal and fetal outcomes are low, despite the use of proteinuria and blood pressure measurements for PE diagnosing. As a result, there is a need for tests that are both widely applicable and cost-effective, and that are able to precisely detect women at risk and predict which fetuses may show complications thus allowing for timely prenatal care in order to avoid morbidity and improve perinatal outcomes [2].

In Redman's PE three-stage paradigm, the initial stage is defined by the lowered placental perfusion,

while the maternal syndrome (inflammatory/oxidative stress) defines the second stage. The initial stage is characterized by the placental bed spiral arteries failure to endure the typical physiological changes [3].

The PE second stage is characterized by an excessive trophoblast embolization, which results in the cell-free fetal DNA (CFFDNA) release in the mother circulation. The purines are catabolized to uric acid by xanthine oxidoreductase in the maternal liver, where the CFFDNA is subsequently degraded. It is hypothesized that the more xanthine oxidase activation, the more xanthine oxidoreductase toxic isoenzyme, and in subjects who subsequently develop PE, it leads to the reactive oxygen species (ROS) formation as byproducts when the hepatocytes are exposed to extreme quantities

of purines throughout catabolism. The tissues normal antioxidant capacity is overridden by excessive ROS production. Oxidative stress is probably the key factor in developing the PE second stage. Although CFFDNA is a critical component of PE pathogenesis, as it serves as the initial substrate for ROS production, it is not the primary cause [4].

The non-invasive prenatal screening has been transformed by CFFDNA. In 1997, Y. D. Lo and colleagues first detected the fetal DNA sequences in maternal serum and plasma [5]. The pregnant women cell-free plasma contains substantially higher levels of fetal DNA than maternal blood cells [6].

Subsequent investigations have expanded the CFFDNA detection methods with the use of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) and have concentrated on the clinical implication of this biomarker, with the focus on the pregnancy-associated complications and fetal inherited disorders. The latter approach has drawn significant attention due to its reliability, rapidity, less laborious protocol and low cost, which are all benefits in comparison to the initial fetal cells' isolation [7].

The **purpose of this study** was to measure the maternal serum CFFDNA and determine the correlation between maternal serum CFFDNA levels and PE in the cohort of women examined at Ain Shams University Maternity Hospital (ASUMH). The primary goal of this study was to estimate the predictive role of maternal serum CFFDNA levels in PE. The secondary outcome was the establishing the relationship between maternal serum CFFDNA levels and maternal and fetal morbidities, including intrauterine growth restriction (IUGR), oligohydramnios, and abruptio placentae.

### Design and methods

From April 2021 to April 2023, in the nested case-control study 30 PE females and 30 matched controls primigravids examined at ASUMH were recruited. The Research Ethical Committee at the Faculty of Medicine at Ain Shams University approved the study, and all the subjects provided written informed consent.

#### Participants

The study comprised primigravidas who were initially healthy and aged 18–40 years, and who had been visiting ASUMH. The fetus was a single viable embryo after 20 weeks of gestation. Cases involving any fetal or maternal comorbidities, regardless if they are medical, surgical, or obstetrical (e.g. gestational hypertension, threatened abortion, diabetes mellitus, fetal hydrops, congenital fetal deformity, etc., and abnormal body mass index of the subjects  $> 25 \text{ kg/m}^2$  or  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) were excluded from the study.

Blood samples were collected and placed in EDTA sample vacuum tubes. After centrifuging the whole blood at 1600 g for ten minutes, cell-free plasma was collected and frozen at the temperature of  $-70$  degrees Celsius.

To extract DNA, the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany) was used, and the “Blood and Body Fluid Spin Protocol” recommended by the manufacturer was followed throughout the process.

#### Amplification of CFFDNA

PCR amplification was carried out with the use of Applied Biosystems' 7500 fast real time PCR (Foster City, United States).

The universal fetal DNA marker RASSF1A Quantification was achieved in both specimen (Qiagen, Germany) and a fully methylated genomic DNA. For real-time PCR the TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, Foster City, USA) was used in conjunction with the following primers and probe:

- RSF-dsgnR5-ACCAGCTGCCGTGTG G-3
- RSF-dsgnT5-FAM-CCAACGCGCTGCGCAT (MGB)-3
- RSF-b151F5-AGCCTGAGCTCATTGAGC TG-3
- RSF-dsgnT5-FAM-CCAACGCGCTGCGCAT (MGB)-3

#### Methods

We used the real-time 7500 rapid SDS software v.2.05 (Applied Biosystems, Foster City, USA).

Women were monitored until birth and categorized depending on the development of PE. A comprehensive history was obtained for all subjects, including personal, present, and past medical history, as well as family, obstetric, and menstrual history. The clinical investigation encompassed physical examination, including measurement of body temperature, vital signs, respiratory rate, blood pressure, body weight and pulse rate. Laboratory investigations encompassed the following: prothrombin time, concentration, and international normalized ratio (INR), the coagulation profile, Rh type and blood group, liver and renal functions complete blood profile. Detection of CFFDNA was performed in patients who met the study criteria. Abdominal ultrasound (fetal biometry) and ultrasound doppler (umbilical, middle cerebral and uterine artery) were performed utilizing the SONOACEX6MEDISION (USA) ultrasound device.

#### Sample size calculation

Setting alpha error at 5%, power at 80%, taking into account the results from the study PASS11 program [8], a sample size of at least 30 subjects and 30 matched controls was required to achieve the difference in cell free total DNA median (IQR) as following: 8,76 (0,44–48,43) in the main group versus 3,74 (0,12–21,14) among control group. Another study [9] showed that

hypertensive disorders prevalence during pregnancy ranged from 2% to 10%. Assuming the prevalence of 10% for hypertensive disorders during pregnancy, blood samples from at least 300 pregnant females were needed to achieve the goal.

#### Statistical analysis

The collected data were coded, tabulated, and statistically analyzed using IBM SPSS statistics (Statistical Package for Social Sciences) software version 28.0, IBM Corp. (Chicago, USA, 2021). Quantitative data were tested for normality using Shapiro-Wilk test, then if normally distributed they were presented as mean  $\pm$  SD (standard deviation) and compared using independent t-test with Leven's test for equality of variance. In case of non-normal distribution, the data were presented as Median (1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup> Interquartiles, IQR) and compared using Mann-Whitney test. Qualitative data summarized as number and percentage and compared using Fisher's Exact test. ROC (Receiver Operating Characteristics) curve was used to evaluate the performance of CFFDNA in diagnosing preeclampsia and its related maternal complications. The differences were considered significant at  $p\text{-value} \leq 0,050$ .

Diagnostic characteristics were calculated as follows:

▫ Sensitivity = (True positive test / Total positive golden)  $\times$  100

▫ Specificity = (True negative test / Total negative golden)  $\times$  100

▫ Diagnostic accuracy =  
[(True positive test + True negative test] / Total cases)  $\times$  100

▫ Youden's index = sensitivity + specificity – 1.

#### Results

Among 300 samples, we identified 30 subjects who developed PE and 30 matched controls.

Table 1 presents a comparison of baseline characteristics and clinical outcomes between the PE group and the control group. The two groups were matched by age, body mass index (BMI), and gestational age. The average age was  $24,4 \pm 3,0$  years in the PE group and  $24,2 \pm 2,7$  years in the control group ( $p = 0,719$ ), while the BMI was  $35,0 \pm 2,4$  and  $35,2 \pm 1,7$  kg/m<sup>2</sup>, respectively ( $p = 0,667$ ). Gestational age at the time of sample collection was also comparable, at  $26,2 \pm 1,5$  weeks in the PE group and  $25,8 \pm 1,7$  weeks in the control group ( $p = 0,300$ ). Median CFFDNA level was elevated in PE women — 508,0 units (IQR: 360,0–863,0) compared to 43,0 units (IQR: 21,0–70,0) in the control group ( $p < 0,001$ ).

Table 1

#### BASELINE CHARACTERISTICS AND MATERNAL AND FETAL OUTCOMES BETWEEN THE STUDY GROUPS

| Variables                   |                       | Preeclampsia group<br>(n = 30) | Control group<br>(n = 30) | p-value               |
|-----------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Baseline characteristics    |                       |                                |                           |                       |
| Age, years                  |                       | 24,4 (3,0)                     | 24,2 (2,7)                | $\wedge 0,719$        |
| BMI, kg/m <sup>2</sup>      |                       | 35,0 (2,4)                     | 35,2 (1,7)                | $\wedge 0,667$        |
| Gestational age, week       |                       | 26,2 (1,5)                     | 25,8 (1,7)                | $\wedge 0,300$        |
| CFFDNA, unit                |                       | 508,0<br>(360,0–863,0)         | 43,0<br>(21,0–70,0)       | $\triangle < 0,001^*$ |
| Outcomes                    |                       |                                |                           |                       |
| Maternal outcomes,<br>n (%) | All complications     | 6 (20,0%)                      | 0 (0,0%)                  | $\S 0,024^*$          |
|                             | HELLP syndrome        | 3 (10,0%)                      | 0 (0,0%)                  | $\S 0,237$            |
|                             | Eclampsia             | 2 (6,7%)                       | 0 (0,0%)                  | $\S 0,492$            |
|                             | Accidental hemorrhage | 1 (3,3%)                       | 0 (0,0%)                  | $\S 0,999$            |
| Neonatal outcomes,<br>n (%) | All complications     | 7 (23,3%)                      | 0 (0,0%)                  | $\S 0,011^*$          |
|                             | IUGR                  | 2 (6,7%)                       | 0 (0,0%)                  | $\S 0,492$            |
|                             | IUFD                  | 5 (16,7%)                      | 0 (0,0%)                  | $\S 0,052$            |

**Note:** Data described as Mean (SD); Median (1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup> Interquartiles) or number (%); BMI — body mass index; IUGR — intrauterine growth restriction; IUFD — intrauterine fetal death;  $\wedge$ Independent t-test;  $\triangle$ Mann-Whitney test;  $\S$  Fisher's Exact test.

Clinically, PE patients experienced significantly more maternal complications, with 20,0 % (6 out of 30) reporting at least one complication versus none in the control group ( $p = 0,024$ ). Though HELLP syndrome, eclampsia, and accidental hemorrhage were observed in 3 (10%), 2 (6,7%), and 1 (3,3%) cases, respectively, these individual complications did not reach statistical significance, possibly due to the limited sample size. Neonatal outcomes showed a similar trend: 23,3 % of neonates in the PE group developed complications, compared to 0% in the control group ( $p = 0,011$ ). Of these, intrauterine growth restriction (IUGR) occurred in 2 cases (6,7%) and intrauterine fetal death (IUFD) in 5 cases (16,7%), with IUFD approaching statistical significance ( $p = 0,052$ ). These findings indicate that elevated CFFDNA is associated not only with the presence of PE but also with poorer maternal and fetal outcomes.

Table 2 shows the correlation between CFFDNA levels and complications within the PE group alone. Among women diagnosed with PE, those who experienced maternal complications had higher CFFDNA levels: median CFFDNA 1120,5 (IQR: 978,0–1255,0) versus 434,0 (IQR: 191,0–593,0) units

in those with and without maternal complications ( $p < 0,001$ ). This supports the hypothesis that higher CFFDNA concentrations in maternal serum are predictive of more severe disease and associated complications.

In contrast, the association between CFFDNA levels and neonatal complications was not statistically significant: median CFFDNA 524,0 (IQR: 408,0–978,0) versus 492,0 (IQR: 150,0–863,0) units in women with neonates with and without complications ( $p = 0,624$ ).

Table 3 presents the diagnostic utility of CFFDNA for both identifying PE and predicting maternal complications. The performance of CFFDNA as a diagnostic biomarker was exceptional. When used to diagnose PE, the area under the ROC curve (AUC) was 0,978 (95 % CI: 0,950–1,000), indicating good discrimination (Fig. 1). A cut-off level of  $\geq 81,0$  units showed 100 % sensitivity and 86,7 % specificity, with an overall diagnostic accuracy of 93,3 %. Therefore, CFFDNA was able to detect every true case of PE with the minimum rate of false positives.

In predicting maternal complications among PE women, CFFDNA performed remarkably well, with an AUC of 0,965 (95 % CI: 0,901–0,999). At a higher

Table 2

CFFDNA (UNIT) IN PREECLAMPSIA GROUP DEPENDING ON MATERNAL AND FETAL OUTCOMES

| Variables              | Positive              | Negative            | p-value             |
|------------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Maternal complications | 1120,5 (978,0–1255,0) | 434,0 (191,0–593,0) | $\triangle < 0,001$ |
| Neonatal complications | 524,0 (408,0–978,0)   | 492,0 (150,0–863,0) | $\triangle 0,624$   |

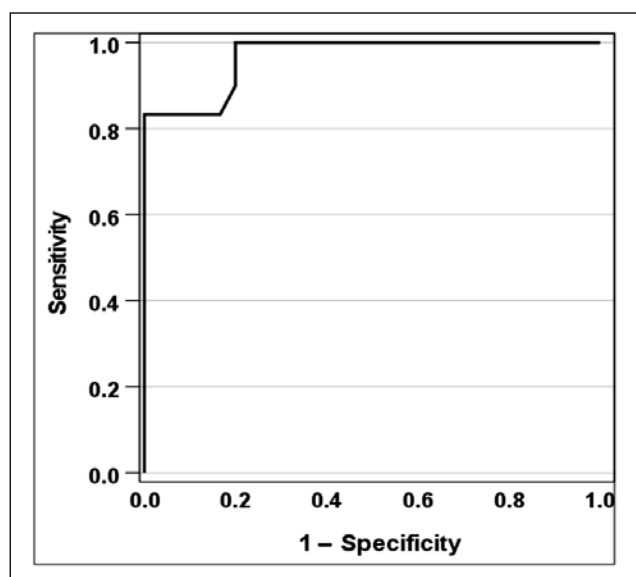
**Note:** Data are presented as Median (1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup> Interquartiles);  $\triangle$  Mann–Whitney test; positive — presence of complications, negative — absence of complications.

Table 3

DIAGNOSTIC PERFORMANCE AND CHARACTERISTICS OF CFFDNA  
IN DIAGNOSING PREECLAMPSIA AND RELATED MATERNAL COMPLICATIONS

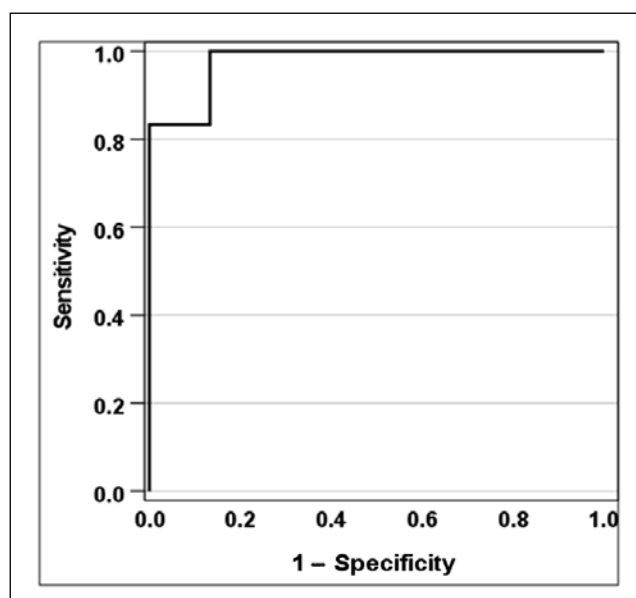
| Characteristics     | Diagnosing preeclampsia |              | Any maternal complication in subjects with preeclampsia |              |
|---------------------|-------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|--------------|
|                     | Value                   | 95 % CI      | Value                                                   | 95 % CI      |
| AUC                 | 0,978                   | 0,950–1,000  | 0,965                                                   | 0,901–0,999  |
| p-value             | $< 0,001$               |              | $< 0,001$                                               |              |
| Cut point           | $\geq 81,0$ units       |              | $\geq 81,0$ units                                       |              |
| Sensitivity         | 100,0 %                 | 88,4–100,0 % | 100,0 %                                                 | 54,1–100,0 % |
| Specificity         | 86,7 %                  | 69,3–96,2 %  | 83,3 %                                                  | 62,6–95,3 %  |
| Diagnostic accuracy | 93,3 %                  | 83,8–98,2 %  | 86,7 %                                                  | 69,3–96,2 %  |
| Youden's Index      | 86,7 %                  | 74,5–98,8 %  | 83,3 %                                                  | 68,4–98,2 %  |

**Note:** AUC — area under curve; CI — confidence interval.



**Figure 1. ROC curve for CFFDNA in diagnosing preeclampsia**

cut-off  $\geq 811$  units, the sensitivity remained 100 %, while specificity was slightly lower — 83,3 % (Fig. 2). Diagnostic accuracy in this scenario was 86,7 %, with a Youden's index of 83,3 %. These findings suggest that CFFDNA can serve as both a screening and risk stratification tool, offering valuable predictive insight into not only the diagnosis of PE but also the likelihood of its progression to more severe maternal complications.



**Figure 2. ROC curve for CFFDNA in diagnosing having any preeclampsia related maternal complication in preeclampsia**

## Discussion

In developed world, PE is one of the most significant perinatal and maternal morbidity and mortality causes. Despite the fact that its pathogenesis is not completely understood, vascular endothelial cell dysfunction is generally considered the main underlying mechanism. The pathological changes that underlie endothelial cell dysfunction are still not fully elucidated; however, poor placentation has been suggested as a significant contributing reason. Placental ischemia results from spiral arteries incomplete or failed trophoblastic invasion, which leads to a diffusion of one or more factors associated with the impairment of the maternal vascular endothelium [10].

The release of CFFDNA into the mother's bloodstream is a consequence of excessive trophoblast embolization throughout the PE second stage. The maternal liver degrades the CFFDNA, and xanthine oxidoreductase catabolizes the purines to uric acid. The isoenzyme of xanthine oxidoreductase — xanthine oxidase — is believed to produce ROS as a byproduct. This enzyme is activated in hepatocytes that receive excessive number of purines in PE [11].

The natural antioxidant capacity of the tissues is overpowered by excessive ROS production, resulting in oxidative stress. Most likely, the primary factor contributing to the PE second stage development is oxidative stress. As the initial substrate for ROS formation, CFFDNA plays a significant role in PE pathophysiology [12].

The primary objective of the study was to investigate the levels of maternal serum CFFDNA and its relationship with PE. A nested case-control design was used, involving 30 PE subjects and 30 matched controls. Participants ranged in age from 18 to 40 years and were beyond 20 weeks of gestation with a single viable fetus. Blood samples were collected upon enrollment for CFFDNA levels evaluation. PE group showed significantly higher CFFDNA and more frequent maternal and neonatal complications.

Our results were supported by T.R. Kolarova and colleagues (2021) [13]: in their cohort, significantly higher total CFFDNA was observed in the PE group compared to controls (1235 versus 106,5 pg/ $\mu$ L,  $p < 0,001$ ).

Also, M. Soroura and colleagues (2022) [7], who evaluated the maternal serum CFFDNA levels in primigravidas at 10–20 weeks of gestation as a predictive test for the PE development, demonstrated a statistically significant increase in the median CFFDNA (GE/ml) in severe PE compared to non-severe PE and the control group.

Moreover, H. Yu and colleagues (2013) [14] found that the serum CFFDNA level was significantly higher

in PE mothers than in the controls. Additionally, the higher CFFDNA may be the consequence of placental apoptotic and/or necrotic materials increased discharge and reduced clearance from maternal blood, which is induced by fetoplacental hypoxemia.

Additionally, J. H. Kang and colleagues (2008) [15] conducted a prospective cohort investigation. In 32 gravidas that ultimately encountered PE, the CFFDNA level was significantly higher than in normal pregnancies, as discovered by the testing of 3076 gravidas. This discovery is in accordance with our findings.

In a previous study by S. Y. Kim and colleagues (2016) [16], the fetal CFFDNA, total CFDNA, and pregnancy-associated plasma protein-A combination was shown to be a valuable PE predictor throughout the first trimester. They utilized the HYP2 gene as total CFFDNA marker to document that the total CFFDNA levels were significantly higher in subjects who later developed PE at 6–14 and 15–23 gestational weeks.

Our study demonstrated that PE was strongly associated with higher maternal and neonatal complication rates. In addition, CFFDNA was significantly higher in subjects with maternal complications, but there was no significant association with neonatal complications. These results were supported by T. N. Leung and colleagues (2001) [17]: a five-fold increase in the mean circulating fetal DNA was observed in subjects with complicated pregnancies compared to control pregnant women ( $p < 0,001$ ).

Also, X. Y. Zhong and colleagues (2002) [18] also demonstrated in preeclamptic mothers with maternal complications a significant increase in the fetal DNA copies number.

R. Darghahi and colleagues (2019) [19] showed a direct and significant correlation between GA and CFFDNA in both cases and controls. The serum CFFDNA levels are reduced as gestation progresses.

Using ROC-curves, a cut-off value of CFFDNA  $\geq 81,0$  units demonstrated excellent diagnostic performance with 100,0 % sensitivity, 86,7 % specificity for diagnosing PE. For identifying maternal complications in PE, a higher threshold of  $\geq 811$  units achieved perfect sensitivity (100,0 %) and moderate specificity (83,3 %). These findings underline the potential of CFFDNA as a highly sensitive biomarker for early detection and risk stratification in PE.

These findings are consistent with M. Soroura and colleagues (2022) [7], who identified optimal thresholds using ROC analysis. For distinguishing PE from controls, a cutoff of 222 units achieved 70,2 % sensitivity and 84,4 % specificity, while a cutoff of 378 units effectively discriminated non-severe from severe PE with 85,7 % sensitivity and 83,3 % specificity.

H. Yu and colleagues (2013) [14] similarly applied ROC curve analysis and identified a log-transformed CFFDNA threshold of 2.62 for PE prediction, with high sensitivity and specificity metrics

Moreover, M. Y. Divon and colleagues (2001) [20] reported a five-fold increase in plasma CFFDNA levels among pregnancies with maternal complications compared to healthy pregnancies, reaffirming its value as a clinical marker.

### Strengths of the study

One of the key strengths of the study is the innovative use of CFFDNA as a biomarker for predicting PE and maternal complications. Our study demonstrates significant diagnostic accuracy, with high sensitivity (100 %) and moderate specificity for both PE and maternal complications. This highlights the potential for CFFDNA to revolutionize early detection and risk stratification in obstetrics, providing a reliable tool for clinical use.

The study design adds to its robustness. By employing a nested case-control methodology, the researchers ensured a focused comparison between PE subjects and matched controls. The inclusion of relevant variables, such as age, BMI, gestational age, and outcome measures, allows for a comprehensive analysis of the relationship between CFFDNA levels and complications. Additionally, ROC curves analysis enhances the reliability of the diagnostic performance assessments.

### Limitations of the study

Despite its strengths, the study has several limitations that should be acknowledged. First, the sample size is relatively small, with only 30 participants in each group. This limited number may reduce the statistical power of the findings and restrict the generalizability of the results to broader populations. Larger, multicenter studies would be necessary to validate these outcomes.

Second, the study focused exclusively on a single population at Ain-Shams University Maternity Hospital. This may involve selection bias and limit the applicability of the findings to diverse demographic or geographic populations with varying baseline risks of PE and different clinical practices.

Another limitation is the lack of longitudinal data. While the study effectively establishes associations between CFFDNA levels and PE, it does not track changes in CFFDNA levels over time or explore their predictive value earlier in pregnancy. Furthermore, the inability to conclusively link CFFDNA with neonatal complications suggests that additional studies are needed to explore this area. This gap underscores the

need for a more comprehensive evaluation of neonatal outcomes and potential confounders.

### Conclusion

This study establishes that circulating maternal serum CFFDNA levels are significantly elevated in PE and correlated with maternal complications, making it a promising diagnostic biomarker. With a sensitivity of 100 % for both PE and maternal complications, CFFDNA can play a crucial role in early identification and management. However, while the association with neonatal complications remains inconclusive, the findings highlight the need for further research to refine CFFDNA predictive capabilities and to integrate it into clinical practice.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Timofeeva AV, Gusar VA, Kan NE, Prozorovskaya KN, Karapetyan AO, Bayev OR, et al. Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. *Placenta*. 2018;61:61–71. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.01.007>
2. Wang J, Hu H, Liu X, Zhao S, Zheng Y, Jia Z, et al. Predictive values of various serum biomarkers in women with suspected preeclampsia: a prospective study. *J Clin Lab Analysis*. 2021;35(5): e23740. <https://doi.org/10.1002/jcla.23740>
3. Redman C. Pre-eclampsia and the placenta. *Placenta*. 1991;12:301–8. [https://doi.org/10.1016/0143-4004\(91\)90339-H](https://doi.org/10.1016/0143-4004(91)90339-H)
4. McMaster-Fay RA. Oxidative stress and inflammatory biomarkers in normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(4):492–3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.030>
5. Lo YD, Lau TK, Zhang J, Leung TN, Chang AM, Hjelm NM, et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21. *Clin Chem* 1999;45(10):1747–51. <https://doi.org/10.1093/clinchem/45.10.1747>
6. Sifakis S, Papantoniou N, Kappou D, Antsaklis A. Noninvasive prenatal diagnosis of Down syndrome: current knowledge and novel insights. *J Perinat Med*. 2012;40(4):319–27. <https://doi.org/10.1515/jpm-2011-0282>
7. Soroura M, El Shorbagy M, Shawky M, Borg TA, Wahba K, Reyad A. Circulating maternal serum cell free fetal DNA levels for prediction of preeclampsia. *Evidence Based Women's Health J*. 2022;12(1):77–85. <https://doi.org/10.21608/ebwhj.2020.28158.1093>
8. Silver RM, Myatt L, Hauth JC, Leveno KJ, Peaceman AM, Ramin SM, et al. Cell-free total and fetal DNA in first trimester maternal serum and subsequent development of preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2017;34(02):191–8.
9. Jiang L, Tang K, Magee LA, von Dadelszen P, Ekeroma A, Li X, et al. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(12):760–75. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00734-y>
10. Chappell LC, Cluver CA, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021;398(10297):341–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32335-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32335-7)
11. Sarzynska-Nowacka U, Kosinski P, Wielgos M. Is there a future for cell-free fetal DNA tests in screening for preeclampsia? *Ginekol Pol*. 2019;90(1):55–60. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0009>
12. Kwak DW, Kim SY, Kim HJ, Lim JH, Kim YH, Ryu HM. Maternal total cell-free DNA in preeclampsia with and without intrauterine growth restriction. *Sci Rep*. 2020;10(1):11848. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68842-1>
13. Kolarova TR, Gammill HS, Nelson JL, Lockwood CM, Shree R. At preeclampsia diagnosis, total cell-free DNA concentration is elevated and correlates with disease severity. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(15):e021477. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.021477>
14. Yu H, Shen Y, Ge Q, He Y, Qiao D, Ren M, et al. Quantification of maternal serum cell-free fetal DNA in early-onset preeclampsia. *Int J Molecul Sci*. 2013;14(4):7571–82. <https://doi.org/10.3390/ijms14047571>
15. Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn*. 2008;28(8):704–9. <https://doi.org/10.1002/pd.1997>
16. Kim SY, Kim HJ, Park SY, Han YJ, Choi JS, Ryu HM. Early prediction of hypertensive disorders of pregnancy using cell-free fetal DNA, cell-free total DNA, and biochemical markers. *Fetal Diagnosis Ther*. 2016;40(4):255–62. <https://doi.org/10.1159/000444524>
17. Leung TN, Zhang J, Lau TK, Chan LY, Lo YD. Increased maternal plasma fetal DNA concentrations in women who eventually develop preeclampsia. *Clin Chem*. 2001;47(1):137–9. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.1.137>
18. Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulatory fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertens Preg*. 2002;21(1):77–83. <https://doi.org/10.1081/PRG-120002911>
19. Darghahi R, Mobaraki-Asl N, Ghavami Z, Pourfarzi F, Hosseini-Asl S, Jalilvand F. Effect of cell-free fetal DNA on spontaneous preterm labor. *J Adv Pharm Technol Res*. 2019;10(3): 117–20. [https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR\\_371\\_18](https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_371_18)
20. Divon MY, Ferber A. Umbilical artery Doppler velocimetry — an update. *Semin Perinatol*. 2001;25(1):44–47. <https://doi.org/10.1053/sper.2001.22892>

### Вклад авторов

С. А. М. Нассар — разработка общей концепции, дизайна, методологии, сбор данных, анализ данных и их интерпретация, составление первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи; А. М. Б. Эль Дин — разработка общей концепции, дизайна, методологии, сбор данных, анализ данных и их интерпретация, составление первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи; М. Е. М. Ибрагим — разработка общей концепции, дизайна, методологии, сбор данных, анализ данных и их интерпретация, составление первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи; М. М. М. Хельми — разработка общей концепции, дизайна, методологии, сбор данных, анализ данных и их интерпретация, составление первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи; М. С. Элсефи — разработка общей концепции, дизайна, методологии, сбор данных, анализ данных и их интерпретация, составление первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, в сбор, анализ и интерпретацию данных, а также в подготовку статьи

и написание рукописи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию. Все авторы несут ответственность за все аспекты работы, ручаясь за достоверность, точность и безупречность представленных в рукописи материалов.

#### Author contributions

S. A. M. Nassar — conceptualization, design, methodology, data collection and curation, data analysis and interpretation, original draft preparation, revision and editing; A. M. B. El Din — conceptualization, design, methodology, data collection and curation, data analysis and interpretation, original draft preparation, revision and editing; M. E. M. Ibrahim — conceptualization, design, methodology, data collection and curation, data analysis and interpretation, original draft preparation, revision and editing; M. M. M. Helmy — conceptualization, design, methodology, data collection and curation, data analysis and interpretation, original draft preparation, revision and editing; M. S. Elsewefy — conceptualization, design, methodology, data collection and curation, data analysis and interpretation, original draft preparation, revision and editing. All authors participated sufficiently in the conception and design of the work, collection, analysis and interpretation of the data, as well as the writing of the manuscript. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version; and agree to be personally accountable for the authors' contributions and for ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated, resolved, and documented in the literature.

#### Информация об авторах

Нассар Салма Ашраф Мохаммед — преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета Айн-Шамс, Каир, Египет; ORCID: 0009-0001-3889-8843, e-mail: salmaashraf@med.asu.edu.eg;

Эль Дин Ахмед Мохаммед Бахаа — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета Айн-Шамс, Каир, Египет; ORCID: 0000-0003-1124-9496, e-mail: abahaa0503@med.ASU.edu.eg;

Ибрагим Мухаммед Эль Мандух Мохаммед — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета Айн-Шамс, Каир, Египет; ORCID: 0000-0001-8944-5564, e-mail: mandooh@hotmail.com;

Мохаммед Махмуд Мохаммед Хельми — сотрудник кафедры акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета Айн-Шамс, Каир, Египет; ORCID: 0009-0005-6239-5559, e-mail: m.m.helmy249@gmail.com;

Элсвефи Мохаммед Самех — преподаватель кафедры акушерства и гинекологии, медицинский факультет Университета Айн-Шамс, Каир, Египет; ORCID: 0009-0009-1577-0140, e-mail: melsewefy@med.asu.edu.eg.

#### Author information

Salma Ashraf Mohamed Nassar, MD, Lecturer of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ORCID: 0009-0001-3889-8843, e-mail: salmaashraf@med.asu.edu.eg;

Ahmed Mohamed Bahaa El Din, MD, PhD, DSc, Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ORCID: 0000-0003-1124-9496, e-mail: abahaa0503@med.ASU.edu.eg;

Mohamed El Mandouh Mohamed Ibrahim, MD, PhD, DSc, Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ORCID: 0000-0001-8944-5564, e-mail: mandooh@hotmail.com;

Mohamed Mahmoud Mohamed Helmy, MD, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt, ORCID: 0009-0005-6239-5559, e-mail: m.m.helmy249@gmail.com;

Mohamed Sameh Elsewefy, MD, Lecturer of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ORCID: 0009-0009-1577-0140, e-mail: melsewefy@med.asu.edu.eg.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.12.-008.331.1:616.36-072.7



## Показатели функции печени при артериальной гипертензии (обзор литературы)

С. Рафакат, А. Аршад, И. Ношар,  
Х. Куршид, С. Рафакат  
Лахорский колледж женского университета,  
Лахор, Пакистан

### Контактная информация:

Сайра Рафакат,  
Кафедра зоологии,  
Лахорский колледж женского  
университета,  
Лахор, Пакистан, 44444.  
E-mail: saera.rafaqat@gmail.com

Статья поступила в редакцию  
25.05.23 и принята к печати 07.03.25.

### Резюме

**Актуальность.** У лиц с артериальной гипертензией (АГ) регистрируются более высокие маркеры функции печени, а также при повышенных показателях функции печени отмечается более высокий риск АГ. Нарушение функции печени рассматривается как фактор, способствующий развитию АГ. **Цель исследования.** В статье особое внимание уделено таким показателям функции печени, как альбумин, щелочная фосфатаза (ЩФ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), сывороточный билирубин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), протромбиновое время (ПВ), и их роли при АГ. **Результаты.** Повышение уровня альбумина от 40 до 50 г/л в пределах физиологических колебаний коррелирует с повышением систолического артериального давления на 5–11 мм рт. ст. у мужчин и на 6–17 мм рт. ст. у женщин. Также показана отрицательная связь между сывороточным уровнем ЩФ и показателями анатомии и функции артерий у африканцев. Обратная связь выявлена между уровнем АЛТ и АГ во взрослой китайской когорте, что дает основания предположить, что повышение уровня АЛТ может предшествовать развитию АГ. В целом встречаемость повышенного уровня АЛТ и АСТ среди первокурсников составила 6,8% и 2,3% соответственно. Повышение уровня ГГТП ассоциировано с увеличением риска АГ. У мужчин с предгипертензией (но не у нормотензивных лиц) уровень билирубина в сыворотке крови отрицательно коррелировал с показателями жесткости артерий. У женщин такой связи выявлено не было. Повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови было ассоциировано с АГ беременных и развитием осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. Систолическое и диастолическое артериальное давление положительно коррелировало с активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ) у лиц с АГ. Можно предположить, что ПВ и АЧТВ могут использоваться как показатели нарушений в системе свертывания крови у лиц с АГ для коррекции терапии. Конкретные механизмы, через которые печеночные маркеры влияют на уровень артериального давления и риск АГ, до конца неясны.

**Ключевые слова:** показатели функции печени, артериальная гипертензия, альбумин, щелочная фосфатаза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, сывороточный билирубин, протромбиновое время

Для цитирования: Рафакат С., Аршад А., Ношар И., Куршид Х., Рафакат С. Показатели функции печени при артериальной гипертензии (обзор литературы). Артериальная гипертензия. 2025;31(1):63–76. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2335>. EDN: UUBMMQ



---

---

## Liver function tests in hypertension: a literature review

S. Rafaqat, A. Arshad, I. Noshair,  
H. Khurshid, S. Rafaqat  
Lahore College for Women University, Lahore, Pakistan

**Corresponding author:**  
Saira Rafaqat,  
Department of Zoology, Lahore College  
for Women University,  
Lahore, 44444 Pakistan.  
E-mail saera.rafaqat@gmail.com

*Submitted 25 May 2023;  
accepted 7 March 2025.*

---

---

### Abstract

**Background.** Individuals with hypertension tend to have higher liver function test (LFT) levels and an increased risk of hypertension when abnormal LFT levels are present. The dysfunction of the liver is identified as a significant contributor to the development of hypertension. **Objective.** The article specifically focuses on review of various LFT markers such as albumin, alkaline phosphatase (ALP), alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), serum bilirubin, lactate dehydrogenase, prothrombin time (PT) and their role in hypertension. **Results.** The increase in albumin concentration from approximately 40 to 50 g/l within the physiological range correlated with a rise in systolic blood pressure ranging from 5 to 11 mmHg in males and from 6 to 17 mmHg in females. Also, there is a negative correlation between serum ALP and indices of artery anatomy and function in hypertensive African men. Moreover, an inverse correlation between elevated ALT levels and hypertension in Chinese adults, suggesting that elevated ALT may precede the onset of hypertension. The overall prevalence of elevated ALT and AST among freshmen was 6,8 % and 2,3 %, respectively, suggesting a strong correlation between ALT levels and hypertension in both males and females. Another study indicated that higher GGT levels were associated with an increased risk of hypertension. In men with pre-hypertension, but not in normotensive individuals, serum bilirubin levels negatively correlated with arterial stiffness. No significant relationship between arterial stiffness and bilirubin levels was observed in women. An increase in serum LDH level is linked to the severity of pregnancy-induced hypertension and complications for both mother and fetus. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure showed a positive correlation with activated partial thromboplastin time (APPT) in hypertensive patients. These findings suggest that PT and APTT measurements could be used as indicators to assess hemostatic abnormalities in individuals with hypertension and guide antihypertensive medication. The exact mechanisms by which the liver function panel influences hypertension were not reported.

**Keywords:** liver function tests, hypertension, albumin, alkaline phosphatase, alanine transaminase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, lactate dehydrogenase, serum bilirubin, prothrombin time

*For citation: Rafaqat S, Arshad A, Noshair I, Khurshid H, Rafaqat S. Liver function tests in hypertension: a literature review. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(1):63–76. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2335>. EDN: UUBMMQ*

## Introduction

The prevalence of hypertension is rapidly increasing worldwide and is a major cause of illness and death. Various factors such as obesity, lifestyle choices, age, gender, environment, and genetics significantly contribute to the development of hypertension. Hypertension often leads to complications such as myocardial infarction (heart attack) and cerebral haemorrhage (bleeding in the brain) [1, 2]. Hypertension is a leading cause of death globally and a major contributor to cardiovascular disease (CVD) [3, 4]. In the year 2000, approximately 26% of the global population had hypertension, and it is expected to rise to 29,2% by the year 2025 [5].

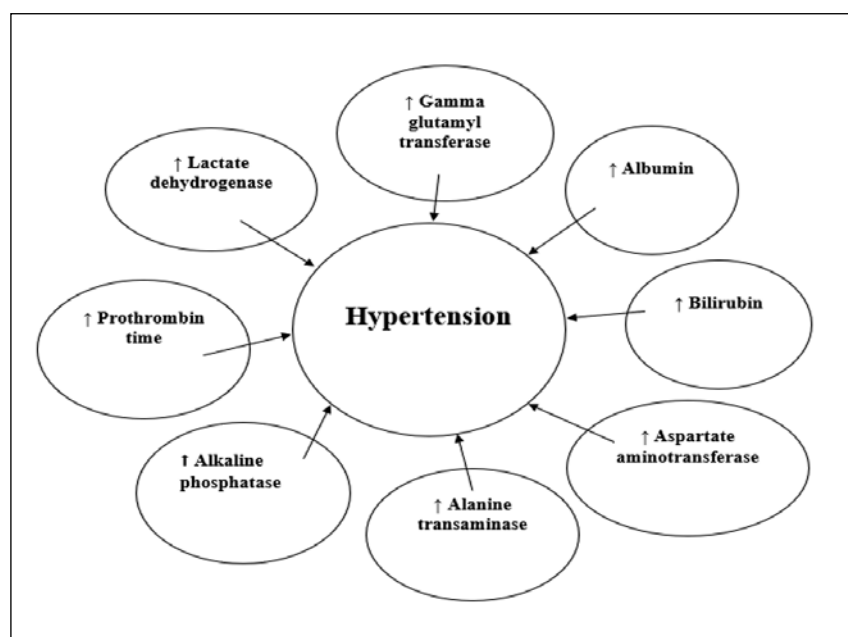
Liver function tests (LFTs or LFs) are blood tests that provide information about the liver's health. These tests include a number of measurements, such as prothrombin time (PT/INR), partial thromboplastin time (PTT), albumin, bilirubin (both direct and indirect), and other related assays. Elevated levels of liver transaminases, specifically aspartate aminotransferase (AST or SGOT) and alanine transaminase (ALT or SGPT), are indicative of liver damage [6–8]. There is growing evidence of the relationship between hypertension and the functional integrity of the liver. Clinical and experimental evidence has shown that liver disease is not directly associated with the development of hypertension [9, 10].

Similarly, individuals with hypertension exhibit higher levels of LFTs and are at an increased risk of disease associated with abnormal LFT levels. Studies showed abnormalities in liver enzymes such as serum

ALT, total bilirubin, and serum AST in hypertensive individuals [11]. Additionally, S. Rahman and colleagues (2020) concluded that the prevalence of elevated liver enzymes was greater among individuals with hypertension [12]. At the Glasgow Blood Pressure Clinic, 15,8% of men and 6,2% of women with hypertension had abnormal liver function tests [13]. In both genders, a dose-response relationship was observed between abnormal blood pressure and levels of ALT, AST, gamma-glutamyl transferase (GGT), and alkaline phosphatase (ALP) [14].

## Design and methods

Numerous studies have indicated the significant role of liver dysfunction in the development of hypertension. Therefore, the purpose of this paper is to provide an overview of the role of liver function tests or liver panels, including albumin, ALP, ALT, AST, GGT, lactate dehydrogenase, serum bilirubin, and PT in hypertension (Fig. 1). To conduct the literature review, various databases such as Google Scholar, PubMed, and Science Direct were utilized (Table 1). The search was completed on November 20, 2022. Keywords such as “Liver Function Tests”, “Hypertension”, “Albumin”, “Alkaline phosphatase”, “Alanine transaminase”, “Aspartate aminotransferase”, “Gamma-glutamyl transferase”, “Lactate dehydrogenase”, “Serum Bilirubin”, and “Prothrombin time” were used. The search was limited to papers published in English. Although more recent studies were prioritized, no specific time limit was set. The references of relevant articles were also examined and appropriate articles were extracted.



**Figure 1. Circulating levels of major liver function tests in hypertension**

Note: (↑) elevated and (↓) reduced levels.

FULL SEARCH STRATEGY OF THE DATABASES

|                       |                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PubMed</b>         | For biomedical and life sciences research, including medicine, biology, and health-related topics<br><a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>                    |
| <b>ScienceDirect</b>  | A platform offering access to a wide range of scientific, technical, and medical research articles<br><a href="https://www.sciencedirect.com/">https://www.sciencedirect.com/</a>                       |
| <b>Google Scholar</b> | A free search engine that indices scholarly articles, theses, books, conference papers, and patents across various disciplines<br><a href="https://scholar.google.com/">https://scholar.google.com/</a> |

### Role of major liver function tests in hypertension

This review specifically focuses on a subset of liver function tests in the context of hypertension. While there are various liver function tests available, the tests highlighted in this review include albumin, ALP, ALT, AST, GGT, lactate dehydrogenase, serum bilirubin, and PT (Table 2).

### Albumin

Albumin, a vital serum protein, plays various roles such as transporting chemicals, maintaining plasma colloid osmotic pressure, and exhibiting antioxidant activity. Its levels are tightly regulated by physiological systems [15]. The liver ability to produce substances, known as biosynthetic capacity, or how well a patient's liver is functioning can be evaluated by analyzing serum albumin levels. To gain a more comprehensive understanding of liver biosynthesis, serum albumin is often examined together with prothrombin time and/or international normalized ratio. However, it is worth noting that normal serum albumin levels can be observed in cases of chronic liver disease, while abnormal levels may be present even in individuals with normal liver function. A study focusing on patients being assessed for gastric bypass found a weak correlation between liver pathology and liver function tests. Additionally, low levels of serum albumin, known as hypoalbuminemia, may indicate reduced albumin production or a dilution effect due to increased free fluid in the body [16]. Generally, albumin levels tend to be higher in men compared to women and in younger individuals compared to older ones. Within the normal range, an increase in albumin content was associated with elevated systolic and diastolic blood pressure in both sexes and across different age groups. The increase in albumin concentration from approximately 40 to 50 g/l within the physiological range correlated with the rise in systolic blood pressure ranging from 5 to 11 mmHg in males and 6 to 17 mmHg in females. Corresponding increases in diastolic blood pressure

ranged from 3 to 7 mmHg in men and from 4 to 9 mmHg in women. Each standard deviation increase in albumin concentration was associated with a 1–3 mmHg increase in blood pressure [17].

In a separate study, lower serum albumin levels in Chinese hypertensive adults were associated with a higher prevalence of peripheral arterial disease (PAD) in men but not in women [18]. Another study highlighted a correlation between serum albumin levels and disruption of the circadian blood pressure rhythm, with more than two-thirds of patients exhibiting a non-dipper pattern. This finding was particularly significant for non-diabetic essential hypertension patients with mild proteinuria. The study emphasized the importance of serum albumin levels as an independent predictor of nocturnal systolic dipping, in contrast to urine albumin excretion [19]. Even within the normal range, below the threshold for microalbuminuria, urinary albumin was found to be an independent predictor of hypertension and elevated blood pressure in the general population [20]. According to the findings of G. W. Choi and colleagues (2021), significant predictors for the development of hypertension included serum albumin levels, along with polymorphisms of rs2894536 in *LOC107986598* and rs10972486 in *ATP8B5P*. Higher albumin concentrations, as indicated by two hypoalbuminemia-related genetic variants (rs2894536 and rs10972486), were associated with reduced hazard ratios (HRs) for the development of hypertension. Genetically determined hypoalbuminemia significantly predicted the onset of hypertension [21].

### Alkaline phosphatase

Alkaline phosphatase (ALP) is present in various tissues such as the liver, bone, kidney, intestine, and placenta. Consequently, serum ALP consists of multiple ALP isoenzymes, which can be separated through electrophoresis. Normal serum ALP comprises liver and bone components, with bone ALP being heated labile. Liver ALP increases in situations

Table 2

## SUMMARY OF MAJOR LIVER FUNCTION TESTS IN HYPERTENSION

| First author   | Year of publication | LFTs                    | The main finding of LFTs in hypertension                                                                                                                                                                                                                                    | ref  |
|----------------|---------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Ding et al.    | 2020                | Serum albumin           | Lower serum albumin levels among Chinese hypertensive adults were only associated with a higher frequency of peripheral arterial disease (PAD) in men and not in women                                                                                                      | [18] |
| Ahbap et al.   | 2016                | Urinary albumin         | The paper highlights the significance of serum albumin levels as an independent predictor of nocturnal systolic dipping, at least in non-diabetic essential hypertension patients with mild proteinuria, as opposed to urine albumin excretion                              | [19] |
| Takase et al.  | 2015                | Urinary albumin         | Urinary albumin was an independent predictor of hypertension and elevations in blood pressure in the general population                                                                                                                                                     | [20] |
| Choi et al.    | 2021                | Serum albumin           | Significant predictors of the development of hypertension included serum albumin (HR = 0,654, 95 % CI 0,521–0,820), polymorphisms of rs2894536 in <i>LOC107986598</i> (HR = 1,176, 95 % CI 1,015–1,361), and rs10972486 in <i>ATP8B5P</i> (HR = 1,152, 95 % CI 1,009–1,316) | [21] |
| Shimizu et al. | 2013                | Serum ALP               | ALP was associated with hypertension for both male and female non-drinkers, but not for drinkers                                                                                                                                                                            | [25] |
| Zhang et al.   | 2021                | Serum ALP               | Chinese hypertensive people had a considerably greater risk of having their first stroke even when serum ALP levels were within the normal range                                                                                                                            | [26] |
| Khalili et al. | 2022                | Serum ALP               | Males and females both had an elevated risk of hypertension when their serum ALP activity was higher. Increased ALP may therefore be a precursor of hypertension                                                                                                            | [14] |
| Schutte et al. | 2013                | Serum ALP               | In hypertensive African men, serum ALP negatively correlated with indices of artery anatomy and function                                                                                                                                                                    | [27] |
| Aliyu et al.   | 2006                | Serum ALP               | The severity of hypertension strongly correlated with the serum heat-stable ALP activity in patients with pre-eclampsia/eclampsia                                                                                                                                           | [28] |
| Jia J et al.   | 2021                | Serum ALT               | The linear relationship between serum ALT and hypertension or blood pressure, suggests that aberrant liver metabolism, as evidenced by high serum ALT, may contribute to hypertension or elevated blood pressure                                                            | [31] |
| Wu et al.      | 2017                | Serum ALT               | In elderly Chinese rural population, ALT levels substantially correlated with hypertension only in women                                                                                                                                                                    | [32] |
| Rahman et al.  | 2020                | Serum ALT, GGT activity | In Bangladeshi individuals, elevated serum ALT and GGT activity positively correlated with hypertension                                                                                                                                                                     | [12] |

| First author         | Year of publication | LFTs            | The main finding of LFTs in hypertension                                                                                                                                                                                                   | ref  |
|----------------------|---------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Huang et al.         | 2021                | Serum ALT       | Elevated ALT and hypertension inversely correlated in Chinese adults, and elevated ALT likely precedes the onset of hypertension                                                                                                           | [33] |
| Zhu et al.           | 2021                | ALT, AST        | The overall prevalence of elevated ALT and AST were 6,8 % and 2,3 % among freshmen. ALT level was related to both male and female freshmen's hypertension                                                                                  | [35] |
| Yoon et al.          | 2021                | (AST/ALT) ratio | In Korean people with hypertension, the high pulse pressure inversely correlated with ALT but favorably correlated with AST and AST/ALT ratio                                                                                              | [36] |
| Dan et al.           | 2012                | GGT             | GGT levels were higher in hypertension patients when compared to their age- and sex-matched normotensive peers, pointing to a possible causal relationship                                                                                 | [38] |
| Ortakoyluoglu et al. | 2016                | GGT             | The non-dipper group had greater GGT levels, which were associated with the nighttime decline in diurnal blood pressure. The non-dipper group had higher levels of uric acid and C-reactive protein                                        | [39] |
| Liu et al.           | 2012                | GGT             | The development of hypertension correlated with GGT levels                                                                                                                                                                                 | [40] |
| Lee et al.           | 2015                | GGT             | Serum GGT levels significantly correlated with significant cardiovascular risks factors such as MetS, DM, and urine albumin excretion in hypertensive patients                                                                             | [41] |
| Baduwal et al.       | 2020                | GGT             | GGT levels might be utilized as indicators of prehypertension and hypertension                                                                                                                                                             | [42] |
| Ermis et al.         | 2012                | GGT             | One of the causes of the cardiovascular problems associated with non-dipper pattern might be increased GGT activity, which has been reported to be connected with CRP levels                                                               | [43] |
| Karakurt et al.      | 2011                | GGT             | Higher serum GGT levels were linked to increased blood pressure and the development of hypertension                                                                                                                                        | [44] |
| Lee et al.           | 2003                | GGT             | The physiologically normal range for serum GGT was linked to the incidence of DM and hypertension                                                                                                                                          | [45] |
| Wang et al.          | 2015                | Bilirubin       | The prevention and management of hypertension, as well as coronary heart disease, could be greatly influenced by methods to increase the bioavailability of tissue and circulating bilirubin or to imitate bilirubin antioxidant qualities | [48] |
| Tang et al.          | 2022                | Bilirubin       | Higher levels of total and unconjugated bilirubin were risk factors for hypertension while higher levels of conjugated bilirubin had the inverse effect                                                                                    | [49] |
| Kunutsor et al.      | 2017                | Bilirubin       | Circulating total bilirubin showed weak and inverse relationship to the risk of developing hypertension which may be the result of biases such as unmeasured confounding and/or reverse causation                                          | [50] |

Continuation of table 2

| First author          | Year of publication | LFTs          | The main finding of LFTs in hypertension                                                                                                                                                                                                       | ref  |
|-----------------------|---------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Huang et al.          | 2016                | Bilirubin     | In men with pre-hypertension but not normotension, serum bilirubin negatively correlated with an increase in arterial stiffness. In women, there was no evidence of a significant relationship between arterial stiffness and bilirubin levels | [51] |
| Yu et al.             | 2019                | Bilirubin     | In preterm newborns, neonatal serum bilirubin levels positively correlated with childhood hypertension and blood pressure. Research may help clarify how bilirubin contributes to the prevention of hypertension                               | [52] |
| McCallum et al.       | 2015                | Bilirubin     | The findings encourage more research to clarify the processes by which bilirubin and liver enzymes may influence blood pressure and cardiovascular risk, but there was insufficient evidence to justify their use in risk stratification       | [53] |
| Cai et al.            | 2021                | LDH           | The conclusion is that to confirm LDH as an early marker for the risk of renal involvement in hypertensives, more research is required                                                                                                         | [56] |
| Vazquez-Alaniz et al. | 2019                | LDH           | Serum LDH was an indicator of severity, diagnosis and unfavourable maternal outcomes in hypertensive disorders in pregnancy                                                                                                                    | [57] |
| Khidri et al.         | 2020                | LDH           | Serum LDH indicated the severity and development of pre-eclampsia                                                                                                                                                                              | [58] |
| Talwar et al.         | 2017                | LDH           | Poor maternal and perinatal outcomes as well as higher LDH levels were related to high blood pressure                                                                                                                                          | [59] |
| Prajapati et al.      | 2021                | LDH           | An increase in serum LDH level correlated with the severity of pregnancy-induced hypertension and maternal and fetal complications                                                                                                             | [60] |
| Jiskani et al.        | 2017                | PT, APTT, INR | The examination of coagulation markers in newly diagnosed hypertension patients showed a considerable increase, indicating their propensity for hemostatic problems and coagulopathy                                                           | [62] |
| Nnenna Adaeze et al.  | 2014                | PT, APTT      | PT and APTT measurements could be used as indicators to assess hemostatic abnormalities in hypertension individuals and serve as a guide for antihypertensive medication                                                                       | [63] |
| Eledo et al.          | 2018                | PT            | Hypertension patients had significantly higher platelet counts, PT, and APTT than healthy controls.                                                                                                                                            | [64] |
| Nwovu et al.          | 2018                | PT            | There was no statistically significant difference between the PT and platelet count ( $p > 0,05$ ). PT can be an indicator of haemostatic abnormalities in patients with hypertension                                                          | [65] |

of biliary obstruction, observed on canalicular surfaces (intrahepatic and extrahepatic). In hepatocyte damage, ALP is often within the normal range or only mildly elevated. Alkaline phosphatases, a type of phosphomonoesterases, hydrolyze phosphate esters with optimal activity at a pH of 10. Enzyme activity is measured in international units (IU), representing the amount of enzyme required to catalyze the conversion of 1 mol of substrate per minute. The commonly used approach yields a reference range of 35 to 125 IU per litre in the adult population, although reference ranges vary depending on the methodology used. This characteristic helps differentiate between biliary dysfunction and liver parenchymal disease [22, 23]. Elevated hepatic enzyme activity consistently corresponds to an increase in serum ALP activity. This is mainly attributed to a rise in the translation of ALP mRNA, which is facilitated by the higher concentration of bile acids. Additionally, there is an augmented secretion of ALP into the bloodstream through canalicular leakage into the hepatic sinusoid. However, the specific mechanism triggering its release into circulation has not been fully understood [24].

Despite ALP being an enzyme affected by alcohol use and its association with hypertension, there is currently no research on the correlation between serum ALP levels and the risk of hypertension from alcohol use. The odds ratio and 95% confidence interval (CI) of hypertension per 1-log increment of ALP were 0,95 for men and 1,57 for women, after adjusting for multiple variables. ALP was associated with hypertension in non-drinking males and females, but not in drinkers. Therefore, alcohol consumption should be considered a potential confounding factor when analyzing the associations between ALP and blood pressure [25]. In a study by Y. Zhang and colleagues (2021), Chinese hypertensive individuals had a significantly higher risk of experiencing their first stroke, even when serum ALP levels were within the normal range [26].

In participants with normal levels of ALT, AST, GGT, and ALP, there were dose-response increases in abnormal blood pressure for both sexes. Both males and females exhibited an elevated risk of hypertension with higher serum ALP activity, indicating that increased ALP may be a precursor of hypertension [14]. Similarly, R. Schutte and colleagues (2013) found a negative correlation between serum ALP and indices of artery anatomy and function in hypertensive African men [27]. In patients with pre-eclampsia/eclampsia, the severity of hypertension showed a strong correlation with serum heat-stable ALP activity, suggesting its potential use in the early detection of complications [28].

### Alanine transaminase

Alanine transaminase also known as alanine aminotransferase (ALT or ALAT), is an enzyme of the transaminase class (EC 2.6.1.2). In the past, it was referred to as serum glutamate-pyruvate transaminase or serum glutamic-pyruvic transaminase (SGPT). Arthur Karmen and his colleagues were the first to characterize this enzyme in the mid-1950s. ALT is present in plasma and various body tissues but is predominantly found in the liver. Its primary role is to facilitate the two parts of the alanine cycle. Clinically, the levels of serum ALT, serum AST (aspartate transaminase), and their ratio (AST/ALT ratio) are commonly measured as biomarkers of liver health. These tests are included in blood panels. ALT has a half-life of approximately 47 hours in the bloodstream and is removed from circulation by sinusoidal cells in the liver [29, 30]. A study by J. Jia and colleagues (2021) conducted cross-sectional research and established a linear relationship between serum ALT levels and hypertension or blood pressure. This suggests that abnormal liver metabolism, as indicated by high serum ALT, may contribute to the development of hypertension or elevated blood pressure conditions [31]. In elderly Chinese rural population, a significant correlation between ALT levels and hypertension was observed only in women [32].

Similarly, S. Rahman and colleagues (2020) concluded that elevated levels of liver enzymes were more prevalent in individuals with hypertension. Among Bangladeshi individuals, increased serum ALT and GGT activity showed a positive correlation with hypertension [12]. In contrast, G. Huang and colleagues (2021) found an inverse correlation between elevated ALT levels and hypertension in Chinese adults, suggesting that elevated ALT may precede the onset of hypertension [33].

### Aspartate aminotransferase

Aspartate aminotransferase (AST) is an enzyme of the transaminase class responsible for facilitating the conversion of aspartate and alpha-ketoglutarate into oxaloacetate and glutamate. This enzyme was formerly referred to as serum glutamate oxalate transaminase (SGOT) and is present in all tissues except for bone, with the highest levels found in the liver and skeletal muscle. The concentration of AST increases in response to conditions such as bruising, trauma, necrosis, infection, or neoplasia affecting the liver or muscle. In cases of cellular damage, AST is detected in cerebrospinal fluid, exudates, and transudates, with the level corresponding to the extent of the damage. While low levels of AST can also be found in urine, they are not useful for diagnosing renal damage [34]. High blood pressure is increasingly prevalent among

young individuals and is a well-known risk factor for cardiovascular events. L. Zhu and colleagues (2021) examined the association between ALT and AST levels and hypertension in Chinese freshmen. The overall prevalence of elevated ALT and AST among freshmen was 6,8 % and 2,3 %, respectively, suggesting a strong correlation between ALT levels and hypertension in both male and female freshmen [35]. Additionally, H. Yoon (2021) discussed the relationship between the AST/ALT ratio and pulse pressure in Korean individuals with hypertension. Among Korean individuals with hypertension, higher pulse pressure was inversely correlated with ALT but positively correlated with AST and the AST/ALT ratio [36].

### **Gamma-glutamyl transferase**

Gamma-glutamyl transferase (GGT) is a group of enzymes that play role in transferring amino acids from one peptide to another or an amino acid. Although it is classified as an amino acid transferase, it is sometimes referred to as a “transpeptidase” due to its function in transferring a gamma-glutamyl group to a different acceptor. The reference range for GGT activity is typically 0 to 50 IU/L for males and 0 to 30 IU/L for females, with higher activity in males likely due to its presence in prostatic tissue [22]. In mammalian cells, GGT initiates the breakdown of extracellular glutathione. Serum GGT has been widely utilized as an indicator of liver dysfunction and as a marker of alcohol consumption. In recent years, significant progress has been made in these fields, shedding light on its physiological role in combating oxidative stress. This is achieved by breaking down extracellular glutathione and providing its constituent amino acids to the cells. Conditions that elevate serum GGT levels, such as obstructive liver disease, excessive alcohol intake, and the use of enzyme-inducing drugs, can lead to an increase in free radical production and pose a risk of glutathione depletion. Interestingly, the products resulting from the GGT reaction may themselves contribute to elevated free radical production, especially when the iron is present [37].

However, there is limited research exploring the relationship between GGT and hypertension. S. Dan and colleagues (2012) found that GGT levels were higher in hypertensive patients compared to age- and sex-matched normotensive individuals, suggesting a potential causal relationship [38].

Hypertension is a significant contributor to illness and death. Serum GGT, a biomarker of oxidative stress, has been associated with an increased risk of diabetes and hypertension. A. Ortakoyluoglu and colleagues (2016) conducted a study to examine the relationship between serum GGT levels, an early

indicator of endothelial dysfunction and inflammation, and the disruption of the diurnal blood pressure rhythm. The non-dipper group had higher GGT levels [39]. Several prospective observational studies have suggested a positive correlation between GGT levels and the risk of hypertension. To determine the precise relationship between GGT levels and the development of hypertension, a systematic review and meta-analysis were conducted. The results strongly indicated that higher GGT levels were associated with an increased risk of hypertension. However, additional research is required to confirm these findings and elucidate the underlying mechanisms connecting GGT levels with hypertension prevalence [40].

Previous research has shown a correlation between serum GGT levels and CVD risk factors in the general population, including hypertension, diabetes mellitus (DM), and metabolic syndrome (MetS). In Korean hypertensive patients, serum GGT levels were significantly associated with major cardiovascular risk factors such as MetS, DM, and urine albumin excretion. Even after adjusting for age and gender, there was a strong correlation between serum GGT levels and prehypertension and hypertension, suggesting that GGT levels could serve as indicators of these conditions [41, 42]. Non-dipper pattern, characterized by the absence of nighttime blood pressure decline, has been linked to increased cardiovascular morbidity and mortality. This condition is associated with higher levels of serum GGT, which indicates oxidative stress, as well as elevated C-reactive protein (CRP) levels. Increased GGT activity, which is connected to CRP levels, may contribute to the cardiovascular problems associated with non-dipper pattern [43].

In a nationally representative sample of Turkish individuals, the relationship between prehypertension and serum GGT levels was investigated. GGT is present on most cell surfaces and in serum and serves as a marker for oxidative stress. Higher serum GGT levels were associated with elevated blood pressure and the development of hypertension. Furthermore, GGT may play a role in the aetiology of MetS, DM, obstructive sleep apnea syndrome, and CVD. The elevated GGT levels observed in prehypertensive patients supported the notion that they experience higher oxidative stress. It is crucial to closely monitor cardiovascular risk factors, even during the prehypertensive stage [44]. The enzyme GGT, which helps maintain cellular glutathione levels and can also induce oxidative stress, is a potential indicator of oxidative stress. D. H. Lee and colleagues (2003) conducted a prospective study to investigate whether blood GGT levels could predict the incidence of DM and hypertension. The study found that GGT levels within the physiological range were

associated with an increased risk of developing DM and hypertension, suggesting a role of oxidative stress in the pathogenesis of these conditions [45].

### Serum Bilirubin

Bilirubin, the product of erythroid cell destruction and heme-containing protein breakdown, is derived from two main sources. The majority of bilirubin (around 80%) is produced through the premature destruction of erythroid cells in the bone marrow and the breakdown of haemoglobin in senescent red blood cells. The remaining portion comes from the breakdown of heme-containing proteins in other tissues, particularly the liver and muscles, including proteins like myoglobin, cytochromes, catalase, peroxidase, and tryptophan pyrrolase. On average, the daily production of bilirubin is approximately 4 mg/kg of body weight [46, 47].

Oxidative stress has been implicated in the development of hypertension. Cohort studies have recognized serum bilirubin as an independent cardiovascular risk factor and a significant contributor to the antioxidant capacity of blood plasma. However, there is limited and conflicting data regarding the association between bilirubin and blood pressure. High levels of serum bilirubin may reduce the risk of hypertension by inhibiting the production of reactive oxygen species in vascular cells and preventing their activation. Finding ways to increase the bioavailability of bilirubin in tissues and circulation or replicating its antioxidant properties could have a significant impact on the prevention and management of hypertension and coronary heart disease [48].

C. Tang and colleagues (2022) conducted a study in the Guankou Ageing Cohort to investigate the relationship between bilirubin and hypertension. Their findings showed that total and unconjugated bilirubin was associated with an increased risk of hypertension, while conjugated bilirubin had the opposite effect [49]. The future risk of CVD is inversely and independently correlated with the level of total bilirubin in the blood. However, the association between circulating total bilirubin and incident hypertension remains unclear. To evaluate this relationship, the authors implemented a Mendelian randomization approach. It was suggested that biases such as unmeasured confounding and reverse causation resulted in the weak and inverse association between circulating total bilirubin and the risk of developing hypertension. Further investigation is needed to better understand this relationship [50].

Serum bilirubin levels, a protective biomarker of coronary artery disease, have been inversely associated with coronary atherosclerosis. In males, both with and without a history of hypertension, there is a negative

correlation between serum bilirubin levels and brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). However, it is unclear if pre-hypertensive or normotensive individuals experience similar correlations. Y. H. Huang and colleagues (2016) conducted a study to examine the association between arterial stiffness and serum bilirubin levels in pre-hypertensive and normotensive participants of both sexes. In men with pre-hypertension, but not in normotensive individuals, serum bilirubin levels negatively correlated with arterial stiffness. No significant relationship between arterial stiffness and bilirubin levels was observed in women [51].

Moreover, consistent findings have been reported when maximal newborn serum bilirubin levels are considered as an exposure factor. In preterm newborns, neonatal serum bilirubin levels positively correlated with childhood hypertension and blood pressure. This research may provide insights into how bilirubin contributes to the prevention of hypertension [52]. Additionally, mounting evidence from general population studies suggests that serum bilirubin and liver enzymes may affect blood pressure and cardiovascular risk. However, it remains unclear if these factors influence long-term survival or blood pressure control in hypertensive patients. Further research is needed to elucidate the mechanisms by which bilirubin and liver enzymes may influence blood pressure and cardiovascular risk, but currently, there is insufficient evidence to support their use in risk stratification [53].

### Lactate dehydrogenase

Lactate dehydrogenase (LDH) is present in almost all tissues of the body. Elevated levels of LDH in the blood can be indicative of various diseases, including liver disease, anaemia, heart attacks, bone fractures, muscle damage, cancer, and more [54]. Furthermore, an increased level of LDH may be associated with arterial stiffness and an elevated 10-year risk of CVD. In populations undergoing health examinations, LDH levels could serve as a novel predictor for arterial stiffness and the risk of CVD over 10 years [55]. In Chinese patients with hypertension, albuminuria was found to correlate with LDH levels, particularly in those with hyperhomocysteinemia. LDH and white blood cell count were better indicators of albuminuria in hypertensive individuals compared to standard renal function tests. However, further research is needed to establish LDH as an early marker for renal involvement risk in hypertensive patients [56].

Serum LDH concentration has been identified as a diagnostic and prognostic indicator for the severity and adverse maternal outcomes of hypertensive disorders in pregnancy. It is particularly relevant

in pre-eclampsia, which is also associated with proteinuria. Early detection of pre-eclampsia through the measurement of LDH levels helps avoiding major complications and adverse consequences. Elevated LDH levels guide effective monitoring and care for pre-eclampsia [57, 58]. Women with pre-eclampsia and eclampsia exhibit significantly higher LDH levels and these higher levels are associated with poor maternal and perinatal outcomes. High blood pressure shows a significant correlation with both elevated LDH levels and adverse outcomes [59]. Additionally, S. Prajapati and colleagues (2021) reported that an increase in serum LDH level is linked to the severity of pregnancy-induced hypertension (PIH) and complications for both the mother and fetus [60].

### Prothrombin time

The prothrombin time (PT) is frequently monitored in patients with liver impairment due to its affordability, easy accessibility, and perceived ability to indicate the risk of bleeding. The PT becomes prolonged as the liver synthetic capacity declines since it affects the levels of factors produced by the liver, including both pro-coagulant factors and anticoagulant factors like antithrombin, protein C, and protein S. In liver failure, the levels of these anticoagulant factors are reduced [61]. On the other hand, hypertension is a leading factor in CVD. Abnormal coagulation characteristics, predisposing to atherosclerosis, are typically found after unfavourable events such as myocardial infarction or cerebral bleeding. In a hypertensive group, all coagulation parameters, including mean PT of  $15,07 \pm 1,92$  seconds ( $p = 0,02$ ), activated APTT of  $37,14 \pm 4,06$  seconds ( $p = 0,001$ ), and international normalized ratio (INR) of  $1,04 \pm 0,18$  ( $p \leq 0,001$ ), were higher compared to the control group with mean PT of  $12,36 \pm 0,74$  seconds, APTT of  $30,4 \pm 2,39$  seconds, and INR of  $0,87 \pm 0,07$  [62]. Several scientific findings have demonstrated the effects of hypertension on hemostasis and the functions of blood coagulation products in the clinical development of hypertension. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure showed a positive correlation with APTT in hypertensive patients. These findings suggest that PT and APTT measurements could be used as indicators to assess hemostatic abnormalities in individuals with hypertension and guide antihypertensive medication [63].

Another study by B. O. Eledo and colleagues (2018) found that hypertension patients had significantly higher platelet counts, PT, and APTT compared to healthy controls. The authors emphasized the importance of early optimal therapy in hypertension patients to prevent coagulation and thrombosis-related complications [64]. In contrast, a study by A. I. Nwovu

and colleagues (2018) concluded that there was no statistically significant difference in PT and platelet count ( $p > 0,05$ ) as indices for assessing hemostatic anomalies in patients with hypertension [65].

### Conclusion

Albumin, ALP, ALT, AST, GGT, LDH, and serum bilirubin play a significant role in the development of hypertension. The specific mechanism by which the liver panel affects hypertension was not reported. The therapeutic management of these liver function tests is essential to control major liver diseases in patients with hypertension.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Muhamedhussein MS, Nagri ZI, Manji KP. Prevalence, risk factors, awareness and treatment and control of hypertension in Mafia Island, Tanzania. *Int. J. Hypertens.* 2016;2016:1–5. <https://doi.org/10.1155/2016/1281384>
2. Kusuma YS, Babu BV, Naidu JM. Blood pressure levels among cross-cultural populations of Visakhapatnam district, Andhra Pradesh, India. *Ann Hum Biol.* 2002;29(5):502–512. <https://doi.org/10.1080/03014460110117876>
3. Kannel WB. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. *J Clin Hypertens Greenwich.* 2004;6:393–399. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2004.03605.x>
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004;22:11–19. <https://doi.org/10.1097/00004872-200401000-00003>
5. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet.* 2012;380:2224–2260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61766-8)
6. Basic skills in interpreting laboratory data, 4<sup>th</sup> edition. Ed. by M Lee. Bethesda: ASHP; 2009. 618 pp. ISBN: 978-1-58528-180-0
7. Johnston DE (1999). Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Physician* 59 (8): 2223–30. PMID 10221307. EDN: DAUKLZ
8. Clinical laboratory medicine, 2<sup>nd</sup> edition. Ed. by KD McClatchey. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. 1936 pp. ISBN: 978-0-683-30751-1
9. Raaschou F. Liver function and hypertension: blood pressure and heart weight in chronic hepatitis. *Circulation.* 1954;10(4):511–6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.10.4.511>
10. Bouchnut L, Froment R, Grasset E. Etat du systeme cardiovasculaire dans la cirrhose Ethylique Du Foie. *Lyon Med.* 1937;160:3.
11. Preetha S. Estimation of liver function test in hypertension patients. *J Pharm Sci Res.* 2016;8(8):869–870.
12. Rahman S, Islam S, Haque T, Kathak RR, Ali N. Association between serum liver enzymes and hypertension: a cross-sectional study in Bangladeshi adults. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01411-6>

13. Ramsay LE. Liver dysfunction in hypertension. *Lancet*. 1977;2(8029):111–4. PMID: 69196. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)90121-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)90121-0)
14. Khalili P, Abdollahpoor S, Ayooobi F, Vakilian A, Hakimi H, Rajabi Z, et al. evaluation of relationship between serum liver enzymes and hypertension: a cross-sectional study based on data from Rafsanjan cohort study. *Int J Hypertens*. 2022;2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5062622>
15. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229–255. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S102819>
16. Friedman AN, Fadem SZ. Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(2):223–30. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009020213>
17. Høstmark AT, Tomten SE, Berg JE. Serum albumin and blood pressure: a population-based, cross-sectional study. *J Hypertens*. 2005;23(4):725–30. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.000.0163139.44094.1d>
18. Ding C, Wang H, Huang X, Hu L, Shi Y, Li M, et al. Association between serum albumin and peripheral arterial disease in hypertensive patients. *J Clin Hypertens* 2020;22:2250–7. <https://doi.org/10.1111/jch.14071>
19. Ahab E, Sakaci T, Kara E, Sahutoglu T, Koc Y, Basturk T, et al. The relationship between serum albumin levels and 24-h ambulatory blood pressure monitoring recordings in non-diabetic essential hypertensive patients. *Clinics*. 2016;71:257–63. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(05\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(05)03)
20. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine*. 2015;94(6). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000511>
21. Choi JW, Park JS, Lee CH. Genetically determined hypo-albuminemia as a risk factor for hypertension: instrumental variable analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–0. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89775-3>
22. Vroon DH, Israili Z. Alkaline phosphatase and gamma glutamyltransferase. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. In: *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 100. PMID: 21250047.
23. Yap CY, Aw TC. Liver function tests (LFTs). *Proc Singap Healthc* 2010;19(1):80–2. <https://doi.org/10.1177/201010581001900113>
24. Green MR, Sambrook J. Alkaline phosphatase. *Cold Spring Harb Protoc*. 2020;2020(8):100768. <https://doi.org/10.1101/pdb.top100768>
25. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, Kadota K, Yamasaki H, Takamura N, et al. Association between alkaline phosphatase and hypertension in a rural Japanese population: the Nagasaki Islands study. *J Physiol Anthropol*. 2013;32(1):1–8. <https://doi.org/10.1186/1880-6805-32-10>
26. Zhang Y, Li H, Xie D, Li J, Zhang Y, Wang B, et al. Positive association between serum alkaline phosphatase and first stroke in hypertensive adults. *Front Cardiovasc Med*. 2021;1880. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.749196>
27. Schutte R, Huisman HW, Malan L, Van Rooyen JM, Smith W, Glyn MC, et al. Alkaline phosphatase and arterial structure and function in hypertensive African men: the SABPA study. *Int J Cardiol*. 2013;167(5):1995–2001. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.05.035>
28. Aliyu IS, Isah HS, Afonja OA. Relationship between serum heat-stable alkaline phosphatase activity and blood pressure in patients with pre-eclampsia and eclampsia. *Ann African Med*. 2006;5(1):38–41.
29. Karmen A, Wróblewski F, LaDue JS. Transaminase activity in human blood. *J Clin Invest*. 1955;34(1):126–33. <https://doi.org/10.1172/JCI103055>
30. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Can Med Assoc J*. 2005;172(3):367–79. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040752>
31. Jia J, Yang Y, Liu F, Zhang M, Xu Q, Guo T, et al. The association between serum alanine aminotransferase and hypertension: a national based cross-sectional analysis among over 21 million Chinese adults. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1–2. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-01948-0>
32. Wu L, He Y, Jiang B, Liu M, Yang S, Wang Y, et al. Gender difference in the association between aminotransferase levels and hypertension in a Chinese elderly population. *Medicine*. 2017;96(21). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006996>
33. Huang G, Zhou H, Shen C, Sheng Y, Xue R, Dong C, et al. Bi-directional and temporal relationship between elevated alanine aminotransferase and hypertension in a longitudinal study of Chinese adults. *Clin Exp Hypertens*. 2021;43(8):750–7. <https://doi.org/10.1080/10641963.2021.1960364>
34. Washington IM, Van Hoosier G. Clinical biochemistry and hematology. Chapter 3. In: *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*. Ed. by MA Suckow, KA Stevens, RP Wilson. Academic Press; 2012. pp. 57–116. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00003-1>
35. Zhu L, Fang Z, Jin Y, Chang W, Huang M, He L, et al. Association between serum alanine and aspartate aminotransferase and blood pressure: a cross-sectional study of Chinese freshmen. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1–0. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02282-1>
36. Yoon H. The relationship between the serum aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio and pulse pressure in Korean adults with hypertension. *Korean J Clin Lab Sci* 2021;53:241–248. <https://doi.org/10.15324/kjcls.2021.53.3.241>
37. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001;38:263–355. <https://doi.org/10.1080/20014091084227>
38. Dan S, Banerjee I, Roy H, Roy S, Jana T, Dan S. Association between serum gamma-glutamyl transferase level and hypertension in Indian adults: a population based cross-sectional study. *N Am J Med Sci*. 2012;4(10):496–8. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.102000>
39. Ortakoyluoglu A, Boz B, Dizdar OS, Avcı D, Cetinkaya A, Baspınar O. The association of serum gamma-glutamyl transpeptidase level and other laboratory parameters with blood pressure in hypertensive patients under ambulatory blood pressure monitoring. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1395–401. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S116603>
40. Liu CF, Gu YT, Wang HY, Fang NY. Gamma-glutamyltransferase level and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(11):e48878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048878>
41. Lee S, Kim DH, Nam HY, Roh YK, Ju SY, Yoon YJ, et al. Serum gamma-glutamyltransferase levels are associated with concomitant cardiovascular risk factors in Korean hypertensive patients: a nationwide population-based study. *Medicine*. 2015;94(50). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002171>
42. Baduwal M, Hamal DB, Pokhrel S, Adhikari S, Pudasaini S, Jaiswal S, et al. Serum gamma-glutamyl transferase and its level in hypertension. *Prog Chem Biochem Res*. 2020;3(4):319–28. <https://doi.org/10.22034/pcbr.2020.113658>
43. Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N, Cansel M, Cuglan B, Pekdemir H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(5):311–5. <https://doi.org/10.3109/10641963.2011.577485>

44. Karakurt Ö, Çağirci G, Eryaşar NE. Gamma-glutamyl transferase activity increases in prehypertensive patients. *Turk J Med Sci*. 2011;41(6):975–80. <https://doi.org/10.3906/sag-1006-865>
45. Lee DH, Jacobs Jr DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, et al.  $\gamma$ -glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Clin Chemistry*. 2003;49(8):1358–66. <https://doi.org/10.1373/49.8.1358>
46. Hinds Jr TD, Stec DE. Bilirubin, a cardiometabolic signaling molecule. *Hypertension*. 2018;72(4):788–95. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11130>
47. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal Open*. 2019;162:272–85. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.034>
48. Wang L, Bautista LE. Serum bilirubin and the risk of hypertension. *Int J Epidemiol*. 2015;44(1):142–52. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu242>
49. Tang C, Jiang H, Zhao B, Lin Y, Lin S, Chen T, et al. The association between bilirubin and hypertension among a Chinese ageing cohort: a prospective follow-up study. *J Transl Med*. 2022;20(1):1–6. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03309-7>
50. Kunutsor SK, Kieneker LM, Burgess S, Bakker SJ, Dullaart RP. Circulating total bilirubin and future risk of hypertension in the general population: the Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) prospective study and a Mendelian randomization approach. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006503. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006503>
51. Huang YH, Yang YC, Lu FH, Sun ZJ, Wu JS, Chang CJ. Serum bilirubin is inversely associated with increased arterial stiffness in men with pre-hypertension but not normotension. *PloS one*. 2016;11(1):e0146226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146226>
52. Yu H, Zou L, He Y, Luo L, Dong W, Zhang Y, et al. Associations between neonatal serum bilirubin and childhood hypertension. *PloS one*. 2019;14(7): e0219942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219942>
53. McCallum L, Panniyammakal J, Hastie CE, Hewitt J, Patel R, Jones GC, et al. Longitudinal blood pressure control, long-term mortality, and predictive utility of serum liver enzymes and bilirubin in hypertensive patients. *Hypertension*. 2015;66(1):37–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04915>
54. Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>
55. Zhu W, Ma Y, Guo W, Lu J, Li X, Wu J, et al. Serum level of lactate dehydrogenase is associated with cardiovascular disease risk as determined by the framingham risk score and arterial stiffness in a health-examined population in China. *Int J Gen Med*. 2022;15:11. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S337517>
56. Cai X, Wang T, Ye C, Xu G, Xie L. Relationship between lactate dehydrogenase and albuminuria in Chinese hypertensive patients. *J Clin Hypertens*. 2021;23(1):128–36. <https://doi.org/10.1111/jch.14118>
57. Vazquez-Alaniz F, Salas-Pacheco JM, Sandoval-Carrillo AA, La-Illave-Leon O, Hernandez EM, Barraza-Salas M, et al. Lactate dehydrogenase in hypertensive disorders in pregnancy: severity or diagnosis marker. *J Hypertens Manag*. 2019;5:040. <https://doi.org/10.23937/2474-3690/1510040>
58. Khidri FF, Shaikh F, Khowaja IU, Riaz H. Role of lactate dehydrogenase in the prediction of severity in pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(3):223–8. <https://doi.org/10.2174/1573402116666200720001032>
59. Talwar P, Kondareddy T, Shree P. LDH as a prognostic marker in hypertensive pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(6):2444–6. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20172328>
60. Prajapati S, Manandhar BL, Maskey S, Sharma J. Serum lactate dehydrogenase level in pregnancy induced hypertension and fetomaternal outcome. *Nepal Med Coll J*. 2021;23(4):275–80. <https://doi.org/10.3126/nmcj.v23i4.42207>
61. Hedner U, Erhardtson E. Hemostatic disorders in liver disease. In: Diseases of the Liver. Ed. by ER Schiff, MF Sorrell, WC Maddrey. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2003. P. 625–35.
62. Jiskani AS, Memon S, Naseem L. Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) and international normalized ratio (INR) as predictive factors of coagulopathy in newly diagnosed hypertensive patients. *Hematol Transfus Int J*. 2017;4(3):84–8. <https://doi.org/10.15406/htij.2017.04.00086>
63. Nnenna Adaeze N, Uchenna Emeribe A, Abdullahi Nasiru I, Babayo A, Uko EK. Evaluation of prothrombin time and activated partial thromboplastin time in hypertensive patients attending a tertiary hospital in Calabar, Nigeria. *Adv Hematol*. 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/932039>
64. Eledo BO, Izah SC, Okamgba OC. Prothrombin time activated partial thromboplastin time and platelets count among hypertensive patients attending a tertiary health institution in Yenagoa, Nigeria. *J Blood Res*. 2018;1(1):3.
65. Nwovu AI, Ifeanyi OE, Uzoma OG, Irene NO. Evaluation of platelet and prothrombin time in hypertensive patients attending clinic in Federal Teaching Hospital Abakaliki. *Open Acc Blood Res Transfus J*. 2018;1(5):555571.

#### Вклад авторов

С. Рафакат — разработка общей концепции, методологии, сбор данных, составление первичного варианта рукописи, написание рукописи, критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи; А. Аршад — составление первичного варианта рукописи, написание рукописи; И. Ношар — редактирование рукописи; Х. Куршид — редактирование рукописи; С. Рафакат — критическая оценка интеллектуального содержания рукописи, редактирование рукописи, принятие окончательного решения о готовности рукописи к публикации. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал.

#### Author contributions

S. Rafaqat — conceptualization, methodology, resources handling, data curation, original draft preparation, revision and editing; A. Arshad — original draft preparation; I. Noshair — revision and editing; H. Khurshid — review and editing; S. Rafaqat — review and editing, editing support. All authors reviewed and approved the final version of the manuscript and its submission to the journal.

#### Информация об авторах

Рафакат Сайра — доктор наук, Лахорский колледж женского университета, Лахор, Пакистан, email: [saira.rafaqat@gmail.com](mailto:saira.rafaqat@gmail.com);

Аршад Амбер — Лахорский колледж женского университета, Лахор, Пакистан, email: [amberarshadchodhry97@gmail.com](mailto:amberarshadchodhry97@gmail.com);

Ношар Икра — Лахорский колледж женского университета, Лахор, Пакистан, e-mail: [iqra.noshair@lcwu.edu.pk](mailto:iqra.noshair@lcwu.edu.pk);

Куршид Хума — доктор наук, Лахорский колледж женского университета, Лахор, Пакистан, email: [huma.khurshid@lcwu.edu.pk](mailto:huma.khurshid@lcwu.edu.pk);

Рафакат Сана — доктор наук, Лахорский колледж женского университета, Лахор, Пакистан, email: [sana.rafaqat44@gmail.com](mailto:sana.rafaqat44@gmail.com).

# **Author information**

Saira Rafaqat, PhD (Scholar), Department of Zoology, Lahore College for Women University, Lahore, Pakistan, email: saera.rafaqat@gmail.com;

Amber Arshad, Department of Zoology, Lahore College for Women University, Lahore, Pakistan, email: amberarshadchodhry97@gmail.com;

Iqra Noshair, PhD (Scholar), Department of Zoology, Lahore College for Women University, Lahore, Pakistan, e-mail: iqra.noshair@lcwu.edu.pk;

Huma Khurshid, PhD (Scholar), Department of Zoology, Lahore College for Women University, Lahore, Pakistan, email: huma.khurshid@lcwu.edu.pk;

Sana Rafaqat, Ph.D. (Scholar), Department of Biotechnology, Lahore College for Women University, Lahore, Pakistan, email: sana.rafaqat44@gmail.com.