



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2025 Том 29 № 2

Тема номера: КАРДИОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2025-29-2

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени В.С. Моисеева Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Зместители главного редактора

ФАТХУДИНОВ Тимур Хайсамудинович, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, г. Москва, Россия

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, д.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

Члены редакционной коллегии

АБРАМОВ Алексей Юрьевич д.м.н., профессор, директор Медицинского института, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АЗОВА Мадина Мухамедовна, д.б.н., профессор, кафедра биологии и общей генетики, Медицинский институт, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, г. Давос, Швейцария

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург, Россия

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, г. Шreveпорт, США

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова, Медицинский институт, РУДН, г. Москва, Россия

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, кафедра фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, г. Вена, Австрия

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

ВУКСАНОВИЧ Александр, д.м.н., профессор, профессор Медицинского факультета Университета г. Белград, Белград, Сербия

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва, Россия

ДРАПКИНА Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, г. Москва, Россия

ЕЛЬЧАНИНОВ Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, г. Москва, Россия

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск, Россия

КАНОНИКА Вальтер, д.м.н., профессор, Директор Центра персонализированной медицины в исследовательской больнице, г. Роззано, г. Милан, Италия

КОСТИН Андрей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра урологии с курсами онкологии, радиологии и андрологии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

КУСТОВИЧ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, г. Лондон, Великобритания

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, г. Будапешт, Венгрия

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, г. Иерусалим, Израиль

НОЙХАУС Йохен, д.б.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией кафедры урологии, Лейпцигский университет, г. Лейпциг, Германия

ПОЛЕВЩИКОВ Александр Витальевич, д.б.н., профессор, заведующий отделом иммунологии Института экспериментальной медицины, г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЙМЮЛЛЕР Райнер, д.м.н., профессор, Медицинский университет, кафедра радиологии, г. Грац, Австрия

РОДИН Сергей Александрович, д.б.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургических наук Университета г. Уппсала, г. Уппсала, Швеция

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия

ТИМАНН Маркус, д.м.н., профессор, Институт гематопатологии, г. Гамбург, Германия

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, г. Санкт-Петербург, Россия

ХЕ Джи, д.м.н., профессор, Онкологический институт и больница, Китайская академия медицинских наук и Медицинский колледж Пекинского союза, г. Пекин, Китай



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2025 Volume 29 No. 2

Theme of the issue: CARDIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2025-29-2

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Zhanna D. KOBALAVA, MD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine with a course of cardiology and functional diagnostics named after V.S. Moiseev Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

Deputy Editors - in - Chief

Timur Kh. FATKHUDINOV, MD, Professor, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal state budgetary scientific institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», Moscow, Russia

Svetlana V. GURYANOVA, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Members of Editorial Board

Aleksey Y. ABRAMOV, MD, Professor, Director of the Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Mubacel AKDIS, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland

Vladimir N. ANISIMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Carcinogenesis and Oncogerontology and the Laboratory of Carcinogenesis and Aging of the Research Institute of Oncology n.a. N.N. Petrov, St. Petersburg, Russia

Madina M. AZOVA, D. Sc., Professor, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Sami BAHNA, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA

Mikhail L. BLAGONRAVOV, MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Ilya M. BYKOV, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Walter CANONICA, MD, Professor, Director of the Center for Personalized Medicine at the Research Hospital Humanitas IRCCS, Rozzano, Milan, Italy

Adnan CUSTOVIC, MD, Professor, Imperial College of London, London, Great Britain

Sergey M. DEEV, Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Oksana M. DRAPKINA, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Anatoly V. EFREMOV, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Andrey V. ELCHANINOV, MD, Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Alexander G. GABIBOV, D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow, Russia

Jie HE, Professor, Cancer Institute and Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, China

Jochen NEUHAUS, PhD, Professor, Head of Research Laboratory, Department of Urology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Vladimir Kh. KHAVINSON, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg, Russia

Andrei A. KOSTIN, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Urology with courses oncology, radiology and andrology, the Medical Institute, RUDN University, Moscow, Russia

Bela MERKELY, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary
Yakov NAPARSTEK, MD, Professor, Director of the Hadassah Center for Clinical Immunology and Rheumatology at the Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel

Alexander V. POLEVSHCHIKOV, D.Sc, Professor, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Rainer RIENMUELLER, MD, Professor Medical University, Department of Radiology, Graz, Austria

Sergey A. RODIN, PhD, Professor, Senior Researcher, Department of Surgical Sciences, Uppsala. University, Uppsala, Sweden

Mikhail P. ROSHCHEVSKY, MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

Markus TIEMANN, MD, Professor, Institute of Hematopathology, Hamburg, German

Rudolph VALENTA, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Nikolai P. VESELKIN, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg, Russia

Alexander VUKSANOVICH, MD, Professor, Professor of the Medical Faculty of the University, Belgrade, Serbia

Вестник Российского университета дружбы народов.

Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (Online); 2313-0245 (Print)

Периодичность: 4 выпуска в год (ежеквартально).

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Scopus, Научной электронной библиотеки КиберЛенинка, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Цели, задачи и тематика журнала

Научный рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на двух языках одновременно.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

На основании решения ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук по специальностям: с 01.02.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (биологические науки), 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки); с 22.11.22 — 1.5.5. Физиология человека и животных (медицинские науки), 1.5.22. Клеточная биология (медицинские науки), 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), 3.1.31. Геронтология и гериатрия (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки), 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Электронный адрес: medj@rudn.ru

Литературный редактор К.В. Зенкин
Компьютерная верстка: М.В. Рогова

Почтовый адрес редакции:
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 8
e-mail: medj@rudn.ru

Адрес издательства:
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Подписано в печать 20.06.2025. Выход в свет 30.06.2025. Формат 60×84/8
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».
Усл. печ. л. 16,27. Тираж 500 экз. Заказ № 763. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН)
117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-08-61; e-mail: publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (Online); 2313-0245 (Print)

Publication frequency: 4 issues per year (quarterly).

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted at databases: Russian Index of Science Citation, Scopus, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals (DOAJ).

Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers, lecturers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics: <http://journals.rudn.ru/medicine/announcement/view/327>

Contact e-mail: medj@rudn.ru

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design: *M.V. Rogova*

Postal Address of the Editorial Board:
10 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russian Federation
e-mail: medj@rudn.ru

Address of the Publishing House
3 Ordzhonikidze St., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples' Friendship University of Russia Named After Patrice Lumumba (RUDN University)
6 Miklukho-Maklaya St., 117198 Moscow, Russian Federation

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze St., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 955-08-61; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ТЕМА НОМЕРА: КАРДИОЛОГИЯ

Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D.

Prognostic value of red cell distribution width in acute myocardial infarction (Прогностическое значение ширины распределения эритроцитов при остром инфаркте миокарда)..... 143

Kalatsei L.V., Ibrahim A., Fernando C.E.S.

Clinical, laboratory and echocardiographic left atrial appendage thrombus predictors in patients with atrial fibrillation (Клинико-лабораторные и эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий)..... 153

Mamalyga M.L., Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Danilov S.A., Getsadze G.G., Babak S.L.

Respiratory therapy with positive expiratory pressure in patients after left ventricle geometric reconstruction (Респираторная терапия с положительным давлением на выдохе у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка)..... 162

Abdujabborov K.M., Ammar R.D., Tereshenko E.A., Kobalava Z.D.

Speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus: a systematic review (Возможность использования методики спекл-трекинг при проведении эхокардиографии у пациентов с сахарным диабетом: систематический обзор) 177

Karyagina V.Y., Prutskikh D.V., Vishnyakova P.A., Elchaninov A.V.

Oxidative stress and antioxidant defence system in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus (Окислительный стресс и система антиоксидантной защиты при атеросклерозе и сахарном диабете 2 типа) 190

Рязанцев А.И., Гребенников Е.К., Гребенникова И.Н., Сорокин О.В., Суботялов М.А.

Временные и спектральные показатели variability ритма сердца курсантов института гражданской авиации с разным типом локомоторной двигательной активности 211

Srivastava S., Kacker S., Saboo N.

Effect of pranayam on stress and cardiorespiratory fitness (Влияние пранаямы на стресс и кардиореспираторную подготовку)..... 222

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Безуглый Т.А., Тюков Ю.А.

Коллективный договор – инструмент трудовых отношений в государственной медицинской организации 233

Ахохова А.В., Кардангушева А.М., Тлакадугова М.Х., Хоконова Л.Т., Газаева А.М., Карданов А.А., Пшукова А.А.

Оптимизация управленческих процессов медицинской организации через определения алгоритмов прототипирования 246

БОЛЕЗНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Ryabenko J.N., Ryabenko E.B.

Hoficin and remaxol effects on metabolic intoxication and lipid peroxidation in patients with chronic non-calculous cholecystitis on the background of diffuse liver diseases (Влияние хофицина и ремаксолола на показатели метаболической интоксикации и перекисного окисления липидов у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом на фоне диффузных заболеваний печени) 265

CONTENTS

THEME OF THE ISSUE: CARDIOLOGY

Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D.

Prognostic value of red cell distribution width in acute myocardial infarction 143

Kalatsei L.V., Ibrahim A., Fernando C.E.S.

Clinical, laboratory and echocardiographic left atrial appendage thrombus predictors in patients with atrial fibrillation..... 153

Mamalyga M.L., Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Danilov S.A., Getsadze G.G., Babak S.L.

Respiratory therapy with positive expiratory pressure in patients after left ventricle geometric reconstruction 162

Abdujabborov K.M., Ammar R.D., Tereshenko E.A., Kobalava Z.D.

Speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus: a systematic review 177

Karyagina V.Y., Prutskikh D.V., Vishnyakova P.A., Elchaninov A.V.

Oxidative stress and antioxidant defence system in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus..... 190

Ryazancev A.I., Grebennikov E.K., Grebennikova I.N., Sorokin O.V., Subotyalov M.A.

Civil Aviation Institute cadet's temporal and spectral indices of heart rate variability engaged different types of locomotor activity 211

Srivastava S., Kacker S., Saboo N.

Effect of pranayam on stress and cardiorespiratory fitness..... 222

HEALTH POLICY AND PUBLIC HEALTH

Bezuglyy T.A., Tyukov Yu.A.

Collective agreement is an instrument of labor relations in a state medical organization 233

Akhokhova A.V., Kardangusheva A.M., Tlakadugova M.Kh., Khokonova L.T., Gazaeva A.M.,

Kardanov A.A., Pshukova A.A.

Medical organization management processes optimization through prototyping algorithms definition 246

THERAPEUTIC DISEASES

Ryabenko J.N., Ryabenko E.B.

Hoficin and remaxol effects on metabolic intoxication and lipid peroxidation in patients with chronic non-calculous cholecystitis on the background of diffuse liver diseases..... 265

ТЕМА НОМЕРА: КАРДИОЛОГИЯ THEME OF THE ISSUE: CARDIOLOGY

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-143-152
EDN KRZZRO

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Prognostic value of red cell distribution width in acute myocardial infarction

Truong Huy Hoang^{1,2}  , Victor V. Maiskov^{3,4} , Imad A. Merai^{3,4} , Zhanna D. Kobalava^{3,4} 

¹ Pham Ngoc Thach University of Medicine, Ho Chi Minh, Vietnam

² Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh, Vietnam

³ RUDN University, Moscow, Russian Federation

⁴ Vinogradov Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

 truonghh@pnt.edu.vn

Abstract. Relevance. Red cell distribution width (RDW), a marker of erythrocyte size variability, is considered a potential prognostic factor in cardiovascular diseases. Accurate risk assessment in acute myocardial infarction (MI) is crucial, yet identifying reliable prognostic markers remains essential for guiding clinical decisions and improving long-term survival. This study aims to investigate the prognostic value of RDW on admission for long-term mortality in patients with acute MI. **Materials and methods.** The prospective observational study included 577 MI patients who underwent coronary angiography within 24 hours of admission. Demographic data, vital signs, laboratory test data, and comorbidities were collected from the database. The clinical endpoint was 18-month mortality. The associations between RDW, clinical parameters and clinical outcomes was evaluated using logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) analysis. **Results and Discussion.** The median age of patients was 65 (interquartile range [IQR]: 56–74) years, 60.7% were male. The 18-month mortality rate was 11.4% (n = 66). Median RDW was 14.2% (IQR 13.5–15.0). RDW was correlated with age, history of coronary artery disease, previous MI, previous cerebrovascular accidents, atrial fibrillation, peripheral artery disease, hemoglobin, left ventricular ejection fraction and GRACE score. Patients with 18-month mortality had significantly higher RDW values compared to survivors (15.0% vs. 14.1%, $p < 0.001$). Higher RDW values were associated with an increased 18-month mortality (quartile 1: 3.9%, quartile 2: 5.4%, quartile 3: 13.4%, quartile 4: 23.9%, $p < 0.001$). Univariate analysis revealed that RDW was associated with 18-month mortality (odds ratio [OR]: 1.38; 95% confidence interval [CI]: 1.20–1.58, $p < 0.001$). Multivariate analysis revealed RDW as an independent predictor of 18-month mortality (adjusted OR: 1.33, 95% CI: 1.12–1.58, $p < 0.001$). The area under the ROC curve of RDW was 0.708 (95% CI: 0.642–0.775, $p < 0.001$) for predicting 18-month mortality. The optimal cutoff value of RDW to predict 18-month mortality was 14.2% with a sensitivity of 78.8% and a specificity of 54.8%. **Conclusion.** Elevated RDW value

© Hoang T.H., Maiskov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

on admission was associated with an increased risk of 18-month mortality in patients with acute MI. RDW was an independent predictor of 18-month mortality in patients with acute MI, highlighting its potential as a prognostic marker in this population.

Keywords: acute myocardial infarction, long-term mortality, prognosis, red cell distribution width

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. T.H. Hoang, V.V. Maiskov — data collection, T.H. Hoang, V.V. Maiskov — statistical data processing, T.H. Hoang, V.V. Maiskov, I.A. Merai — literature review, analysis, and interpretation of the results; T.H. Hoang, Z.D. Kobalava — research concept, study protocol. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was approved by the Ethics committee of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Voluntary written consent was obtained from the patients for the investigation and publication of relevant medical information according to WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013.

Received 16.06.2024. Accepted 17.07.2024.

For citation: Hoang TH, Maiskov VV, Merai IA, Kobalava ZD. Prognostic value of red cell distribution width in acute myocardial infarction. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):143—152. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-143-152 EDN KRZZRO

Introduction

Myocardial infarction (MI) is widely recognized as the predominant clinical manifestation of coronary artery disease (CAD), a leading cause of cardiovascular mortality globally with far-reaching health implications [1]. Despite the well-defined diagnostic criteria and established treatment strategies for acute MI [2], elevated mortality rates persist, emphasizing the crucial importance of identifying high-risk patients for optimal survival outcomes. Accurate risk stratification is thus imperative in the context of acute MI [3, 4].

In the pathogenesis of CAD, inflammation assumes a key role, contributing to plaque instability and rupture [5, 6]. The red blood cell distribution width (RDW) is a metric utilized in routine complete blood counts (CBCs) to measure the size variability among red blood cells [7]. Recent investigations have proposed that inflammatory processes, neurohormonal

activity, and activation of the adrenergic system may influence erythrocyte maturation by disrupting the erythrocyte membrane, resulting in elevated RDW [8, 9]. While traditionally utilized for the differential diagnosis of anemia and hematological disorders, RDW has attracted attention for its potential prognostic relevance in individuals with acute MI [7, 10]. Recent studies indicate an adverse prognostic correlation between elevated RDW and various cardiovascular conditions, including stable CAD, heart failure, general population, acute MI, and stroke [6, 7, 10–14]. Despite the diversity in RDW research related to the clinical prognosis of patients with cardiovascular diseases [14–17], the predictive power of RDW in mortality for acute MI patients remains uncertain. The aim of the present study was to investigate the relationship between RDW on admission and long-term mortality within 18 months in patients with acute MI.

Materials and methods

The study was designed as a single-center prospective observational cohort investigation, conducted at the Vinogradov municipal clinical hospital (Moscow, Russia). All patients aged >18 years admitting with acute MI and undergoing coronary angiography (CAG) <24 hours after symptom onset from January 1, 2020, to December 31, 2021 were included. We excluded men or women who were with type 3, 4 and type 5 MI as well as those who developed MI during hospitalization. MI was diagnosed by using the Third universal definition of MI [18].

The baseline demographic and clinical characteristics, cardiovascular risk factors and comorbidities, data on physical examination, blood tests and imaging methods (electrocardiography, echocardiography, CAG), and medications during hospitalization were collected. Access 2 Immunoassay System (Beckman Coulter, USA) was used for the measurement of cardiac Troponin I with 99th percentile upper reference limit (URL) being 0.02 ng/L. Patients with incomplete medical history were not originally included in the dataset. The CBCs, thus including the measurement of RDW and hemoglobin, was performed in all patients at admission using a Siemens ADVIA 2120i hematology analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Germany). The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 2.0 score was used to assess risk stratification of MI patients [19].

The primary outcome was mortality occurred within 18 months after discharge. Mortality was defined as death from any causes that was recorded in patients' electronic medical records and death registers. In cases where patients were not followed up at our facility, the endpoint was monitored through telephone communication with patients' relatives. At the study closing date all of follow-up information was available. The study complies with the guidelines of the Declaration of Helsinki and was independently approved by the local Ethics Committee of the Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia. All patients provided written informed consent.

Statistical analysis. The baseline characteristics of all patients were stratified according to the RDW tertiles. Categorical variables were described as frequencies and percentages, while continuous variables were presented using mean, median (Me), and interquartile range (IQR) values. Chi-square test or Fisher's exact test was employed to compare categorical variables, and the Kruskal–Wallis test was used for continuous variables to compare groups. Correlations between RDW and other parameters were assessed using Spearman's rank correlation test. Logistic binomial regression was employed to evaluate the independent effects of RDW on clinical outcomes. Univariate logistic regression analysis was utilized to identify associations with mortality, generating odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CIs). All variables found to be significantly associated with RDW were entered into a multivariate model using a stepwise method. The predictive accuracy of RDW for mortality within 18 months after acute MI was identified by receiver operating characteristics (ROC) curve analysis to measure the sensitivity and specificity of RDW, and the area under the curve (AUC) was calculated. Statistical analysis was performed using SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All analyses with P values < 0.05 were considered statistically significant, and all reported P values were 2-sided.

Results and discussion

We identified 577 patients with MI undergoing CAG. The median age of patients was 65 (IQR: 56–74) years, 60.7% were male (n = 350). The median and IQR of RDW were 14.2% and 13.5–15.0%, respectively. The baseline characteristics of patients stratified according to quartiles of RDW are shown in Table 1. Patients in the highest quartile of RDW, compared to the lowest quartile, displayed a higher frequency of cardiovascular risk factors such as arterial hypertension, CAD, previous MI, and more concomitant comorbidities such as previous cerebrovascular accidents, atrial fibrillation, peripheral artery disease, and anemia. The median value of the GRACE score also increased in parallel with RDW values.

Table 1

Baseline characteristics and laboratory findings of the study population stratified according to quartiles of red blood cell distribution width

Characteristics	Quartiles of red blood cell distribution width (RDW), %				P
	< 13.5	13.5–14.2	14.3–15.0	>15.0	
Number of patients	127	167	149	137	–
Age, years, Me (IQR)	64 (55; 70)	64 (55; 74)	67 (56; 75)	67 (56.7; 77)	0.119
Men, n (%)	82 (64.6)	104 (62.3)	90 (60.4)	74 (55.2)	0.447
ST elevation, n (%)	58 (45.7)	85 (50.9)	73(49)	56 (41.8)	0.423
Arterial hypertension, n (%)	110 (86.6)	143 (85.6)	141 (94.6)	122 (91)	0.041
CAD, n (%)	45 (35.4)	63 (37.7)	78 (52.3)	76 (56.7)	< 0.001
Previous MI, n (%)	19 (15)	27 (16.2)	38 (25.5)	40 (29.9)	0.005
Prior revascularization, n (%)	15 (11.8)	15 (9.0)	19 (12.8)	23 (17.2)	0.201
Chronic HF, n (%)	7 (5.5)	10 (6.0)	13 (8.7)	10 (7.5)	0.699
Diabetes mellitus, n (%)	22 (17.3)	36 (21.6)	38 (25.5)	30 (22.4)	0.437
Previous cerebrovascular accident, n (%)	2 (1.6)	11 (6.6)	17 (11.4)	11 (8.2)	0.016
Atrial fibrillation, n (%)	8 (6.3)	9 (5.4)	25 (16.8)	20 (14.9)	0.001
CKD, n (%)	7 (5.5)	11 (6.6)	10 (6.7)	14 (10.4)	0.428
Peripheral artery disease, n (%)	1 (0.8)	1 (0.6)	7 (4.7)	9 (6.7)	0.005
Chronic obstructive pulmonary disease, n (%)	12 (9.4)	22 (13.2)	27 (18.1)	22 (16.4)	0.183
Anemia, n (%)	20 (15.7)	26 (15.6)	41 (27.5)	69 (51.5)	< 0.001
Systolic BP, mm Hg, Me (IQR)	140 (120; 160)	135 (120; 150)	140 (120; 158)	137 (118; 160)	0.911
Heart rate, b.p.m, Me (IQR)	74 (66; 88)	76 (68; 86)	78 (68; 90)	77 (69.5; 96)	0.094
Troponin, ng/mL, Me (IQR)	0.38 (0.08; 2.70)	0.39 (0.09; 2.94)	0.37 (0.10; 3.45)	0.34 (0.09; 2.61)	0.917
Hemoglobin, g/L, Me (IQR)	140 (128; 148)	141 (129; 149)	137 (123.5; 146)	124 (101; 138.2)	< 0.001
Creatinine, μ mol/Le Me (IQR)	93 (83; 108)	92 (77; 106)	95 (79; 112)	91 (79; 113)	0.504
Non-obstructive CAD, n (%)	16 (12.6)	17 (10.2)	17 (11.4)	16 (11.9)	0.927
LV EF%, Me (IQR)	46 (42;55)	46 (40.7; 55)	44 (40; 54.7)	44 (38; 50)	0.001
1 vessel CAD, n (%)	20 (15.7)	33 (19.8)	16 (10.7)	17 (12.7)	0.125
2 vessels CAD, n (%)	27 (21.3)	34 (20.4)	41 (27.5)	22 (16.4)	0.146
3 vessels CAD, n (%)	64 (50.4)	83 (49.7)	75 (50.3)	79 (59)	0.356
Percutaneous coronary intervention, n (%)	105 (82.7)	140 (83.8)	115 (77.2)	99 (73.9)	0.121
GRACE score, points, Me (IQR)	113 (95; 132)	116 (96; 139)	124 (100.5; 147)	124 (100; 149.2)	0.009
Medical treatment:					
Beta-blockers, n (%)	118 (92.9)	156 (93.4)	138 (92.6)	114 (85.1)	0.044
ACEi/ARBs, n (%)	115 (90.6)	145 (86.8)	133 (89.3)	115 (85.8)	0.608
Aspirin, n (%)	123 (96.9)	162 (97)	140 (94)	123 (91.8)	0.136
P ₂ Y ₁₂ inhibitors, n (%)	123 (96.9)	163 (97.6)	146 (98)	134 (100)	0.626
Statins, n (%)	123 (96.9)	161 (96.4)	141 (94.6)	134 (100)	0.617
Anticoagulants, n (%)	27 (21.3)	42 (25.1)	44 (29.5)	39 (29.1)	0.373

Note: ACEi: angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB: angiotensin receptor blocker; BP: blood pressure, CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; HF: heart failure; IQR: interquartile range; LV EF: left ventricular ejection fraction; Me: median, MI: myocardial infarction; RDW: red blood cell distribution width.

RDW levels were correlated well with age, history of CAD, previous MI, previous cerebrovascular accidents, atrial fibrillation, peripheral artery disease and the GRACE risk score. There was a negative correlation between RDW and the left ventricular ejection fraction (LV EF) and hemoglobin. We did not observe any significant correlation between RDW and other parameters (Table 2).

Table 2
Spearman's correlations analysis between red blood cell distribution width and other parameters

Variables	rho-value	p
Age	0.116	0.005
CAD	0.179	< 0.001
Previous MI	0.159	< 0.001
Previous cerebrovascular accident	0.099	0.018
Atrial fibrillation	0.132	0.001
Peripheral artery disease	0.136	0.001
Hemoglobin	-0.286	< 0.001
LV EF	-0.162	< 0.001
GRACE score	0.16	< 0.001

Note: CAD: coronary artery disease; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; LV EF: left ventricular ejection fraction; MI: myocardial infarction.

As regards the follow-up, the median RDW value in patients who died during hospitalization and 18-month follow up was significantly higher than that of survived patients (14.8% vs. 14.2%; $p=0.005$, respectively and 15.0% vs. 14.1%; $p<0.001$, respectively). After stratifying the entire study population into quartiles of RDW, the incidence of in-hospital death and death during 18 months increased in parallel with RDW quartiles ($p = 0.008$ and $p<0.001$, respectively) (Table 3).

Univariate logistic analysis demonstrated that RDW was associated with mortality within 18 months in patients with acute MI (OR 1.38; 95% CI, 1.20–1.58; $p<0.001$). This association was then confirmed in multivariate analysis (Table 4), which showed that RDW remained independently associated with 18-month death (adjusted OR, 1.33; 95% CI, 1.12–1.58; $p<0.001$). A higher GRACE score and three-vessel CAD were found to be additional independent predictors of 18-month death.

Table 3

Incidence of in-hospital and 18-month death in patients with an acute myocardial infarction, stratified according to quartiles of red blood cell distribution width

Outcome	Quartiles of red blood cell distribution width (RDW),%				P
	< 13.5	13.5–14.2	14.3–15.0	>15.0	
In-hospital death, n (%)	4 (3.1)	6 (3.6)	6 (4.0)	15 (11.2)	0.008
18-month death, n (%)	5 (3.9)	9 (5.4)	20 (13.4)	32 (23.9)	< 0.001

Table 4

Multivariate logistic regression analysis to assess predictors of 18-month mortality in patients with an acute myocardial infarction

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
RDW, %	1.38 (1.20–1.58)	< 0.001	1.33 (1.12–1.58)	0.001
Age, years	1.10 (1.07–1.13)	< 0.001	1.03 (0.99–1.08)	0.167
Female gender	2.87 (1.69–4.86)	< 0.001	1.71 (0.83–3.51)	0.143
CAD history	3.14 (1.81–5.46)	< 0.001	1.27 (0.62–2.58)	0.511
Previous cerebrovascular accident	3.69 (1.78–7.66)	< 0.001	1.64 (0.65–4.15)	0.293
Diabetes mellitus	2.12 (1.22–3.67)	0.008	1.45 (0.69–3.04)	0.327
Atrial fibrillation	2.60 (1.34–5.03)	0.005	1.41 (0.63–3.14)	0.400
CKD	3.10 (1.47–6.50)	0.003	1.01 (0.37–2.77)	0.983
Anemia	3.91 (3.31–6.61)	< 0.001	1.22 (0.60–2.48)	0.577

End of the table 4

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Killip class ≥ 2	4.87 (2.86–8.28)	< 0.001	1.03 (0.48–2.17)	0.948
LV EF $\leq 40\%$	2.56 (1.43–4.60)	0.002	1.61 (0.79–3.27)	0.188
GRACE score ≥ 140	9.83 (5.50–17.59)	< 0.001	3.26 (1.22–8.74)	0.019
Three-vessel CAD	4.32 (2.30–8.12)	< 0.001	3.42 (1.57–7.44)	0.002

Note: CAD: coronary artery disease; CI: confidence interval; CKD: chronic kidney disease; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events; LV EF: left ventricular ejection fraction; OR: odds ratio, RDW: red blood cell distribution width. Top of Form

In ROC curves analysis, the AUC value was 0.708 in the evaluation of RDW as a predictor of 18-month mortality (Figure 1). The optimal cut-off RDW for estimating 18-month mortality was 14.2, with 78.8% sensitivity and 54.8% specificity (adjusted OR, 4.19; 95% CI, 1.90–9.25; $p < 0.001$).

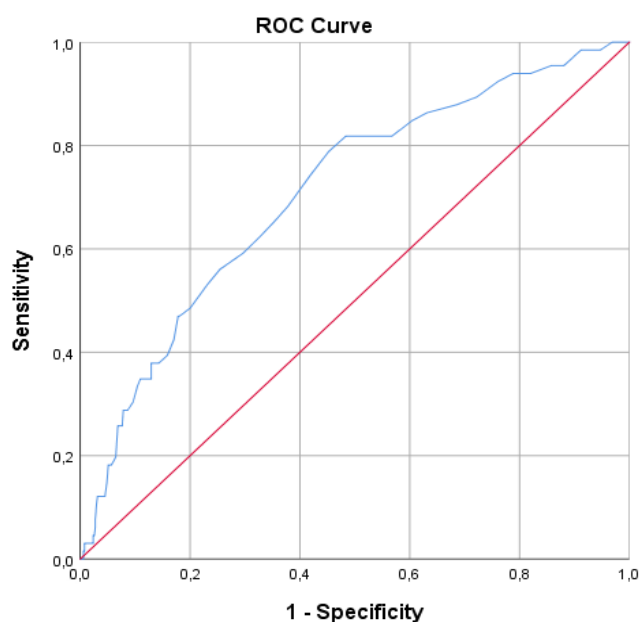


Fig. 1. The receiver-operating characteristic (ROC) curve for red blood cell distribution width for predicting 18-month mortality (area under curve = 0.708, 95% confidence interval: 0.642–0.775, $p < 0.001$)

In this study we aimed to establish the relationship between RDW and mortality in patients with acute MI patients. The main findings of this study are as follows: 1) patients with acute MI who died within 18 months

had higher RDW on admission; 2) the rate of in-hospital and 18-month mortality was significantly higher in patients with high RDW than in those with low RDW; 3) RDW on admission was an independent predictor of 18-month mortality with acute MI.

Several studies previously investigated the role of RDW in predicting adverse outcomes after an acute MI. A high RDW value was found to be a significant predictor of adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome (ACS), and especially of both in-hospital and long-term cardiovascular mortality. Uyarel et al. studied 2,506 patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) for ST-segment elevation MI, and showed that patients with elevated RDW (i.e., 16.1%) at admission had higher in-hospital mortality rate compared to those with normal RDW (7.6% vs. 3.6%; $P < 0.001$) [19, 20]. In a cross-sectional study, included 3101 patients with acute MI, RDW was a significant risk predictor of in-hospital mortality after adjusting for age, sex, clinical and laboratory variables (tertile 3 ($\geq 14.2\%$) vs tertile 1 ($\leq 13.2\%$): hazard ratio [HR] 2.3; 95% CI 1.39–4.01; p for trend < 0.05) predictor of in-hospital mortality [13]. Khaki et al followed 649 patients with acute MI for 6 months and found that the 6-month mortality rate was significantly higher in patients with high RDW ($\geq 14.6\%$) than in those with a low RDW ($< 14.6\%$) (24.3% vs. 7.9%; $p < 0.001$) [21]. Gul et al. studied 310 patients with non-ST elevation MI and explored the association between RDW at admission and 3-year outcome [22]. The overall mortality rate was significantly higher in the high RDW group ($> 14.0\%$) compared to the low RDW group ($\leq 14.0\%$) (19% vs. 6%, $p < 0.001$). A significant association was also

found between high admission RDW and adjusted risk of cardiovascular mortality (HR, 3.2; 95% CI, 1.3-7.78). Similar to these results, our study also showed a positive correlation between RDW, and 18-month mortality of acute MI. Survival rates were highest when the RDW was 13.5% and lowest when the RDW was $\geq 15.0\%$ after adjusting for age, sex, comorbidity, Killip class, LV EF and GRACE score. More specifically, a RDW higher than 14.2% was found to be associated with a more than 4-fold enhanced risk of 18-month death after an acute MI. Notably, the association between RDW and 18-month mortality was confirmed to be independent from other known risk factors of adverse outcome after cardiac ischemia, thus highlighting the valuable role of measuring RDW in this clinical setting.

While recent research has established RDW as a prognostic indicator for cardiovascular disease, the precise mechanistic pathways underlying the association between elevated RDW and adverse clinical outcomes in cardiovascular conditions remain incompletely elucidated. It is plausible that inflammatory and neurohormonal activation play a crucial role in establishing these mechanistic links, as suggested by recent investigations [23, 24]. Inflammatory factors are implicated in the desensitization of bone marrow erythroid progenitor cells, hindering the antiapoptotic and promaturation effects of erythropoietin. This process leads to an influx of reticulocytes into the peripheral blood, contributing to an elevation in RDW [25]. Additionally, it induces alterations in the lipid structure of red blood cells and compromises their degeneration capacity. Consequently, there is a reduction in the oxygen-carrying capacity of red blood cells and an increase in whole blood viscosity, thereby heightening the mortality risk in patients with MI [11, 16].

Our findings revealed a noteworthy positive correlation between RDW, age, and cardiovascular disease. Elevated RDW values have consistently been associated with adverse outcomes, including mortality and complications, in various chronic and prevalent conditions such as coronary artery disease [14], ischemic cerebrovascular disease [15], atrial

fibrillation [26], peripheral artery disease [27], and anemia [28]. The higher RDW levels observed in older patients can be attributed to the increased prevalence of anemia, inflammatory burden, comorbidities, poor nutritional status, and age-associated diseases in this demographic [11, 22]. This observation contributes to a better understanding of the potential linkage between RDW and 18-month mortality among patients with acute MI.

The GRACE score's prognostic significance in ACS aligns with current guidelines [2, 29]. Our study establishes a significant correlation between RDW and the GRACE score, particularly for in-hospital and 18-month mortality. When combined with three-vessel CAD, this association enhances prognostic insights, especially in emergency outpatient settings. This dual assessment holds potential for guiding decisions on patient transfer and treatment strategies.

Our study has several limitations. The single-center design and a relatively small sample size may limit the generalizability of our findings. We did not concurrently assess factors that influence RDW, such as inflammatory markers, malnutrition indicators, and natriuretic peptides, potentially introducing confounding variables. Additionally, RDW was measured only once, preventing an exploration of temporal variations during hospitalization. Future studies with serial measurements are needed to assess the incremental prognostic value of such an approach. Furthermore, our study's exclusive focus on hemoglobin levels overlooks potential influences on RDW from deficiencies in iron, vitamin B12, or folate. Comprehensive assessments of these factors are essential for a more nuanced interpretation of RDW values.

Conclusion

RDW showed a correlation with traditional cardiovascular factors. Higher RDW at admission was independently associated with an elevated risk of 18-month mortality in acute MI patients, underscoring its potential as a prognostic marker in this population.

References / Список литературы

- Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, Rasoulpoor S, Khaleghi AA, Hezarkhani LA, Shohaimi S, Mohammadi M. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):206. doi: 10.1186/s12872-023-03231-w
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Rubini Gimenez M, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720—3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
- Chang XW, Zhang SY, Wang H, Zhang MM, Zheng WF, Ma HF, Gu YF, Wei JH, Qiu CG. Combined value of red blood cell distribution width and global registry of acute coronary events risk score on predicting long-term major adverse cardiac events in STEMI patients undergoing primary PCI. *Oncotarget.* 2018;9(17):13971—13980. doi: 10.18632/oncotarget.24128
- Polat N, Yildiz A, Oylumlu M, Kaya H, Acet H, Akil MA, Yuksel M, Bilik MZ, Aydin M, Ulgen MS. Relationship Between Red Cell Distribution Width and the GRACE Risk Score With In-Hospital Death in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(6):577—82. doi: 10.1177/1076029613500707
- Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet.* 2017;389(10065):197—210. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30677-8
- Lovochkina ED. Diagnostic and prognostic role of cardiac pathology multicomplex autoimmune biological markers. *RUDN Journal of Medicine.* 2023;27(1):71—82. doi:10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82. (In Russian). [Лёвочкина Э.Д. Диагностическая и прогностическая роль мультикомплексных аутоиммунных биологических маркеров кардиальной патологии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 1. С. 71—82.] doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-1-71-82
- Danese E, Lippi G, Montagnana M. Red blood cell distribution width and cardiovascular diseases. *J Thorac Dis.* 2015;7(10): E402—11. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.04
- Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(2):86—105. doi: 10.3109/10408363.2014.992064
- Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J.* 2009;158(4):659—66. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.024
- Li N, Zhou H, Tang Q. Red Blood Cell Distribution Width: A Novel Predictive Indicator for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases. *Dis Markers.* 2017;2017:7089493. doi: 10.1155/2017/7089493
- Arkew M, Gemechu K, Haile K, Asmerom H. Red Blood Cell Distribution Width as Novel Biomarker in Cardiovascular Diseases: A Literature Review. *J Blood Med.* 2022;13:413—424. doi: 10.2147/JBM.S367660
- Liang L, Huang L, Zhao X, Zhao L, Tian P, Huang B, Feng J, Zhang J, Zhang Y. Prognostic value of RDW alone and in combination with NT-proBNP in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 2022;45(7):802—813. doi: 10.1002/clc.23850
- Huang S, Zhou Q, Guo N, Zhang Z, Luo L, Luo Y, Qin Z, Ge L. Association between red blood cell distribution width and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(15): e25404. doi: 10.1097/MD.00000000000025404
- Ren H, Hua Q, Quan M, Chen H, Hou H, Wang L, Liu R, Yang Z. Relationship between the red cell distribution width and the one-year outcomes in Chinese patients with stable angina pectoris. *Intern Med.* 2013;52(16):1769—74. doi: 10.2169/internalmedicine.52.9314
- Söderholm M, Borné Y, Hedblad B, Persson M, Engström G. Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5): e0124957. doi: 10.1371/journal.pone.0124957
- Pernow J, Mahdi A, Yang J, Zhou Z. Red blood cell dysfunction: a new player in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2019;115(11):1596—1605. doi: 10.1093/cvr/cvz156
- Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V., Vatsik-Gorodetskaya M.V., Cabello-Montoya F.E., Nazarov I.S., Galochkin S.A. Implementation of a «seamless» model of providing specialized medical care to patients with heart failure. *RUDN Journal of Medicine.* 2023;27(2):141—154. doi:10.22363/2313. (In Russian). [Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Вацик-Городецкая М.В., Кабельо Монтойя Ф.Э., Назаров И.С., Галочкин С.А. Реализация «бесшовной» модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 141—154. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-141-154.]
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction; Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasché P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020—35. doi: 10.1161/CIR.0b013e31826e1058
- Fox KA, Fitzgerald G, Puymirat E, Huang W, Carruthers K, Simon T, Coste P, Monsegu J, Gabriel Steg P, Danchin N, Anderson F. Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open.* 2014;4(2): e004425. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004425
- Uyarel H, Ergelen M, Cicek G, Kaya MG, Ayhan E, Turkkan C, Yildirim E, Kirbas V, Onturk ET, Erer HB, Yesilcimen K, Gibson CM. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2011;22(3):138—44. doi: 10.1097/MCA.0b013e328342c77b
- Khaki S, Mortazavi SH, Bozorgi A, Sadeghian S, Khoshnevis M, Mahmoodian M. Relationship Between Red Blood Cell Distribution Width and Mortality of Patients with Acute Myocardial Infarction Referring to Tehran Heart Center. *Crit Pathw Cardiol.* 2015;14(3):112—5. doi: 10.1097/HPC.0000000000000047
- Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Karacimen D, Ugur M, Turer A, Bozbay M, Ayhan E, Akgul O, Uslu N. The relationship between red blood cell distribution width and the clinical outcomes in non-ST elevation myocardial infarction and unstable angina pectoris: a 3-year follow-up. *Coron Artery Dis.* 2012;23(5):330—6. doi: 10.1097/MCA.0b013e3283564986

23. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2009;50(3):301—12. doi: 10.1536/ihj.50.301
24. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF Jr. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(3):230—8. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.11.003
25. Afsar B, Saglam M, Yuceturk C, Agca E. The relationship between red cell distribution width with erythropoietin resistance in iron replete hemodialysis patients. *Eur J Intern Med*. 2013;24(3):e25—9. doi: 10.1016/j.ejim.2012.11.017
26. Adamsson Eryd S, Borné Y, Melander O, Persson M, Smith JG, Hedblad B, Engström G. Red blood cell distribution width is associated with incidence of atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2014;275(1):84—92. doi: 10.1111/joim.12143
27. Zalawadiya SK, Veeranna V, Panaich SS, Afonso L. Red cell distribution width and risk of peripheral artery disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey 1999—2004. *Vasc Med*. 2012;17(3):155—63. doi: 10.1177/1358863X12442443
28. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ, Wang TY, Alexander KP, Chan PS, Masoudi FA, Spertus JA, Kosiborod M. Red blood cell indices and development of hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2012;109(8):1104—10. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.045
29. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, Blankstein R, Boyd J, Bullock-Palmer RP, Conejo T, Diercks DB, Gentile F, Greenwood JP, Hess EP, Hollenberg SM, Jaber WA, Jneid H, Joglar JA, Morrow DA, O'Connor RE, Ross MA, Shaw LJ. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22):e368-e454. doi:10.1161/CIR.0000000000001029

Прогностическое значение ширины распределения эритроцитов при остром инфаркте миокарда

Ч.Х. Хоанг^{1, 2}  , В.В. Майсков^{3, 4} , И.А. Мерай^{3, 4} , Ж.Д. Кобалава^{3, 4} 

¹Медицинский университет Фам Нгок Тач, г. Хошимин, Вьетнам

²Кардиологическая больница Там Дык, г. Хошимин, Вьетнам

³Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация

⁴Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова, г. Москва, Российская Федерация

 truonghh@pnt.du.vn

Аннотация. *Актуальность.* Ширина распределения эритроцитов (red blood cell distribution width, RDW), показатель вариабельности размера эритроцитов рассматриваются как потенциальный прогностический фактор при сердечно-сосудистых заболеваниях. Точное оценивание риска при остром инфаркте миокарда (ИМ) крайне важно, однако выявление надежных прогностических маркеров остается необходимым для принятия клинических решений и улучшения долгосрочной выживаемости. Цель исследования: изучить прогностическое значение RDW при поступлении на долгосрочную смертность у пациентов с острым ИМ. *Материалы и методы.* Проспективное наблюдательное исследование включало 577 пациентов с острым ИМ, которым была проведена коронарография в течение 24 часов с момента поступления. Демографические данные, витальные показатели, результаты лабораторных исследований и сопутствующие заболевания были получены из базы данных. Первичной конечной точкой являлась 18-месячная смертность. Ассоциация между RDW, клиническими параметрами и исходом оценивалась с использованием логистической регрессии и ROC-анализ (receiver operating characteristic). *Результаты и обсуждение.* Медиана возраста пациентов составила 65 лет (интерквартильный размах [ИКР]: 56–74), 60,7% были мужчинами. Частота 18-месячной смертности составила 11,4% (n = 66). Медиана RDW была 14,2% (ИКР 13,5–15,0%). RDW коррелировал с возрастом, ишемической болезнью сердца, предыдущим ИМ, предыдущими цереброваскулярными инцидентами, фибрилляцией предсердий, заболеванием периферических артерий, гемоглобином, фракцией выброса левого желудочка и баллами по шкале GRACE. У пациентов с 18-месячной смертностью уровень RDW был значительно выше по сравнению с выжившими (15,0% против 14,1%, $p < 0,001$). Более высокие значения RDW ассоциировались с увеличением 18-месячной смертности (квартиль 1: 3,9%, квартиль 2: 5,4%, квартиль 3: 13,4%, квартиль 4: 23,9%, $p < 0,001$). Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что RDW ассоциирован с 18-месячной смертностью (отношение шансов [ОШ], 1,38; 95%

доверительный интервал [ДИ], 1,20—1,58, $p < 0,001$). Многофакторный анализ выявил RDW как независимый предиктор 18-месячной смертности (скорректированное ОШ: 1,33, 95% CI: 1,12—1,58, $p < 0,001$). Площадь под ROC-кривой для RDW составила 0,708 (95% CI: 0,642—0,775, $p < 0,001$) для предсказания 18-месячной смертности. Оптимальное пороговое значение RDW для предсказания 18-месячной смертности составило 14,2% при чувствительности 78,8% и специфичности 54,8%. **Выводы.** Повышенное значение RDW при поступлении было связано с повышенным риском 18-месячной смертности у пациентов с острым ИМ. RDW была независимым предиктором 18-месячной смертности у пациентов с острым ИМ, подчеркивая ее потенциал как прогностического маркера в данной популяции.

Ключевые слова: долгосрочная смертность; острый инфаркт миокарда; прогноз; ширина распределения эритроцитов

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: Ч.Х. Хоанг, В.В. Майсков — сбор материала; Ч.Х. Хоанг, В.В. Майсков — статистическая обработка данных; Ч.Х. Хоанг, В.В. Майсков, И.А. Мерай — литературный обзор, анализ и интерпретация результатов; Ч.Х. Хоанг, Ж.Д. Кобалава — концепция и дизайн исследования. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Исследование одобрено Комиссией по вопросам этики Медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), обработку персональных данных и согласие на публикацию.

Поступила 16.06.2024. Принята 17.07.2024.

Для цитирования: Hoang T.H., Maikov V.V., Merai I.A., Kobalava Z.D. Prognostic value of red cell distribution width in acute myocardial infarction // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 143—152. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-143-152 EDN KRZZRO

Corresponding author: Truong Huy Hoang — MD, PhD, Lecturer of the Department of Internal Medicine, Pham Ngoc Thach University of Medicine, 72410, Duong Quang Trung Street, Building 02, Ho Chi Minh City, Vietnam. Cardiologist at the Department of Cardiology 5, Tam Duc Heart Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam. E-mail: truonghh@pnt.edu.vn
Hoang T.H. ORCID 0000-0002-2013-2647
Maikov V.V. ORCID 0009-0002-2135-2606
Merai I.A. ORCID 0000-0001-6818-8845
Kobalava Zh.D. ORCID 0000-0002-5873-1768

Ответственный за переписку: Чьонг Хюй Хоанг — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры внутренних болезней Медицинского университета Фам Нгок Тач, кардиолог отделения кардиологии 5 кардиологической больницы Там Дык, Хошимин, Вьетнам, 72410, г. Хошимин, улица Дуонг Куанг Трунг, дом 2. E-mail: truonghh@pnt.edu.vn
Хоанг Ч.Х. SPIN 5684-0275, ORCID 0000-0002-2013-2647
Майсков В.В. SPIN 7370-7545, ORCID 0009-0002-2135-2606
Мерай И.А. SPIN 4477-7559, ORCID 0000-0001-6818-8845
Кобалава Ж.Д. SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-153-161
EDN KTEWVGORIGINAL RESEARCH
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Clinical, laboratory and echocardiographic left atrial appendage thrombus predictors in patients with atrial fibrillation

Liudmila V. Kalatsei[✉], Aroosha Ibrahim, Chelsy E.S. FernandoGrodno State Medical University, Grodno, Belarus
[✉] lkolotsey@mail.ru

Abstract. Relevance. The most common and persistent arrhythmia today is atrial fibrillation (AF). Decrease in blood flow velocity in the left atrium appendage (LAA), endothelial dysfunction and hemostatic system changes can cause the development of left atrium appendage thrombosis (LAAT), which is the main source of thromboembolism in patients with AF. Numerous studies have explored various clinical, echocardiographic, and laboratory parameters as potential predictors, however, the predictive power of these parameters is still insufficient for real clinical practice. *Aim of the study* was to evaluate predictive ability of clinical, laboratory and echocardiographic markers in diagnosis of LAAT in patients with non-valvular AF. *Materials and methods.* The study included 100 patients with persistent non-valvular AF who were admitted for direct electrical cardioversion. All patients underwent clinical, laboratory, and instrumental studies, including transthoracic and transesophageal echocardiography (TEE). According to TEE results, patients were divided into 2 groups: patients with LAA thrombus «LAAT» (n = 30) and without LAA thrombus «Non LAAT» (n = 70). Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software. *Results and Discussion.* Patients in both groups were comparable in age, gender, prevalence of hypertension, coronary artery disease, obesity, prior stroke, and diabetes mellitus ($p > 0.05$). Patients with LAAT had a significantly longer duration period of persistent AF (7 [4; 9] months vs 4 [3; 6] months, $p = 0.004$) in comparison with patients without LAAT. Laboratory markers of patients in both groups had no significant differences except for eGFR ($p = 0.047$) and NT-proBNP level ($p = 0.011$). According to the results of echocardiography, patients didn't have differences in left atrial (LA) diameter and volume ($p > 0.05$). However, LA volume index was higher in patients with LAAT ($p = 0.007$). When conducting a one-way ROC analysis, the NT-proBNP level of ≥ 1689 pg/ml showed the largest area under the ROC-curve (0.747) as well as the highest specificity (92.6%). Duration of persistent AF ≥ 4.5 months showed the highest sensitivity (90%). *Conclusion.* Patients with LAAT had longer duration of persistent AF, higher values of LA volume index, as well as higher NT-proBNP levels. Further use of these parameters could help predict LAAT development in patients with AF.

Keywords: atrial fibrillation; left atrial appendage thrombus; echocardiography; left atrial volume index; NT-proBNP

Funding. The authors received no financial support for the research.

© Kalatsei L.V., Ibrahim A., Fernando C.E.S., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Author contributions. L.V. Kalatsei — concept and design of the study, A. Ibrahim, C.E.S. Fernando — collection and processing of material, L.V. Kalatsei — statistical processing, L.V. Kalatsei, A. Ibrahim, C.E.S. Fernando — writing of the text, L.V. Kalatsei — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the manuscript, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethics approval. The protocol was approved by the ethical committee of the educational institution «Grodno State Medical University» № 1 dated January 25, 2024.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. All study participants signed informed consent to participate in the study to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), the processing of personal data and consent to publication. Received 01.06.2024. Accepted 17.07.2024.

For citation: Kalatsei LV, Ibrahim A, Fernando CES. Clinical, laboratory and echocardiographic left atrial appendage thrombus predictors in patients with atrial fibrillation. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):153—161. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-153-161 EDN KTEWVG

Introduction

The most common and persistent cardiac arrhythmia today is atrial fibrillation (AF). According to European and North American registries, AF occurs in 3% of cases among adults aged 20 years and older [1]. According to Russian statistics, the incidence of AF among people from 35 to 70 years old is 0.75%, and significantly increases with age [2].

The clinical and social significance of AF is determined by the severity of its complications and increased mortality [3]. In patients suffering from AF, mortality is twice as high, and the likelihood of acute cerebrovascular accident increases six times compared to patients without AF [3]. Therefore, in modern recommendations for the management of these patients, anticoagulant therapy takes first place.

However, decrease in blood flow velocity in the left atrium appendage (LAA), endothelial dysfunction and hemostatic system changes can cause the development of left atrium appendage thrombosis (LAAT) [4], which is the main source of thromboembolism in patients with AF. A. Cresti et al. showed that only 0.07% of atrial thrombi in

non-valvular AF form outside the LAA [5]. Among patients with ischemic stroke caused by AF, LAAT can be detected in 75% [4].

According to several studies LAAT is present in up to 2.7% of patients with AF despite guideline-directed anticoagulation and 23% of patients with inadequate anticoagulation [6, 7].

Identifying predictors of LAAT formation is imperative for risk stratification, guiding therapeutic decisions, and ultimately improving the outcomes [4–7]. Numerous studies have explored various clinical, echocardiographic, and laboratory parameters as potential predictors [6–12].

Among the clinical risk factors, the authors determine coronary artery disease, heart failure, diabetes [8], as well as high risk according to the CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores [9].

Some publications have information about a potentially significant role of increase in the NTproBNP level >75 pg/ml [10], as well as a decrease in eGFR less than 56 ml/min/1.73 m² in LAAT formation [8].

Echocardiography remains a cornerstone in the assessment of LAA function and thrombus formation. Many studies have focused on the search for

echocardiographic parameters that predict the risk of LAAT, revealing that left atrium (LA) diameter, area and LA index volume (LAVI) increase are associated with thrombus formation [11, 12].

However, the predictive power of these parameters alone is still insufficient for real clinical practice. The development of complex models based on clinical indicators, laboratory and instrumental markers is currently of particular interest. The simplicity and ease of use of these scales determine the possibility of their use both on an outpatient basis and in a hospital setting at any level in order to clarify the indications for additional methods of research and treatment, the use of which will optimize diagnostics, forecasting capabilities and the choice of treatment strategy for patients with AF.

The aim of our study was to identify clinical, laboratory and echocardiographic markers associated with LAAT in patients with non-valvular AF.

Materials and methods

The study included 100 patients with persistent non-valvular AF who were admitted to the Grodno State Cardiological Center for direct electrical cardioversion.

The study was performed in accordance with Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all participants prior to inclusion in the study.

Exclusion criteria from the study were: chronic rheumatic heart disease, valvular pathology of the heart requiring surgical correction, prosthetic heart valves, recent acute myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, or coronary angioplasty (less than 3 months before enrollment in the study); left ventricular hypertrophy (Sokolov-Lyon index $> 35\text{mm}$); oncological diseases and severe concomitant extracardiac pathology.

All patients underwent clinical, laboratory, and instrumental studies, including transthoracic echocardiography (TTE) and transesophageal echocardiography (TEE).

TTE was performed on Phillips iE33 device with a multi-frequency sensor (frequency 2.5–5.0 MHz). The examination was performed with the patient lying on his left side with his back to the researcher or on his back. The study protocol included the following indicators: diameter (mm) of the aorta, LA and right atrium (RA) in 2-chamber and 4-chamber mode, LA and RA area (mm^2), volume (ml) and volume index (ml/m^2), end-systolic diameter and end-diastolic diameter (mm) of the left ventricle (LV), left ventricular mass index (LVMI) (g/m^2), LVEF; assessment of the state of the valvular apparatus of the heart, degree of regurgitation on the valves.

TEE was performed using Phillips iE33 device by an experienced echo cardiologist to assess for the presence of LAAT. The LAA was imaged in multiple views to identify thrombus.

According to TEE results, patients were divided into 2 groups: patients with LAA thrombus «LAAT» ($n = 30$) and without LAA thrombus «Non LAAT» ($n = 70$). The CHADS₂ VASc and HAS-BLED scores were calculated for each patient according to standard definitions.

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 12.0 software package with a preliminary check for normal distribution using a distribution histogram. Quantitative data, the distribution of which was not normal, were given as a median, 25% and 75% quartiles. Since most of the quantitative characteristics did not obey the normal distribution law, non-parametric methods were used for comparison. The Mann-Whitney test was used to assess differences in quantitative traits between two independent groups. At a significance level of p less than 0.05, it was believed that the studied indicator in the compared groups had statistically significant differences. To compare the diagnostic value of indicators that showed statistically significant differences between groups, ROC curves of sensitivity and specificity were constructed.

Results and discussion

Clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Table 1

Clinical characteristics of patients

Parameters	LAAT (n = 30)	Non LAAT (n = 70)	p
Male gender, n (%)	20 (66.7%)	42 (60%)	0.591
Age, years (M±SD)	63.6 [58; 69]	61.3 [54; 68]	0.166
Body mass index, kg/m ²	32.0 [27.9; 35.6]	31.3 [28.0; 34.0]	0.599
Obesity, n (%)	16 (53.3%)	38 (54.3%)	0.901
Hypertension, n (%)	28 (93.3%)	62 (88.5%)	0.665
Coronary artery disease, n (%)	27 (90%)	65 (92.8%)	0.870
Prior stroke, n (%)	1 (3.3%)	2 (2.8%)	0.788
Myocardial infarction history, n (%)	3 (10%)	2 (2.8%)	0.010
Diabetes mellitus, n (%)	3 (10%)	10 (14.2%)	0.455
Heart failure with reduced LVEF, n (%)	12 (40%)	5 (7.2%)	<0.001

Note: LVEF – left ventricular ejection fraction.

Patients in both groups were comparable in age (63.6 [58; 69] vs 61.3 [54; 68], $p = 0.166$) and gender (male sex 66.7% vs 60%, $p = 0.591$). There were no significant intergroup differences in the prevalence of hypertension, coronary artery disease, obesity, prior stroke, and diabetes mellitus ($p > 0.05$). However, patients with LAAT had a higher prevalence of prior myocardial infarction (10% vs 2.8%, $p = 0.01$) and heart failure with reduced EF (40% vs 7.2%, $p < 0.001$).

Patients with LAAT also had higher CHADS₂VASc scores (4 [3; 5] vs 3 [2; 4], $p = 0.031$), but their HAS-BLED scores were comparable (1.1 [1; 2] vs 1.18 [1; 1.4], $p = 0.720$) (Fig. 1.).

Also, it is important to add that patients with LAAT had a significantly longer duration period of persistent AF (7 [4; 9] months vs 4 [3; 6] months, $p = 0.004$) in comparison with patients without LAAT. All patients included in the study had a sufficient period (more than 3 weeks) of direct oral anticoagulation prior to hospital admission.

Laboratory parameters of the patients are presented in Table 2.

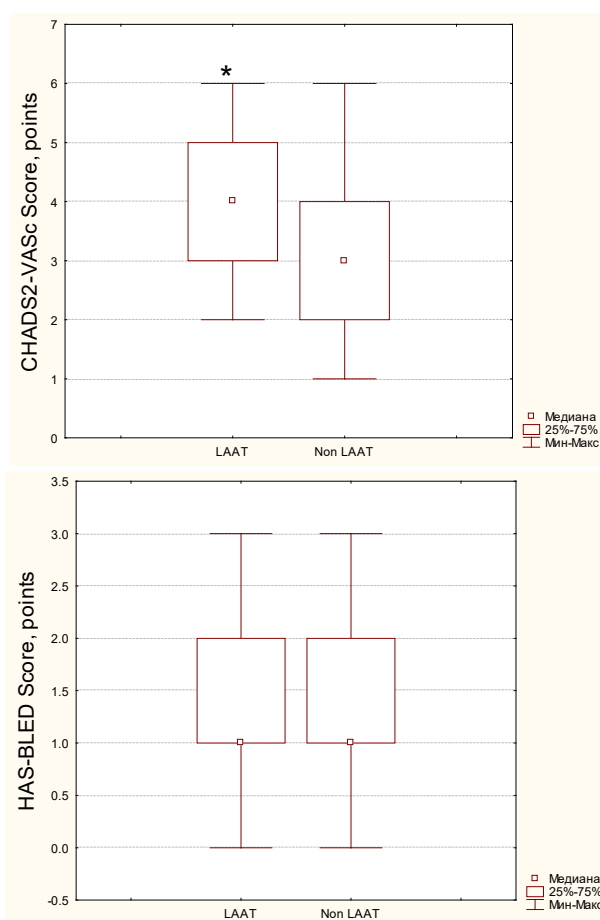
Fig. 1. CHADS₂VASc and HAS-BLED scores of patients

Table 2

Laboratory parameters of patients (Me [25%;75%])

Parameters	LAAT (n = 30)	Non LAAT (n = 70)	p
Urea, mmol/L	7.5 [5.9; 8.1]	6.4 [5.1; 7.4]	0.068
Creatinine, μ mol/L	101.4 [78.7; 119.7]	91.7 [80.2; 101.3]	0.173
eGFR, ml/min/1.73m ²	71.2 [54; 84]	90.0 [64; 103]	0.043
Cholesterol, mmol/L	4.1 [3.2; 4.8]	4.5 [3.5; 5.3]	0.162
Glucose, mmol/L	6.3 [5.9; 6.8]	6.9 [5.5; 7.3]	0.891
Sodium, mEq/L	140 [137; 143]	139 [137; 142]	0.625
Potassium, mEq/L	4.5 [4.3; 4.9]	4.5 [4.2; 4.8]	0.915
APTT, seconds	33.3 [28.4; 36.4]	34.7 [27.9; 36.6]	0.702
Fibrinogen, g/L	3.15 [2.58; 3.71]	3.41 [2.4; 4.0]	0.929
D-dimer, ng/mL	301 [190; 405]	303 [190; 321]	0.602

End of the table 2

Parameters	LAAT (n = 30)	Non LAAT (n = 70)	p
INR (for patients taking rivaroxaban)	1.16 [1.02; 1.19]	1.12 [1.03; 1.14]	0.876
INR (for patients taking warfarin)	2.9 [2.6; 3.5]	3.2 [2.7; 3.7]	0.440
NT-proBNP, pg/mL	2076 [930; 2568]	1249 [602; 1595]	0.011

Note: eGFR – estimated glomerular filtration rate; APPT – activated partial thromboplastin time; N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Laboratory markers of patients in both groups had no significant differences except for eGFR ($p = 0.047$) and NT-proBNP level ($p = 0.011$). Hemostatic screening tests such as prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and fibrinogen levels did not show statistically significant intergroup differences.

Patients with LAAT more often used warfarin for anticoagulation (26.6% vs 4.3%, $p = 0.003$). However, there were no significant intergroup differences in INR values in these groups of patients ($p = 0.44$). The target level of INR (2.0–3.0) was reached in 75% of patients with LAAT and in 100% of patients without LAAT.

The values of echocardiographic parameters recorded in patients of both groups are presented in Table 3.

According to the results of TTE, patients didn't have significant differences in left atrial diameter ($p = 0.060$) and left atrial volume ($p = 0.056$). However, LAVI was higher in patients with LAAT ($p = 0.007$) as well as LA area ($p = 0.004$). Moreover, patients with LAAT

had lower left ventricular ejection fraction (LVEF) ($p = 0.019$) and higher RA diameter ($p = 0.019$) and area ($p = 0.007$).

Table 3
Echocardiographic parameters of patients (Me [25%;75%])

Parameter	LAAT (n = 30)	Non LAAT (n = 70)	p
LA diameter, mm	46.8 [43; 50]	44.2 [41; 46]	0.060
LA area, mm ²	30.1 [27; 33]	27.2 [24; 30]	0.004
LA volume, ml	74.6 [61; 85]	63.8 [52; 72]	0.066
LAVI, ml/m ²	37.6 [31; 42]	30 [24; 36]	0.007
RA diameter, mm	43.1 [41; 45]	41.1 [39; 44]	0.019
RA area, mm ²	26.7 [23; 30]	23.8 [21; 27]	0.007
LV ESD, mm	41.6 [33; 45]	36.1 [32; 40]	0.030
LV EDD, mm	54.8 [51; 58]	52 [48; 56]	0.220
LVEF, %	49.2 [44; 60]	57.4 [55; 62]	0.019
LVMI, g/m ²	147.4 [119; 164]	121.3 [99; 136]	0.003

Note: LA – left atrium; LAVI – left atrial volume index; RA – right atrium; LV – left ventricle; ESD – end-systolic diameter; EDD – end-diastolic diameter; LVEF – left ventricular ejection fraction; LVMI – left ventricular mass index.

It is interesting to say that patients didn't have differences in values of end-diastolic diameter of the left ventricle ($p = 0.22$), but patients in the LAAT group had significantly higher end-systolic diameter of the left ventricle ($p = 0.03$) and LVMI ($p = 0.003$).

When conducting a one-way ROC analysis, threshold values of clinical, laboratory and echocardiographic parameters associated with the development of LAAT were identified (Table 4).

Results of one-way ROC analysis**Table 4**

Parameter	Thresholdvalue	AUC	CI 95%	Se,%	Sp,%	p
Duration of persistent AF, months	4,5	0.682	0.563–0.802	90.0	38.6	0.019
NT-proBNP, pg/ml	1689	0.747	0.568–0.926	63.6	92.6	0.032
LA area, mm ²	27.9	0.682	0.563–0.802	73.3	62.8	0.019
LAVI, ml/m ²	30.0	0.680	0.561–0.800	76.7	52.8	0.020
RA diameter, mm	41	0.649	0.526–0.771	83.3	41.2	0.047
RA area, mm ²	29.9	0.670	0.552–0.792	36.7	91.4	0.025
LVEF, %	51	0.701	0.584–0.819	53.3	85.7	0.011
LVMI, g/m ²	135.8	0.687	0.568–0.806	56.7	74.3	0.016

Note: AUC – area under the curve; CI – confidence interval; Se – sensitivity; Sp – specificity.

The NT-proBNP level of more than 1689 pg/ml showed the largest area under the ROC-curve (0.747) as well as the highest specificity (92.6%). Duration of persistent AF ≥ 4.5 months showed the highest sensitivity (90%), however, the lowest specificity. Among the echocardiographic parameters LVEF $\leq 51\%$ demonstrated the largest area under the ROC-curve (0.701), as well as pretty high specificity (85.7%).

In patients with persistent AF both systolic and diastolic LV functions are impaired significantly [11, 12]. NT-proBNP is an endogenous biomarker, which is secreted primarily by ventricular as well as atrial myocardial cells in response to the overload of volume and pressure in the heart chamber and can be produced by atria and ventricles during AF. G. Yu et al. reported that elevated plasma NT-proBNP levels and LV filling pressure can be associated with high thromboembolic risk in patients with AF [13]. In that study plasma NT-proBNP levels were significantly correlated with LAA emptying flow velocity ($r = -0.492$, $p < 0.001$) and LAVI ($r = 0.405$, $p < 0.001$) [13]. D.V. Chien et al. have found that in patients with LVEF $> 50\%$, the cutoff value of NT-proBNP to predict LAAT was 1325 pg/mL (AUC — 0.57; Se — 57%, Sp — 78%) [14]. Multiple logistic regression analysis in that study showed that prior stroke, E/e' index, and NT-proBNP correlated with LAAT ($r = 0.887$; $p < 0.001$; $r = -0.092$, $p = 0.035$ and 0.022 ; $p = 0.004$, respectively) [14]. The above-mentioned results are in accordance with our findings, but the cut-off value of NT-proBNP in Belarusian population was higher (1689 pg/ml than in Vietnamese).

H. Okuyama et al. identified fibrin monomer as an independent predictor of LAAT (OR 2.9; 95% CI 1.1–4.8; $p = 0.02$) [15]. H. Wan et al. performed a meta-analysis of 21 studies assessing the relationship between D-dimer levels and LAA thrombosis. The analysis showed moderate sensitivity (0.75 [95% CI: 0.65–0.83]) and specificity (0.81 [95% CI: 0.59–0.93]) of D dimer level for diagnosing LAA thrombosis [16]. However, in our study there were no significant associations between D-dimer level and LAAT formation.

Several studies have investigated echocardiographic parameters as predictors of LAAT formation [11,

12, 17–19]. For instance, a study by D. Fatkin et al. revealed that spontaneous echo contrast was identified as the cardiac factor most significantly linked with formation of thrombus and embolism in the LAA [17]. Similarly, Y. Agmon et al. highlight the significance of utilizing echocardiography in identifying patients at increased risk of LAAT formation [18]. Their study demonstrates how TEE assists in the comprehensive assessment of the appendage's structure and function, utilizing imaging in two dimensions and Doppler assessment of appendage flow. Furthermore, as cited by Y. Liu et al., an enlarged LA (anteroposterior diameter ≥ 49.5 mm) and non-paroxysmal AF are identified as an independent risk factor for LAAT formation in individuals diagnosed with non-valvular AF [19]. In our study LVEF $\leq 51\%$ demonstrated the largest area under the ROC-curve and specificity among all the studied parameters, but there were significant intergroup differences in LAVI and LA area, which is also in accordance with above mentioned studies.

With the advent of new modern ultrasound diagnostic methods, new predictors of LAAT are emerging. Thus, K. Kupczynska et al. studied the relationship between LAAT and echocardiographic parameters: a retrospective study included 87 patients with AF, and a multivariable model showed that LVEF (OR 0.94; 95% CI 0.91–0.98), longitudinal systolic LA strain (OR 0.89; 95% CI 0.82–0.98), early diastolic (OR 5.3; 95% CI 1.5–18.3) and systolic LA strain rates (OR 0.14; 95% CI 0.02–0.96) were independently associated with the presence of LAAT [12].

The role of LV remodeling in thrombus formation in non-valvular AF has been less studied. H. Kishima et al. studied 230 patients with AF taking warfarin and found that LV hypertrophy (OR 5.59; 95% CI 1.6–19.3; $p = 0.006$) was independently associated with LAA thrombosis [20]. Also A.C. Boyd et al. found out that LVMI is able to predict the presence of LAAT in patients with persistent AF. In multiple logistic regression analysis, the only independent predictor of thrombus was LVMI ($p < 0.001$) [21]. In our study LMVI also demonstrated pretty high specificity (74.3%) for identifying patients with LAAT.

Conclusion

Patients with LAAT had higher values of left atrial and right atrial diameters and indices, as well as lower LVEF and higher NT-proBNP levels. The NT-proBNP level of more than 1689 pg/ml showed the largest area under the ROC-curve (0.747) as well as the highest specificity (92.6%). Further use of these parameters could help predict LAAT development in patients with persistent non-valvular AF and will optimize the algorithm for selecting and preparing patients with AF for planned cardioversion and reduce the risk of thromboembolic complications, especially when TEE is not available.

Список литературы / References

- Haim M, Hoshen M, Reges O. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(1): e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486.
- Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV. Association of Atrial Fibrillation With Mortality From Various Causes in Population of Russian Federation. *Kardiologiya*. 2015;55(12):70—76. doi: 10.18565/cardio.2015.12.70—76.
- Leschinskiy SP, Ivanov GG, Tchuyko NA, Bulanov NA, Dvornikov VE. Clinical and electrophysiological predictors of radiofrequency ablation efficacy in patients with atrial fibrillation // *RUDN Journal of Medicine*. 2016;(1):24—33 (in Russian). [Лещинский С.П., Иванов Г.Г., Чуйко Н.А., Буланова Н.А., Дворников В.Е. Клинические и электрофизиологические предикторы эффективности радиочастотной абляции у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2016. — № 1. — С. 24—33]. <https://journals.rudn.ru/medicine/article/view/3735>
- Hautmann M, Zacher M, Fuchs S. Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort. *Sci Rep*. 2023;13(1):889
- Cresti A, García-Fernández MA, Sievert H. Prevalence of extra-appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation and atrial flutter in patients undergoing cardioversion: a large transoesophageal echo study. *EuroIntervention*. 2019;15(3): e225-e230. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00128
- Segan L, Nanayakkara S, Spear E. Identifying Patients at High Risk of Left Atrial Appendage Thrombus Before Cardioversion: The CLOTS-AF Score. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(12): e029259.
- Lurie A, Wang J, Hinnegan KJ. Prevalence of left atrial thrombus in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:2875-2886
- Wysokinski WE, Ammash N, Sobande F, Kalsi H, Hodge D, McBane RD. Predicting left atrial thrombi in atrial fibrillation. *Am Heart J*. 2010;159:665—671 doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.043.
- Zoppo F, Brandolino G, Berton A. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;35(2):151—8. doi: 10.1007/s10840-012-9707-0.
- Pant R, Patel M, Garcia-Sayan E. Impact of B-type natriuretic peptide level on the risk of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a prospective study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016;144. doi: 10.1186/s12947-016-0047-6.
- Kaufmann D, Wabich E, Kapłon-Cieśliska A, Gawalko M, Budnik M, Uziębło-Życzkowska B, Krzesiński P, Starzyk K, Wożakowska-Kapłon B, Wójcik M, Błaszczak R, Hiczekiewicz J, Budzianowski J, Mizia-Stec K, Wybraniec MT, Kosmala K, Fijałkowski M, Szymańska A, Dłużniewski M, Haberka M, Kucio M, Michalski B, Kupczyńska K, Tomaszuk-Kazberuk A, Wilk-Śledzińska K, Wachnicka-Truty R, Koziński M, Burchardt P, Daniłowicz-Szymanowicz L. Echocardiographic predictors of thrombus in left atrial appendage-The role of novel transthoracic parameters. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1059111.
- Kupczynska K, Michalski BW, Miskowicz D, Kasprzak JD, Wejner-Mik P, Wdowiak-Okrojek K, Lipiec P. Association between left atrial function assessed by speckle-tracking echocardiography and the presence of left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(1):15—22. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7613
- Yu GI, Cho KI, Kim HS. Association between the N-terminal plasma brain natriuretic peptide levels or elevated left ventricular filling pressure and thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2016;68(2):110—6. doi: 10.1016/j.jcc.2015.11.015
- Chien DV, Huyen DT, Son PH, et al. N-terminal pro-B-type Natriuretic peptide levels and left atrial appendage thrombosis in patients with persistent atrial fibrillation et al. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2023;52(4): e02303065
- Okuyama H, Hirono O, Liu L, Takeishi Y, Kayama T, Kubota I. Higher levels of serum fibrin-monomer reflect hypercoagulable state and thrombus formation in the left atrial appendage in patients with acute ischemic stroke. *Circ J*. 2006;70(8):971—6. doi: 10.1253/circj.70.971.
- Wan H, Wu S, Yang Y, Zhu J, Zhang A, Liang Y. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(2): e0172272. doi: 10.1371/journal.pone.0172272.
- Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23(4):961—9. doi: 10.1016/0735—1097 (94) 90644-0.
- Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):1867—77. doi: 10.1016/s0735—1097 (99) 00472-6.
- Liu Y, Zhu D, Xiao Y, Zhu Y, Zhou Q, Ren L, Chen L. Risk factors of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Open Medicine*. 2021;16(1):361—366.
- Kishima H, Mine T, Kodani T, Masuyama T. Prediction of left atrial thrombi in patients with atrial tachyarrhythmias during warfarin administration: retrospective study in Hyogo College of Medicine. *Heart Vessels*. 2015;30(3):331—7. doi: 10.1007/s00380-014-0496-5.
- Boyd AC, McKay T, Nasibi S, Richards DA, Thomas L. Left ventricular mass predicts left atrial appendage thrombus in persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):269—75. doi: 10.1093/ehjci/jes153.

Клинико-лабораторные и эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Л.В. Колоцей^{id}✉, А. Ибрахим, Ч.Э.С. Фернандо

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

✉ lkolotsey@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Наиболее распространенной аритмией на сегодняшний день является фибрилляция предсердий (ФП). Снижение скорости кровотока в ушке левого предсердия (ЛП), эндотелиальная дисфункция и изменения в системе гемостаза могут стать причиной развития тромбоза ушка ЛП, который является основным источником тромбоэмболии у пациентов с ФП. В многочисленных исследованиях различные клинические, эхокардиографические и лабораторные параметры рассматривались как потенциальные предикторы, однако прогностическая сила этих параметров все еще недостаточна для реальной клинической практики. Цель исследования — оценить прогностическую способность клинических, лабораторных и эхокардиографических маркеров в диагностике тромбоза ушка ЛП у пациентов с неклапанной ФП. *Материалы и методы.* В исследование включены 100 пациентов с персистирующей неклапанной ФП, госпитализированных для проведения электрической кардиоверсии. Всем пациентам проводились клинико-лабораторные и инструментальные исследования, включая трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию (ЧП-ЭхоКГ). По результатам ЧП-ЭхоКГ пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с тромбом ушка ЛП ($n = 30$) и без тромба ушка ЛП ($n = 70$). Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. *Результаты и обсуждение.* Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, распространенности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, перенесенного инсульта и сахарного диабета ($p > 0,05$). У пациентов с тромбозом ушка ЛП выявлена большая длительность эпизода персистирующей ФП (7 [4; 9] мес против 4 [3; 6] мес, $p = 0,004$) по сравнению с пациентами без тромбоза ушка ЛП. Лабораторные маркеры пациентов обеих групп не имели достоверных различий, за исключением СКФ ($p = 0,047$) и уровня NT-proBNP ($p = 0,011$). По результатам эхокардиографии у пациентов не было различий в диаметре и объеме ЛП ($p > 0,05$), однако индекс объема ЛП был выше у пациентов с тромбом ушка ЛП ($p = 0,007$). При проведении ROC-анализа уровень NT-proBNP ≥ 1689 пг/мл показал наибольшую площадь под ROC-кривой (0,747), а также самую высокую специфичность (92,6%). Длительность персистирующей ФП $\geq 4,5$ мес показала наибольшую чувствительность (90%). *Выводы.* Пациенты с тромбом ушка ЛП имели большую длительность персистирующей ФП, более высокие значения индекса объема ЛП, а также более высокие уровни NT-proBNP. Дальнейшее использование этих параметров может помочь прогнозировать развитие тромбоза ушка ЛП у пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, тромб ушка левого предсердия, эхокардиография, индекс объема левого предсердия, NT-proBNP

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Л.В. Колоцей — концепция и дизайн исследования, А. Ибрахим, Ч.Э.С. Фернандо — сбор и обработка материала, Л.В. Колоцей — статистическая обработка, Л.В. Колоцей, А. Ибрахим, Ч.Э.С. Фернандо — написание текста, Л.В. Колоцей — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Протокол был одобрен этическим комитетом учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» № 1 от 27.01.2021

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Все участники исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Поступила 01.06.2024. Принята 17.07.2024.

Для цитирования: Kalatsei L.V., Ibrahim A., Fernando C.E.S. Clinical, laboratory and echocardiographic left atrial appendage thrombus predictors in patients with atrial fibrillation // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 153—161. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-153-161 EDN KTEWVG

Corresponding author: Kalatsei Liudmila Vladimirovna, PhD, assistant of the Department of Internal Medicine I, Grodno State Medical University, 230029, 80 Gorkogo street, Grodno, Belarus, E-mail: lkolotsey@mail.ru
Kalatsei L.V. ORCID 0000-0001-5211-709X

Ответственный за переписку: Колоцей Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, г. Гродно, улица Горького, д. 80, 230029, E-mail: lkolotsey@mail.ru
Колоцей Л.В. SPIN 8435-3422, ORCID 0000-0001-5211-709X

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-162-176

EDN KVWGUX

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ORIGINAL RESEARCH

Respiratory therapy with positive expiratory pressure in patients after left ventricle geometric reconstruction

Maksim L. Mamalyga¹ , Mikhail M. Alshibaya¹ , Mark A. Zatenko¹  ,
Sergey A. Danilov¹ , Gela G. Getsadze¹ , Sergey L. Babak² 

¹A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine named after N.A. Semashko of the Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

*mazatenko@bakulev.ru

Abstract. Relevance. The respiratory system of patients with post-infarction left ventricle aneurysm and chronic heart failure is often characterized by decreased external respiratory function and the development of respiratory complications in the early postoperative period. Positive expiratory pressure therapy (PEP-therapy) is considered an effective method of respiratory rehabilitation after cardiac surgery. However, there is currently no data on the application of this technique in patients after LVGR (left ventricle geometric reconstruction). **The aim:** to study the functional state of the respiratory system in patients after LVGR in the early postoperative period using PEP-therapy. **Materials and Methods.** 57 patients after LVGR surgery were examined. Two groups of patients were identified: group I — patients undergoing PEP-therapy (n=27), and group II — patients undergoing standard respiratory gymnastics (n=30, control group). The study included 3 stages: I Stage — before surgery; II Stage — 2–3 days after surgery; III Stage — 10–12 days after surgery. **Results and Discussion.** At the preoperative stage, cardiorespiratory system disorders were found in groups I and II (FVC: 89.2% and 87.3%; EDV: 174.2 ml and 179.9 ml, respectively), as well as the risk of developing sleep-disordered breathing (Oxygen desaturation index [ODI]: 7.1 and 6.7, respectively). On the second day after surgery, a significant decrease in all spirometry indicators was observed in both groups, with the ODI in groups I and II increasing by 2.9 ($p < 0.001$) and 3.1 ($p < 0.001$) times, respectively. Chest CT revealed atelectasis in various parts of the lungs in 100% of the examined patients. Upon discharge from the hospital, group I after PEP-therapy showed better recovery of respiratory parameters compared to the control group (FEV₁: 22.1% vs 9.4%; PEF: 58.1% vs 19.5%, respectively). The ODI in group I returned to baseline values, and the number of patients with atelectasis decreased by 1.6 times. In group II, the ODI remained increased by 57.2%, and CT results remained unchanged. **Conclusions:** The use of PEP-therapy in the early period after LVGR surgery allows not only to reduce the number and volume of atelectasis but also to more effectively restore respiratory parameters and pulmonary gas exchange compared to the course of standard respiratory gymnastics.

© Mamalyga M.L., Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Danilov S.A., Getsadze G.G., Babak S.L., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Keywords: the left ventricle geometric reconstruction, PEP-therapy, spirometry, atelectasis, postoperative pulmonary complications.

Funding. The authors received no financial support for the research.

Author contributions: Mamalyga M.L., Alshibaya M.M., Zatenko M.A. — concept and design of the study; Mamalyga M.L., Zatenko M.A., Danilov S.A., Getsadze G.G. — collection and processing of materials; Zatenko M.A. — statistical processing, Zatenko M.A. — writing the text; Mamalyga M.L., Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Babak S.L. — editing. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — the study was approved by the local ethics committee of the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia (protocol № 5 of 07.10.2023).

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. Before hospitalization, informed consent was obtained from all patients for the processing of personal data, examination, scientific research, and publication of scientific research in scientific journals in accordance with Art. 13 of the Federal Law of the Russian Federation, 2011, as well as the Helsinki Declaration of WMA, 2013.
Received 17.08.2024. Accepted 20.09.2024.

For citation: Mamalyga ML, Alshibaya MM, Zatenko MA, Danilov SA, Getsadze GG, Babak SL. Respiratory therapy with positive expiratory pressure in patients after left ventricle geometric reconstruction. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):162—176. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-162-176. EDN KVGUX

Introduction

The functional state of the respiratory system in patients with coronary heart disease accompanied by chronic heart failure (CHF) is often characterized by impaired physiological mechanisms of the upper respiratory tract, manifesting as deterioration of the lungs' eliminative function, reduced external respiratory function indicators, and decreased gas exchange [1]. The severity of these dysfunctions may increase with the progression of heart failure, especially after cardiac surgical interventions [2]. It is necessary to emphasize the importance of patients' preoperative condition (degree of obesity, presence of harmful habits, comorbidities), as it significantly affects the state of the respiratory system and the speed of its recovery after cardiac surgery.

It should be noted that the number of comorbid patients with cardiovascular and respiratory pathologies [3], such as COPD [4], is growing each year, as well as the association with sleep apnea syndrome of both central and obstructive nature [5].

The decrease in physiological indicators of pulmonary ventilation in patients with CHF significantly increases the risks of postoperative complications in the early period, prolongs their hospital stay, which is a predictor of high mortality in this category of patients [6, 7].

One of the most common bronchopulmonary complications after cardiac surgery is atelectasis. The average frequency of this complication is more than 50% [8, 9]respiratory complications remain a leading cause of postcardiac surgical morbidity and can prolong hospital stays and increase costs. The high incidence of pulmonary complications is in part due to the disruption of normal ventilatory function that is inherent to surgery in the thoracic region. Furthermore, patients undergoing such surgery often have underlying illnesses such as intrinsic lung disease (e.g., chronic obstructive pulmonary disease. Among the main causes of atelectasis are the use of mechanical ventilation combined with prolonged cardiopulmonary bypass during cardiac surgical interventions, which can lead not only to the

development of interstitial and alveolar edema but also to the appearance of atelectasis zones [10], due to the development of systemic inflammation, damage to surfactants and disruption of their production [11].

The development of atelectasis reduces the ventilation-perfusion ratio, worsens lung tissue elasticity [12], and often provokes the development of infectious processes in various parts of the lungs. This situation is especially relevant for patients after LVGR due to the complexity and duration of the surgical intervention [13].

There are various methods of respiratory rehabilitation for patients after cardiac surgery, aimed at restoring chest excursion after sternotomy, improving gas exchange, restoring mucociliary clearance, and expanding collapsed alveolar areas. Typically, to improve ventilation of various lung regions and facilitate sputum expectoration after cardiac surgery, conventional respiratory gymnastics consisting of static and dynamic exercises is used.

Among the most promising and effective methods of respiratory training in this group of patients, especially those with bronchopulmonary pathology, positive expiratory pressure therapy (PEP-therapy) can be highlighted [14, 15].

By creating moderate positive pressure in the airways, «air traps» are eliminated and collateral bronchial ventilation is improved, which allows effective recruitment of atelectatic alveoli and restoration of gas exchange. Moreover, some devices for PEP-therapy, such as EzPAP, allow maintaining positive inspiratory pressure in the airways, which prevents their collapse during inhalation [16, 17] and increases the effectiveness of respiratory training. The device is equipped with a high-flow oxygen connection and can be used for patients with gas exchange disorders who require constant oxygen therapy. The special design of the apparatus accelerates inspiratory flows, resulting in the patient taking a deeper breath, which improves lung tissue elasticity and restores lung vital capacity.

Currently, there is very little research in domestic and foreign literature concerning the analysis of the effectiveness of various respiratory rehabilitation

methods in patients after the left ventricle geometric reconstruction (LVGR). There is also a lack of data on the application of PEP-therapy methods and their impact on the functional state of the respiratory system in this group of patients.

In this regard, the aim of this study is to investigate the effect of respiratory training with positive expiratory pressure on the functional state of the respiratory system in patients after LVGR.

Materials and methods

A prospective study was conducted at the A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery and approved by the local ethics committee (protocol No. 5 dated 07.10.2023). The study involved 57 patients who underwent planned the left ventricle geometric reconstruction surgery. The average age of patients was 60 ± 8 years (50 men and 7 women). All patients signed informed consent to participate in the study.

Inclusion criteria for patients in the study were: 1) left ventricle geometric reconstruction surgery; 2) absence of chronic respiratory diseases in the medical history; 3) age not younger than 18 years; 4) patient's willingness to follow the study protocol.

Exclusion criteria were: 1) pneumothorax in the early postoperative period; 2) postoperative acute heart failure; 3) acute cerebrovascular accident; 4) severe cognitive impairment.

Two methods of respiratory rehabilitation were used to restore respiratory function in patients in the early postoperative period: 1) PEP-therapy using the EzPAP device (Smiths Medical (Portex) UK) and 2) conventional (standard) respiratory gymnastics.

Depending on the rehabilitation method, two groups of patients were identified: group I — patients undergoing PEP-therapy ($n = 27$), and group II — patients undergoing standard respiratory gymnastics ($n = 30$, control group). Patients in the first group received PEP-therapy using the EzPAP device 5 times a day for 7—10 minutes in a sitting position, 30 minutes before or 1 hour after meals. The ratio of inhalation to exhalation was 1:2 or 1:3. The expiratory pressure was

controlled using a manometer and should not exceed 10–20 cm H₂O.

Patients in the second group trained in the same regimen throughout the day. Static and dynamic breathing exercises were applied.

The study consisted of three stages: I Stage — before surgery; II Stage — 2–3 days after surgery; III Stage — 10–12 days after surgery (discharge from the hospital).

The indicators of the following research methods were studied: 1) spirometry; 2) echocardiography; 3) computed tomography and radiography; 4) tissue and pulmonary gas exchange indicators were calculated (PaO₂/FiO₂, CaO₂, Qs/Qt, DO₂, VO₂, REO₂ and P(A-a)O₂); 5) 24-hour pulse oximetry; 6) integral rheography (IRG).

Spirometry was conducted according to the methodological recommendations of the Russian Respiratory Society [18] using the SMP-21/01-«R-D» device (Russia). The following indicators were studied: FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEV₃, FEV₆, MVV, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅, FEF_{25–75} and PEF. Measurement results were expressed as percentages of calculated expected values.

Echocardiographic examination was performed in accordance with the recommendations of the American Society of Echocardiography [19] using a Philips HD15 device (Philips, Netherlands). The main indicators of LV function were studied: EF, EDV, ESV, EDD, ESD, SV and the presence of LV hypokinesis zones.

24-hour pulse oximetry was performed using the MD300W device (ChoiceMMed, China) and evaluated minimum SpO₂, maximum SpO₂, average SpO₂ and oxygen desaturation index (ODI).

Using integral rheography («Diamant-R» (Diamant, Russia)), the volume of total (TBW) and extracellular fluid (ECW) was determined.

The surgery was performed under general anesthesia with cardiopulmonary bypass and mechanical ventilation. Body temperature was maintained at normal or moderately hypothermic levels. Cardioplegic solution was used for myocardial protection.

Statistical analysis was performed using Stattech 4.1.2 and SPSS 26.0 software. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of distribution. For normally distributed data, mean values (M),

standard deviations (SD), and 95% confidence interval (95% CI) were calculated. For non-normally distributed data, median values (Me), upper and lower quartiles (Q1–Q3) were calculated. When comparing two groups on a quantitative indicator with normal distribution, Student's t-test was used, and in the absence of normal distribution, the Mann-Whitney U-test was used. McNemar's test was used to compare binary indicators of two related samples. One-way repeated measures ANOVA was used to analyze quantitative data of three or more related sets. The significance of changes was assessed using Pillai's trace. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

A comparative analysis of clinical and demographic characteristics between the two groups did not reveal any statistically significant differences ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients

Indicators	Group I (n = 27)	Group II (n = 30)	P
Demographic indicators			
Age, full years	58 ± 9	62 ± 8	0.082
Height, cm	174 ± 5	172 ± 7	0.270
Body weight, kg	87 ± 12	83 ± 15	0.303
Body mass index, kg/m ²	29 ± 4	28 ± 4	0.966
Female, abs. (%)	3 (11.1)	4 (13.3)	1.000
Male, abs. (%)	24 (88.9)	25 (83.3)	
Smoking, abs. (%)	12 (44.4)	18 (60.0)	0.240
Concomitant diseases			
COVID-19, abs. (%)	15 (55.6)	14 (46.7)	0.503
Diabetes mellitus	6 (22.2)	6 (20.0)	1.000
Hypertension	18 (66.7)	20 (66.7)	1.000
Acute cerebrovascular accident	0 (0.0)	2 (6.7)	0.492
Surgical characteristics of patients			
Duration of operation, hour	6 ± 1	6 ± 2	0.285
Duration of cardiopulmonary bypass, min	116 ± 45	126 ± 57	0.503

End of the table 1

Indicators	Group I (n = 27)	Group II (n = 30)	P
Aortic compression time, min	73 ± 33	63 ± 29	0.235
Number of shunts applied	2 ± 1	2 ± 1	0.820
Duration of stay in the ICU, hour	35 ± 10	39 ± 25	0.554
Duration of ventilation in the ICU, hour	20 ± 5	24 ± 20	0.321

Analysis of preoperative computed tomography (CT) results showed the presence of post-inflammatory

phenomena (pneumofibrosis) in 18 patients in groups I and II (66.7% and 60% respectively). Additionally, in group II, two patients were found to have post-COVID changes in lung parenchyma of the «ground glass» type. However, these differences between groups were not statistically significant ($p > 0.05$).

Analysis of spirometry data conducted before surgery revealed a decrease in both volume and flow respiratory parameters of the lungs in both groups. No statistically significant intergroup differences were found ($p > 0.05$). The spirometry data are presented in Table 2.

Table 2

Spirometry results at the preoperative stage in groups I and II

Indicators	Group I	Group II	P
FVC,%	89.2 ± 8.4 [85.9–92.6]	87.3 ± 7.3 [84.6–90.1]	0.367
FEV ₁ ,%	90.6 ± 10.3 [86.5–94.7]	88.0 ± 13.8 [82.8–93.2]	0.429
FEV ₁ /FVC	101.7 ± 5.3 [99.5–103.8]	98.9 ± 8.9 [95.5–102.2]	0.164
FEV ₃ ,%	88.5 ± 9.4 [84.8–92.3]	88.1 ± 12.0 [83.6–92.6]	0.883
FEV ₆ ,%	89.9 ± 11.5 [85.3–94.4]	89.4 ± 15.1 [83.7–95.0]	0.897
PEF,%	90.7 ± 8.5 [87.3–94.0]	88.8 ± 21.1 [80.9–96.7]	0.667
FEF ₂₅ ,%	83.4 ± 13.1 [78.2–88.6]	80.8 ± 20.4 [73.2–88.4]	0.578
FEF ₅₀ ,%	80.7 ± 13.2 [75.5–86.0]	78.9 ± 13.4 [73.8–83.9]	0.604
FEF ₇₅ ,%	75.5 ± 18.2 [68.3–82.7]	71.4 ± 19.7 [64.0–78.8]	0.419
FEF _{25–75} ,%	81.7 ± 14.9 [75.8–87.7]	77.2 ± 20.9 [69.3–85.0]	0.349
ELA,%	107.1 ± 19.5 [99.3–114.8]	110.8 ± 20.7 [103.0–118.5]	0.492
MVV,%	85.9 ± 11.4 [81.4–90.5]	85.3 ± 13.8 [80.1–90.4]	0.849
FEV ₁ /FEV ₆ ,%	99.5 ± 7.5 [96.5–102.5]	96.8 ± 9.7 [93.0–100.6]	0.259

Preoperative echocardiography showed an increase in the left ventricle (LV) volume parameters and a decrease in myocardial contractility in both groups. The LV ejection fraction was $42.8 \pm 6.4\%$ in group I and $44.9 \pm 4.7\%$ in group II, without statistically significant differences between the groups ($p = 0.170$). At the same time, the EDV and ESV indicators were noticeably higher than normal values and were as follows: for

EDV: 174.2 ± 19.1 ml — group I and 179.9 ± 35.0 ml — group II; for ESV: 102.1 ± 16.4 ml and 103.0 ± 28.1 ml, respectively. The p-values for intergroup differences in these indicators did not reach statistical significance ($p = 0.459$ and $p = 0.892$, respectively).

Analysis of 24-hour pulse oximetry data before surgery revealed a decrease in the average level of arterial blood oxygenation in both groups relative

to normal values. In group I, the mean oxygenation value was $91.2 \pm 2.1\%$, and in group II — $92.5 \pm 3.4\%$. The oxygen desaturation index (ODI) value in group I was 7.1 ± 0.6 , and in group II — 6.7 ± 0.9 . Intergroup differences were not statistically significant ($p > 0.05$).

On the second day after surgery, both groups showed a statistically significant decrease in both flow and volume spirometry parameters. In group I,

FVC, FEV_1 , and MVV decreased by 26.6% ($p < 0.001$), 33.2% ($p < 0.001$), and 36% ($p < 0.001$) respectively. The decrease in group II was comparable and amounted to 31.4% ($p < 0.001$), 35.2% ($p < 0.001$), and 37.7% ($p < 0.001$) respectively (Figure 1). The dynamics of FEV_3 and FEV_6 indicators corresponded to this trend, their decrease also amounted to more than 30% from baseline values ($p < 0.05$).

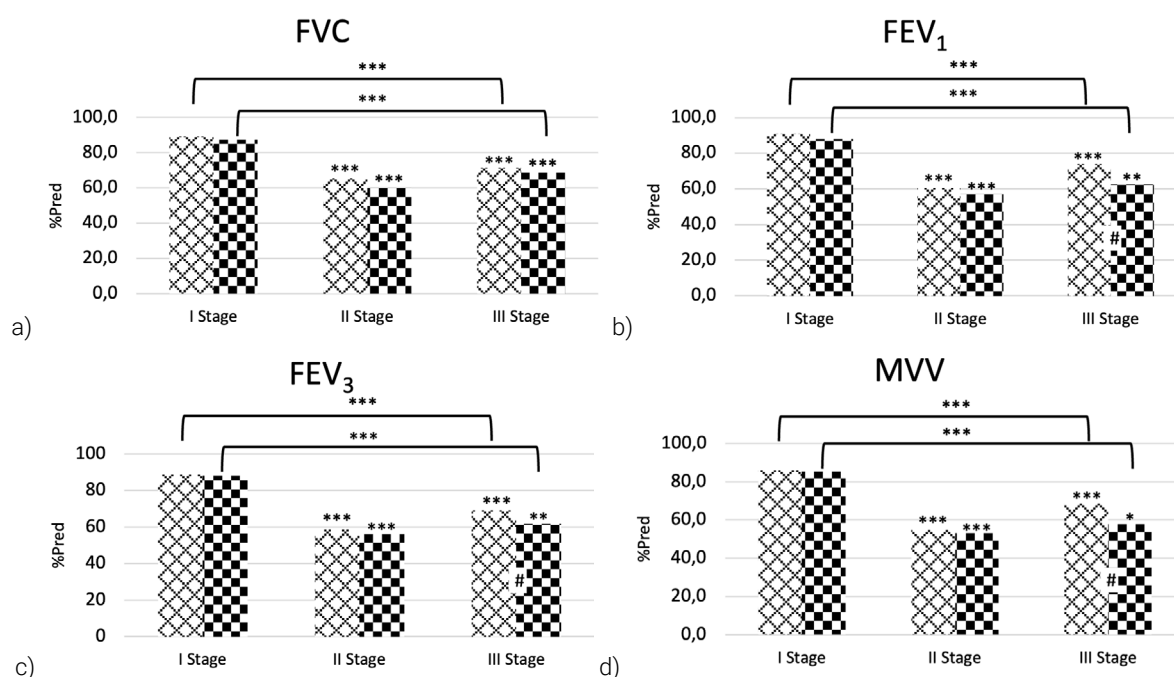


Fig. 1 (a–d). Dynamics of volume spirometry indicators in patients of groups I and II at all stages of the study

Note: ☒ — group I; ☒ — group II. * — presence of interstage differences (* — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$); # — presence of intergroup differences.

Peak expiratory flow (PEF), as well as flow indicators reflecting the conductance of various parts of the airways (FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{75} , and FEF_{25-75}) decreased by more than 30% from baseline values ($p < 0.05$), with PEF, in group I, decreasing by 44.6% from the preoperative level ($p = 0.001$) (Figure 2).

As the change in spirometric indicators on the second day after surgery was symmetrical in both groups, no statistically significant intergroup differences were found ($p > 0.05$).

Echocardiography data obtained by the Simpson method at the second stage of the study were

characterized by a significant decrease in LV volume parameters. EDV in groups I and II decreased by 26.2% ($p < 0.001$) and 27.7% ($p < 0.001$) respectively; ESV decreased by 28.7% ($p < 0.001$) and 27.6% ($p < 0.001$), and stroke volume by 23.9% and 30% ($p < 0.001$) respectively. Data by Teichholz method indicate a decrease in EDD in groups I and II by 9.7% ($p < 0.001$) and 7.7% ($p < 0.001$), and ESD by 10.2% ($p < 0.001$) and 6.8% ($p < 0.001$) respectively. No statistically significant intergroup differences were found ($p > 0.05$).

Analysis of 24-hour pulse oximetry results on the second day after surgery revealed an increase

in sleep-disordered breathing (SDB) in patients of both groups. In groups I and II, ODI increased by 2.9 ($p < 0.001$) and 3.1 ($p < 0.001$) times respectively. The mean oxygenation value in groups I and II was $86 \pm 4.5\%$ and $87 \pm 2.8\%$ respectively. No intergroup differences were found ($p > 0.05$).

Analysis of pulmonary and tissue gas exchange data in patients of both groups on the second day after surgery revealed a significant deviation of the main integral indicators relative to reference values. The normal value of the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oxygenation index is about 500 while the mean values in groups I and II were lower by 28.6% and 35.2% respectively (Table 3).

Table 3

Gas exchange rates in patients of groups I and II on the second day after surgery

Indicators	Group I	Group II	P
Index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	$357 \pm 91[321-394]$	$324 \pm 66[299-349]$	0.115
CaO_2 , ml/l	$148 \pm 16[141-154]$	$149 \pm 19[142-156]$	0.841
P(A-a)O_2 , mmHg	$147 \pm 59[124-170]$	$159 \pm 36[145-172]$	0.378
$\text{Qs/Qt}, \%$	$16 \pm 7[13-18]$	$15 \pm 3[14-16]$	0.574
Index DO_2 , ml/kg/m ²	$403 \pm 129[352-454]$	$427 \pm 148[372-482]$	0.530
VO_2 index, ml/kg/m ²	$97 \pm 40[81-113]$	$108 \pm 37[94-122]$	0.307
$\text{REO}_2, \%$	$23 \pm 8[20-27]$	$26 \pm 6[24-29]$	0.142

When assessing the volumes of total body water (TBW) and extracellular water (ECW) at the second stage of the study, an increase in both indicators was found in the first and second groups by 25.3% and 26.7% ($p = 0.011$; $p = 0.002$), and by 35.1% and 34.3% ($p < 0.001$; $p < 0.001$) respectively.

At the second stage of the study, all patients underwent chest X-ray. Additionally, 14 patients from group I and 15 from group II (29 patients in total) underwent additional chest CT. CT data of patients from both groups indicate the appearance of inflammatory and congestive changes, such as «ground glass» opacities, hydrothorax, mosaic perfusion, hypoventilation, etc. Computed tomography revealed bilateral and unilateral atelectasis of various parts of the lungs in 100% of the examined patients. According to X-ray data, atelectasis was detected in only 3 out of 29 examined patients. CT data of patients are presented in Table 4.

Analysis of spirometry data conducted before discharge from the hospital on the 10–12th day (Stage III) showed statistically significant positive dynamics of most respiratory indicators in both groups. However, the restoration of respiratory function was more pronounced in patients who underwent PEP-therapy (group I) than in the control group (group II).

Statistically significant intergroup differences were found in the dynamics of not only volume parameters (FEV_1 : 22.1% vs 9.4% [$p = 0.001$]; FEV_3 : 17.6% vs 9.7% [$p = 0.015$]; MVV : 24.9% vs 8.4% [$p = 0.003$] respectively) (Figure 1), but also flow parameters of spirometry (PEF : 58.1% vs 19.5% [$p = 0.019$]; FEF_{25} : 30.9% vs 20.4% [$p = 0.002$]; FEF_{50} : 36.5% vs 4.1% [$p = 0.001$]; FEF_{75} : 25.8% vs 19.9% [$p = 0.016$]; FEF_{25-75} : 39.9% vs 7.5% [$p = 0.001$] respectively) (Figure 2).

Moreover, in the control group, there was practically no recovery dynamics of FEF_{50} and FEF_{25-75} indicators by Stage III of the study ($p = 0.335$ and $p = 0.165$ respectively). For FVC, positive dynamics in groups I and II were characterized as statistically significant (9.1% [$p < 0.001$] and 14.6% [$p < 0.001$]), however, no differences between groups were observed ($p = 0.333$).

Analysis of echocardiography data at discharge from the hospital (Stage III of the study) did not reveal statistically significant changes in all studied parameters since the operation, except for the LV ejection fraction. In group I, the improvement in LVEF was 12.7% ($p < 0.001$), and in group II only 4% ($p = 0.008$). However, no intergroup differences were found ($p = 0.505$).

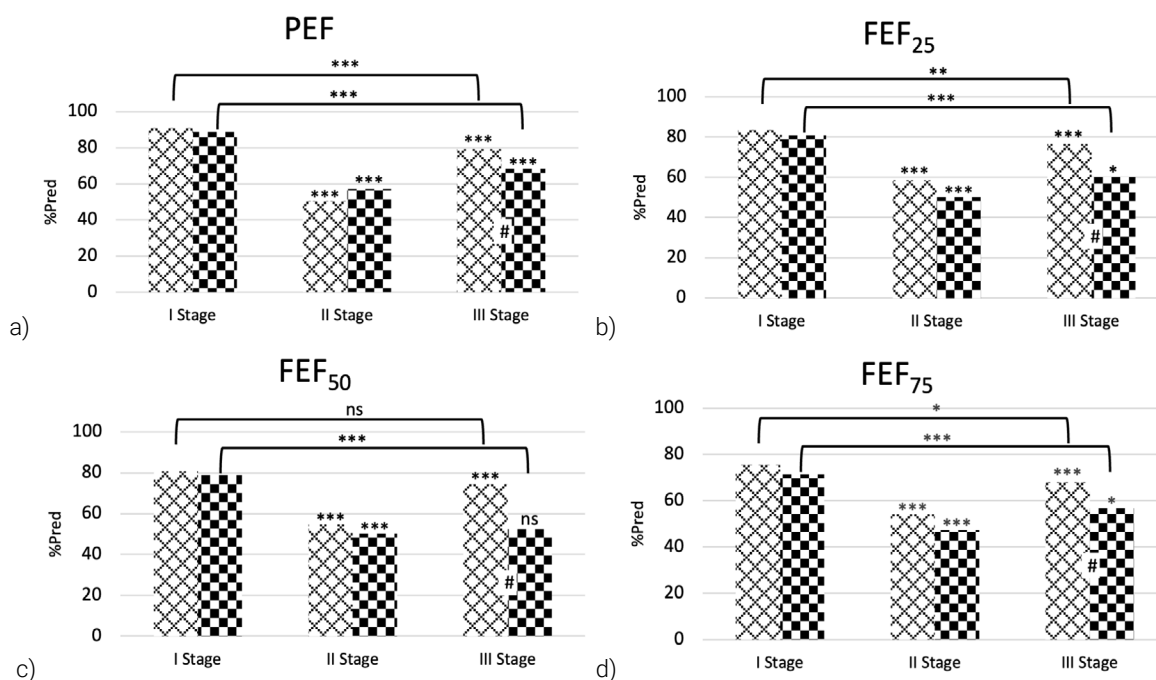


Fig. 2 (a-d). Dynamics of spirometry flow parameters in patients of groups I and II at all stages of the study

Note: ☒ — group I; ☒ — group II. * — presence of interstage differences (* — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$; *** — $p < 0.001$); # — presence of intergroup differences; ns — absence of statistically significant differences.

Moreover, in the control group, there was practically no recovery dynamics of FEF_{50} and FEF_{25-75} indicators by Stage III of the study ($p = 0.335$ and $p = 0.165$ respectively). For FVC, positive dynamics in groups I and II were characterized as statistically significant (9.1% [$p < 0.001$] and 14.6% [$p < 0.001$]), however, no differences between groups were observed ($p = 0.333$).

Analysis of echocardiography data at discharge from the hospital (Stage III of the study) did not reveal statistically significant changes in all studied parameters since the operation, except for the LV ejection fraction. In group I, the improvement in LVEF was 12.7% ($p < 0.001$), and in group II only 4% ($p = 0.008$). However, no intergroup differences were found ($p = 0.505$).

At the third stage of the study, patients in both groups showed positive dynamics in ODI and mean SpO_2 value, with statistically significant differences ($p = 0.003$). In group I, the mean SpO_2 value increased to $91.7 \pm 3.7\%$, and the ODI index decreased by 63.6% to 7.5 ± 0.6 ($p < 0.001$)

(Figure 3). Thus, both indicators in group I returned to baseline values.

In group II, the ODI index was also significantly lower compared to the same indicator at the second stage of the study (49.3%, $p < 0.001$), but at the same time, it remained elevated by 57.2% (10.5 ± 0.8 [$p < 0.001$]) compared to the initial value. At discharge, the mean SpO_2 value in these patients remains 10.2% ($p = 0.011$) lower than before the operation.

The results of computed tomography obtained during Stage III of the study showed that inflammatory and congestive changes persist in patients of both groups up to discharge from the hospital. The number of patients with unilateral or bilateral hydrothorax (residual) in both groups did not change significantly by the time of discharge ($p > 0.05$). At the same time, in group I, a statistically significant decrease (by 42.9%, $p = 0.014$) in the number of patients with atelectasis was revealed. Moreover, the number of patients with atelectasis in group I became 1.6 times less than in the control group ($p = 0.035$). CT data are presented in Table 4.

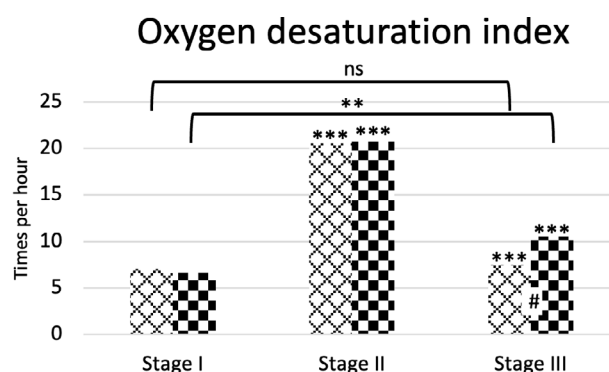


Fig. 3. Indicators of the oxygenation index in patients of groups I and II at all stages of treatment

Note: ▨ – group I; ▩ – group II. * – presence of interstage differences (* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$). # – presence of intergroup differences; ns – absence of statistically significant differences.

Table 4

Computed tomography data in patients of group I and II at the second and third stages of the study

Indicators	Stage	Group I	Group II	P
Pneumofibrosis	Stage II	14 (100)	15 (100)	1.000
	Stage III	14 (100)	15 (100)	1.000
«Ground glass»	Stage II	7 (50.0)	4 (26.7)	0.264
	Stage III	4 (28.6)	4 (26.7)	1.000
Areas of consolidation (atelectasis)	Stage II	14 (100)	15 (100)	1.000
	Stage III	8 (57.1)	14 (93.3)	0.035*
Hydrothorax	Stage II	13 (92.9)	9 (60.0)	0.080
	Stage III	11 (78.6)	7 (46.7)	0.128
Paresis of the dome of the diaphragm	Stage II	5 (35.7)	7 (46.7)	0.710
	Stage III	5 (35.7)	7 (46.7)	0.710

According to IRG data, TBW and ECW indicators did not recover by the end of the third stage of the study and exceeded the initial values in group I by 11.1% and 21.4% ($p = 0.029$; $p = 0.017$), and in group II by 10.2% and 23.1% ($p = 0.016$; $p = 0.009$) respectively, without significant differences between groups ($p > 0.05$).

In this study, a comparative assessment was conducted on the effect of positive expiratory pressure therapy versus conventional respiratory gymnastics on the respiratory system of patients after the left ventricle geometric reconstruction in the early postoperative period.

Analysis of the study results revealed impairments in external respiratory function in both groups during the preoperative period. The decrease in respiratory function in patients with post-infarction left ventricle aneurysm is likely due to systemic hemodynamic disturbances and the development of chronic heart failure, leading to congestion in the pulmonary circulation and an increase in interstitial edema, causing restrictive disorders of external respiratory function [20, 21]. Additionally, patients with CHF may experience increased mucus production and impaired mucociliary clearance [22], due to respiratory epithelial dysfunction [23], which can provoke obstructive respiratory disorders.

Spirometry data on the 2nd day after surgery in patients of both groups show a significant decrease (by 30–40%) in almost all spirometry indicators. According to literature data, these disorders may be caused by a decrease in lung tissue compliance due to an increase in extracellular fluid [24], which is also confirmed by the results of our study. Furthermore, the decrease in external respiratory function indicators after surgery may also be caused by disruption of chest integrity, pain syndrome, mucus hyperproduction, and impaired mucociliary clearance [10, 25].

By the time of hospital discharge (10–12 days post-intervention), patients in the first group, who underwent PEP-therapy, demonstrated statistically significant improvements of pulmonary function, especially in the flow characteristics of spirometry (PEF, FEF_{25} , FEF_{50} , etc.), compared to patients who received a standard course of respiratory gymnastics. The obtained results indicate the effectiveness of therapy with the EzPAP device, which maintains constant positive pressure in the airways, preventing their collapse during inhalation, allowing for more effective restoration of mucociliary clearance and patency of all bronchial sections. Moreover, moderate expiratory resistance in the safe range of 10–20 cm H₂O [26, 27] contributes to more effective restoration of respiratory muscle tone [28–30], allowing patients to perform breathing maneuvers qualitatively during spirometry examination.

Comparative analysis of radiography and CT data showed that conventional radiography performed in the early postoperative period does not fully determine the presence and extent of atelectasis affecting various parts of the lungs, compared to diagnostic methods such as lung ultrasound and CT [31, 32] bedside chest radiography, and lung ultrasonography with that of thoracic computed tomography. Three pathologic entities were evaluated in 384 lung regions (12 per patient). In our study, chest CT on the 2nd day after surgery revealed the formation of atelectasis in 100% of examined patients in both groups, which is comparable with the results obtained by Hedenstierna et al. [33].

It is known that the main factors in the development of X-ray negative microatelectasis are prolonged cardiopulmonary bypass [34], surfactant damage and

disruption of its production, as well as a decrease in alveolar pressure [35], leading to alveolar collapse and impaired alveolar gas exchange. Pulmonary and tissue gas exchange data obtained on the 2nd day after surgery and the results presented in Table 3 confirm significant impairments in lung oxygenation function in patients of both groups.

The use of PEP-therapy allows for a statistically significant reduction in the number of patients with atelectasis in group I by the time of hospital discharge, as well as a reduction in the volume of remaining atelectasis. At the same time, group II showed almost no decrease in the number and volume of atelectasis. This is likely due to the fact that positive expiratory pressure allows for the recruitment of collapsed alveoli by increasing transpulmonary pressure [36], and maintaining positive pressure during inhalation prevents their derecruitment [37]. Meanwhile, classical breathing exercises do not have a desorption effect. Furthermore, it should be noted that with traditional respiratory gymnastics, it is impossible to dose and control the level of positive expiratory pressure, resulting in insufficient increase in transpulmonary pressure, which significantly reduces the effectiveness of this respiratory rehabilitation method [38].

During 24-hour pulse oximetry at the preoperative stage, respiratory function disorders during sleep were detected in patients of both groups. A decrease in blood oxygenation indicators was observed, with the mean desaturation index being above normal values in both groups ($ODI > 5$), which increased the risk of sleep apnea episodes in this category of patients. It is known that patients with cardiovascular pathology are at risk for SDB. In patients with coronary heart disease complicated by heart failure, the prevalence of sleep apnea exceeds 70% [39]. Moreover, not only can the presence of sleep apnea affect the occurrence of cardiovascular diseases and the development of CHF, but in turn, the presence of CHF can provoke the occurrence of sleep apnea syndrome and potentiate an increase in the frequency of apnea/hypopnea episodes of both central and obstructive types [40].

In our study, a significant increase in the ODI was observed in the early postoperative period in patients

of both groups. These disorders may be due to the influence of a combination of intraoperative factors, such as intubation causing damage and edema of the vocal cords and larynx, as well as the use of general anesthesia and muscle relaxants during surgery. These risk factors, against the background of the forced supine position of the patient, can provoke obstructive breathing disorders during sleep, as well as exacerbate the course of moderate to severe OSAS [41]. The influence of postoperative heart failure on sleep apnea/hypopnea should be emphasized, which leads to worsening of congestion in the pulmonary circulation, especially in the horizontal supine position during sleep, leading to interstitial edema and increased ODI [42–44].

Patients in group I receiving PEP-therapy showed restoration of ODI and average oxygenation to preoperative values at Stage III of the study, while in group II they remained reduced. Apparently, the effect of PEP-therapy is largely provided by maintaining constant positive pressure in the airways during sessions on the EzPAP device with connected main oxygen. Improvement in the oxygenating function of the lungs against the background of oxygen therapy positively affects the recovery of respiratory disorders [45]. In addition, constant positive pressure likely contributes to the restoration of airway stability and a reduction in the number of desaturation episodes. This is supported by studies that have proven the effectiveness of the assisted ventilation technique with constant positive pressure during sleep — CPAP, which prevents the collapse of airways and eliminates episodes of apnea/hypopnea [46].

Thus, regular use of PEP-therapy in the early postoperative period contributes to the stabilization of airways, improvement of blood oxygenation, and reduction in the frequency of SAS episodes of both obstructive and central nature.

Conclusion

The use of PEP-therapy using the EzPAP device in patients after LVGR in the early postoperative period allows not only to reduce the number and volume of atelectasis but also to more effectively restore spirometry

indicators compared to patients receiving a standard course of respiratory gymnastics.

In the early postoperative period after LVGR, patients experience impaired gas exchange and a significant increase in the number of desaturation episodes during sleep. PEP-therapy contributes to the restoration of blood oxygenation indicators and desaturation index to baseline values by the time of discharge, while in patients receiving a standard course of respiratory gymnastics, these indicators remain reduced.

The use of PEP-therapy in the early period after LVGR surgery can be successfully applied in conjunction with conservative methods of respiratory rehabilitation, as it is safe and well-tolerated by patients.

References / Список литературы

1. Horodinschi RN, Bratu OG, Dediu GN, Pantea Stoian A, Motofei I, Diaconu CC. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020;75(2):97–104. doi: 10.1080/00015385.2018.1559485
2. Ramalho SHR, Shah AM. Lung function and cardiovascular disease: A link. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31(2):93–98. doi: 10.1016/j.tcm.2019.12.009
3. Nikitina TG, Pelekh DM, Filipkina TYu, Golukhova EZ. Impact of comorbidity on immediate results of surgical correction of valvular heart defects. *Clinical Physiology of Circulation.* 2022;19(3):238–246. (In Russian). doi: 10.24022/1814-6910-2022-19-3-238-246. [Никитина Т.Г., Пелех Д.М., Филипкина Т.Ю., Голухова Е.З. Влияние коморбидности на непосредственные результаты хирургической коррекции клапанных пороков сердца // Клиническая физиология кровообращения. 2022. Т. 19. № 3. С. 238–246. doi: 10.24022/1814-6910-2022-19-3-238-246].
4. Axson EL, Sundaram V, Bloom CI, Bottle A, Cowie MR, Quint JK. Temporal Trends in the Incidence of Heart Failure among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Association with Mortality. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(8):939–948. doi: 10.1513/AnnalsATS.201911-820OC
5. Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3): E56–E67. doi: 10.1161/CIR.0000000000000988
6. Heidorn MW, Steck S, Müller F, Tröbs SO, Buch G, Schulz A, Schwuchow TS, Schuch A, Strauch K, Schmidtman I, Lackner KJ, Gori T, Münzel T, Wild PS, Prochaska JH. FEV₁ Predicts Cardiac Status

and Outcome in Chronic Heart Failure. *Chest*. 2022;161(1):179—189. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.2176

7. Babeshko SS, Barbukhatti KO, Shumkov DI, Kaleda VI, Porhanov VA. Predictors of adverse outcomes in early and long-term periods after aortic valve replacement in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;66(2):166—177. (In Russian). doi: 10.24022/0236-2791-2024-66-2-166-177. [Бабешко С.С., Барбухатти К.О., Шумков Д.И., Калёда В.И., Порханов В.А. Препикторы неблагоприятных исходов в ранние и отдаленные сроки после протезирования аортального клапана у больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2024. Т. 66. № 2. С. 166—177. doi: 10.24022/0236-2791-2024-66-2-166-177].

8. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(3):185—211. doi: 10.1177/108925320400800303

9. Rubinowitz AN, Siegel MD, Tocino I. Thoracic Imaging in the ICU. *Crit Care Clin*. 2007;23(3):539—573. doi: 10.1016/j.ccc.2007.06.001

10. Girgin Z, Cigerci Y, Yaman F. The Effect of Pulmonary Rehabilitation on Respiratory Functions, and the Quality of Life, following Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomised Controlled Study. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1—11. doi: 10.1155/2021/6811373

11. Albert RK. Constant V_T Ventilation and Surfactant Dysfunction An Overlooked Cause of Ventilator-induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(2):152—160. doi: 10.1164/rccm.202107-1690CP

12. Serin SO, Işıklar A, Karaören G, El-Khatib MF, Caldeira V, Esquinas A. Atelectasis in bariatric surgery: Review analysis and key practical recommendations. *Turkish J Anaesthesiol Reanim*. 2019;47(6):431—438. doi: 10.5152/TJAR.2019.66564

13. Merzlyakov VYu, Skopin AI, Mamedova SK, Baychurin RK, Khaziev RA. Successful repeated myocardial revascularization with reconstruction of the left ventricular cavity, performed under conditions of parallel perfusion and normothermia on the beating heart. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2023;65(3):335—340. (In Russian). doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-3-335-340. [Мерзляков В.Ю., Скопин А.И., Мамедова С.К., Байчурин Р.К., Хазиев Р.А. Успешная повторная реваскуляризация миокарда с реконструкцией полости левого желудочка, выполненная в условиях параллельной перфузии и нормотермии на сокращающемся сердце // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2023. Т. 65. № 3. С. 335—340. doi: 10.24022/0236-2791-2023-65-3-335-340].

14. Pieczkoski SM, de Oliveira AL, Haefner MP, Azambuja A de CM, Sbruzzi G. Positive expiratory pressure in postoperative cardiac patients in intensive care: A randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2021;35(5):681—691. doi: 10.1177/0269215520972701

15. Saliba KA, Blackstock F, McCarren B, Tang CY. Effect of Positive Expiratory Pressure Therapy on Lung Volumes and Health Outcomes in Adults with Chest Trauma: A Systematic Review and

Meta-Analysis. *Phys Ther*. 2022;102(1):1—11. doi: 10.1093/ptj/pzab254

16. Nadi F, Azizi-Fini I, Izadi-Avanji FS. Impact of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Masks on Arterial Blood Gas Parameters and Pulmonary Side Effects after Open-heart Surgery. *J Vessel Circ*. 2020;1(1):1—7. doi: 10.29252/jvesselcirc.1.1.1

17. Nieman GF, Gatto LA, Andrews P, Satalin J, Camporota L, Daxon B, Blair SJ, Al-khalisy H, Madden M, Kollisch-Singule M, Aiash H, Habashi NM. Prevention and treatment of acute lung injury with time-controlled adaptive ventilation: physiologically informed modification of airway pressure release ventilation. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):3. doi: 10.1186/s13613-019-0619-3

18. Russian respiratory society. Spirometry: a methodological guide. Ministry of health of the Russian Federation. 2021. 56 p. [Accessed 2024 May 08] Available from: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1. (In Russian). [Российское респираторное общество. Спирометрия: методическое руководство. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. 56 с. Дата обращения: 08.05.2024. Доступ по ссылке: https://spulmo.ru/upload/spirometriya_18_02_2022_extEd.pdf?t=1].

19. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, Horton K, Ogunyankin KO, Palma RA, Velazquez EJ. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(1):1—64. doi: 10.1016/j.echo.2018.06.004

20. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):685—691. doi: 10.1093/eurjhf/hfq050

21. Lobacheva GV, Alshibaya MM, Mamalyga ML, Zatenko MA, Danilov SA, Arzumanyan MA. Respiratory system functional state in patients after the left ventricle geometric reconstruction followed by conventional respiratory rehabilitation. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):182—94. (In Russian). doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-182-194. [Лобачева Г.В., Алишбая М.М., Мамалыга М.Л., Затенко М.А., Данилов С.А., Арзуманян М.А. Функциональное состояние респираторной системы у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка с последующей конвенциональной респираторной реабилитацией // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 182—194. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-182-194]

22. Bazdyrev ED, Polikutina OM, Kalichenko NA, Slepynina YS, Barbarash OL. Disorders of respiratory function of lungs in patients with ischemic heart disease before planning coronary bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2017;(2 (104)):77—84. (In Russian). doi: 10.20333/2500136-2017-2-77-84. [Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А., Слепынина Ю.С., Барбараш О.Л. Нарушение респираторной функции легких у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым проведением коронарного

шунтирования // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 2 (104). С. 77—84. doi: 10.20333/2500136-2017-2-77-84].

23. Feigin GA, Toktobolot KCh, Feigin AM. Features of the course and treatment of acute respiratory diseases in patients with pulmonary heart failure. *Vestnik of the Kyrgyz-Russian Slavic university*. 2018;18(9):73—77. (In Russian). [Фейгин Г.А., Токтоболот К.Ч., Фейгин А.М. Особенности течения и лечения острых респираторных заболеваний у больных с легочно-сердечной недостаточностью // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2018. Т. 18. № 9. С. 73—77].

24. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, Brusasco V, Meinertz T, Rosenkranz S. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail*. 2017;19(10):1222—1229. doi: 10.1002/ehf.946

25. Dergachev AV, Lapteva IM, Sprindzhuk MV. Bronchopulmonary complications after cardiac surgery. *Russian Journal of Cardiology*. 2007;(5):92—96. (In Russian). [Дергачев А.В., Лантева И.М., Спринджук М.В. Бронхолегочные осложнения после операции на сердце // Российский кардиологический журнал. 2007. № 5. С. 92—96].

26. Brooks D, Newbold E, Kozar LF, Rivera M. The Flutter device and expiratory pressures. *J Cardiopulm Rehabil*. 2002 Jan;22(1):53—57. doi: 10.1097/00008483-200201000-00008.

27. O'Sullivan KJ, Dunne CP, Linnane B, McGrath D, O'Sullivan L. Design and initial testing of a novel disposable oscillating positive expiratory pressure device. *Ir J Med Sci*. 2023;192(5):2291—2299. doi: 10.1007/s11845-022-03225-1

28. Habib MH, Serry MZ, A. Hussein S, Nagy EN, Ghallab AM. Impact of combined Russian current and threshold PEP on dyspnoea and functional capacity in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Physiother Q*. 2024;32(1):50—6. doi: 10.5114/pq.2024.135422

29. Dsouza FV, Amaravadi SK, Samuel SR, Raghavan H, Ravishankar N. Effectiveness of Inspiratory Muscle Training on Respiratory Muscle Strength in Patients Undergoing Cardiac Surgeries: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Ann Rehabil Med*. 2021;45(4):264—73. doi: 10.5535/arm.21027

30. Sahar W, Ajaz N, Haider Z, Jalal A. Effectiveness of Pre-operative Respiratory Muscle Training versus Conventional Treatment for Improving Post operative Pulmonary Health after Coronary Artery Bypass Grafting. *Pakistan J Med Sci*. 2020;36(6):1216—1219. doi: 10.12669/pjms.36.6.2899

31. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative Diagnostic Performances of Auscultation, Chest Radiography, and Lung Ultrasonography in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*. 2004;100(1):9—15. doi: 10.1097/00000542-200401000-00006

32. Touw HR, Parlevliet KL, Beerepoot M, Schober P, Vonk A, Twisk JW, Elbers PW, Boer C, Tuinman PR. Lung ultrasound compared with chest X-ray in diagnosing postoperative pulmonary complications following cardiothoracic surgery: a prospective observational study. *Anaesthesia*. 2018;73(8):946—954. doi: 10.1111/anae.14243

33. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(2):157—169. doi: 10.1016/j.bpa.2009.12.002

34. Kirillov AY, Yavorovskiy AG, Vyzhigina MA, Komarov RN, Nogtev PV, Bagdasarov PS, Khalikova EYu, Yavorovskaya DA, No II. Respiratory tactics during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Messenger Anesthesiol Resusc*. 2021;18(2):40—47. (In Russian). doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47 [Кириллов А.Ю., Яворовский А.Г., Выжигина М.А., Комаров Р.Н., Ногтев П.В., Багдасаров П.С., Халикова Е.Ю., Яворовская Д.А., Но И.И. Респираторная тактика во время искусственного кровообращения при кардиохирургических операциях // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18. № 2. С. 40—47. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-2-40-47].

35. Zeng C, Lagier D, Lee JW, Vidal Melo MF. Perioperative Pulmonary Atelectasis: Part I. Biology and Mechanisms. *Anesthesiology*. 2022;136(1):181—205. doi: 10.1097/ALN.0000000000003943

36. Hu MC, Yang YL, Chen TT, Lee CI, Tam KW. Recruitment maneuvers to reduce pulmonary atelectasis after cardiac surgery: A meta-analysis of randomized trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(1):171—181.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.10.142

37. Bautin AE. *Profilaktika i intensivnaya terapiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma posle operacij na serdce i aorte* [PhD Thesis]. Saint Petersburg; 2015. [Байтин А.Е. Профилактика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома после операций на сердце и аорте: дис. ... док. мед. наук. Санкт-Петербург, 2015].

38. Alshibaya MM, Mamalyga ML, Lobacheva GV. The effectiveness of respiratory methods of PEP-therapy and vibrational PEP-therapy after coronary artery bypass grafting. *Thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;60(6):477—482. (In Russian). doi: 10.24022/0236-2791-201860-6-477-82. [Алшибая М.М., Мамалыга М.Л., Лобачева Г.В. Эффективность респираторных методов РЕП-терапии и вибрационной РЕП-терапии после аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2018. Т. 60. № 6. С. 477—482. doi: 10.24022/0236-2791-201860-6-477-82].

39. Legeyda IV, Buzunov RV, Sidorenko BA, Likov VF, Alekhin MN, Telnova OD, Antserova AO. The use of computer pulse oximetry monitoring for screening of sleep apnea in patients of a hospital cardiology department. *Kardiologiya*. 2012;52(2):70—73. (In Russian). [Легейда И.В., Бузунов Р.В., Сидоренко Б.А., Аলেখин М.Н., Ликов В.Ф., Тельнова О.Д., Анцерева А.О. Применение мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии для скрининга апноэ сна у пациентов кардиологического отделения стационара // Кардиология. 2012. Т. 52. № 2. С. 70—73].

40. Gordeev IG, Shaydyuk OYu, Taratukhin EO. Sleep apnoea syndrome and cardiovascular disease: a modern view. *Russ J Cardiol*. 2012;(6):5—12. (In Russ.). [Гордеев ИГ, Шайдюк ОЮ, Таратухин ЕО. Синдром апноэ во сне и кардиологическая патология: современный взгляд // Российский кардиологический журнал. 2012. № 6. С. 5—12].

41. Buzunov RV. Long-term CPAP-therapy of obstructive sleep apnea syndrome. What the cardiologist should know? *Medical alphabet*. 2013;2(21):35—39. (In Russian). [Бузунов Р.В. Долгосрочная СИ-ПАП-терапия синдрома обструктивного апноэ сна. Что нужно знать кардиологу? // Медицинский алфавит. 2013. Т. 2. № 21. С. 35—39].
42. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: A unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598—1605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902452
43. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671—1678. doi: 10.1161/01.CIR.0000061757.12581.15
44. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: Central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(13):1822—1826. doi: 10.1161/01.CIR.0000061758.05044.64
45. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: Role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;162(2):144—151. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.019
46. Tarasik ES, Bulgak AG, Zatoloka NV, Koush EV. The obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Meditinskije novosti*. 2016;(6):18—24. (In Russian). [Тарасик Е.С., Булгак А.Г., Затолока Н.В., Ковш Е.В. Синдром обструктивного апноэ сна и сердечно-сосудистые заболевания // Медицинские новости. 2016. № 6. С. 18—24].

Респираторная терапия с положительным давлением на выдохе у пациентов после геометрической реконструкции левого желудочка

М.Л. Мамалыга¹ , М.М. Алшибая¹ , М.А. Затенко¹  ,
С.А. Данилов¹ , Г.Г. Гецадзе¹ , С.Л. Бабак² 

¹Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева»
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко Российского университета
медицины Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

*mazatenko@bakulev.ru

Аннотация. *Актуальность.* Дыхательная система пациентов с постинфарктной аневризмой левого желудочка на фоне ХСН часто характеризуется снижением функции внешнего дыхания и развитием респираторных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Терапия с положительным экспираторным давлением (РЕР-терапия) считается эффективным методом респираторной реабилитации после кардиохирургических операций. Однако в настоящее время отсутствуют данные применения этой методики у пациентов после ГРЛЖ (геометрической реконструкции левого желудочка). *Цель исследования:* изучить функциональное состояние дыхательной системы пациентов после ГРЛЖ в раннем послеоперационном периоде на фоне РЕР-терапии. *Материалы и методы.* Обследовано 57 пациентов после операции ГРЛЖ. Выделено две группы пациентов: группа I — пациенты, проходящие курс РЕР-терапии (n = 27), и группа II — пациенты, проходящие курс стандартной дыхательной гимнастики (n = 30, контрольная группа). Исследование включало 3 этапа: I этап — до операции; II этап — через 2–3 дня после операции; III этап — через 10–12 дней после операции. *Результаты и обсуждение.* На предоперационном этапе в I и II группах обнаружены нарушения кардиореспираторной системы (ФЖЕЛ: 89,2% и 87,3%; КДО: 174,2 мл и 179,9 мл соответственно), а также риск развития дыхательных расстройств сна (индекс десатурации [ИД]: 7,1 и 6,7 соответственно). На вторые сутки после операции в обеих группах наблюдалось значительное снижение всех показателей спирографии, при этом ИД в I и II группах вырос в 2,9 (p < 0,001) и 3,1 (p < 0,001) раза соответственно. КТ грудной клетки выявила ателектазы различных отделов легких у 100% обследованных пациентов. При выписке из стационара в I группе после курса РЕР-терапии наблюдалось лучшее восстановление респираторных показателей по сравнению с контрольной группой (ОФV₁: 22,1% и 9,4%; ПОС: 58,1% и 19,5% соответственно). ИД в I группе вернулся к исходным значениям, а количество пациентов с ателектазами сократилось в 1,6 раза. Во второй группе ИД оставался увеличенным на 57,2%, а результаты КТ сохранялись без изменений. *Выводы.* Применение РЕР-терапии в раннем периоде после операции ГРЛЖ позволяет уменьшить не только

количество и объемы ателектазов, но и более эффективно восстанавливать респираторные показатели и легочный газообмен по сравнению с курсом стандартной дыхательной гимнастики.

Ключевые слова: геометрическая реконструкция левого желудочка, РЕР-терапия, спирометрия, ателектаз, послеоперационные легочные осложнения

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов: Мамалыга М.Л., Алшибая М.М., Затенко М.А. — концепция и дизайн исследования; Мамалыга М.Л., Затенко М.А., Данилов С.А., Гецадзе Г.Г. — сбор и обработка материала; Затенко М.А. — статистическая обработка; Затенко М.А. — написание текста; Мамалыга М.Л., Алшибая М.М., Затенко М.А., Бабак С.Л. — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (протокол № 5 от 07.10.2023 г.).

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию. Перед госпитализацией от всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных, обследование, проведение научных исследований и опубликование научных исследований в научных изданиях в соответствии со Ст. 13 ФЗ РФ, 2011 г., а также Хельсинкской декларацией WMA, 2013 г.

Поступила 17.08.2024. Принята 20.09.2024.

Для цитирования: Mamalyga M.L., Alshibaya M.M., Zatenko M.A., Danilov S.A., Getsadze G.G., Babak S.L. Respiratory therapy with positive expiratory pressure in patients after the left ventricle geometric reconstruction // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 162—176. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-162-176. EDN KVGWUX

Corresponding author: Mark A. Zatenko — instructor-methodologist in physiotherapy exercises in A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russian Federation, 121552, Moscow, Rublevskoe shosse 135. E-mail: mazatenko@bakulev.ru

Mamalyga M.L. ORCID 0000-0001-9605-254X

Alshibaya M.M. ORCID 0000-0002-8003-5523

Zatenko M.A. ORCID 0000-0003-3767-6293

Danilov S.A. ORCID 0000-0002-0525-2069

Getsadze G.G. ORCID 0000-0003-2556-2053

Babak S.L. ORCID 0000-0002-6571-1220

Ответственный за переписку: Затенко Марк Александрович — инструктор-методист по ЛФК Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева МЗ РФ, 121552, г. Москва, Рублевское шоссе 135. E-mail: mazatenko@bakulev.ru

Мамалыга М.Л. SPIN 1857-9594, ORCID 0000-0001-9605-254X

Алшибая М.М. ORCID 0000-0002-8003-5523

Затенко М.А. SPIN 9084-0481, ORCID 0000-0003-3767-6293

Данилов С.А. ORCID 0000-0002-0525-2069

Гецадзе Г.Г. ORCID 0000-0003-2556-2053

Бабак С.Л. SPIN 5213-3620, ORCID 0000-0002-6571-1220

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-177-189
EDN LEXRCBREVIEW ARTICLE
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus: a systematic review

Khurshed M. Abdujabborov  , Rakan D. Ammar ,
Ekaterina A. Tereshenko , Zhanna D. Kobalava RUDN University, Moscow, Russian Federation
 1142230152@pfur.ru

Abstract. *Relevance* Speckle tracking echocardiography (STE) constitutes a notable progression in the realm of non-invasive cardiac imaging, facilitating accurate quantification of myocardial deformation across various planes. This modality surpasses traditional echocardiographic metrics, such as left ventricular ejection fraction (LVEF), by allowing for the early identification of subclinical myocardial dysfunction. This review delineates the foundational principles and technological advancements associated with STE, encompassing the incorporation of deep learning algorithms, high-frame-rate imaging, and three-dimensional applications that enhance tracking precision and clinical applicability. Particular attention is directed toward the significance of global longitudinal strain (GLS) as a sensitive biomarker indicative of early systolic impairment. The clinical significance of STE is particularly pronounced in individuals with type 1 diabetes mellitus (T1DM), a cohort that is at an increased risk for the onset of cardiovascular complications. Numerous studies illustrate that STE can detect myocardial strain abnormalities in diabetic patients well in advance of the appearance of overt cardiac symptoms or declines in LVEF. This capability facilitates the earlier recognition of diabetic cardiomyopathy, enhances the monitoring of therapeutic responses, and permits risk stratification based on parameters such as GLS and atrial strain. *Conclusion:* STE has emerged as an invaluable instrument in contemporary cardiology, particularly for the diabetic demographic, where it unveils subtle myocardial dysfunction frequently overlooked by conventional methods. Its expanding role in cardio-oncology, heart failure management, and diabetes care underscores the necessity for broader clinical integration. Nevertheless, additional prospective, outcome-based studies are imperative to validate its prognostic significance and to effectively incorporate it into standard clinical practice. By bridging the divide between imaging and early intervention, STE presents promising trajectories for the enhancement of long-term cardiovascular outcomes.

Keywords: speckle tracking echocardiography (STE), global longitudinal strain (GLS), myocardial deformation, diabetes mellitus, subclinical cardiac dysfunction, diabetic cardiomyopathy

Funding. This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

© Abdujabborov K.M., Ammar R.D., Tereshenko E.A., Kobalava Z.D., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Author contributions. K.M. Abdujabborov — preparation of the article text, participation in the discussion of the article materials; R.D. Ammar — preparation of the article text, participation in the discussion of the article materials; E.A. Tereshenko — preparation of the article text, analysis and addition of the text of the article; Z.D. Kobalava — formulation of the main concept of the article, scientific editing of the text. All authors have made significant contributions to the manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 28.08.2024. Accepted 20.09.2024.

For citation: Abdujabborov KM, Ammar RD, Tereshenko EA, Kobalava ZD. Speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus: a systematic review. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):177—189. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-177-189. EDN LEXRCB

Introduction

Speckle tracking echocardiography (STE) is a method of examining the heart using ultrasound, which allows you to assess the work of the heart muscle at each point over several heart cycles. This method allows you to accurately measure both total and regional myocardial deformity, which gives a detailed picture of the systolic function of the myocardium. Such as ejection fraction, are normal. STE allows you to assess the performance of both the left and right ventricles, as well as the atria, using parameters such as global longitudinal deformity (GLS), which is a more sensitive indicator of early systolic dysfunction, torsional deformity, and circular deformity [1].

Speckle-tracking echocardiography was developed as a method that provides a reliable assessment of the movement of tissue displacements using unique speckle templates generated by ultrasound imaging. Speckle tracking algorithms were originally based on the use of optical flow and block-matching techniques. These methods made it possible to accurately assess the movement of specific tissue areas by tracking speckle patterns on ultrasound images over several cardiac cycles. To improve lateral resolution, the method was developed by applying advanced techniques such as the Riess transform, which extends the Hilbert transform into a multidimensional space, increasing

the lateral resolution accuracy [1, 2]. The evolution of speckle-tracked echocardiography (STE) has further refined the method, allowing the quantification of regional myocardial function and providing a more sensitive assessment of left ventricular dysfunction compared to traditional approaches such as ejection fraction [3]. Innovation continued with the introduction of convolutional neural networks (CNNs) to detect tracked speckle patches, which significantly reduced tracking errors and improved accuracy [4]. The emergence of deep learning models such as the Neural Network for Unsupervised Motion Estimation (UMEN-Net) allowed for the refinement of the method by using RF echoes before and after deformation to infer displacement fields, which improved the assessment of axial and lateral deformation [4]. In addition, methods such as two-dimensional iterative projection (TDIP) and the use of dynamic nuclei in speckle tracking have been proposed to improve the accuracy and efficiency of estimating the blood flow velocity profile. These methods have proven to be applicable in various clinical situations [5]. The combined implementation of these advances has contributed to improved reliability and accuracy of motion assessment in ultrasonic speckle tracking, making it a valuable tool for medical diagnosis and treatment monitoring.

The basic idea is to track the movement of granular patterns, known as speckles, which are formed by the scattering of ultrasound waves in tissues, on successive ultrasound frames. This assessment can be carried out in a variety of directions — longitudinal, radial, and circular — to provide a comprehensive assessment of tissue mechanics [6]. The process begins with tissue segmentation, after which traceable speckles are extracted, which can be improved using ultra-precise neural networks (CNNs) to improve the accuracy of the result [7, 8, 9]. Another significant advancement is the use of high-frequency frame echocardiography,

which contributes to more detailed and faster imaging of speckles, which is critical for accurate motion tracking in three-dimensional (3-D) echocardiography[10]. Interpretation of image analysis utilizing the American Heart Association (AHA) framework delineates the regional wall segments of the left ventricle (LV) across various echocardiographic and tomographic perspectives. This approach facilitates the integration of conventional two-dimensional views with the 17-segment model employed for the analysis of strain and perfusion. (Fig. 1) [11].

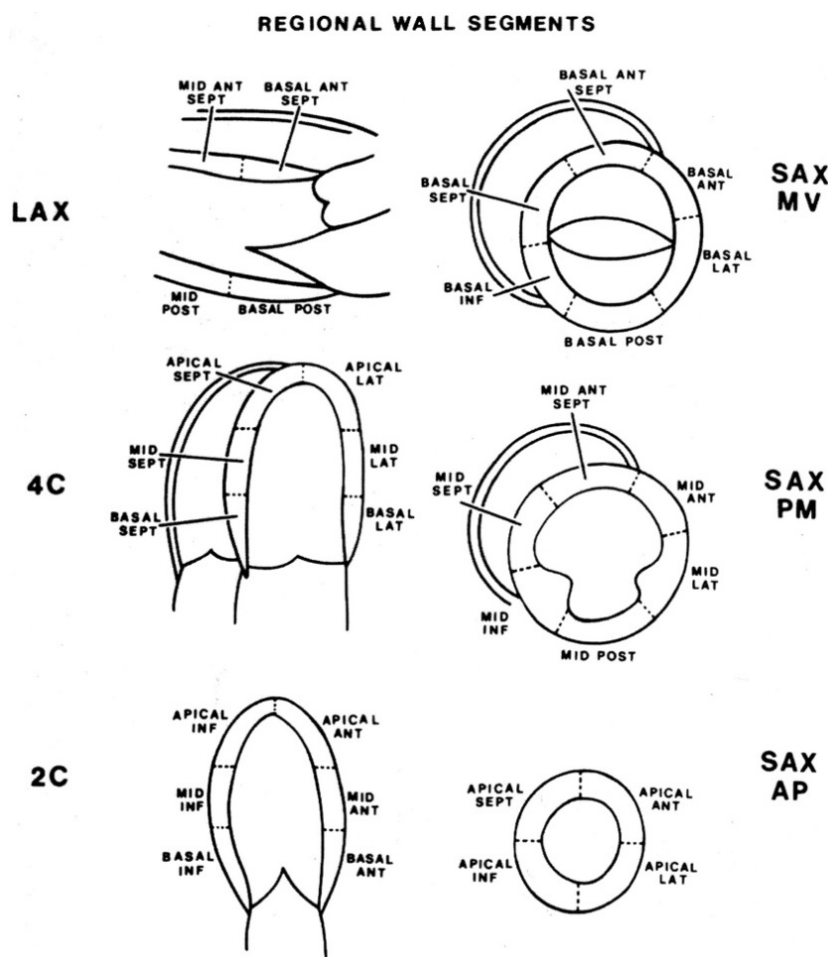


Fig.1. Diagram of the left ventricle segments for 2D echocardiography [11, modified]

Note: LAX—Long Axis View — shows vertical long-axis of left ventricle; 4C -(four-chamber view) cuts through both left and right ventricle chambers; 2C (two-chamber view) excludes right ventricle; focused on anterior and inferior left ventricular walls; SAX (short axis views — viewed at levels of MV (short axis view at mitral valve); SAX PM (short axis view at papillary muscle level); SAX AP (short axis view at apex level).

Global longitudinal deformity (GPD) is an important echocardiographic indicator that evaluates myocardial deformity, especially longitudinal shortening of the left ventricle, and is considered a reliable indicator for assessing left ventricular systolic function. The main elements of GPD include accurate acquisition of high-quality images, often by speckle-tracking echocardiography or magnetic resonance imaging (MRI), and subsequent analysis of myocardial deformity in various segments of the left ventricle [12].

GPD is calculated by averaging the strain values across these segments, which reduces the influence of noise and observer variability, making this indicator more reliable compared to the left ventricular ejection fraction (LVEF) [13].

The clinical value of the use of GPD applies to a variety of cardiovascular diseases, including heart failure, myocardial infarction, and chemotherapy-induced cardiotoxicity, where it demonstrates a higher predictive value compared to conventional measures such as LVEF [14]. The use of GPD is significant for the detection of subclinical myocardial dysfunction, even with preserved LV EF, and is a marker of adverse cardiovascular events and mortality in both symptomatic and asymptomatic patients with heart failure [15]. The GPD method is included in the guidelines of cardio-oncology [16] for the early detection of chemotherapy cardiotoxicity, allowing for timely adjustment of the dose of anticancer therapy. Despite its advantages, the assessment of the prognostic value of GPD in some conditions, such as ejection fraction preserved heart failure (HFpEF), remains a matter of debate, highlighting the importance of further research to confirm its clinical relevance in different patient populations. Given the above, GPD is a sensitive tool for assessing myocardial function, which should be used to monitor patients in dynamics and assess the prognosis of patients with various cardiovascular pathologies. Global longitudinal strain (GPD) values: The normal range for GPD, which measures how much the heart muscle shortens during heart contraction, has been shown to range from -15.9 to -22.1% , with a mean of -19.7% (95% confidence interval: -20.4 to -18.9%). Global Circular Deformation (GCD) values: For the GCD

indicator, which measures the force of circular torsion of the myocardium, the normal range is -20.9 to -27.8% , with a mean of -23.3% (95% confidence interval: -24.6 to -22.1%). Global radial deformity (GRD) values: The normal range for GRD assessing heart muscle thickening during ventricular systole is 35.1 to 59.0% , with a mean of 47.3% (95% confidence interval: 43.6 to 51.0%) [17]. GLS has been employed as a predictive measure for unfavorable left ventricular remodeling in individuals who have undergone a myocardial infarction (MI). It delineates elevated pulse wave velocity (PWV) and diminished global longitudinal strain (GLS) as autonomous predictors of adverse remodeling outcomes. The investigation encompassed a cohort of 112 patients, stratified into two groups predicated upon the presence of ST-segment elevation. The findings elucidate that an increased initial PWV is associated with a diminished efficacy in the recovery of left ventricular systolic function. The outcomes underscore the significance of monitoring PWV and GLS to enhance therapeutic strategies following MI [18].

Interpretation of image analysis utilizing the framework established by the American Heart Association (AHA) delineates the regional wall segments of the left ventricle (LV) as observed through various echocardiographic and tomographic perspectives. This framework facilitates the integration of conventional two-dimensional views with the 17-segment model employed for the assessment of strain and perfusion dynamics (Fig. 2) [19, modified].

Possibilities of using the technique of speckle tracking-echocardiography in patients with diabetes mellitus

Studies show that inadequate glycemic control in patients with diabetes mellitus negatively affects left ventricular (LV) function, which can lead to a decrease in LV EF and an increase in the incidence of heart failure (HF) [20, 21]. Patients with diabetes mellitus often develop heart failure with preserved ejection fraction, in which there is a deterioration in ventriculo-arterial interaction and an increase in arterial stiffness, which exacerbates the course of HF, so early detection of myocardial dysfunction plays an important role.

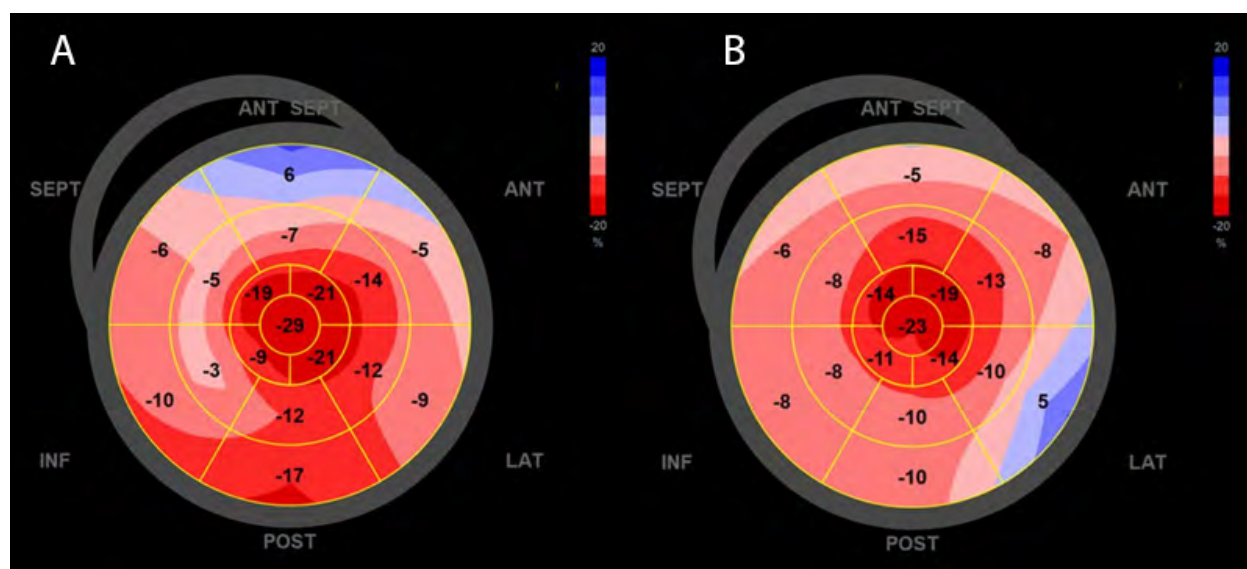


Fig. 2. Plots of the left ventricle 17-segments model [19, modified].

Note: Plot A: most values are highly negative (e.g., -29%, -21%, -19%), indicating strong contraction. One segment shows a positive value (6%) in the anterior septal area, indicating reduced or paradoxical motion. Likely suggests localized dysfunction in that anterior region. Plot B: overall slightly less negative strain values compared to A (e.g., -23%, -15%, -14%). A positive strain value (5%) appears in the lateral region, possibly suggesting abnormal movement in that area.

Studies show that GPD is a more sensitive indicator for detecting subclinical cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus compared to traditional echocardiographic indicators. GPD is a more sensitive method in detecting early myocardial damage, even if LV EF is intact [22, 23].

Various methods of speckle-tracking echocardiography have been studied to assess the deformation properties of the myocardium in patients with diabetes mellitus.

Lehner LJ study (follow-up period of 3 years from 2013 to 2016), where a retrospective analysis was performed to assess GPD in three groups [24]. The first group consisted of patients with type 1 diabetes mellitus and renal insufficiency (PI) (type 1 DM + PI) (n=16). The second group consisted of patients with PI without type 1 DM (n=20). The third group consisted of a control group with healthy volunteers (n=48). Echocardiography with GPD assessment in patients with type 1 diabetes mellitus + PN and in the renal insufficiency group showed that GPD was significantly lower in both groups compared to healthy volunteers. Global longitudinal deformity in the group of patients

with type 1 diabetes + PN: $-13.07 \pm 2.67\%$, GPD was slightly better in the group of patients with PN without DM: $-14.68 \pm 4.87\%$. The GPA in the healthy volunteer group was significantly higher compared to patients in the other groups: $-19.78 \pm 1.89\%$, indicating that LV function was better among healthy volunteers. Global radial and circular deformity in patients with type 1 diabetes + PN is worse, which confirms the effect of diabetic microvasculopathy on the myocardium.

A study by Mayumi Ifuku studied left atrial dysfunction using echocardiography in children and adults with type 1 diabetes mellitus (type 1 diabetes) [25]. A total of 53 patients with type 1 diabetes mellitus aged 5 to 41 years (mean age 23 years) were included, the patients were divided into three age groups: D1 (5–14 years), D2 (15–24 years), and D3 (25–41 years). Control groups comparable in age and sex were also divided into corresponding groups (C1, C2, and C3) for comparison. All underwent echocardiography to assess left atrium (LP) function with deformity analysis. LP stiffness was significantly higher in patients with type 1 diabetes aged 25–41 years compared to the control

group, which indicates an increase in LP stiffness with age in patients with type 1 diabetes. The data obtained indicate that LP function decreases in adolescents and young people with type 1 diabetes, while LP stiffness increases in patients over 30 years of age. Which indicates potential early markers of diastolic dysfunction. The age range of participants was wide (5–41 years), which could introduce variability in the results due to different life stages and disease progression. The study did not examine the effect of glycemic control or the duration of diabetes on LV function, which may provide additional clues about the relationship between type 1 diabetes and LV dysfunction. The Thousand & 1 study is one of the largest in Denmark, initiated by Magnus Jensen and Peter Sogaard [26]. A total of 1065 patients with type 1 diabetes mellitus without heart disease, the control group (n=198) were included. All underwent standard and 2D speckle-tracking echocardiography to measure global longitudinal deformity and assess systolic function. Patients were divided into groups based on albuminuria status: normoalbuminuria (n=739), microalbuminuria (n=223), and macroalbuminuria (n=103). The study aimed to determine whether myocardial systolic function was impaired in all patients with type 1 diabetes or only in patients with albuminuria with healthy people, which indicates the absence of specific diabetic cardiomyopathy in this subgroup. With stratification by albuminuria status, the difference in GPD compared to controls was $-18.8 \pm 2.5\%$ in normoalbuminuria ($p = 0.28$), and $-17.9 \pm 2.7\%$ in microalbuminuria ($p = 0.001$). Notably, patients with type 1 diabetes without albuminuria exhibited myocardial systolic function similar to healthy individuals. However, the authors emphasized that the presence of subclinical coronary artery involvement was not known. The study did not examine long-term LV systolic function in different patient groups.

In the study of Mihaela Berceanu, the main objective was to study the right ventricle using conventional echocardiography and speckle-tracking echocardiography [27]. The study included 60 young people diagnosed with type 1 diabetes mellitus at an average of 9.7 ± 6.3 (2–27) years old, and a control

group (n=90). The images and measurements obtained from echocardiography were analyzed using the special EchoPAC BT13 software. The study used STEs to measure deformities in different segments of the right ventricle (basal, middle, and apical), but no significant differences were found in these deformity measurements between the diabetic group and the healthy group of individuals, indicating that the ability of the heart muscle to contract was similar in both GLS RV groups globally (%) -22.4 ± 0.5 , GLS RV free wall (%) -26.4 ± 4.3 , GLS RV basal (%) -25.5 ± 4.9 , GLS RV mean (%) -28.7 ± 4.6 , GLS RV apical (%) -25.3 ± 6.03 segments. Conventional echocardiographic parameters showed that in the group of diabetics, the rates on the tricuspid ring (Et and At) and the Et/At ratio of 0.9 ± 1 were reduced compared to the control group, which indicates an impaired ability of the right ventricle to fill with blood (decreased diastolic function) in young people with type 1 diabetes.

MAGYAR-Path study (analysis of the movement of the heart and great vessels using 3D speckle tracking echocardiography in various patients) [28]. Prospective analysis of 17 patients with type 1 diabetes mellitus who received insulin through a pump and were not obese, mean age of 33.5 years, of which 8 were men. 20 healthy participants, were comparable in age and sex, mean age — 36.9 years. In the course of the study, various volumetric parameters of the LP were measured, including maximum and minimum volumes, as well as volume before atrial contraction. In addition, to assess functional changes in the LP, such deformity parameters as segmental circular deformity, basal longitudinal deformity, and 3-D echocardiography of the atria were analyzed, and healthy volunteers. Total atrial stroke volume increased (23.6 ± 6.9 mL vs. 19.6 ± 4.6 mL, $p = 0.04$), while segmental circular deformity was reduced ($28.9\% \pm 11.4\%$ vs. $37.3\% \pm 12.5\%$, $p = 0.04$). In particular, patients with type 1 diabetes had increased LP volumes and altered deformity parameters, indicating early LP remodeling in these patients. The study did not include the assessment of clinical outcomes and focused on echocardiographic parameters and did not assess clinical outcomes such as the incidence of atrial fibrillation or heart failure, which are important for

understanding the clinical significance of LP dysfunction in patients with type 1 diabetes.

Fridolfsson from the Department of Clinical Physiology in Kalmar (Sweden) conducted a study that included 43 people with type 1 diabetes recruited from diabetes clinics and schools in Sweden, which ensured that the control group was matched by age and sex and 43 healthy people aged 10–30 years [29]. A significant negative correlation was found between the average level of HbA1c and PALS (peak atrial longitudinal strain), left atrial conduit strain, which indicates that better metabolic control is associated with better left atrial function ($r = -0.3, p < 0.05$) and conduit deformity ($r = -0.4, p < 0.05$). However, the higher left atrial stiffness found in young participants with type 1 diabetes, may be associated with earlier onset of disease in this group, and the results should be interpreted with caution in the younger adult population.

Taghreed A. Ahmed and researchers found that young adults with type 1 diabetes have early signs of heart dysfunction even if they did not have any symptoms, highlighting the importance of early detection of symptoms of myocardial dysfunction for timely correction [30]. The study involved 30 young patients with type 1 diabetes and 15 healthy controls for a total of 45 participants. The diabetic group consisted of 10 men and 20 women, with an average age of 20.9 years, while the control group consisted of 5 men and 10 women, with an average age of 23.8 years. 2D speckle tracking echocardiography (2D-STE) was used as the main diagnostic tool, which revealed a significant decrease in the mean peak global longitudinal deformity of the LV and the peak global longitudinal deformity of the LP in diabetic patients compared to non-diabetics, indicating early cardiac dysfunction in the group of diabetics (15.8 ± 6.8 and 23.9 ± 2.7 , respectively; $P < 0.001$) and LV strain rates using the Strain-Raine technique (19.7 ± 5.4 and 23 ± 2.7 , respectively $P < 0.05$). Although the study assessed functional capacity using the treadmill test, no significant differences were found between the diabetic and control groups, which may indicate that the test is not sufficiently sensitive to detect early myocardial functional impairment.

The study by Berceanu M. included 50 adults with type 1 diabetes and 80 healthy volunteers [31]. The study showed that although the total pumping capacity of the heart (ejection fraction) was similar in the two groups, in the type 1 diabetes group, the myocardial deformation properties in different layers were reduced, indicating early cardiac dysfunction of the GPD in the endocardium and myocardial GPD ($-20. \pm 2.7$ vs. $-22. \pm 2.3$ and -18.0 ± 2.4 vs. -19.1 ± 1.9 , respectively, $p < 0.05$) compared to the control group. Measurements of pancreatic deformity did not reveal significant differences between the groups. Only those who had been diagnosed with type 1 diabetes for at least one year were included in the study, which means that the findings may not apply to those who were diagnosed with the disease within a shorter period or recently. In this work, the researchers did not have data on the presence and extent of albuminuria, a condition that in previous studies was strongly correlated with global longitudinal deformity, which did not allow an assessment of the effect of albuminuria on myocardial deformation properties.

Jędrzejewska Ip study included 50 young adults with type 1 diabetes and 50 healthy adults of the same age as a control group to compare heart function between the two groups [32]. They specifically measured left ventricular global longitudinal deformity (LV GPD), left ventricular global circular deformity (LV GCD), basal left ventricular radial deformity (LV-basal GRD), and right ventricular free wall global longitudinal deformity (RV GPD) to assess the heart's pumping capacity. On the day of the echocardiography, blood samples were taken to measure NT-proBNP, glycated hemoglobin (HbA1c), and microalbuminuria, which are indicators of cardiac workload, blood sugar control, and kidney function, respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that the only dependent predictor of LV GPD reduction was low-density lipoprotein [odds ratio 3.65 (95% confidence interval: 1.27–10.5), $P = 0.014$] LV GPD ($220.3 \pm 2.0\%$ vs. $222.2 \pm 1.8\%$, $P = 0.001$), LV HCD ($221.1 \pm 2.5\%$ vs. $222.2 \pm 2.4\%$, $P = 0.05$), LV-basal GD ($50.5\% \pm 11.5$ vs. $57.1\% \pm 17.0$, $P = 0.05$), and RV GPD ($230.1\% \pm 3.5$ vs. $232.7\% \pm 3.9$, $P = 0.01$).

A study by Bogdanović J. included asymptomatic patients with diabetes mellitus without cardiovascular disease, divided into three groups: acute hyperglycemia (group A), optimal metabolic control (group B), and healthy control (group C) [33]. The study included three groups: Group A — 67 patients with acute hyperglycemia, Group B — 20 patients with optimal metabolic control, and Group C — 20 healthy individuals as controls. Group A had significantly higher blood glucose levels (22.5 ± 1.1 mmol/L) compared to Group B (5.8 ± 0.2 mmol/L) and Group C (5.1 ± 0.1 mmol/L). The 2D-STE was used to assess global and regional left ventricular (LV) function by multilayer strain analysis, including global longitudinal deformity (GPD) and peak systolic longitudinal and circular deformity in different myocardial layers (endocardial, myocardial medial, and epicardial). The study showed that the global longitudinal deformity in patients with acute hyperglycemia (group A) ($-19.6 \pm 0.4\%$) was significantly lower compared to patients with optimal metabolic control (group B ($-21.3 \pm 0.4\%$; $p < 0.05$)) and healthy subjects (group C ($-21.9 \pm 0.4\%$; $p < 0.01$)) at baseline, suggesting impaired cardiac function in group A. Peak systolic longitudinal deformity in the endocardial (Endo), myocardial (Myo), and epicardial (Epi) layers was significantly lower in group A compared to group B and group C at baseline. This indicates the effect of acute hyperglycemia on all layers of the heart muscle. Group A had lower peak systolic longitudinal deformity in the endocardial ($-22.8 \pm 0.4\%$), myocardial ($-19.7 \pm 0.3\%$), and epicardial ($-17.4 \pm 0.3\%$) layers compared to groups B and C. A marked worsening of peak systolic circular deformity in the basal level of the left ventricle in all three layers (Endo, Myo, and Epi) and at the mean level in the cavity in the Epi layer in group A compared to group C indicates that acute hyperglycemia also affects the circular contraction of the heart muscle. Despite achieving normal blood glucose levels (euglycemia) after 72 hours of continuous insulin treatment and maintaining good glycemic control for three months, global longitudinal strain and peak systolic longitudinal and circular torsion did not improve in group A, suggesting that

the negative impact of acute hyperglycemia on cardiac function is not reversible within three months.

The investigation conducted by Hajdu et al in the Heart Institute at the University of Pécs encompassed a cohort of 70 asymptomatic individuals diagnosed with type 1 diabetes mellitus (T1DM), with a mean age of 38.2 years and a demographic composition comprising 46 females [34]. Furthermore, the study incorporated 30 healthy volunteers to facilitate comparative analysis. The methodology employed for participant selection in this study is not explicitly articulated in the available documentation; nonetheless, it may be deduced that the patients were chosen based on their T1DM diagnosis and their asymptomatic condition, while the healthy volunteers functioned as a control cohort. The primary aim of the study was to elucidate the effect of current HbA1c levels on left ventricular global longitudinal strain (GLS), circumferential strain (GCS), and atrial strain parameters, in addition to evaluating the impact of age and hypertension on these associations. The findings of the study indicated that the quality of glycemic control, as evidenced by HbA1c levels, exerts a significant influence on myocardial mechanics in asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM). In particular, a current HbA1c level emerged as an independent predictor of left ventricular global longitudinal strain (GLS), circumferential strain (GCS), and atrial strain parameters. Patients exhibiting HbA1c levels exceeding 7.4% demonstrated compromised myocardial mechanics, whereas those with HbA1c levels at or below 7.4% and without hypertension presented echocardiographic results akin to those of healthy volunteers.

The investigation conducted by Abdel-Salam et al. sought to examine the preliminary alterations in regional left ventricular systolic and diastolic performance in young asymptomatic individuals diagnosed with type 1 diabetes mellitus, utilizing speckle-tracking echocardiography (STE) as the evaluative tool [35]. The study incorporated a cohort of 60 subjects, comprising 30 normotensive asymptomatic individuals with type 1 diabetes mellitus (DM) aged 40 years or below, alongside 30 age-matched healthy controls. The participant selection process was predicated

on specific inclusion criteria: individuals needed to have a diabetes duration exceeding 5 years and a left ventricular ejection fraction of 50% or more, thereby ensuring a comparably homogenous cohort for analysis relative to the control group. The research aimed to compare the myocardial deformation metrics of the diabetic population against those of the healthy controls to discern any statistically significant variances in cardiac functionality, with particular emphasis on global longitudinal systolic strain and strain rates. The investigation evaluated early alterations in regional left ventricular functionality in young asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus employing speckle-tracking echocardiography. The findings elucidated that global longitudinal systolic strain and strain rate were markedly diminished in the diabetic cohort in comparison to their healthy counterparts ($-17.7 \pm 2.5\%$ vs. $-21.2 \pm 1.7\%$, $P < 0.001$; -1.1 ± 0.2 vs. -1.3 ± 0.2 s $^{-1}$, $P = 0.003$). Furthermore, diastolic function exhibited impairment as evidenced by conventional echocardiography and tissue Doppler imaging, underscoring the presence of early cardiac dysfunction within this demographic.

The investigation conducted by Ringle et al evaluated the long-term progression of left ventricular performance in asymptomatic individuals diagnosed with type 1 diabetes mellitus, employing both 2D and 3D speckle tracking echocardiography across a duration of six years [36]. At the initial assessment, the diabetic cohort demonstrated compromised longitudinal function, evidenced by a statistically significant reduction in both 2D-global longitudinal strain (GLS) and 3D-GLS relative to the control group. Subsequent evaluations indicated a slight deterioration in longitudinal function over time; however, no clinical indications of heart disease were detected, as there were no registered fatalities or instances of heart failure. The research encompassed a total of 66 asymptomatic individuals with type 1 diabetes lacking any cardiovascular risk factors, juxtaposed with 26 appropriately matched healthy controls, thereby constituting a comprehensive sample size of 92 participants. The sampling methodology entailed a comparative analysis between the diabetic individuals and healthy controls, with a subset of 14 diabetic patients undergoing a longitudinal follow-

up evaluation spanning six years to investigate the long-term changes in left ventricular function. The investigation established that asymptomatic type 1 diabetic patients demonstrated diminished longitudinal function as assessed by both 2D and 3D speckle tracking echocardiography at the baseline, revealing significant disparities in global longitudinal strain (GLS) when contrasted with the matched healthy controls. Over the six-year follow-up period, a modest decline in longitudinal function was observed among the diabetic patients, suggesting a progression towards subclinical myocardial dysfunction. Notably, despite the documented reduction in longitudinal function, the study found that global circumferential strain (GCS) and radial strain (GRS) exhibited stability throughout the study duration. Furthermore, the metabolic status displayed no correlation with GLS; however, GCS and GRS exhibited a compensatory enhancement in function among patients with prolonged diabetes and microvascular complications, indicating potential adaptive mechanisms in response to the pathophysiological condition.

The principal aim of the investigation conducted by Zheng Li is to examine the utilization of the three-dimensional speckle tracking imaging technique (3D-STI) for the assessment of left ventricular systolic function (LVSF) in individuals diagnosed with diabetes mellitus (DM) [37]. The research endeavors to perform a meta-analysis to quantify myocardial function in patients with DM by juxtaposing myocardial strain measurements acquired via 3D-STI against those of a control cohort. The demographic sample encompassed 970 participants sourced from 9 distinct studies that were subjected to analysis in the meta-analysis. The sampling methodology entailed the extraction of electronic databases from the earliest available date up to 29 April 2023, albeit specific information regarding the sampling techniques employed in the individual studies remains unspecified. The findings of the study indicated that, although there was no statistically significant difference in left ventricular ejection fraction between diabetic individuals and control subjects ($P > 0.05$), notable disparities were observed in myocardial strain metrics, encompassing global longitudinal strain, global circumferential strain, global radial strain, and global

area strain, all exhibiting significant variations (all $P < 0.05$) between the two groups. The investigation concluded that the three-dimensional speckle tracking imaging technique (3D-STI) demonstrates efficacy in precisely quantifying early left ventricular systolic function impairment in patients with diabetes mellitus, underscoring its potential utility for the early identification of diabetic cardiomyopathy.

Conclusion

Speckle tracking echocardiography (STE) has become a valuable imaging tool for assessing myocardial function in cardiology, especially in patients with diabetes mellitus. By providing an accurate assessment of myocardial deformity using the STE technique, this study allows for an objective assessment of the deformity properties of the various layers of the heart, which makes it possible to detect subclinical myocardial dysfunction early and monitor the progression of this dysfunction over time. However, the significance of subclinical lesions detected by STE in patients with diabetes mellitus is not completely clear in practical terms for doctors, which suggests the need to obtain more convincing evidence for the early detection of subclinical myocardial dysfunction and its further impact on the strategy and results of treatment of patients with type 1 diabetes mellitus. Further research focusing on long-term outcomes and identifying the potential benefits for patients from using the STE technique will help find common ground between researchers and clinicians.

References / Список литературы

1. Garcia D, Lantelme P, Saloux E. Introduction to speckle tracking in cardiac ultrasound imaging. *Handbook of Speckle Filtering and Tracking in Cardiovascular Ultrasound Imaging and Video*. 2018;26:571—598. doi: 10.1049/PBHE013E_CH26
2. Azarmehr N, Ye X, Howes JD, Docking B, Howard JP, Francis DP, Zolgharni M. An optimisation-based iterative approach for speckle tracking echocardiography. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2020;58(6):1309—1323. doi:10.1007/s11517-020-02142-8
3. Kusunose K. Is global longitudinal strain a gold standard parameter in all cardiovascular diseases. *Heart*. 2021;107:776—777. doi: 10.1136/HEARTJNL-2020-318876
4. Karageorgos GM, Liang P, Mobadersany N, Gami P, Konofagou EE. Unsupervised deep learning-based displacement estimation for vascular elasticity imaging applications. *Phys. Med. Biol.* 2023;68(15):10.1088/1361—6560/ace0f0. doi:10.1088/1361-6560/ace0f0
5. Rebholz B, Zheng F, Almekkawy M. Two-dimensional iterative projection method for subsample speckle tracking of ultrasound images. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2020;58(12):2937—2951. doi:10.1007/s11517-020-02264-z
6. Yingchontharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013;26(2):185—191. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008
7. Zhou SK, Greenspan H, Davatzikos C, Duncan JS, van Ginneken B, Madabhushi A, Prince JL, Rueckert D. A review of deep learning in medical imaging: Imaging traits, technology trends, case studies with progress highlights, and future promises. *Proc. IEEE Inst. Electr. Electron Eng.* 2021;109(5):820—838. doi:10.1109/JPROC.2021.3054390
8. Chen C, Qin C, Qiu H, Tarroni G, Duan J, Bai W, Rueckert D. Deep Learning for Cardiac Image Segmentation: A Review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:25. doi:10.3389/fcvm.2020.00025
9. Painchaud N, Duchateau N, Bernard O, Jodoin PM. Echocardiography Segmentation with Enforced Temporal Consistency. *IEEE transactions on medical imaging*. 2022;41(10):2867—2878. doi: org/10.1109/TMI.2022.3173669
10. Gao L, Lin Y, Ji M. Clinical Utility of Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Heart Failure. *J. Clin. Med.* 2022;11(21):6307. doi:10.3390/jcm11216307
11. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS, American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105(4):539—542. doi.org/10.1161/hc0402.102975
12. Gherbesi E, Gianstefani S, Angeli F. Myocardial strain of the left ventricle by speckle tracking echocardiography: From physics to clinical practice. *Echocardiography*. 2024;41(1): e15753. doi:10.1111/echo.15753
13. Kouris NT, Kostopoulos VS, Psarrou GA, Kostakou PM, Tzavara C, Olympios CD. Left ventricular ejection fraction and Global Longitudinal Strain variability between methodology and experience. *Echocardiography*. 2021;38(4):582—589. doi:10.1111/echo.15025
14. Wang T, Li L, Huang J, Fan L. Assessment of subclinical left ventricle myocardial dysfunction using global myocardial work in type 2 diabetes mellitus patients with preserved left ventricle ejection fraction. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):17. doi:10.1186/s13098-021-00781-x
15. Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):18. doi:10.1186/s12947-019-0168-9
16. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, Carver J, Dent S, Ky B, Lyon A R, López-Fernández T, Fradley MG, Ganatra S, Curigliano G, Mitchell JD, Minotti G,

- Lang NN, Liu JE, Neilan TG, Nohria A, Valent P. (2022). Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement, *European Heart Journal*. 2022;43(4):280—299. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674
17. Postadzhiyan A, Andreeva L, Tochev S, Finkov B. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness, and pulsatile hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Hypertension*. 2023;41(Suppl 3): p e172. doi: 10.1097/01.hjh.0000940632.72210.08
18. Zharikova ES, Villevalde SV, Kobalava ZD. Predictors of adverse left ventricular remodeling in patients after myocardial infarction *RUDN Journal of Medicine*. 2017;21(2):219—226 doi: 10.22363/231302452017212219226 (In Russian). [Е.С. Жарикова, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава. Предикторы неблагоприятного ремоделирования левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2017. Т. 21. № 2. С. 219—226.]
19. Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 2020;106(18):1438—1444. doi:10.1136/heartjnl-2019—316215
20. Beautlin A, Govindaraj A, Durgadevi, Uma Maheswari, Yamini «Correlation between diastolic dysfunction and global longitudinal strain imaging in patients with diabetes mellitus.» *Biomedicine*: 2023;43(1):488—491. doi: 10.51248/v43i01.2378
21. Zhu J, Li W, Chen F, Xie Z, Zhuo K, Huang R. Impact of glycemic control on biventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus: a cardiac magnetic resonance tissue tracking study. *Insights Imaging*. 2023;14(1):7. doi:10.1186/s13244-022-01357-7
22. Siripuram C, Mahendran KB, Hegde SV, Murali Krishna S, Suresh Suvarna S, Kandimalla R. Role of Echocardiography in Detecting Left Ventricular Dysfunction Among Diabetic Patients: A Clinical and Biochemical Perspective. *Cureus*. 2025;17(2): e78720. doi:10.7759/cureus.78720
23. Utina TG, Akasheva DU, Korsunsky DV, Drapkina OM. Significance of standard and speckle-tracking echocardiography for early diagnosis of asymptomatic left ventricular dysfunction in type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(1):3478. doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3478. (In Russian). [Утина Т.Г., Акашева Д.У., Корсунский Д.В., Драпкина О.М. Значение стандартной и спекл-трекинговой эхокардиографии для ранней диагностики бессимптомной дисфункции миокарда левого желудочка при сахарном диабете 2 типа // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023. 22(1). 3478.]
24. Lehner LJ, Haag K, Zhang K. Speckle tracking analysis of left ventricular function in patients with type 1 diabetes mellitus and kidney failure, *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2022;23(Suppl.1): jeab289.060, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab289.060>
25. Ifuku M, Takahashi K, Hosono Y, Iso T, Ishikawa A, Haruna H, Takubo N, Komiya K, Kurita M, Ikeda F, Watada H, Shimizu T. Left atrial dysfunction and stiffness in pediatric and adult patients with Type 1 diabetes mellitus assessed with speckle tracking echocardiography. *Pediatric Diabetes*. 2021;22:303—319. doi: 10.1111/PEDI.13141
26. Jensen MT, Sogaard P, Andersen HU, Bech J, Fritz Hansen T, Biering-Sørensen T, Jørgensen PG, Galatius S, Madsen JK, Rossing P, Jensen JS. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the Thousand & 1 study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):400—410. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.12.020
27. Berceanu M, Mirea O, Târtea GC, Donoiu I, Militaru C, Istrătoae O, Săftoiu A. The Significance of Right Ventricle in Young Subjects with Diabetes Mellitus Type 1. An echocardiographic study. *Current health sciences journal*. 2019;45:174—178. doi: 10.12865/CHSJ.45.02.07
28. Nemes A, Piros GÁ, Lengyel C, Domsik P, Kalapos A, Várkonyi TT, Orosz A, Forster T. «Complex evaluation of left atrial dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus by three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from the MAGYAR-Path Study.» *Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;16:587—593. doi: 10.5152/ANATOLJCARDIOL.2015.6225
29. Fridolfsson C, Thegerström J, Åkesson K. Lower left atrial function in young individuals with type 1 diabetes mellitus compared to healthy controls: an echocardiographic study. *Sci. Rep*. 2024;14:3982. doi.org/10.1038/s41598-024-54597-6
30. Ahmed T, Hassan MN, Mazen AA, Hegazy SA. Detection of early left ventricular and left atrial dysfunction in type I diabetes mellitus using two dimensional speckle tracking echocardiography. *The Scientific Journal of Al-Azhar Medical Faculty, Girls*. 2018;2:106—114.
31. Berceanu M, Mirea O, Donoiu I, Militaru C, Săftoiu A, Istrătoae O. Myocardial Function Assessed by Multi-Layered Two-Dimensional Speckle Tracking Analysis in Asymptomatic Young Subjects with Diabetes Mellitus Type 1. *Cardiology*. 2020;145(2):80—87. doi: 10.1159/000504532
32. Jędrzejewska I, Król W, Świątowiec A, Wilczewska A, Grzywanowska-Łaniewska I, Dłużniewski M, Braksator W. Left and right ventricular systolic function impairment in type 1 diabetic young adults assessed by 2D speckle tracking echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):438—46. doi: 10.1093/ehjci/jev164
33. Bogdanović J, Ašanin M, Krljanac G, Lalić NM, Jotić A, Stanković S, Rajković N, Stošić L, Rasulić I, Milin J, Popović D, Bogdanović L, Lalić K. Impact of acute hyperglycemia on layer-specific left ventricular strain in asymptomatic diabetic patients: an analysis based on two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):68. doi: 10.1186/s12933-019-0876-3
34. Hajdu M, Knutsen MO, Vértes V, Vorobcsuk-Varga N, Molnár G, Wittmann I, Faludi R. Quality of glycemic control has significant impact on myocardial mechanics in type 1 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2022;12:20180 doi.org/10.1038/s41598-022-24619-2
35. Abdel-Salam Z, Khalifa M, Ayoub A, Hamdy A, Nammaw W. Early changes in longitudinal deformation indices in young asymptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: assessment by speckle-tracking echocardiography. *Minerva Cardioangiol*. 2016;64(2):138—144.
36. Ringle A, Dornhorst A, Rehman MB, Ruisanchez C, Nihoyannopoulos P. Evolution of subclinical myocardial dysfunction detected by two-dimensional and three-dimensional speckle tracking in asymptomatic type 1 diabetic patients: a longterm follow-up study. *Echo Research and Practice*. 2017;4(4):73—81. doi.org/10.1530/ERP-17-0052
37. Li Z, Qian Y, Fan CY, Huang Y. Application of three-dimensional speckle tracking technique in measuring left ventricular myocardial function in patients with diabetes. *World J. Diabetes*. 2024;15(4):783—792. doi: 10.4239/wjd.v15.i4.783

Возможность использования методики спекл-трекинг при проведении эхокардиографии у пациентов с сахарным диабетом: систематический обзор

Х.М. Абдужабборов  , Р.Д. Аммар , Е.А. Терещенко , Ж.Д. Кобалава 

¹ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация
 1142230152@pfur.ru

Аннотация. Эхокардиография с отслеживанием спеклов, свидетельствует о заметном прогрессе в области неинвазивной визуализации сердца, облегчающей оценку деформации миокарда в различных пространственных плоскостях. Этот инновационный метод превосходит традиционные эхокардиографические показатели, такие как фракция выброса левого желудочка, и позволяет выявлять субклиническую дисфункцию миокарда на ранних стадиях. Особое внимание уделяется значению глобальной продольной деформации (GLS) как высокочувствительного биомаркера, указывающего на раннюю систолическую недостаточность. Клиническая значимость оценки субклинической дисфункции миокарда особенно выражена у лиц с сахарным диабетом 1 типа (СД1). Эта демографическая группа характеризуется повышенной склонностью к развитию сердечно-сосудистых осложнений. Многочисленные исследования показывают, что STE позволяет выявлять аномалии деформации миокарда у пациентов с диабетом задолго до появления явных сердечных проявлений или снижения уровня ЛВЭФ. Это способствует своевременному выявлению диабетической кардиомиопатии, улучшает мониторинг терапевтических реакций и позволяет проводить стратификацию рисков на основе таких показателей, как уровень ГЛС и предсердное напряжение. **Выводы:** Спекл трекинг эхокардиография становится незаменимым инструментом в современной кардиологии, особенно для пациентов с диабетом, поскольку они позволяют выявить нюансы дисфункции миокарда, часто упускаемые из виду традиционными методами. Тем не менее, дополнительные проспективные исследования, ориентированные на результаты, необходимы для обоснования прогностической значимости препарата и его эффективного внедрения в стандартную клиническую практику.

Ключевые слова: спл-трекинг эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда, диабетическая кардиомиопатия, субклиническая дисфункция миокарда

Информация о финансировании — настоящее исследование не получило внешнего финансирования

Вклад авторов. Х.М. Абдужабборов — подготовка текста статьи, участие в обсуждении материалов статьи; Р.Д. Аммар — подготовка текста статьи, участие в обсуждении материалов статьи; Е.А. Терещенко — подготовка текста статьи, анализ и дополнение текста статьи; Ж.Д. Кобалава — формулирование основной концепции статьи, научное редактирование текста. Все авторы внесли значительный вклад в подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 28.08.2024. Принята 20.09.2024.

Для цитирования: *Abdujabborov K.M., Ammar R.D., Tereshenko E.A., Kobalava Z.D. Speckle tracking echocardiography in patients with diabetes mellitus: a systematic review// Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 177—189. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-177-189. EDN LEXRCB*

Corresponding author: Abdujabborov Khurshed Musindjonovich — PhD student Department of Internal Diseases with a Course of Cardiology and Functional Diagnostics named after Academician V.S. Moiseev, RUDN University, Russian Federation, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya st, 6 E-mail: 1142230152@pfur.ru

Abdujabborov K.M. ORCID 0000-0003-3086-067X

Ammar R.D. ORCID 0009-0008-6210-0310

Tereshenko E.A. ORCID 0009-0004-0656-2239

Kobalava Z.D. ORCID 0000-0002-5873-1768

Ответственный за переписку: Абдужабборов Хуршед Мусинджонович — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева медицинского института РУДН, Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, E-mail: 1142230152@pfur.ru

Абдужабборов Х.М. SPIN 2437-7054, ORCID 0000-0003-3086-067X

Аммар Р.Д. SPIN 6310-9986, ORCID 0009-0008-6210-0310

Терещенко Е.А. SPIN 6978-5518, ORCID 0009-0004-0656-2239

Кобалава Ж.Д. SPIN 9828-5409, ORCID 0000-0002-5873-1768

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-190-210

EDN LOCTQO

REVIEW ARTICLE
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Oxidative stress and antioxidant defense system in atherosclerosis and diabetes mellitus type 2

Victoria Karyagina^{1,2}  , Dmitry Prutskikh² ,
Polina Vishnyakova^{1,2} , Andrey Elchaninov^{2,3} 

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov,
Moscow, Russian Federation

²Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation

³Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian
Federation

 vypryazhkina.viktoriya@mail.ru

Abstract. *Relevance.* Cardiovascular diseases are the leading cause of death, and the current therapy is imperfect, as it has many side effects, and is ineffective for about a third of patients. In this review, we consider the role of oxidative stress in diseases of atherosclerotic genesis, such as type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. The key targets for molecular and cellular therapy of oxidative stress in diseases of atherosclerotic genesis can be, firstly, receptors localized on the cell membrane, the binding of which to the end products of glycolysis and proinflammatory interleukins leads to the activation of inflammatory cascades; secondly, antioxidant molecules, the content of which must be maintained at an optimal level both by alimentary and local infusion. Since the processes of β -cell damage and death are in most cases mediated by the activity of the NLRP-3 inflammasome, it is necessary to study possible ways of destabilizing this protein complex, which help prevent the maturation and secretion of interleukins-1 β and -18. *Conclusion.* In addition to direct treatment, careful monitoring of biochemical markers signaling the onset of a pathological process is required, a tool for which can be tests for determining the antioxidant status. In addition, it is recommended to promote a healthy lifestyle among individuals prone to diabetes mellitus 2 and cardiovascular diseases, consisting of reducing the consumption of foods rich in fats and carbohydrates (in parallel with enriching the diet with fiber-rich, vitamins and preventing oxidative stress), increasing beneficial physical activity and quitting smoking.

Keywords: atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, ischemic heart disease, oxidative stress, macrophages, reactive oxygen species, interleukins

Funding. The work was supported by the state task «Development of cell therapy for acute respiratory distress syndrome (ARDS) with genetically modified M2 macrophages» No. 123030700103-6.

© Karyagina V.Y., Prutskikh D.V., Vishnyakova P.A., Elchaninov A.V., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Author contributions. V.E. Karyagina, D.V. Prutskikh, P.A. Vishnyakova — writing the text; A.V. Elchaninov, P.A. Vishnyakova — editing the text. All authors have made significant contributions to the manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable

Received 16.09.2024. Accepted 16.10.2024.

For citation: Karyagina VY, Prutskikh DV, Vishnyakova PA, Elchaninov AV. Oxidative stress and antioxidant defence system in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):190—210. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-190-210. EDN LOCTQO

Introduction

Cardiovascular diseases of atherosclerotic genesis continue to occupy a leading place in the structure of mortality among non-infectious diseases of humans. In this regard, the study of new risk factors for the development of atherosclerosis and its complications does not lose its relevance. Mortality from atherosclerosis has long been the leading cause of death in the world and, despite all the achievements of modern medical practice, these statistics remain [1]. According to the definition of experts from the World Health Organization (WHO), «atherosclerosis is a variable combination of changes in the intima of the arteries, including the accumulation of lipids, lipoproteins, complex carbohydrates, fibrous tissue, blood components, calcification and associated changes in the middle layer (media) of the vascular wall». Epidemiological studies have shown that atherosclerosis is a complex multifactorial disease underlying most of the circulatory system ones, including coronary heart disease (CHD) and its forms: angina pectoris, myocardial infarction, sudden death; cerebrovascular diseases or vascular [2]. Mortality from them has long been the number one cause in the world and, despite all the advances in medicine, this deplorable statistic remains unchanged. In recent years, the incidence of atherosclerosis has reached

alarming proportions, surpassing such causes as injuries, infectious diseases and oncological diseases in terms of the risk of developing loss of ability to work, disability and mortality [3]. The number of deaths due to cardiovascular diseases is approximately 17.9 million per year, according to WHO [4]. In 2010 alone, global costs for cardiovascular disease were \$863 billion and are expected to increase by 22% by 2030 [5].

In the last few years, special interest of researchers has been focused on the free radicals' role in these pathologies [6]. Free radicals have a short lifetime: superoxide anion radical, 10^{-6} sec; hydroxyl radical, 10^{-9} sec; hydroperoxide radical, 10^{-12} sec. The superoxide anion radical is the initial product of the oxygen molecule activation, likewise the source of other reactive oxygen species (ROS) forming, notwithstanding its relative inactivity. The hydroperoxide radical (HO₂) is more damaging than the superoxide anion radical [7]. In cells, the main damaging agent is OH[•]. It can break covalent bonds such as C — H and C—C. Currently, the term «ROS» includes both oxygen radicals and non-radical molecules, which can be easily converted into free radicals. With regard to active nitrogen species, these include molecules formed from NO, such as peroxynitrite (ONOO⁻), nitrosyl radical (ONOO[•]), and nitrogen dioxide (–ON[•]) and nitrogen dioxide (NO₂) [7, 8].

Oxidative stress is manifested by the accumulation of lesioned DNA nitrogenous bases, protein oxidation products and lipid peroxidation, as well as decreased antioxidant levels and the associated increased susceptibility of lipids alongside with membrane lipoproteins to the ROS effect [9]. Most often, oxidative stress occurs when antioxidant defense systems fail to fully cope with the influx of free radicals that are generated during cellular metabolism for some reasons [10].

Many cells of macrophage and monocyte origin come as ROS sources in the body [11]. A superoxide anion formed in phagocytes and smooth muscle cells of blood vessels causes very low density lipoproteins (VLDL) to oxidate [12]. Hence, oxidatively modified LDL may cause unregulated cholesterol accumulation in macrophages, which initiates the atherosclerotic lesions development. Albeit, the leading role in atherogenic oxidative modification of LDL is played not by the acylhydroperoxides accumulation in phospholipids located on the LDL particles' outer layer, but by chemical modification of the only LDL protein, i.e. apoprotein B-100, which free radical oxidation of lipids secondary products, such as 4-hydroxynonenal, malonic dialdehyde and other natural dicarbonyls, trigger. In numerous studies investigating LDL oxidation in vitro, LDL from patients with CHD, coronary heart disease, or type 2 diabetes mellitus (T2D) have been shown to be more susceptible to oxidation compared to LDL from healthy donors [13].

In this review, we consider the role of oxidative stress in diseases of atherosclerotic genesis, particularly, CHD and T2D.

Epidemiology of atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus

DM is a group of pathologies of carbohydrate metabolism, the main feature of which is chronic hyperglycaemia resulting from insulin secretion and action defects or a combination of both. The metabolic abnormalities seen in diabetes may be caused by a low-levelled insulin production and/or insulin resistance of target tissues. The disease affects primarily skeletal muscle and adipose tissue, but also the liver at the

insulin receptors level, signal transduction systems, effector enzymes or genes [14]. There are three main types of DM: T1D, T2D and gestational DM. T2D is the most common one, accounting for about 90–95% of all diagnosed DM cases [15].

T2D is a major global health problem in the 21st century. The International Diabetes Federation estimates that 9.0% of adults aged 20 to 79 years (415 million people) have diabetes, and this figure is projected to reach 642 million adults by 2030 [16]. However, the statistics of many countries take into account only patients on dispensary observation, while according to epidemiological studies the number of people with this disease may be exceeded several times over [17]. DM is an independent risk factor for cardiovascular disease in both men and women. This information is consistent with well-known studies such as MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) [18]. The large number of adverse cardiovascular outcomes in diabetes is explained by the accumulation of risk factors such as, for example, heart muscle damage, diabetic cardiomyopathy, macro- and microvascular complications of diabetes [19].

Reduced cell sensitivity to insulin leads to lipid profile abnormalities, namely a significant increase in blood lipid levels after meals [20]. There is a concept in the literature called 'lipid triad', which is characterized by elevated triglycerides, low cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) and increased LDL levels [20].

Hyperlipoproteinaemia, especially hypertriglyceridaemia, tends to occur in diabetic patients. LDL particles undergoing non-enzymatic glycosylation due to high blood glucose levels in diabetes are rapidly and intensively phagocytized by macrophages, thereby stimulating atherogenesis. Hyperinsulinaemia causes vascular endothelial damage. Hyperglycaemia leads to multiple biochemical changes such as glycosylation of proteins in arterial walls, which contributes to the development of diabetic atherosclerosis. The non-enzymatic reaction between glucose and arterial wall proteins leads to the glycation end products formation [21]. In addition, hyperglycaemia increases the ROS formation, inhibiting the production of endothelial

nitric oxide, a potent vasodilator and platelet activation regulator [14].

The aforementioned factors lead to diffuse generalized vascular endothelial dysfunction, adhesion of circulating monocytes to the endothelium and increased propensity to thrombosis [22].

It follows that the accumulation of risk factors, such as cardiac muscle damage, macrovascular and microvascular diabetic complications, increases the adverse cardiovascular outcomes likelihood in people with DM.

Oxidative stress definition and mechanisms

Oxidative stress was first defined in 1985 by biochemist H. Sies, who formulated it as «a disturbance in the prooxidant-antioxidant balance in favor of the former, leading to potential damage» [23]. H. Sies provides a table (expanded in subsequent publications) of the main ROS, which includes oxygen ions, free radicals, peroxides of inorganic and organic origin:

1. Superoxide anion: an ion of an oxygen molecule that has one unpaired electron;
2. The perhydroxyl radical: the protonated form of superoxide, which has greater solubility in fats;
3. Hydrogen peroxide formed by dismutation from the perhydroxyl radical, or directly from molecular oxygen;
4. Hydroxyl radical most commonly produced by macrophages and microglia; exhibits significant reactivity;
5. Alkoxyradical: an oxygen-centred organic (e.g. lipid) radical;
6. Organic hydroperoxides including hydroperoxides formed from polyunsaturated fatty acids and sterols (e.g. cholesterol) enzymatically or non-enzymatically (e.g. via lipid oxidation);
7. Peroxyradical formed from organic hydroperoxides by hydrogen scavenging;
8. Singlet oxygen: the common name for two metastable states of molecular oxygen with higher energy than the ground, triplet state;
9. Excited carbonyl compounds formed from ethylene glycol as an intermediate product;

10. Ozone: a very reactive oxygen form, posing a health hazard in oxidative stress affecting lungs and other vulnerable tissues;

11. Chloronic acid and bromonic acid produced from hydrogen peroxide by myeloperoxidase within the phagocytic vacuoles of neutrophils [24].

It is important to note that ROS concentration may change under certain circumstances since they are constantly both produced and eliminated, therefore it should be remembered as a dynamic parameter, so steady-state ROS concentrations should be analyzed first and foremost. Thus, in 2011, V.I. Lushchak offered the following definition: “oxidative stress is a situation when steady-state ROS concentration is transiently or chronically elevated, disturbing cellular metabolism and its regulation and damaging cellular constituents” [25]. However, as indicated below, it did not fully reflect the pathology’s essence, so it has been further supplemented. ROS act not only as harmful agents, as they are also involved in a few processes occurring within the framework of normal physiology. Hence, they play a role in the development, activation and apoptosis of T-lymphocytes [26]. In addition, it has been shown that ROS are capable of behaving as signaling molecules involved in mitohormesis, i.e. their moderating effects on mitochondria, which, by essentially putting them under stress, trigger a wide range of cytosolic and nuclear adaptive responses designed to develop resistance to higher levels of mitochondrial stress, with positive effects on health and longevity [27].

Based on recent data, in 2021 V.I. Lushchak together with K.B. Storey proposed the most modern version of the definition of oxidative stress, according to which «oxidative stress is a transient or long-term increase of steady-state ROS levels, disturbing cellular metabolic and signaling pathways, particularly ROS-based ones, and leading to oxidative modifications of an organism’s macromolecules that, if not counterbalanced, may culminate in cell death via necrosis or apoptosis» [28].

The intracellular ROS sources are well known: one of them are peroxisomes containing a variety of enzymes associated with the hydrogen peroxide metabolism, which are necessary for xenobiotics detoxication and

utilization. In mammals, these organelles are involved in a lot of metabolic reactions, such as fatty acids α - and β -oxidation, amino acids catabolism, and the oxidative step of the pentose phosphate pathway, whereas ROS are by-products of these chemical processes. Thus, hydrogen peroxide is produced predominantly by flavoproteins, e.g. acyl-CoA oxidases, uratoxidasases, D-aspartate oxidase, xanthine oxidase (potentially also a source of superoxide anion), etc. [30].

In addition to peroxisomes, similar processes are observed in the agranular endoplasmic reticulum. It contains cytochrome P₄₅₀, a broad group of haemoprotein monooxygenases that perform substrate oxidation necessary for the neutralization of poisons and drugs, as well as biosynthesising sterols, fatty acids, eicosanoids and vitamins. The catalytic cycle of cytochrome P450 proceeds as follows: the initial step of the reaction is the substrate (R-H) binding with the haemthiolate group iron (Fe^{3+}). The iron of this group is then reduced from Fe^{3+} to Fe^{2+} through one-electron reduction by P₄₅₀ NADHD cytochrome reductase, facilitating oxygen-iron binding. Then, cytochrome-P₄₅₀-reductase reduces the Fe^{2+} -O₂ complex with the addition of a second electron, activating the oxygen in it (Fe^{2+} -O₂⁻). Addition of two protons (H⁺) cleaves the O-O and releases H₂O. Next, the FeO^{3+} complex cleaves a proton from the substrate (R), leaving the reactive intermediate $\text{RFe}^{3+}\text{OH}^-$. Further, the hydroxyl group is transferred to the substrate radical with the oxidized substrate being released in progress [31].

Previously, it was assumed that these cytochromes are capable to produce ROS directly [32]. However, it is now believed that there are two shunts in their catalytic cycle, the so-called 'reaction decoupling', because of which free radicals are produced when substrate oxidation is not yet complete. The degree of dissociation efficiency depends on many factors: pH, oxygen content in the medium, substrate concentration, as well as on the structural differences in the binding sites of certain cytochrome isoforms [33].

In the cell, the key ROS source is the mitochondrial respiratory chain. The primary ROS produced in mitochondria through univalent autoxidation of electron carriers is superoxide anion. It undergoes conversion to hydrogen peroxide via superoxide dismutase (SOD)

activity. The peroxide, in turn, is converted to a hydroxyl radical by the Fenton reaction [34].

The primary mitochondrial ROS formation cites are located in respiratory complexes I and III. Complex I transfers two electrons from NADH to ubiquinone, pumping four protons into the intermembrane space. Located at the hydrophilic site, flavin mononucleotide (FMN) forms FMNH₂ by accepting two electrons derived from the oxidation of NADH, which is generated in the tricarboxylic acid cycle in the mitochondrial matrix. The electrons then pass through a series of iron-sulfur clusters arranged from low to high potential and reduce ubiquinone to ubiquinol (QH₂) at the Q binding site, which is located at the junction of the membrane and matrix arms. During this process, mtROS can be produced in the matrix by complex I at both the IF (flavin mononucleotide site) and IQ (Q binding site) sites. In addition, complex I produces mtROS via reverse electron transfer from QH₂ to NAD⁺ [35].

Complex III is the general site of ROS generation in the electron-transport chain. Most of the superoxide in complex III is formed as a result of autoxidation of ubisemiquinone, an intermediate product produced in complex III during the Q-cycle. Ubisemiquinone has been shown to be the major direct electron donor capable of reducing O₂ to superoxide [35].

Complex II produces ROS at the IIF site, associated with succinate dehydrogenase. Under normal conditions, the level of ROS produced by it is insignificant, but the increase in the number of free radicals observed in diseases associated with mutations of complex II is chiefly due to the IIF site. The study of isolated mitochondria from rat skeletal muscle also showed that the maximum degree of ROS production by the IIF site is very high, and is second only to the IIIQo site and, possibly, the IQ site [36].

It is also known that ROS are formed during the activity of immune cells. Neutrophils have been found to have NADPH-oxidase on their plasmalemma (as well as on the membrane of their own phagosomes). In resting cells, it stays in a dormant state, but is activated in response to pro-inflammatory mediators, the presence of microorganisms and/or pattern recognition receptors. NADPH oxidase consists of six subunits:

gp91phox, p22phox (at rest composing a heterodimeric flavocytochrome b558, the catalytic core), p40phox, p47phox, and p67phox coupled to a GTPase, usually Rac1 or Rac2. The functions of the subunits are as follows: gp91phox is an electron transferase: its cytosolic domain accepts electrons from NADPH and transfers them across the membrane to molecular oxygen, producing superoxide anion; p22phox functions as a binding site for a regulatory trimeric complex of the remaining subunits located in the cytosol of the resting cell, which interact with p47phox. Separation of the oxidase complex components into two groups and their distribution between different subcellular compartments prevents spontaneous activation and potential damage in the resting host cell.

Being activated, NADPH oxidase catalyzes the transfer of electrons from NADPH to molecular oxygen, producing superoxide anions as the main product. To minimize damage, cells are equipped with antioxidant enzymes such as SOD and catalase. SOD and glutathione peroxidase can further convert these forms to water, which limits the extent of damage to the cell. On the other hand, superoxide anion may be

converted into other ROS, potentially damaging nucleic acids, proteins and cell membranes. Myeloperoxidase (MPO) localized in granules can convert hydrogen peroxide into hydrochloric acid, enhancing the body's clearance of invading pathogens. MPO can also directly convert superoxide anion to singlet oxygen. In addition, the conversion of superoxide anion and hydrogen peroxide to hydroxyl radical is also carried out by iron (Fig. 1) [37].

ROS actively react with the most important classes of biomolecules, lipids, proteins and nucleic acids. The target of free radicals are lipids with double carbon bonds, especially polyunsaturated fatty acids. These reactions pose a threat to the cell membrane: lipid peroxidation processes are accompanied by disruption of the interaction between MPO and polar heads of phosphoglycerides, in this connection the ability of phosphatidylcholine of liposomes to convert HOCl/ ClO^- into less toxic and not initiating lipoperoxidation reactions $\text{HO}_2\text{Cl}/\text{ClO}_2^-$ was found, at the same time, HOCl/ ClO^- , with the participation of MPO, implements low-density lipoproteins and phosphatidylcholine interaction, activating the atherosclerotic effect [38].

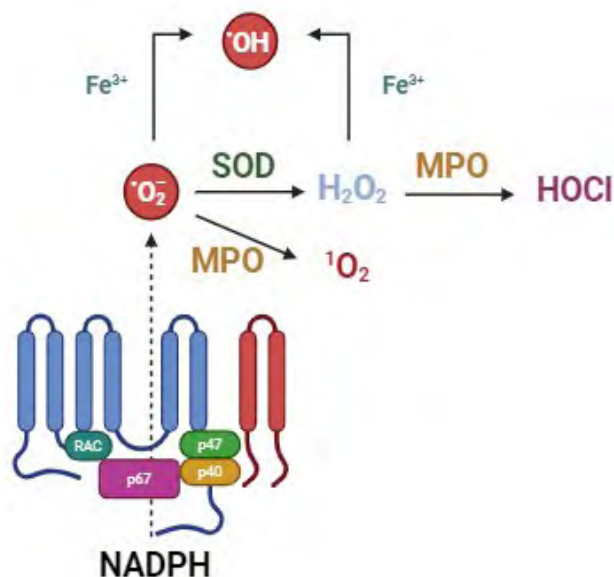


Fig. 1. Mechanisms of ROS formation during NADPH oxidase activity: a superoxide radical produced by NOX during NADPH oxidation is ultimately converted into other ROS, such as hydroxyl radical, H_2O_2 and singlet oxygen by contact with iron ions, SOD and MPO (NOX – NADPH oxidase, SOD – Superoxide dismutase, MPO – Myeloperoxidase)

Free radicals are able to carbonylate proteins by the following mechanisms: direct oxidation of the primary structure of the polypeptide leading to its shortening; oxidation of side chains by lysine, arginine, proline and threonine; interaction of amino acid residues of histidine, cysteine and lysine with aldehydes formed during, e.g., lipid peroxidation; non-enzymatic glycosylation of lysine residues with Amadori and Heyns rearrangements leading to the formation of glycolysis end products. Carbonylated proteins are generally catalytically less active, less thermostable [39]. Carbonylation disrupts cytoarchitectonic and cell division: thus, direct oxidation by 4-hydroxynonenal affects the structural protein vimentin, actin and tubulin.

When DNA is damaged, free radicals attack either the furanose ring of deoxyribose or oxidize the bases themselves. In the former case, interaction with the C-4 position is most common [40]. When the hydrogen of a given atom is accepted by the free radical, the ring becomes capable of reacting with the oxygen in the medium, transforming first into a peroxy radical and then a hydroperoxy radical. The latter undergoes a Criegee rearrangement to become a carbocation, whereby the ring becomes six-atomic and is stabilised by delocalization of charge to two adjacent oxygen atoms, leading to the formation of an oxonium cation. It undergoes dehydration and the ring opens to form an enamine derivative, which becomes an unsaturated imine on loss of the phosphoric acid residue. With water being added to carbon, a hydroxyacetal derivative is formed, fragmenting next into an acrylaldehyde base. In a low oxygen environment, the original radical becomes an oxonium cation and nucleophilically attacked by a water molecule, and then decomposes into a free base and various fragments [41].

As for the interaction of free radicals with bases, 8-OH-deoxyguanosine (8-OH-dG) is considered as a biomarker for atherogenic diseases developed against the background of oxidative stress. When this base interacts with a hydroxyl radical, the latter attaches to the C8 position in the guanine molecule to form 8-OH-G-radical, $(G-OH)^{\bullet}$, which is converted into 8-OH-dG after the loss of another electron and proton [42]. Its high concentration in plasma has been shown to

indicate high mortality in patients with cardiovascular disease, obesity, atherogenic dyslipidaemia, and insulin resistance [43].

The understanding of the basic processes of oxidative stress is constantly evolving since free radicals are an integral part of human physiology. Formed by a variety of metabolic reactions and interacting with a wide range of biologically important molecules in the body, they can pose a serious threat if their concentration remains high.

Oxidative stress, antioxidant system in CHD and T2D

The human antioxidant defense system is represented by the specialized enzymes discussed above. These include SOD, catalase, glutathione peroxidase, glutathione transferase, haem-containing peroxidases, ceruloplasmin, as well as non-enzymatic compounds of different chemical nature. To the latter compounds belong substances chelating metal ions of variable valence — transferrin, lactoferrin, albumin; free radical scavengers — ascorbate, vitamin E, reduced glutathione, coenzyme Q, uric acid, bilirubin. The enzymes catalase and glutathione peroxidase degrade hydrogen peroxide and lipid hydroperoxides (products of phospholipid peroxidation) to non-radical products [44]. SOD plays a major role in the detoxification of superoxide anion radicals. These enzymes catalyze the dismutation reaction of two superoxide anion radicals to H_2O_2 and O_2 . Antioxidants have been shown to play an important role in protecting the human body from the development of oxidative stress and may have therapeutic value in the treatment of T2D [45].

In type 2 diabetes, ‘reference’ conditions for the formation of oxidative stress are formed: the content of oxidation substrates (glucose and lipids) increases, the formation and activity of natural participants of antioxidant systems such as glutathione, SOD, catalase and glutathione peroxidase decreases. Lipid changes and lipoprotein oxidability are also considered as contributors to oxidative stress in diabetes mellitus. Moreover, oxidative stress induced by hyperglycaemia triggers mechanisms of β -cell damage and thus accelerates the progression of type T2D [46].

The pathogenesis of atherosclerosis lies in the infiltration of lipids and immune system cells into the subendothelial space of the vessel walls. It is here that the deleterious effects of free radicals that oxidize fats are observed. This triggers an inflammatory response: endotheliocytes activate and begin to release cytokines alongside with adhesion molecules attracting monocytes circulating in the bloodstream to the site of inflammation. Migrating into the vessel walls, they become macrophages engulfing oxidized LDL, transforming, in turn, into fat-laden foam cells, accompanied by their release of chemokines that attract additional monocytes and T-lymphocytes. Their deposition creates a primary fatty streak, which may eventually develop into a more complex fatty plaque [47]. Oxidized cardiolipin (oxCL) has been found to have a pronounced proinflammatory effect, the amount of which increases after ischaemia, when the functional activity of mitochondria is restored, and the accumulated succinate is oxidized [48]. OxCL can trigger the production of leukotriene B₄ in macrophages and neutrophils, which is involved in the pathogenesis of not only atherosclerosis but also myocardial infarction and stroke [49].

Vascular smooth muscle cells (VSMC) are usually localized in the medial layer of arteries, although humans have VSMC in the intima, too. However, the release of mitogens, inflammatory cytokines and chemoattractants, including PDGF (platelet-derived growth factor) and TNF- α (tumor necrosis factor- α), attract VSMC to the intima. These cells switch from a contractile to a synthetic phenotype, secreting extracellular matrix that forms a protective fibrous covering around the atheroma core. However, the integrity of the fibrous plaque may be compromised, leading to thinning and eventual rupture. When the plaque ruptures, a thrombogenic core is exposed, stimulating platelet aggregation. The resulting thrombus may occlude the artery, leading to ischaemia and infarction of the underlying vessel [50].

Endotheliocytes themselves are producers of both free radicals and their scavenger. The latter, paradoxically, is NO synthesized from L-arginine by calcium-calmodulin dependent endothelial NO

synthase. NO is involved in attenuating platelet activity and aggregation, regulating migration coupled with leukocyte adhesion to endotheliocytes, and inhibiting VSMC proliferation. As a scavenger, NO limits NADPH oxidase activity, enhances the breakdown of peroxynitrite to nitrate and nitrite [51]. When endotheliocytes are saturated with oxidized LDL, the breakdown of tetrahydrobiopterin, a cofactor of eNOS, occurs: this is most likely the primary cause of eNOS dissociation along with depletion of the substrate L-arginine, accumulation of asymmetric dimethylarginine and S-glutathionylation.

In addition, there is a link between protein carbonylation and the development of insulin resistance: plasma detectable proteins such as VEGFR-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2), MMP-1 (metalloproteinase-1), argin, MKK-4 (mitogen-activated protein kinase kinase-4) and complement component C5 serve as biomarkers of this disease. Thioredoxin-interacting protein, TxNIP (thioredoxin-interacting protein), a critical component in the signaling pathway based on high concentration of glucose and ROS, which induces mitochondrial and total cellular hydrogen peroxide production via NADPH oxidase isoform (NOX4) in mesangial cells, is also involved in its development [52].

Peroxyntirite also contributes to the development of endothelial dysfunction [53]. Together with prostaglandin H₂, it affects TPr (thromboxane-prostanoid receptor), which activates NADPH-oxidase, increasing the concentration of free radicals, resulting in a vicious circle [54].

Interleukins associated with the formation of free radicals: IL-1- β , IL-4, IL-6, IL-18 play a significant role in the development of atherosclerosis. The formation of ROS and IL-6 through targeted proteolysis depends on the NLPR3 (NLR family pyrin domain containing 3) inflammasome, which consists of the NLRP3 protein proper, ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing CARD) and caspase-1. The activation of this caspase involves mtROS, as well as cholesterol crystals, dead cell debris, impaired blood flow, hypoxia, and acidosis (Fig. 2) [55–56].

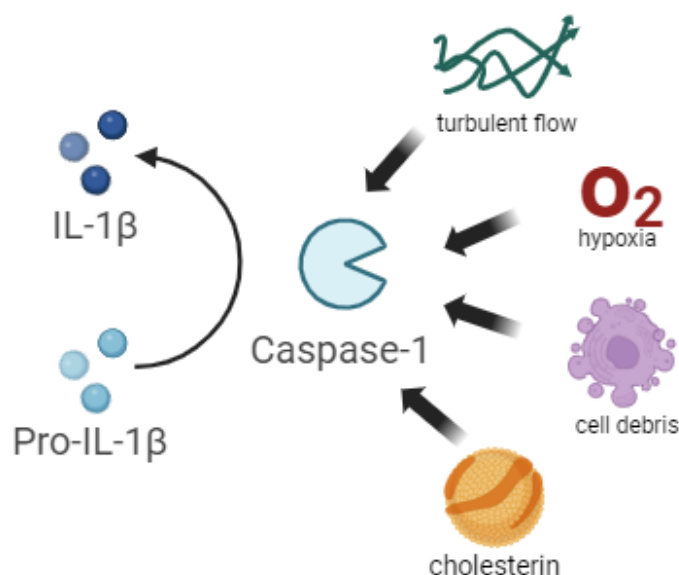


Fig. 2. Caspase-1 activation factors

Back in the 80s of the last century, it was hypothesized that IL-1 activates inflammatory functions of human endotheliocytes [57], participates in anticoagulation processes, and stimulates the expression of leukocyte-recruiting molecules, including ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) and VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) [58]. In addition, IL-1 can autoinductively stimulate the expression of its own gene, in which it is encoded in endotheliocytes and VSMC [59].

The effects of IL-1 on blood vessels are diverse: 1) Autocrine induction of platelet-derived growth factor production, which induces VSMC to proliferate; 2) VSMC production of IL-6, a mediator of atherothrombosis: It stimulates hepatocytes, causing them to produce acute phase response reactants, especially fibrinogen, plasminogen inhibitor and C-reactive protein; 3) Aggravation of the ischaemia-reperfusion syndrome course together with cardiac remodeling, i.e. chronic and progressive ischaemia-reperfusion syndrome, a process leading through gene expression to molecular, cellular and interstitial transformations manifesting as changes in the size, shape and function of the heart. It has been shown that the use of antagonists of this interleukin limits the release of C-reactive protein and mitigates cardiac

remodeling; 4) Involvement in arterial hyperplasia with intima thickening (according to experiments on pigs); 5) Direct involvement in inflammation processes and fatty streak formation (according to the results of experiments on lipoprotein E-knockout mice) [60–65].

Previously considered an anti-inflammatory interleukin [66], IL-4 is now, according to accumulating evidence, considered a proinflammatory agent as well. It synergistically increases the expression of IL-1 β , TNF- α , and LPS-inducible molecule VCAM-1 in vascular endothelium and accelerates endothelial cell apoptosis, which contributes to atherogenesis [67–69].

It is worth noting that the relationship between IL-4 and oxidative stress lies in the induction of the latter: for example, it was shown that IL-4 induced ROS formation through microglial NADPH-oxidase in the hippocampus, which led to neurodegeneration [70]. In atherogenesis studies, it was shown that cells of HAEC (human airway epithelial cells) and HUVEC (human umbilical vein epithelial cells) lines produced more ROS than controls after IL-4 exposure [71–72]. On the other hand, therapy with antioxidants such as pyrrolidine dithiocarbamate, N-acetylcysteine and epigallocatechin gallate suppressed IL-4 induced overexpression of IL-6 and MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) [73–75].

IL-6, in turn, also combines pro- and anti-inflammatory qualities. In low doses, it can inhibit TNF- α and IL-1 production, as well as induce TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1), preventing proteolysis. Nevertheless, in general, it has a negative effect on the cardiovascular system, and its levels increase with age and with oxidative stress, concomitantly with a decrease in SOD and thiol groups, allowing it to be considered as a marker of inflammation associated with cardiovascular risk. Hypertension, vasoconstriction and atherogenesis together with chronic inflammation at high IL-6 levels often indicated unfavorable prognosis for patients and significantly increased the risk of death from cardiovascular diseases (in particular, ischaemia) [76].

IL-6 influences the development of atherogenesis through a variety of mechanisms: 1) Induces the formation of C-reactive protein in hepatocytes, which stimulates leukocyte recruitment and aggravates the inflammatory response in endotheliocytes, leading to their dysfunction; 2) Induces the production of fibrinogen in hepatocytes, which increases blood coagulation and increases the risk of thrombosis; 3) Activates the secretion of MCP by macrophages to recruit monocytes across the endothelium; 4) Induces expression of LDL-receptor on the surface of macrophages, enhancing their capture of LDL, accelerating their transfer to foam cells for lipid deposition; 5) Increases the expression in macrophages of the adhesion molecule CD44, which by positive feedback mechanism increases the secretion of IL-6 itself in these cells; 6) Increases the synthesis of matrix metalloproteinase, which, by degrading the extracellular matrix, increases the risk of plaque rupture; 7) It aggravates the expression of VCAM-1 and ICAM-1, which provide leukocyte aggregation on vascular cells, which increases inflammation; 8) It increases the expression of angiotensin II receptors on vascular smooth muscle cells, which worsens the course of oxidative stress and atherogenesis; 9) It promotes the differentiation of naive T-lymphocytes into T-helper cells, which support the spread of inflammatory response [77–85].

Thus, direct involvement of the immune system in atherogenesis associated with reduced activity of antioxidant proteins has been established. The ‘reference

condition’ for the development of atherosclerosis is endotheliocyte dysfunction together with chronic inflammation.

The link between atherosclerosis, T2D and oxidative stress

Type 2 diabetes and atherosclerosis are closely related [86], as their pathology is based on endothelial and β -cell dysfunction triggered by hyperglycaemia. Chronic excessive glucose concentration is dangerous. Firstly, it leads to non-enzymatic glycation of proteins, lipids and DNA, resulting in the formation of advanced glycation end products (AGE). Secondly, it depletes the NADPH pool due to increased conversion of glucose to sorbitol, which reduces glutathione formation, leading to aggravation of oxidative stress [87].

AGE can be formed by three mechanisms: through the Maillard reaction, lipid peroxidation and oxidation of glucose itself, and depending on which substance has been converted into AGE, different pathogenic intra-organismal effects leading to the development of T2D will occur: 1) most plasmatic proteins are glycated, and the glycation of human serum albumin, fibrinogen, apolipoprotein and transferrin is particularly important: such structural conversion adversely affects the physiology of the organism: (a) due to the modification of serum albumin, new epitopes arise, involving the immune system in pathogenesis, (b) glycated fibrinogen forms a dense, rigid fibrin network, which increases the risk of cardiovascular disease in diabetic patients, (c) ApoA-IV glycation significantly reduces the body’s biochemical defense against the development of atherosclerosis, impairs glucose uptake by cells and suppresses insulin production, stimulates hypertension, atherogenesis, cardiovascular remodeling, aneurysm development, d) glycation of ferritin increases lipid peroxidation, resulting in the formation of free radicals, and reduces its ability to bind iron ions, 2) in the case of glycation of lipids, particularly LDL, endothelial dysfunction is observed because LDL-AGE, by activating TLR-4 (toll-like receptor-4) dependent signaling pathway and interactions with AGE receptors such as NOX4, induce the production of pro-inflammatory cytokines and ROS leading to

endothelial dysfunction, and the following markers are detected in terms of chemistry: 8-isoprostane, malonic dialdehyde, TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), 3) DNA glycation produces a deleterious glycotoxin that poses a risk to antitumour agents; in addition, characteristic markers are produced: N(2)-carboxymethyl-2'-deoxyguanosine (CMdG), N(2)-1(carboxyethyl)-2'-deoxyguanosine (CEdG) and 8-OH-deoxyguanosine (mediated by free radical production during glucose oxidation)[88–94].

If the functional activity of antioxidants, especially SOD, catalase, glutathione reductase and glutathione peroxidase (GPx), is impaired in hyperglycaemia, the threat of β -cell damage develops, since the expression of these genes in islets of Langerhans is reduced and

glutathione peroxidase is inactive [95–98]. Increasing concentration of free radicals suppresses the expression of PDX1 (pancreatic and duodenal homeobox 1) and MafA (v-Maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family transcription factor A) factors necessary for β -cell proliferation and maturation by the following mechanisms: 1) reduction of PLUTO lncRNA expression, 2) stimulation of JNK-dependent FOXO1 activity, 3) inhibition of mTORC (mammalian target of rapamycin complex 1) signaling, 4) increase of SHP2 (small heterodimer partner 2) expression together with reduction of FAM3A (familial sequence similarity 3A) level [99]. The table below summarizes the main functions of these proteins (Table 1):

Table 1

List of the proteins essential for β -cells optimal functioning

Protein	Function	Reference
PDX1	Plays a significant role in β -cell maturation by controlling the activation of insulin and genes responsible for glucose sensitivity, such as GLUT2 (glucose transporter type 2) and glucokinase. It also binds and inhibits some of the α -cell genes like MAFB (glucagon activator).	[100]
MafA	Insulin transactivator protein in pancreatic β -cells. It ensures preservation of the mature phenotype of β -cells. When its production is reduced, their dedifferentiation is observed along with increased expression of MAFB gene.	[101]
SHP2	Suppresses PDX1 transcriptional activity and inhibits the expression of insulin transcription enhancers such as RIPE3b1/MafA.	[102]
FAM3A	Plays a critical role in the regulation of glucose and lipid metabolism in the liver, where it activates the PI3K-Akt signalling pathway through a Ca ²⁺ /CaM-dependent mechanism.	[103]

So far, deleterious effects from AGE have been considered. However, glucose can also lead to increased formation of hydrogen peroxide, superoxide anions and hydroxide radicals through: 1) auto-oxidation, 2) excessive loading on the hexosamine pathway, when insulin, GLUT2 (glucose transporter 2) and glucokinase gene expression is significantly reduced due to excess glucose, and 3) loading on the polyol pathway, when NADPH and GSH are depleted but protein kinase C is activated and AGE content increases.

A characteristic feature of T2D is insulin resistance. The exact mechanism explaining the relationship

between insulin resistance and free radicals has not yet been elucidated, but studies point to three significant factors: 1) stress-dependent signaling pathways, 2) impaired translocation of GLUT4 from the cytoplasm to the plasma membrane where it becomes functionally active, and 3) secretion defects.

The first involves stress-dependent signaling pathways, JNK (C-Jun N-terminal kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase) and NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) during which IRS (insulin receptor substrate) degradation is observed; these pathways are summarized in the table below (Table 2).

Table 2**The list of stress-dependent signals**

Pathway	Pathogenesis	Reference
JNK	T2D is associated with chronic low-level inflammation. One of the latter's factors is TNF- α : it mediates the phosphorylation and activation of the intracellular signaling molecule JNK, whose effect is also to phosphorylate. IRS-1 serine sites, thus inhibiting insulin signal transduction.	[104]
ERK	Activated by IL-1 β . Influences pathogenesis directly and indirectly. Firstly, it phosphorylates IRS-1 by serine 636. Second, increased ERK activity causes hypertrophy of adipocytes, which in turn synthesize and secrete diabetogenic factors: free fatty acids, MCP-1, PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), IL-6, TNF- α . IL-6, TNF- α a) enhance the expression of SOCS-proteins (suppressors of cytokine signaling) that bind to IRS-proteins and promote their degradation, b) independently inhibit IRS-1 expression at the transcriptional level.	[105], [106], [107]
NF- κ B	Initiation point for other cascade reactions under conditions of glycaemia-dependent free radicals overproduction. RAGE/NF- κ B signaling also activates NLRP3 inflammasome formation. AGE receptor overexpression also promotes de novo synthesis of NF- κ B p65. NF- κ B p65, on the other hand, directly induces insulin resistance by repressing transcription of the glucose transporter protein GLUT4 by binding to its gene promoter.	[104]

NLRP3 inflammasome in response to cellular stress signals mediates the cleavage of caspase-1 and promotes the maturation and secretion of key inflammatory cytokines IL-1 β /IL-18. Various studies in patients have established a correlation between increased NLRP3 expression and insulin resistance [108—110].

In the second case, ROS production is shown to be associated with impaired glucose transporter GLUT4 translocation from the cytoplasm to the plasma membrane. Hyperinsulinaemia has been found to lead to rapid and sustained production of hydrogen peroxide: excessive insulin stimulates peroxide production by affecting NADPH-oxidase. Peroxide promotes the activation of casein kinase-2, which disrupts the sorting of GLUT4 into vesicles for translocation to the membrane [111, 112]. In the third case, there is an increased production of free radicals by mitochondria caused by an increase in the level of inorganic phosphate in serum, since its uptake by mitochondria causes hyperpolarisation [113]. In normality, $\delta\Psi_m$ levels are maintained between 0.8–1.5 mM, but in pathological processes, such as chronic renal failure, can exceed 2 mM [114–115]. As it was previously indicated, pancreatic β -cells have reduced expression of genes encoding antioxidant proteins, so increased concentrations of Pi may be detrimental for them. In addition, β -cells carry out more intensive protein folding and are predisposed to ER-stress, which is caused by oxidative stress due to the close interaction between mitochondria and EPR [116]. Due to impaired folding,

there is an accumulation of defectively folded proteins that do not have the desired functions [117].

So, oxidative stress has been established to affects both pathologies (T2D and CHD) under conditions of hyperglycaemia, in which undesirable modifications of antioxidants occur, several stress-dependent signaling pathways are activated, exacerbating chronic inflammation, insulin hormone function is impaired when pancreatic β -cells are damaged, and vascular endothelial cells are damaged.

Antioxidant system Total blood antioxidant status in T2D and CHD

The first works on the study of antioxidant status as a phenomenon date back to the nineties of the last century [118]. Total Antioxidant Status (TAS) is a generally accepted concept reflecting the dynamic balance between the activity of the body's antioxidant system and the level of pro-oxidants, and according to the literature it is synonymous with the concept of TAS — Total Antioxidant Capacity. TAS has been proposed as a useful tool for assessing the risk of oxidative stress. TAS assessment is based on the analysis of the ability of the test sample to resist artificially recreated oxidative stress, i.e. to quantify the possible oxidative buffer capacity of the sample. In blood testing, plasma or serum is most used as the most easily obtained liquid sample, but blood cells themselves can also be tested. In most cases, testing is performed

using a commercial kit from various manufacturers. The speed and relatively low cost of the blood antioxidant status assay has made it a routine clinical diagnostic test that can be performed at the nearest clinical diagnostic center. Despite the too general conclusion that can be drawn from the results of this test, the determination of blood TAS may be informative, and changes in its level beyond the reference values may be associated with a number of pathologies [119, 120].

The blood cells' antioxidant potential represents the ability of these cells to neutralize free radicals that can damage cellular structures and cause oxidative stress. Blood cells such as white blood cells as well as postcellular structures (red blood cells and platelets) contain various antioxidants such as glutathione, vitamin C and vitamin E that help protect them from damage caused by oxidative stress. Several major types of antioxidant molecules and enzymes already listed above (ascorbic acid), vitamin E (tocopherols), glutathione and glutathione peroxidase, SOD, catalase) are present in plasma and blood formations.

Patients with T2D and other comorbidities have impaired antioxidant status, including: 1) decreased levels of antioxidant enzymes such as SOD, catalase and glutathione peroxidase, 2) decreased concentrations of antioxidant vitamins such as vitamins A, C and E, 3) increased levels of lipid peroxidation products such as malonic dialdehyde: overall, these indexes indicate oxidative stress aggravation [121, 122]. Disturbance of antioxidant status in T2D may be associated with hyperglycaemia and depletion of antioxidant reserves, leading to enhanced production of free radicals and chronic inflammation. Enhanced mitochondrial ROS production in T2D also occurs as a result of impaired glucose metabolism [123, 124]. The impaired antioxidant status in T2D may contribute to the development of complications, including: damage to proteins, lipids and DNA, which leads to endothelial dysfunction and atherosclerosis [125].

Epidemiological studies show lower morbidity and mortality from CHD in people consuming higher amounts of antioxidants in foods or supplements.

Disruption of antioxidant status in CHD may be related to several factors. Atherosclerosis, a chief cause of

the former, is associated with oxidative damage to LDL and accumulation of oxidized LDL in arterial walls. Smoking, one of the major modifiable risk factors for CHD, leads to free radical formation and depletion of antioxidant reserves. Hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia, also risk factors for CHD, are associated with increased production of free radicals [126].

Disruption of antioxidant status in CHD may contribute to the development of complications including: 1) oxidative damage to endothelial cells lining blood vessels, leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis, 2) increased platelet aggregation, which increases the risk of thrombus formation in narrowed arteries, and 3) myocardial (heart muscle) damage due to ischaemia and reperfusion injury.

Disturbance of antioxidant status is an important factor in the development and progression of CHD. Improving antioxidant defense through diet, supplements and medications may help prevent or delay complications associated with CHD [127].

Thus, TAS is an important indicator of general health and the risk of developing various chronic diseases associated with oxidative stress: lower TAS is associated with a high risk of developing T2D and CHD.

Methods for antioxidant activity determination

TAS of blood cells, plasma or serum can be assessed by various biochemical methods. Because of the difficulty in detecting free radicals, researchers have resorted to analyzing the activity or content of antioxidant defense enzymes when studying oxidative stress. One of the most common is the FRAP (ferric-reducing ability of plasma) reaction, which assesses the ferric-reducing ability of a sample. FRAP is a colorimetric assay based on the ability of plasma antioxidants to reduce the iron tripyridyltriazine complex (Fe^{3+} -TPTZ) to the divalent form at low pH. The final product (Fe^{2+} -TPTZ) has an intense blue color with absorbance at 593 nm measured using a spectrophotometer. The application of the FRAP method has some limitations due to the labor intensive preparation of the reagent for analysis and its instability. A modification of the FRAP assay that uses copper

ions rather than iron ions is called CUPRAC: the resulting reaction of the Cu^+ chromophore absorbs at 450 nm [128]. Another common colorimetric test for TAS analysis is the measurement of Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC — Trolox equivalent antioxidant capacity) [129]. The TEAC assay is based on the inhibition by antioxidants of sample absorption of the cation radical ABTS^+ (2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline 6-sulfonate)), which has a characteristic absorption spectrum, with maxima at 415, 660, 734 and 820 nm. When antioxidants are added or already present in the sample, ABTS^+ is reduced to ABTS and loses its color. Thus, this method also spectrophotometrically tracks the colorimetric changes of the stable radical to measure the relative antioxidant capacity of the samples. This assay is referred to as the TEAC method because the reaction rate is usually calibrated using Trolox, a vitamin E analogue, as an antioxidant standard.

The next group of tests is based on the measurement of sample fluorescence: ORAC test (oxygen radical absorbance capacity) and DCFH-DA (2,2'-dichlorodihydrofluorescein diacetate) assay, which allows to investigate the level of intracellular free radicals. The ORAC test evaluates the activity of antioxidants in a sample by measuring the quenching of fluorescence of radical-sensitive probes. In fact, this assay measures the ability of an antioxidant to inhibit oxidation caused by peroxy radicals, which 2,2'-azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride or 2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile) are used to induce the formation of.

DCFH-DA is a compound that is hydrolyzed by cellular esterases to 2',7'-dichlorodihydrofluorescein and then oxidized to 2',7'-dichlorofluorescein predominantly by hydrogen peroxide. Its level is subsequently detected using a fluorimeter, flow cytometer or fluorescence microscope.

Currently, researchers and developers continue to improve tests to detect free radicals or the level of antioxidant molecules in a sample. We summarize the main ones that have gained the most widespread use.

Effect of antioxidant supplementation on the outcomes of atherosclerosis and T2D

Numerous studies have shown that antioxidant supplementation can help prevent oxidative stress

that contributes to atherosclerosis, T2D and other comorbidities. Some interventions are theoretically able to improve antioxidant status in patients with CHD and DM2. To improve antioxidant status, interventions may help: (a) an antioxidant-rich diet that includes fruits, vegetables, and vitamin-rich foods, (b) cholesterol-lowering medications such as statins, which also have antioxidant properties, (c) antioxidant supplements, such as vitamin C, vitamin E, (d) controlling blood sugar levels with medications and lifestyle changes, (e) exercise and weight loss, (f) smoking cessation, exercise and weight loss and other lifestyle measures [125, 130, 131].

The most effective way to prevent oxidative stress is through a combination of healthy lifestyle and medication, if necessary, after consultation with a physician.

Conclusion

Targeted therapy for oxidative stress in CHD and T2D seeks to affect key factors underlying these pathologies to reduce damage and improve health. The fundamental targets for this therapy to reduce oxidative stress are:

1. Enhancement of antioxidant defense can be accomplished by increasing glutathione levels through dietary supplements or enhancing its synthesis can improve antioxidant defense. Likewise, stimulation of SOD and catalase activity can also reduce oxidative stress.

2. Free radical formation: a) inhibition of NADPH oxidase may be a promising therapy b) improvement of mitochondrial function and reduction of ROS production can be achieved by various antioxidants such as coenzyme Q10, α -lipoic acid, and other mitochondrial stimulants.

3. Inflammation may be reduced by inhibiting the production or activity of $\text{TNF-}\alpha$, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ and IL-6.

4. Improvement of endothelial function may be achieved by stimulation of NO synthase activity.

5. Blocking AGE receptors may prevent their interaction with modified proteins leading to increased oxidative stress (Fig. 3).

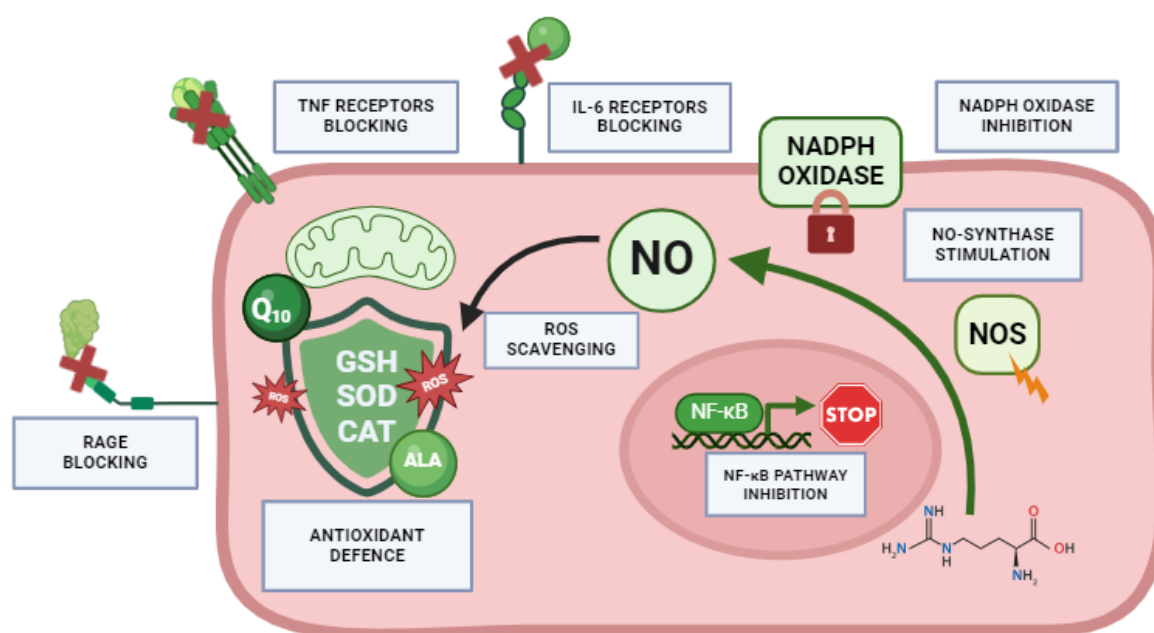


Fig. 3. Anti-oxidative stress therapy targets. Such a strategy must be developed to get the receptors contacting with pro-oxidative stress molecules blocked as well as to increase the concentration of ROS-neutralizing chemicals and to inhibit internuclear pro-inflammatory pathways

Targeted therapy for oxidative stress is currently under active development. More research is needed to determine the efficacy and safety of these approaches.

References / Список литературы

1. Martin SS, Aday AW, Almarazq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Barone Gibbs B, Beaton AZ, Boehme AK, Commodore-Mensah Y, Currie ME, Elkind MSV, Evenson KR, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Johansen MC, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Liu J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Perman SM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge M-P, Thacker EL, Tsao CW, Urrut SM, Van Spall HGC, Voeks JH, Wang N-Y, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Palaniappan LP. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8). doi: 10.1161/CIR.0000000000001209 doi:10.1161/CIR.0000000000001209
2. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;133(24):2459—2502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194
3. Nolte E. Measuring the health of nations: analysis of mortality amenable to health care. *BMJ*. 2003;327(7424):1129—0. doi: 10.1136/bmj.327.7424.1129.
4. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 (accessed 16 Jul 2024).
5. Allarakha S, Yadav J, Yadav AK. Financial Burden and financing strategies for treating the cardiovascular diseases in India. *Social Sciences & Humanities Open*. 2022;6(1):100275. doi: 10.1016/j.ssho.2022.100275
6. Durak I, Kaçmaz M, Çimen MYB, Büyükoçak Ü, Öztürk HS. Blood oxidant/antioxidant status of atherosclerotic patients. *International Journal of Cardiology*. 2001;77(2—3):293—297. doi: 10.1016/S0167-5273(00)00450-2
7. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2407. doi: 10.3390/ijms20102407
8. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2407. doi: 10.3390/ijms20102407
9. Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015;30(1):11—26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.
10. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;13:757—772. doi: 10.2147/CIA.S158513
11. Sharifi-Rad M, Anil Kumar N V, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, Rajkovic J, Tsouh Fokou PV, Azzini E, Peluso I, Prakash Mishra A, Nigam M, El Rayess Y, Beyrouthy M El, Polito L, Iriti M, Martins N, Martorell M, Docea AO, Setzer WN, Calina D, Cho WC, Sharifi-Rad J. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2020;11. doi: 10.3389/fphys.2020.00694 doi:10.3389/fphys.2020.00694

12. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;88(6):2039–2046. doi: 10.1172/JCI115532
13. Poznyak AV, Nikiforov NG, Markin AM, Kashirskikh DA, Myasoedova VA, Gerasimova E V, Orekhov AN. Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;11. doi: 10.3389/fphar.2020.613780
14. Mushenkova NV, Bezsonov EE, Orekhova VA, Popkova TV, Starodubova AV, Orekhov AN. Recognition of Oxidized Lipids by Macrophages and Its Role in Atherosclerosis Development. *Biomedicines*. 2021;9(8):915. doi: 10.3390/biomedicines9080915
15. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(5):1835. doi: 10.3390/ijms21051835
16. Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovascular Endocrinology*. 2017;6(1):8–16. doi: 10.1097/XCE.0000000000000116
17. Jaacks LM, Siegel KR, Gujral UP, Narayan KMV. Type 2 diabetes: A 21st century epidemic. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(3):331–343. doi: 10.1016/j.beem.2016.05.003
18. Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, Verevkin EG, Pikhart H, Sazonova OV, Ragino YI, Simonova GI, Bobak M, Malyutina SK, Voevoda MI. The Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in a Russian Population Cohort According to Data from the HAPIEE Project. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(2):119. doi: 10.3390/jpm11020119
19. Stamler J, Neaton JD, Cohen JD, Cutler J, Eberly L, Grandits G, Kuller LH, Ockene J, Prineas R. Multiple Risk Factor Intervention Trial Revisited: A New Perspective Based on Nonfatal and Fatal Composite Endpoints, Coronary and Cardiovascular, During the Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(5). doi: 10.1161/JAHA.112.003640
20. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World Journal of Diabetes*. 2014;5(4):444. doi: 10.4239/wjd.v5.i4.444
21. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia*. 2015;58(5):886–899. doi: 10.1007/s00125-015-3525-8
22. Mushenkova NV, Summerhill VI, Zhang D, Romanenko EB, Grechko AV, Orekhov AN. Current Advances in the Diagnostic Imaging of Atherosclerosis: Insights into the Pathophysiology of Vulnerable Plaque. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(8):2992. doi: 10.3390/ijms21082992
23. Yuan D, Zou Z, Li X, Cheng N, Guo N, Sun G, Liu D. A new side-effect of sufentanil: increased monocyte-endothelial adhesion. *BMC Anesthesiology*. 2021;21(1):267. doi: 10.1186/s12871-021-01487-3.
24. Sies H. Oxidative Stress: Introductory Remarks. In: *Oxidative Stress*. Elsevier, 1985, pp 1–8.
25. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(7):363–383. doi: 10.1038/s41580-020-0230-3.
26. Lushchak VI. Environmentally induced oxidative stress in aquatic animals. *Aquatic Toxicology*. 2011;101(1):13–30. doi: 10.1016/j.aquatox.2010.10.006.
27. Peng H-Y, Lucavs J, Ballard D, Das JK, Kumar A, Wang L, Ren Y, Xiong X, Song J. Metabolic Reprogramming and Reactive Oxygen Species in T Cell Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. doi: 10.3389/fimmu.2021.652687 doi:10.3389/fimmu.2021.652687.
28. Min SH, Kang GM, Park JW, Kim M-S. Beneficial Effects of Low-Grade Mitochondrial Stress on Metabolic Diseases and Aging. *Yonsei Medical Journal*. 2024;65(2):55. doi: 10.3349/ymj.2023.0131.
29. Lushchak VI, Storey KB. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated. *EXCLI journal*. 2021;20:956–967. doi: 10.17179/excli2021-3596.
30. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *Journal of Inflammation Research*. 2020;13:1057–1073. doi: 10.2147/JIR.S275595
31. Sandalio LM, Rodríguez-Serrano M, Romero-Puertas MC, del Río LA. Role of Peroxisomes as a Source of Reactive Oxygen Species (ROS). *Signaling Molecules*. 2013, pp 231–255.
32. Veith A, Moorthy B. Role of cytochrome p450s in the generation and metabolism of reactive oxygen species. *Current opinion in toxicology*. 2018;7:44–51. doi: 10.1016/j.cotox.2017.10.003
33. White RE, Coon MJ. Oxygen Activation by Cytochrome P-4501. *Annual Review of Biochemistry*. 1980;49(1):315–356. doi: 10.1146/annurev.bi.49.070180.001531
34. Denisov IG, Makris TM, Sligar SG, Schlichting I. Structure and Chemistry of Cytochrome P450. *Chemical Reviews*. 2005;105(6):2253–2278. doi: 10.1021/cr0307143
35. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:1–44. doi: 10.1155/2016/1245049.
36. Tirichen H, Yaigoub H, Xu W, Wu C, Li R, Li Y. Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Their Contribution in Chronic Kidney Disease Progression Through Oxidative Stress. *Frontiers in Physiology*. 2021;12. doi: 10.3389/fphys.2021.627837
37. Quinlan CL, Perevoshchikova I V., Hey-Mogensen M, Orr AL, Brand MD. Sites of reactive oxygen species generation by mitochondria oxidizing different substrates. *Redox Biology*. 2013;1(1):304–312. doi: 10.1016/j.redox.2013.04.005
38. Nguyen GT, Green ER, Mecsas J. Neutrophils to the ROScues: Mechanisms of NADPH Oxidase Activation and Bacterial Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017;7. doi: 10.3389/fcimb.2017.00373
39. Catalá A, Díaz M. Editorial: Impact of Lipid Peroxidation on the Physiology and Pathophysiology of Cell Membranes. *Frontiers in Physiology*. 2016;7. doi: 10.3389/fphys.2016.00423
40. Baraibar MA, Liu L, Ahmed EK, Friguet B. Protein Oxidative Damage at the Crossroads of Cellular Senescence, Aging, and Age-Related Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012;2012:1–8. doi: 10.1155/2012/919832.
41. Balasubramanian B, Pogożelski WK, Tullius TD. DNA strand breaking by the hydroxyl radical is governed by the accessible surface

- areas of the hydrogen atoms of the DNA backbone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(17):9738—43. doi: 10.1073/pnas.95.17.9738
42. Bennett RAO, Demple B. DNA Base Excision Repair Pathways. In: *Encyclopedia of Biological Chemistry*. Elsevier, 2013, pp 1—8.
43. Fleming AM, Burrows CJ. Chemistry of ROS-mediated oxidation to the guanine base in DNA and its biological consequences. *International Journal of Radiation Biology*. 2022;98(3):452—460. doi: 10.1080/09553002.2021.2003464.
44. Thomas MC, Woodward M, Li Q, Pickering R, Tikellis C, Poulter N, Cooper ME, Marre M, Zoungas S, Chalmers J. Relationship Between Plasma 8-OH-Deoxyguanosine and Cardiovascular Disease and Survival in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the ADVANCE Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13). doi: 10.1161/JAHA.117.008226
45. Rajput VD, Harish, Singh RK, Verma KK, Sharma L, Quiroz-Figueroa FR, Meena M, Gour VS, Minkina T, Sushkova S, Mandzhieva S. Recent Developments in Enzymatic Antioxidant Defence Mechanism in Plants with Special Reference to Abiotic Stress. *Biology*. 2021;10(4):267. doi: 10.3390/biology10040267
46. Wang Y, Branicky R, Noë A, Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(6):1915—1928. doi: 10.1083/jcb.201708007.
47. Vona R, Pallotta L, Cappelletti M, Severi C, Matarrese P. The Impact of Oxidative Stress in Human Pathology: Focus on Gastrointestinal Disorders. *Antioxidants*. 2021;10(2):201. doi: 10.3390/antiox10020201
48. Malekmohammad K, Bezsonov EE, Rafeian-Kopaei M. Role of Lipid Accumulation and Inflammation in Atherosclerosis: Focus on Molecular and Cellular Mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8. doi: 10.3389/fcvm.2021.707529
49. Shen Z, Ye C, McCain K, Greenberg ML. The Role of Cardiolipin in Cardiovascular Health. *BioMed Research International*. 2015;2015:1—12. doi: 10.1155/2015/891707
50. Wan M, Hua X, Su J, Thiagarajan D, Frostegård AG, Haeggström JZ, Frostegård J. Oxidized but not native cardiolipin has pro-inflammatory effects, which are inhibited by Annexin A5. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):592—598. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.913
51. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells*. 2022;11(23):3843. doi: 10.3390/cells11233843
52. Theofilis P, Sagris M, Oikonomou E, Antonopoulos AS, Siasos G, Tsioufis C, Tousoulis D. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction. *Biomedicines*. 2021;9(7):781. doi: 10.3390/biomedicines9070781
53. Hecker M, Wagner AH. Role of protein carbonylation in diabetes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018;41(1):29—38. doi: 10.1007/s10545-017-0104-9
54. Łuczak A, Madej M, Kasprzyk A, Doroszko A. Role of the eNOS Uncoupling and the Nitric Oxide Metabolic Pathway in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020:1—15. doi: 10.1155/2020/1417981
55. Szwed P, Gąsecka A, Zawadka M, Eyileten C, Postuła M, Mazurek T, Szarpak Ł, Filipiak KJ. Infections as Novel Risk Factors of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases: Pathophysiological Links and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(12):2539. doi: 10.3390/jcm10122539
56. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*. 2011;469(7329):221—225. doi: 10.1038/nature09663
57. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(18):2278—2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
58. Libby P, Ordovas JM, Auger KR, Robbins AH, Birinyi LK, Dinarello CA. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *The American journal of pathology*. 1986;124(2):179—85.
59. Libby P, Ordovas JM, Birinyi LK, Auger KR, Dinarello CA. Inducible interleukin-1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;78(6):1432—1438. doi: 10.1172/JCI112732
60. Warner SJ, Auger KR, Libby P. Interleukin 1 induces interleukin 1. II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells. *The Journal of Immunology*. 1987;139(6):1911—1917. doi: 10.4049/jimmunol.139.6.1911
61. Libby P, Warner SJ, Friedman GB. Interleukin 1: a mitogen for human vascular smooth muscle cells that induces the release of growth-inhibitory prostanoids. *Journal of Clinical Investigation*. 1988;81(2):487—498. doi: 10.1172/JCI113346
62. Castell J V, Gómez-lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: Regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179—1186. doi: 10.1002/hep.1840120517
63. Abbate A, Salloum FN, Van Tassell BW, Vecile E, Toldo S, Seropian I, Mezzaroma E, Dobrina A. Alterations in the Interleukin-1/ Interleukin-1 Receptor Antagonist Balance Modulate Cardiac Remodeling following Myocardial Infarction in the Mouse. *PLoS ONE*. 2011;6(11): e27923. doi: 10.1371/journal.pone.0027923
64. Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B, Hall AS, Fox K, Foley C, Banya W, Wang D, Flather MD, Crossman DC. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC—ILA Heart Study. *European Heart Journal*. 2015;36(6):377—384. doi: 10.1093/eurheartj/ehu272.
65. Morton A, Arnold N, Gunn J, Varcoe R, Francis S, Dower S, Crossman D. Interleukin-1 receptor antagonist alters the response to vessel wall injury in a porcine coronary artery model. *Cardiovascular Research*. 2005;68(3):493—501. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.06.026
66. Merhisoussi F, Kwak B, Magne D, Chadjichristos C, Berti M, Pelli G, James R, Mach F, Gabay C. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovascular Research*. 2005;66(3):583—593. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.01.008
67. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *The American Journal of Medicine*. 1999;107(1):85—97. doi: 10.1016/S0002—9343(99) 00153-9.
68. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiological Reviews*. 2006;86(2):515—581. doi: 10.1152/physrev.00024.2005

69. Walch L, Massade L, Dufilho M, Brunet A, Rendu F. Pro-atherogenic effect of interleukin-4 in endothelial cells: Modulation of oxidative stress, nitric oxide and monocyte chemoattractant protein-1 expression. *Atherosclerosis*. 2006;187(2):285—291. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.016
70. Huang H, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP. Cholinergic stimulation attenuates the IL-4 induced expression of E-selectin and vascular endothelial growth factor by equine pulmonary artery endothelial cells. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2009;132(2—4):116—121. doi: 10.1016/j.vetimm.2009.05.003
71. Nam JH, Park KW, Park ES, Lee YB, Lee HG, Baik HH, Kim Y-S, Maeng S, Park J, Jin BK. Interleukin-13/-4-Induced Oxidative Stress Contributes to Death of Hippocampal Neurons in A β 1—42 Treated Hippocampus In Vivo. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012;16(12):1369—1383. doi: 10.1089/ars.2011.4175
72. Lee YW, Hirani AA. Role of interleukin-4 in atherosclerosis. *Archives of Pharmacal Research*. 2006;29(1):1—15. doi: 10.1007/BF02977462.
73. Lee YW, Lee WH, Kim PH. Role of NADPH oxidase in interleukin-4-induced monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular endothelium. *Inflammation Research*. 2010;59(9):755—765. doi: 10.1007/s00011-010-0187-3
74. Lee YW, Lee WH, Kim PH. Oxidative mechanisms of IL-4-induced IL-6 expression in vascular endothelium. *Cytokine*. 2010;49(1):73—79. doi: 10.1016/j.cyto.2009.08.009.
75. Lee YW, Hennig B, Toborek M. Redox-regulated mechanisms of IL-4-induced MCP-1 expression in human vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;284(1): H185—H192. doi: 10.1152/ajpheart.00524.2002
76. Lee YW, Kühn H, Hennig B, Neish AS, Toborek M. IL-4-induced Oxidative Stress Upregulates VCAM-1 Gene Expression in Human Endothelial Cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001;33(1):83—94. doi: 10.1006/jmcc.2000.1278
77. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a Cardiovascular Risk Factor. *Circulation*. 2004;109(21_suppl_1). doi: 10.1161/01.CIR.0000129535.04194.38
78. Souza JRM, Oliveira RT, Blotta MHSL, Coelho OR. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2008;90(2):94—99. doi: 10.1590/S0066—782X2008000200004
79. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory Markers and the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):1978—1985. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.082
80. Lee P-C, Ho I—C, Lee T-C. Oxidative Stress Mediates Sodium Arsenite-Induced Expression of Heme Oxygenase-1, Monocyte Chemoattractant Protein-1, and Interleukin-6 in Vascular Smooth Muscle Cells. *Toxicological Sciences*. 2005;85(1):541—550. doi: 10.1093/toxsci/kfi101
81. Schuett H, Luchtefeld M, Grothusen C, Grote K, Schieffer B. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009;102(08):215—222. doi: 10.1160/TH09-05-0297
82. Hägg D, Sjöberg S, Hultén LM, Fagerberg B, Wiklund O, Rosengren A, Carlsson LMS, Borén J, Svensson P-A, Krettek A. Augmented levels of CD44 in macrophages from atherosclerotic subjects: A possible IL-6—CD44 feedback loop? *Atherosclerosis*. 2007;190(2):291—297. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.020
83. Suzuki H, Kusuyama T, Sato R, Yokota Y, Tsunoda F, Sato T, Shoji M, Iso Y, Koba S, Katagiri T. Elevation of matrix metalloproteinases and interleukin 6 in the culprit coronary artery of myocardial infarction. *European Journal of Clinical Investigation*. 2008;38(3):166—173. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01919.x
84. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and Atherosclerosis. *Cardiology in Review*. 2014;22(3):147—151. doi: 10.1097/CRD.0000000000000021
85. Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, Schmid A, Schieffer B, Böhm M, Nickenig G. Interleukin-6 Induces Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction by Overexpression of the Angiotensin II Type 1 Receptor. *Circulation Research*. 2004;94(4):534—541. doi: 10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D
86. Kalatsei L V., Sagun YR. Association of beta-3 integrin level with the presence and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic ischemic heart disease. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):142—152. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-1-142-152
87. Ido Y, Kilo C, Williamson JR. Interactions between the sorbitol pathway, non-enzymatic glycation, and diabetic vascular dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(suppl5):72—75. doi: 10.1093/ndt/11.suppl5.72.
88. Khanam A, Ahmad S, Husain A, Rehman S, Farooqui A, Yusuf MA. Glycation and Antioxidants: Hand in the Glove of Antiglycation and Natural Antioxidants. *Current Protein & Peptide Science*. 2020;21(9):899—915. doi: 10.2174/1389203721666200210103304
89. Ahmad H, Khan I, Wahid A. Antiglycation and antioxidation properties of juglans regia and calendula officinalis: possible role in reducing diabetic complications and slowing down ageing. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2012;32(3):411—414. doi: 10.1016/S0254-6272 (13) 60047-3
90. Raghav A, Ahmad J, Alam K. Nonenzymatic glycosylation of human serum albumin and its effect on antibodies profile in patients with diabetes mellitus. *PLOS ONE*. 2017;12(5): e0176970. doi: 10.1371/journal.pone.0176970
91. Plasma Fibrinogen Level and the Risk of Major Cardiovascular Diseases and Nonvascular Mortality. *JAMA*. 2005;294(14). doi: 10.1001/jama.294.14.1799
92. Dai Y, Shen Y, Li QR, Ding FH, Wang XQ, Liu HJ, Yan XX, Wang LJ, Yang K, Wang HB, Chen QJ, Shen WF, Zhang RY, Lu L. Glycated Apolipoprotein A-IV Induces Atherogenesis in Patients With CAD in Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(16):2006—2019. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.053
93. Toma L, Stancu CS, Botez GM, Sima A V., Simionescu M. Irreversibly glycated LDL induce oxidative and inflammatory state in human endothelial cells; added effect of high glucose. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;390(3):877—882. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.10.066
94. Ahmad R, Kumar Sah A, Ahsan H. Biochemistry and Pathophysiology of Glycation of DNA: Implications in Diabetes. *Archives of Clinical and Biomedical Research*. 2017;01(01):32—47. doi: 10.26502/acbr.5017004.

95. Yan H, Harding JJ. Glycation-induced inactivation and loss of antigenicity of catalase and superoxide dismutase. *Biochemical Journal*. 1997;328(2):599—605. doi: 10.1042/bj3280599
96. Blakytyn R, Harding JJ. Glycation (non-enzymic glycosylation) inactivates glutathione reductase. *Biochemical Journal*. 1992;288(1):303—307. doi: 10.1042/bj2880303
97. Suravajjala S, Cohenford M, Frost LR, Pampati PK, Dain JA. Glycation of human erythrocyte glutathione peroxidase: Effect on the physical and kinetic properties. *Clinica Chimica Acta*. 2013;421:170—176. doi: 10.1016/j.cca.2013.02.032
98. Draznin B. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: Serine Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 and Increased Expression of p85 α . *Diabetes*. 2006;55(8):2392—2397. doi: 10.2337/db06-0391
99. Baumel-Alterzon S, Scott DK. Regulation of Pdx1 by oxidative stress and Nrf2 in pancreatic beta-cells. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.1011187 doi:10.3389/fendo.2022.1011187
100. Ebrahim N, Shakirova K, Dashinimaev E. PDX1 is the cornerstone of pancreatic β -cell functions and identity. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9. doi: 10.3389/fmolb.2022.1091757
101. Nishimura W, Iwasa H, Tumurkhuu M. Role of the Transcription Factor MAFA in the Maintenance of Pancreatic β -Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4478. doi: 10.3390/ijms23094478
102. Noh J-R, Hwang JH, Kim Y-H, Kim K-S, Gang G-T, S-W, Kim D-K, Shong M, Lee I-K, Choi H-S, Lee C-H. The orphan nuclear receptor small heterodimer partner negatively regulates pancreatic beta cell survival and hyperglycemia in multiple low-dose streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45(8):1538—1545. doi: 10.1016/j.biocel.2013.05.004
103. Wang C, Chi Y, Li J, Miao Y, Li S, Su W, Jia S, Chen Z, Du S, Zhang X, Zhou Y, Wu W, Zhu M, Wang Z, Yang H, Xu G, Wang S, Yang J, Guan Y. FAM3A activates PI3K p110 α /Akt signaling to ameliorate hepatic gluconeogenesis and lipogenesis. *Hepatology*. 2014;59(5):1779—1790. doi: 10.1002/hep.26945.
104. Andreasen AS, Kelly M, Berg RMG, Møller K, Pedersen BK. Type 2 Diabetes Is Associated with Altered NF- κ B DNA Binding Activity, JNK Phosphorylation, and AMPK Phosphorylation in Skeletal Muscle after LPS. *PLoS ONE*. 2011;6(9): e23999. doi: 10.1371/journal.pone.0023999.
105. Ozaki K, Awazu M, Tamiya M, Iwasaki Y, Harada A, Kugisaki S, Tanimura S, Kohno M. Targeting the ERK signaling pathway as a potential treatment for insulin resistance and type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2016;310(8): E643—E651. doi: 10.1152/ajpendo.00445.2015.
106. Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F. Interleukin-1 β -Induced Insulin Resistance in Adipocytes through Down-Regulation of Insulin Receptor Substrate-1 Expression. *Endocrinology*. 2007;148(1):241—251. doi: 10.1210/en.2006—0692.
107. Bouzakri K, Roques M, Gual P, Espinosa S, Guebre-Egziabher F, Riou J-P, Laville M, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J-F, Vidal H. Reduced Activation of Phosphatidylinositol-3 Kinase and Increased Serine 636 Phosphorylation of Insulin Receptor Substrate-1 in Primary Culture of Skeletal Muscle Cells From Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(6):1319—1325. doi: 10.2337/diabetes.52.6.1319
108. Vandanmagsar B, Youm Y-H, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, Ravussin E, Stephens JM, Dixit VD. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nature Medicine*. 2011;17(2):179—188. doi: 10.1038/nm.2279
109. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review. *Metabolism*. 2017;74:1—9. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.002
110. González-Domínguez Á, Belmonte T, Domínguez-Riscart J, Ruiz-Ocaña P, Muela-Zarzuela I, Saez-Benito A, Montañez-Martínez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Altered insulin secretion dynamics relate to oxidative stress and inflammasome activation in children with obesity and insulin resistance. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):559. doi: 10.1186/s12967-023-04337-7
111. Stuart CA, Howell MEA, Cartwright BM, McCurry MP, Lee ML, Ramsey MW, Stone MH. Insulin resistance and muscle insulin receptor substrate-1 serine hyperphosphorylation. *Physiological Reports*. 2014;2(12): e12236. doi: 10.14814/phy2.12236
112. Ma J, Nakagawa Y, Kojima I, Shibata H. Prolonged Insulin Stimulation Down-regulates GLUT4 through Oxidative Stress-mediated Retromer Inhibition by a Protein Kinase CK2-dependent Mechanism in 3T3-L1 Adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(1):133—142. doi: 10.1074/jbc.M113.533240.
113. Kadenbach B. Intrinsic and extrinsic uncoupling of oxidative phosphorylation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Bioenergetics*. 2003;1604(2):77—94. doi: 10.1016/S0005-2728(03) 00027-6
114. Ellam TJ, Chico TJA. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):310—318. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.002.
115. Zhao M—M, Xu M-J, Cai Y, Zhao G, Guan Y, Kong W, Tang C, Wang X. Mitochondrial reactive oxygen species promote p65 nuclear translocation mediating high-phosphate-induced vascular calcification in vitro and in vivo. *Kidney International*. 2011;79(10):1071—1079. doi: 10.1038/ki.2011.18
116. Scheuner D, Kaufman RJ. The Unfolded Protein Response: A Pathway That Links Insulin Demand with β -Cell Failure and Diabetes. *Endocrine Reviews*. 2008;29(3):317—333. doi: 10.1210/er.2007-0039
117. Nguyen TT, Quan X, Hwang K-H, Xu S, Das R, Choi S-K, Wiederkehr A, Wollheim CB, Cha S-K, Park K-S. Mitochondrial oxidative stress mediates high-phosphate-induced secretory defects and apoptosis in insulin-secreting cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2015;308(11): E933—E941. doi: 10.1152/ajpendo.00009.2015
118. Papas AM. Determinants of antioxidant status in humans. *Lipids*. 1996;31(1Part1). doi: 10.1007/BF02637055
119. Feillet-Coudray C, Rock E, Coudray C, Grzelkowska K, Azais-Braesco V, Dardevet D, Mazur A. Lipid peroxidation and antioxidant status in experimental diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 1999;284(1):31—43. doi: 10.1016/S0009—8981(99) 00046-7.
120. Rice-Evans C, Miller NJ. [241 Total antioxidant status in plasma and body fluids. 1994, pp 279—293.
121. Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes

of type 2 diabetic patients. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*. 2010;93(6):682—93

122. Sharma T, Singh I, Singh N, Vardey G, Kumawat M, Ghalaut V, Shankar V. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy. *North American Journal of Medical Sciences*. 2013;5(3):213. doi: 10.4103/1947-2714.109193

123. Sena CM, Carrilho F, Seica RM. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes: Targeting Inflammation. In: *Endothelial Dysfunction — Old Concepts and New Challenges*. InTech, 2018 doi:10.5772/intechopen.76994

124. Balabolkin M.I., Kreminskaya V.M. KYeM. A role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic nephropathy and the possibility of its correction with α -lipoic acid preparations. *Problems of Endocrinology*. 2005. doi: 10.14341/probl200551322—32

125. Balbi ME, Tonin FS, Mendes AM, Borba HH, Wiens A, Fernandez-Llimos F, Pontarolo R. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2018;10(1):18. doi: 10.1186/s13098-018-0318-5

126. Knekt P, Ritz J, Pereira MA, O'Reilly EJ, Augustsson K, Fraser GE, Goldbourt U, Heitmann BL, Hallmans G, Liu S, P, Spiegelman D, Stevens J, Virtamo J, Willett WC, Rimm EB, Ascherio A. Antioxidant vitamins and coronary heart disease risk:

a pooled analysis of 9 cohorts. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1508—1520. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1508

127. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673—2678. doi: 10.1161/hc4601.099485

128. Silvestrini A, Meucci E, Ricerca BM, Mancini A. Total Antioxidant Capacity: Biochemical Aspects and Clinical Significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10978. doi: 10.3390/ijms241310978.

129. Giulivi C, Cadenas E. Inhibition of Protein Radical Reactions of Ferrylmyoglobin by the Water-Soluble Analog of Vitamin E, Trolox C. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1993;303(1):152—158. doi: 10.1006/abbi.1993.1266

130. Meulmeester FL, Luo J, Martens LG, Mills K, van Heemst D, Noordam R. Antioxidant Supplementation in Oxidative Stress-Related Diseases: What Have We Learned from Studies on Alpha-Tocopherol? *Antioxidants*. 2022;11(12):2322. doi: 10.3390/antiox11122322

131. Mehta P, Tawfeeq S, Padte S, Sunasra R, Desai H, Surani S, Kashyap R. Plant-based diet and its effect on coronary artery disease: A narrative review. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(20):4752—4762. doi: 10.12998/wjcc.v11.i20.4752

Окислительный стресс и система антиоксидантной защиты при атеросклерозе и сахарном диабете 2 типа

В.Е. Карягина^{1,2}  , Д.В. Пруцких² ,
П.А. Вишнякова^{1,2} , А.В. Ельчанинов^{2,3} 

¹Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, г. Москва, Российская Федерация

²Научно-исследовательский Институт молекулярной и клеточной медицины, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», г. Москва, Российская Федерация

* vypryazhkina.viktoriya@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* Сердечно-сосудистые заболевания находятся на первом месте среди основных причин смертности, а существующая на данный момент терапия несовершенна, так как имеет много побочных эффектов, и в отношении около трети пациентов оказывается неэффективной. В данном обзоре мы рассматриваем роль окислительного стресса при заболеваниях атеросклеротического генеза, таких как сахарный диабет 2 типа и ишемическая болезнь сердца. Ключевыми мишенями для молекулярно-клеточной терапии окислительного стресса при заболеваниях атеросклеротического генеза могут выступать, во-первых, локализованные на клеточной мембране рецепторы, связывание которых с конечными продуктами гликолиза и провоспалительными интерлейкинами (IL) приводит к активации воспалительных каскадов; во-вторых — молекулы-антиоксиданты, чье содержание необходимо поддерживать на оптимальном уровне как алиментарным, так и локально-инфузионным путем. Поскольку процессы повреждения и гибели β -клеток в большинстве случаев опосредованы активностью инфламماسомы NLRP-3, следует изучить возможные способы дестабилизации

данного белкового комплекса, способствующие предотвращению созревания и секреции интерлейкинов-1 β и –18. *Выводы.* Помимо непосредственно лечения требуется тщательный мониторинг биохимических маркеров, сигнализирующих о наступлении патологического процесса, инструментом которого могут служить тесты для определения антиоксидантного статуса. Кроме того, рекомендовано пропагандирование здорового образа жизни среди склонных к сахарному диабету 2 и сердечно-сосудистым заболеваниям индивидов, заключающееся в снижении потребления богатой жирами и углеводами пищи (параллельно с обогащением рациона богатыми клетчаткой и предупреждающими окислительный стресс витаминами), повышении полезной физической активности и отказе от курения.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, окислительный стресс, макрофаги, активные формы кислорода, интерлейкины

Информация о финансировании. Работа поддержана государственным заданием «Разработка клеточной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) генетически модифицированными M2-макрофагами» № 123030700103-6.

Вклад авторов. Карягина В.Е., Пруцких Д.В., Вишнякова П.А. — написание текста; Ельчанинов А.В., Вишнякова П.А. — редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов — авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 16.09.2024. Принята 16.10.2024.

Для цитирования: Karyagina V.Y., Prutskikh D.V., Vishnyakova P.A., Elchaninov A.V. Oxidative stress and antioxidant defence system in atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 190—210. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-190-210. EDN LOCTQO

Corresponding author: Karyagina Victoria Evgenievna — trainee researcher, Laboratory of Molecular Pathophysiology, Research Institute of Molecular and Cellular Medicine, RUDN University, 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation. E-mail: vypryazhkina.viktoriya@mail.ru

Karyagina V.E. ORCID 0009-0001-3484-9577

Prutskikh D V. ORCID 0009-0000-0222-8891

Vishnyakova P.A ORCID 0000-0001-8650-8240

Elchaninov A.V ORCID 0000-0002-2392-4439

Ответственный за переписку: Карягина Виктория Евгеньевна — стажер-исследователь лаборатории молекулярной патофизиологии НИИ молекулярной и клеточной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, Россия. E-mail: vypryazhkina.viktoriya@mail.ru

Карягина В.Е. ORCID 0009-0001-3484-9577

Пруцких Д.В. ORCID 0009-0000-0222-8891

Вишнякова П.А. SPIN 3406-3866, ORCID 0000-0001-8650-8240

Ельчанинов А.В. SPIN 5160-9029, ORCID 0000-0002-2392-4439

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-211-221
EDN LSBGNHОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Временные и спектральные показатели variability ритма сердца курсантов института гражданской авиации с разным типом локомоторной двигательной активности

А.И. Рязанцев^{1, 2} , Е.К. Гребенников¹ , И.Н. Гребенникова¹ ,
О.В. Сорокин³ , М.А. Суботялов^{1, 4}  

¹Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

²Спортивная школа олимпийского резерва «Центр водных видов спорта», г. Новосибирск, Российская Федерация

³ООО «Биоквант», г. Новосибирск, Российская Федерация

⁴Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Российская Федерация

 subotyalov@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Повышенные физические, функциональные, психоэмоциональные и интеллектуальные нагрузки в период получения высшего образования курсантами институтов гражданской авиации в сочетании с высокими требованиями к профессиональным качествам пилота и высокой конкуренцией на бирже труда выступают серьезным стресс-фактором для формирующегося организма и могут повлечь за собой различные нарушения в работе организма в целом и центральной гемодинамики в частности. В связи с этим своевременное определение состояния миокарда, нейровегетативной и нейрогормональной регуляции является важным для своевременной помощи и коррекции образа жизни, типа и режима двигательной активности курсантов. Цель исследования — изучение спектральных и временных показателей variability ритма сердца курсантов института гражданской авиации с разным типом локомоторной двигательной активности. *Материалы и методы.* В рамках исследования была выполнена оценка временных и спектральных показателей variability ритма сердца у 96 практически здоровых курсантов с разным типом локомоторной двигательной активности. *Результаты и обсуждение.* У курсантов обнаружены различные стратегии адаптации гемодинамики и вегетативной регуляции деятельности миокарда в зависимости от их типа локомоторной двигательной активности. Наибольшим адаптационным структурно-функциональным резервом обладают курсанты занимающиеся игровыми и циклическими видами спорта в профильных секциях. *Выводы.* Наличие кардиоваскулярных особенностей адаптации курсантов к учебной и физической нагрузкам позволяет использовать результаты исследования для модернизации системы физического воспитания в высших учебных заведениях у летных специальностей.

Ключевые слова: здоровье, адаптация, спорт, курсанты, variability ритма сердца, психофизиология

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

© Рязанцев А.И., Гребенников Е.К., Гребенникова И.Н., Сорокин О.В., Суботялов М.А., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в проведение исследования, разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение. Протокол исследования утвержден на научном совете кафедры теоретических основ физической культуры факультета физической культуры Новосибирского государственного педагогического университета.

Благодарности — неприменимо.

Информационное согласие на публикацию. Исследование проводилось в полном соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации: перед началом обследования у всех курсантов были получены письменные согласия на проведение исследования и обработку персональных данных.

Поступила 06.02.2024. Принята 11.03.2024.

Для цитирования: Рязанцев А.И., Гребенников Е.К., Гребенникова И.Н., Сорокин О.В., Суботьялов М.А. Временные и спектральные показатели вариабельности ритма сердца курсантов института гражданской авиации с разным типом локомоторной двигательной активности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 211—221. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-211-221. EDN LSBGNH

Civil Aviation Institute cadet's temporal and spectral indices of heart rate variability engaged different types of locomotor activity

Andrey I. Ryazancev^{1,2} , Egor K. Grebennikov¹ , Irina N. Grebennikova¹ ,
Oleg V. Sorokin³ , Mikhail A. Subotyalov^{1,4}  

¹Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation

²Olympic Reserve Sports School «Aquatics Center», Novosibirsk, Russian Federation

³LLC «Bioquant», Novosibirsk, Russian Federation

⁴Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

✉ subotyalov@yandex.ru

Abstract. Relevance. Increased physical, functional, psycho-emotional and intellectual loads during the period of higher education for cadets of civil aviation institutes combined with high requirements to professional qualities of a pilot and high competition at the labor exchange act as a serious stress-factor for the forming organism and may entail various disorders in the work of the organism as a whole and central hemodynamics in particular. In this regard, timely determination of myocardial, neurovegetative and neurohormonal regulation is important for timely assistance and correction of lifestyle, type and mode of motor activity of cadets. The aim of the study is to investigate spectral and temporal indices of heart rate variability in cadets of the Institute of Civil Aviation with different types of locomotor motor activity. *Materials and Methods.* Within the framework of the study we evaluated temporal and spectral indices of heart rate variability in 96 practically healthy cadets with different types of locomotor motor activity. *Results and Discussion.* Different adaptation strategies of hemodynamics and vegetative regulation of myocardial activity depending on their type of locomotor motor activity were found in cadets. The greatest adaptation structural

and functional reserve is possessed by cadets engaged in game and cyclic sports in profile sections. The main results of the study. **Conclusion.** The presence of cardiovascular features of cadets' adaptation to physical and training load allows to use the results of the study for modernization of physical education system in higher educational institutions for flight specialties.

Keywords: health, adaptation, pilots, cadets, cardiovascular system, autonomic nervous system, heart rate variability, psychophysiology

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. All authors contributed equally to the study, conceptualization and preparation of the article, and read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare that there is no conflict of interest.

Ethical approval. The research protocol was approved at the Scientific Council of the Department of Theoretical Foundations of Physical Culture, Faculty of Physical Culture, Novosibirsk State Pedagogical University.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. The study was conducted in full compliance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association.

Association: written consents for the study and processing of personal data were obtained from all cadets before the survey.

Received 06.02.2024. Accepted 11.03.2024.

For citation: Ryazancev A.I., Grebennikov E.K., Grebennikova I.N., Sorokin O.V., Subotyalov M.A. Civil Aviation Institute cadet's temporal and spectral indices of heart rate variability engaged different types of locomotor activity. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):211—221. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-211-221. EDN LSBGNH

Введение

Профессиональная деятельность пилотов гражданской авиации подразумевает работу в тяжелых, порой экстремальных условиях, связанных с максимальным напряжением функциональных систем [1–3]. Эффекты срочной адаптации, повторяющиеся регулярно, должны приводить к развитию стойких структурно-компенсаторных перестроек на клеточном и субклеточном уровнях, по-другому — к хронической адаптации [4, 5]. Однако проблема цены этой адаптации до сих пор обсуждается.

Реакция организма на изменение условий внешней среды будет зависеть от того насколько специфичен данный стресс, насколько он силен и насколько в организме сформированы адаптационные резервы [6]. Из последнего ясно, что адаптироваться к изменившимся средовым условиям будет лучше тот индивид, у которого больше адаптационный

резерв. В таком свете морфофункциональная и психофизиологическая конституция, уровень физической, функциональной и психологической подготовленности курсантов институтов гражданской авиации, то есть будущих пилотов, будут играть одну из решающих ролей в профессиональном отборе и ориентации последних. С целью изучения адаптационного резерва и влияния разных физических упражнений на организм курсантов Ульяновского института гражданской авиации им. главного маршала авиации Б.П. Бугаева (УИГА) было организовано и проведено исследование отдельных показателей variability ритма сердца.

Цель исследования — изучение спектральных и временных показателей variability ритма сердца курсантов института гражданской авиации с разным типом локомоторной двигательной активности.

Методы и методы

Исследование проходило в феврале 2023 года на базе Ульяновского института гражданской авиации имени главного маршала авиации Б.П. Бугаева.

Было обследовано 96 практически здоровых курсантов УИГА мужского пола. Исследование проводилось в полном соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Протокол обследования был одобрен на научном совете кафедры теоретических основ физической культуры факультета физической культуры Новосибирского государственного педагогического университета. Перед началом обследования у всех курсантов были получены письменные согласия на проведение исследования и обработку персональных данных.

Среди участников исследования были выделены четыре когорты исходя из типа локомоторной двигательной активности: «не занимающиеся», «самостоятельно занимающиеся», «игровые виды спорта», «циклические виды спорта». Когорту «не занимающиеся» составил 41 курсант без внеурочной локомоторной двигательной активности. Когорту «самозанимающиеся» составили 20 курсантов, самостоятельно занимающихся общей физической подготовкой не менее 3 академических часов в неделю. В когорту «игровые виды спорта» вошло 14 курсантов, выступающих за сборную УИГА по волейболу, футболу или баскетболу (квалификация от II разряда до КМС) и регулярно занимающихся в профильных секциях с общей нагрузкой 6 академических часов в неделю. Когорта «циклические виды спорта» состояла из 21 курсанта, входящих в состав сборной института по плаванию, лыжным гонкам или легкой атлетике (беговые дисциплины) с квалификацией от II разряда до КМС — представители этой когорты посещали профильные секции с нагрузкой 6 академических часов в неделю.

Процедура исследования вариабельности ритма сердца (ВРС): запись ритмокардиограммы проводилась с использованием ритмокардиографа «ВедаПульт». Сначала испытуемому предлагался 5-минутный отдых в положении лежа на спине

без движения (для достижения уровня фона), после чего велась 5-минутная запись ритмокардиограммы (РКГ) в том же положении, по истечении времени первой записи испытуемому предлагалось аккуратно встать, после чего начиналась запись РКГ в состоянии активной ортостатической пробы (АОП). На основе математической обработки РКГ были рассчитаны спектральные и временные показатели ВРС.

Математическая обработка и оформление результатов исследования осуществлялись с помощью использования полного пакета функций программ Word, Excel и Statistica for Windows. Метод математической статистики: t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Нормальное распределение подтверждали правилом трех сигм.

Результаты и их обсуждение

В таблицах 1 и 2 представлены результаты исследования ВРС у курсантов УИГА с разным типом локомоторной двигательной активности. Анализ 96 результатов ритмокардиографии в фоновом состоянии в четырех когортах показал, что в процессе адаптации к учебной и тренировочной деятельности наблюдаются различные стратегии приспособления сердечной деятельности. Так, например, по ряду показателей временной области (R-R min, R-R max, RRNN) можно судить о более эффективном кровообращении у курсантов, занимающихся в профильных спортивных секциях, по отношению к курсантам, не занимающимся внеурочной локомоторной двигательной активностью, что показано наличием достоверных отличий ($p \leq 0,05$). Относительно большие значения R-R min, R-R max, RRNN у курсантов-спортсменов говорят об относительно меньшем ЧСС, что косвенно указывает либо на увеличение систолического объема крови, либо на увеличение кислородной емкости крови, либо на оба этих процесса сразу, что в любом случае будет являться повышением экономичности гемодинамических механизмов [7, 8].

Таблица 1 / Table 1

Временные показатели вариабельности ритма сердца курсантов института гражданской авиации /
Civil Aviation Institute cadet's temporary indicators of heart rate variability

Показатель / Indicator	Когорты / Cohort				Достоверность результатов / Reliability of the results
	Н / N(n=41)	С / S(n=20)	И / P(n=14)	Ц / C(n=21)	
Фон / Background values					
R-R min, мс	747, 85 ± 12,54	754,80± 19,08	829,36 ± 27,38	791,95 ± 25,30	Н – И*, С – И*
R-R max, мс	1059,20 ± 20,94	1095,65 ± 42,82	1131,07 ± 53,81	1147,95 ± 39,10	Н – Ц*
RRNN, мс	903,46 ± 15,95	938,50 ± 32,61	1003,85 ± 40,11	972,86 ± 28,37	Н – И*, Н – Ц*
SDNN, мс	58,26 ± 3,71	71,09 ± 7,96	64,86 ± 6,86	87,05 ± 12,05	Н – Ц*
MxDMn, мс	290,82 ± 17,20	335,95± 29,86	301,56 ± 32,94	382,89 ± 40,54	Н – Ц*
MxRMn, y. e.	1,43 ± 0,03	1,44 ± 0,04	1,34 ± 0,07	1,47 ± 0,07	–
RMSSD, мс	59,97 ± 5,60	68,43 ± 10,78	67,04 ± 8,97	65,17 ± 6,80	–
CV, %	6,51 ± 0,41	7,34 ± 0,69	6,79 ± 0,48	9,18 ± 1,15	Н – Ц*
АОП / Active orthostatic test					
R-R min, мс	556,02 ± 9,40	570,95 ± 13,33	590,21 ± 11,92	621,20 ± 18,23	Н – И*, Н – Ц*, С – Ц*
R-R max, мс	802,23 ± 15,34	834,05 ± 33,19	886,07 ± 31,28	894,14 ± 22,62	Н – И*, Н – Ц*
RRNN, мс	655,36 ± 10,38	686,70 ± 25,12	709,36 ± 18,75	733,71 ± 21,93	Н – И*, Н – Ц*
SDNN, мс	53,34 ± 2,83	55,05 ± 4,76	60,60 ± 5,18	58,77 ± 2,73	-
MxDMn, мс	259,29 ± 13,55	263,25 ± 22,83	296,35 ± 25,38	278,33 ± 14,23	-
MxRMn, y. e.	1,47 ± 0,03	1,45 ± 0,03	1,50 ± 0,04	1,46 ± 0,03	-
RMSSD, мс	21,44 ± 1,35	27,08 ± 2,95	29,03 ± 3,18	27,54 ± 2,19	Н – И*, Н – Ц*
CV, %	7,24 ± 0,37	7,01 ± 0,38	7,69 ± 0,54	7,28 ± 0,34	–

Примечание: * – результаты достоверны при $p \leq 0,05$. H – не занимающиеся, C – самозанимающиеся, И – игровые виды спорта, Ц – циклические виды спорта.

Note: * – the results are reliable at $p \leq 0.05$. N – non-exercising, S – self-exercising, P – playing sports, C – cyclic sports.

Таблица 2 / Table 2

Спектральные показатели variability ритма сердца курсантов института гражданской авиации /
Civil Aviation Institute cadet's spectral indicators of heart rate variability

Показатель / Indicator	Когорты / Cohort				Достоверность результатов / Reliability of the results
	Н / N(n = 41)	С / S(n = 20)	И / P(n = 14)	Ц / C(n = 21)	
Фон / Background values					
TP, мс²	4652,10 ± 691,17	5651,20 ± 1786,34	3486,15 ± 591,61	8528,82 ± 2359,68	И – Ц*
VLF, мс²	1213,11 ± 184,06	1082,30 ± 324,40	643,07 ± 122,08	1512,05 ± 329,99	Н – И*, И – Ц*
LF, мс²	1609,08 ± 262,30	2061,90 ± 557,50	1130,79 ± 214,43	2377,57 ± 495,54	И – Ц*
HF, мс²	1831,03 ± 376,77	2506,10 ± 1001,73	2125,87 ± 545,46	3345,43 ± 1422,21	-
VLF _% , %	31,89 ± 2,60	21,77 ± 2,05	18,11 ± 2,43	24,08 ± 2,28	Н – С*, Н – И*, Н – Ц*
LF _% , %	35,06 ± 2,27	39,41 ± 3,39	34,89 ± 5,07	39,33 ± 3,38	-
HF _% , %	35,51 ± 2,66	38,82 ± 3,38	49,02 ± 5,31	35,33 ± 3,76	Н – И*, И – Ц*
LF/HF, y.e.	1,37 ± 0,18	1,36 ± 0,26	1,06 ± 0,27	1,74 ± 0,38	-
АОП / Active orthostatic test					
TP, мс²	2468,95 ± 315,72	2755,10 ± 475,04	3096,71 ± 413,97	2777,52 ± 277,93	-
VLF, мс²	809,88 ± 142,53	938,10 ± 195,69	1167,15 ± 172,00	719,62 ± 91,25	И – Ц*
LF, мс²	1403,94 ± 202,36	1462,15 ± 230,72	1704,71 ± 265,32	1757,38 ± 234,11	-
HF, мс²	256,10 ± 37,37	354,60 ± 81,89	302,93 ± 44,91	299,01 ± 46,26	-
VLF _% , %	35,08 ± 2,48	32,36 ± 2,01	35,43 ± 2,92	26,78 ± 2,90	Н – Ц*, И – Ц*
LF _% , %	54,10 ± 2,43	54,87 ± 2,89	52,27 ± 2,70	62,70 ± 2,89	Н – Ц*, И – Ц*
HF _% , %	10,82 ± 1,05	12,77 ± 1,33	10,18 ± 1,10	10,63 ± 1,48	-
LF/HF, y.e.	6,67 ± 0,76	5,72 ± 0,94	6,40 ± 0,57	8,19 ± 1,28	-

Примечание: * – результаты достоверны при $p \leq 0,05$. Н – не занимающиеся, С – самозанимающиеся, И – игровые виды спорта, Ц – циклические виды спорта.

Note: * – the results are reliable at $p \leq 0.05$. N – non-exercising, S – self-exercising, P – playing sports, C – cyclic sports.

Показатели MxDMn и MxRMn отражают разницу и частное между максимальным и минимальным кардиоинтервалом, но с биологической точки зрения MxDMn и MxRMn являются индикаторами вклада парасимпатического отдела вегетативной

нервной системы в обеспечение сердечной деятельности [9]. Также предполагается, что большая разница между максимальным и минимальным кардиоинтервалом является следствием наличия большого морфологического, а значит и функци-

онального, резерва миокарда и нейроэндокринной системы. Показатель MxDMn достоверно больше у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, по отношению к курсантам, не занимающимся внеурочной локомоторной двигательной активностью, что подразумевает наличие большего адаптационного резерва у первых [10, 11]. Однако ряд авторов считает увеличение MxDMn до 500 мс и более развитием синоатриальной блокады и (или) смещением водителя ритма [12, 13].

С учетом анализа данных исследования SDNN и CV, показывающего наличие достоверных отличий между курсантами, не занимающимися внеурочной локомоторной двигательной активностью, и курсантами, занимающимися циклическими видами спорта в профильных секциях, можно говорить о том, что стратегия адаптации гемодинамики в когорте «циклические виды спорта» состоит в увеличении длительности R-R интервалов и увеличении вариабельности ритма сердца, что в свою очередь объясняется повышением вклада парасимпатической вегетативной нервной системы в регуляцию работы сердечно-сосудистой системы [9, 14]. У когорты «игровые виды спорта» компенсаторно-приспособительные перестройки состоят только в увеличении длительности кардиоинтервалов. У когорты «не занимающиеся» и «самозанимающиеся» наблюдается общая стратегия адаптации, заключающаяся в смешанном механизме управления ритмом сердца — по показателям временной области не было выявлено доминирующего звена регуляции (центрального или автономного контуров).

Анализ спектральных показателей вариабельности ритма сердца в фоновом состоянии также выявил ряд закономерностей в стратегии адаптации (табл. 2). Общая мощность спектра (TP или total power) была достоверно больше у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, по отношению к курсантам, не занимающимся внеурочной локомоторной двигательной активностью. Считается, что с ростом спортивного мастерства и уровня физической и функциональной подготовленности растет и значение TP [9, 15]. Большие значения общей мощности спектра у когорты «циклические

виды спорта», вероятно, говорят о большем адаптационном резерве, формируемом за счет активации структурно-компенсаторных процессов на клеточном и субклеточном уровнях. Но при этом изучение отдельных периодических составляющих колебаний ритма сердца показало, что у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, достоверно больше значение VLF (very low frequency или очень низкочастотные колебания) и LF (low frequency или низкочастотные колебания) по отношению к курсантам, занимающимся игровыми видами спорта. Данный феномен позволяет предполагать, что у курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, в большей степени активны гипоталамический и лимбический отделы центральной нервной системы, и в большей степени реализуется ренин-ангиотензиновая система, что связано с очень низкочастотными колебаниями; а также в большей степени увеличена активность паравентрикулярных ядер гипоталамической области, ростральных вентролатеральных ядер продолговатого мозга, участков гиппокампа, медиобазальных отделов виска, что связано с низкочастотными колебаниями [16, 17]. То есть системы нейровегетативного и нейрогормонального управления у когорты «циклические виды спорта» находятся в несколько большем напряжении, чем у других.

Однако при оценке относительных величин волновых показателей ВРС было обнаружено и статистически подтверждено, что курсанты УИГА, не занимающиеся внеурочной локомоторной двигательной активностью, имеют достоверно больший вклад очень низкочастотных колебаний в общую мощность спектра по отношению к курсантам, занимающимся в профильных спортивных секциях и выступающих за сборную УИГА, и к курсантам, самостоятельно занимающимся внеурочной локомоторной двигательной активностью (рис. 1). Из чего можно сделать вывод, что, несмотря на средние величины площади спектра VLF, увеличенная доля очень низкочастотных колебаний в когорте «не занимающиеся» говорит о напряжении регуляторных систем и, возможно, развитии гипердаптоза [9].

Наибольшей долей высокочастотных колебаний (HF, high frequency) обладают курсанты, занимающиеся игровыми видами спорта. Их показатель HF% достоверно больше аналогичных значений курсантов, не занимающихся внеурочной локомоторной двигательной активностью, и курсантов, занимающихся циклическими видами спорта, что указывает на большую активность N. vagus и большую зависимость сердечного ритма от дыхательных изменений кровенаполнения сердечных полостей у первых по отношению ко вторым и третьим.

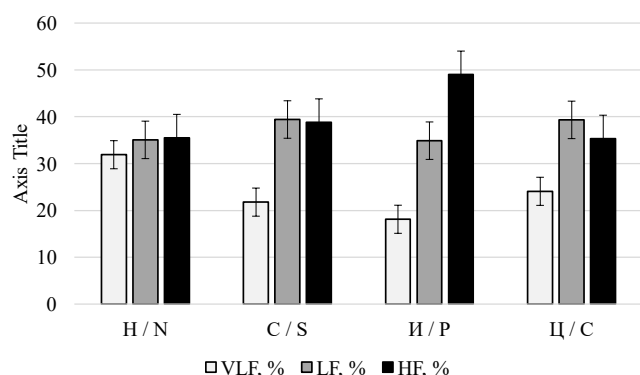


Рис. 1. Соотношение спектров ВРС у курсантов института гражданской авиации в состоянии фона.

Н — не занимающиеся, С — самозанимающиеся,

И — игровые виды спорта,

Ц — циклические виды спорта

Fig. 1. The ratio of HRV spectra among cadets of the Institute of Civil Aviation in the background state. N — non-exercising, S — self-exercising, P — playing sports, C — cyclic sports

Обобщив данные исследования волновой структуры сердечного ритма в фоновом состоянии, можно предположить наличие разных стратегий приспособления гемодинамики к учебной и физической нагрузкам у обследуемых когорт. Так наибольшей централизацией сердечного ритма по показателям спектрального анализа обладают курсанты, не занимающиеся внеурочной локомоторной двигательной активностью, у них в наибольшей степени активны кардиостимулирующие и вазоконстрикторные зоны головного мозга, а также напряжены механизмы нейроэндокринной стимуляции. Курсанты, зани-

мающиеся циклическими видами спорта, также обладают повышенной активностью центрального контура регуляции сердечного ритма, что, вероятно, связано с напряженным тренировочным процессом, однако учитывая высокие значения TP и площади спектра HF, можно предполагать наличие у них большого адаптационного, по-другому структурно-функционального, резерва. Стратегия адаптации курсантов, занимающихся игровыми видами спорта, выглядит как увеличение влияния клеток синоатриального узла и блуждающего нерва на сердечный ритм, следствием чего является наличие респираторной синусовой аритмии [9, 10].

При переходе из положения лежа в вертикальное положение в среднем у курсантов всех когорт наблюдалась нормальная кардиоваскулярная реакция: длительность максимального и минимального кардиоинтервалов была снижена, уменьшена вариабельность ритма сердца. При наличии общего характера реакции на ортостатический стресс количественное изменение показателей временной и частотной областей вариабельности ритма сердца отличается. Например, в исследовании было показано, что когорта «не занимающиеся» обладает достоверно меньшими значениями R-R min, R-R max и RRNN, чем когорты «игровые виды спорта», «циклические виды спорта». Показатель вариабельности ритма сердца RMSSD также достоверно меньше у курсантов, не занимающихся внеурочной локомоторной двигательной активностью, по отношению к курсантам, занимающимся игровыми и циклическими видами спорта в профильных секциях.

Несмотря на примерно одинаковый уровень депрессии временных показателей ВРС относительно фоновых величин, особо низкие значения длительности кардиоинтервалов и вариабельности сердечного ритма указывают на высокую активность срочных механизмов гиперфункции миокарда у курсантов, не занимающихся внеурочной локомоторной двигательной активностью, первопричиной чего может являться малый структурно-функциональный резерв миокарда, клеток нервной и эндокринной систем у последних.

Спектральный анализ ВРС при АОП показал снижение TP, HF-, LF- и VLF-колебаний у трех когорт: «не занимающиеся», «самозанимающиеся», «циклические виды спорта». В исследованиях Н.И. Шлык показано, что реакция на ортостатическую нагрузку зависит от типа регуляции сердечной деятельности [18]. При доминировании автономной регуляции ряд временных (R-R min, R-R max, RRNN, RMSSD, SDNN, MxDMn) и все частотные показатели ВРС должны депрессироваться на фоне активации как автономных, так и центральных систем управления. При исходном доминировании центрального контура регуляции (заведомо неблагоприятного) происходит увеличение TP за счет LF- и VLF-колебаний — данный тип реакции трактуется как парадоксальный и является нежелательным, свидетельствующим об утомлении организма. Повышение площади спектра низкочастотных и очень низкочастотных колебаний у когорты «игровые виды спорта» при АОП скорее всего связано с тяжелым течением тренировочного процесса и нарушением восстановления (рис. 2).

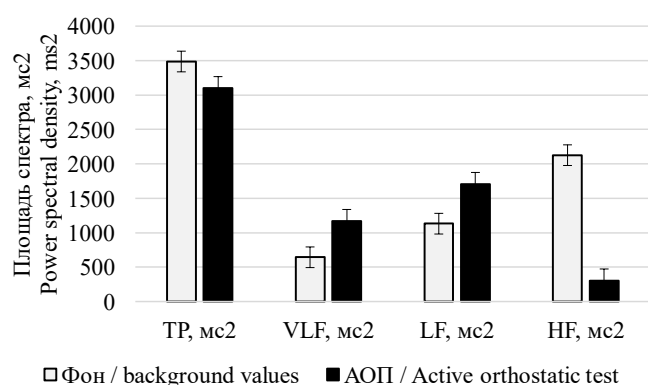


Рис. 2. Парадоксальная реакция на АОП у курсантов института гражданской авиации, занимающихся игровыми видами спорта

Fig. 2. Paradoxical reaction to active orthostatic test among cadets of the Institute of Civil Aviation engaged in playing sports

Наиболее благоприятной реакцией на АОП обладают курсанты, занимающиеся циклическими видами спорта в профильных секциях, их реакция на стресс заключалась в умеренном

уменьшении HF-, LF- и VLF-колебаний, а также в увеличении доли низкочастотных колебаний за счет снижения доли высокочастотных и очень низкочастотных колебаний. Данная реакция реализовывалась за счет гетерохронного вовлечения в процесс регуляции сердечной деятельности симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [9].

Выводы

Проведенное исследование ряда временных и спектральных показателей variability ритма сердца курсантов института гражданской авиации показало, что стратегия адаптации к учебной и физической нагрузкам будет отличаться в зависимости от типа и режима локомоторной двигательной активности. В фоновом состоянии наибольшей variability сердечного ритма по показателям RRNN, RMSSD, SDNN, MxDMn обладают курсанты, занимающиеся циклическими видами спорта в профильных секциях, у них же выявлена наибольшая длительность кардиоинтервалов. Наименьшими значениями в аналогичных показателях обладают курсанты, не занимающиеся внеурочной локомоторной двигательной активностью. Самостоятельно занимающиеся курсанты и курсанты, занимающиеся игровыми видами спорта, занимают промежуточную позицию, имея относительно средние величины длительности RR-интервалов и variability ритма сердца.

Анализ показателей спектрального анализа выявил в некоторой степени противоречивую картину, с одной стороны в когорте «циклические виды спорта» были получены наибольшие значения TP, указывающие на высокий уровень развития структурно-функциональных резервов, а с другой стороны в этой же когорте зафиксированы высокие значения VLF- и LF-колебаний, дающие право рассуждать о несколько повышенной централизации управления сердечным ритмом. Благоприятной стратегией адаптации обладали курсанты, занимающиеся игровыми видами спорта: несмотря на относительно сниженные величины TP, у этой

когорты были высокие показатели площади спектра и доли дыхательных HF-колебаний.

Реакция на ортостаз у когорт «не занимающиеся», «самозанимающиеся» и «циклические виды спорта» была благоприятна и заключалась в умеренном снижении как общей мощности спектра, так и всех ее компонентов. Когорта «игровые виды спорта» продемонстрировала парадоксальную реакцию: при незначительном снижении ТР было получено увеличение VLF- и LF-колебаний, что указывает на гиперреакцию кардиостимулирующих и вазоконстрикторных отделов головного мозга, вероятно связанную с периодом напряженных тренировок и утомлением.

Таким образом, итоги исследования указывают на развитие общей стратегии адаптации у курсантов, занимающихся игровыми и циклическими видами спорта в профильных секциях, и у не занимающихся и самозанимающихся курсантов. У первых в наибольшей степени сформирован адаптационный структурно-функциональный резерв сердечно-сосудистой и нейроэндокринной систем, хотя и выявлены признаки развивающегося утомления. Вторые же обладают меньшим резервом к адаптации, а значит и меньшим потенциальным уровнем работоспособности, физического и функционального состояния.

Результаты, полученные по итогам исследования, могут быть использованы для дифференцирования учебной и физической нагрузки и модернизации системы физического воспитания в высших учебных заведениях у летных специальностей.

Список литературы

1. Разработка новой концепции оценки напряженности труда пилотов гражданской авиации / Е.В. Зибарев [и др.] // Анализ риска здоровью. 2022. № 2. С. 73—87. doi: 10.21668/health.risk/2022.2.07
2. Оценка адаптационно-приспособительных реакций организма пилотов во время кругосветного арктического перелета / В.В. Сериков [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2020. Т. 60. № 4. С. 232—237. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-4-232-237
3. Результаты медицинских и психофизиологических исследований во время кругосветного арктического перелета / О.Ю. Атьков [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. 2019. Т. 74. № 4. С. 261—271. doi: 10.15690/vramn1110.
4. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1987. 445 с.
5. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. М.: Медицина, 1969. 172 с.
6. Меерсон Ф.З., Пшенникова Н.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. 256 с.
7. Мельников А.А., Викулов А.Д. Особенности гемодинамики и реологических свойств крови у спортсменов с разной направленностью тренировочного процесса // Теория и практика физической культуры. 2003. № 1. С. 23—26.
8. Шарыкин А.С., Иванова Ю.М., Павлов В.И. Бадтиева В.А. Субботин П.А. Варианты ремоделирования сердца у детей и подростков в игровых видах спорта (на примере футбола и хоккея) // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95. № 3. С. 65—72.
9. Гаврилова Е.А. Спорт, стресс, вариабельность: монография. М.: Спорт, 2015. 168 с.
10. Гаврилова Е.А. Вариабельность ритма сердца и спорт // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 5. С. 121—129. doi: 10.7868/S0131164616050088
11. Гаврилова Е.А., Чурганова О.А. Прогнозирование аэробных способностей высококвалифицированных лыжников по данным вариационной пульсометрии // Вестник спортивной науки. 2012. № 4. С. 3—5.
12. Дембо А.Г., Земцовский Э.В., Фролов Б.А. Эхокардиография и корреляционная ритмография в оценке функционального состояния спортсменов. Л.: Институт им. П.Ф. Лесгафта, 1979. 60 с.
13. Шлык Н.И. Нормативы показателей вариабельности сердечного ритма в покое и ортостазе при разных диапазонах значения MxDMn и их изменение у биатлонистов в тренировочном процессе // Человек. Спорт. Медицина. 2020. Т. 20. № 4. С. 5—24. doi: 10.14529/hsm200401.
14. Иванова Э.Н., Пьянзина Н.И., Ермолаев А.Х. Нейрофизиологические показатели организма у занимающихся на оздоровительно-восстановительном тренажере «Правило» // Человек. Спорт. Медицина. 2020. № 4. С. 40—47.
15. Вариабельность сердечного ритма у лиц с повышенным режимом двигательной активности и спортсменов / А.Д. Викулов [и др.] // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 6. С. 54—59.
16. Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: Издательство СО РАН, 2009. 194 с.
17. Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats / N. Montano et al. // Journal of the autonomic nervous system. 1992. V. 40. № 1. P. 21—31. doi:10.1016/0165-1838 (92) 90222-3
18. Шлык Н.И. Анализ вариабельности сердечного ритма при ортостатической пробе у спортсменов с разными преобладающими типами вегетативной регуляции в тренировочном процессе // Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение: материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием, посвященного юбилею заслуженного деятеля науки УР, профессора Натальи Ивановны Шлык. Ижевск: Издательский дом «Удмуртский университет», 2011. С. 348—369.

References

1. Zibarev EV, Buhtiyarov IV, Kravchenko OK, Astanin PA. Development of a new concept for assessing the labor intensity of civil aviation pilots. *Analiz riska zdorov'yu*. 2022;2:73—87. (in Russian). doi: 10.21668/health.risk/2022.2.07.
2. Serikov VV, Atkov OY, Gorokhova SG, Kapustina AV, Oniani HT. Assessment of adaptive reactions of the body of pilots during a round-the-world Arctic flight. *Medsitsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2020;60(4):232—237. (in Russian). doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-4-232-237.
3. Atkov OY, Gorokhova SG, Serikov VV, Alchinova IB, Polyakova MV, Pankova NB, Karganov MY, Baranov VM. The results of medical and psychophysiological studies during a round-the-world Arctic flight. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2019;74(4):261—271. (in Russian). doi: 10.15690/vramn1110.
4. Sarkisov DS. Structural foundations of adaptation and compensation of impaired functions: A Guide. Moscow: *Medicina*; 1987. (in Russian).
5. Sarkisov DS, Vtjurin BV. Electron microscopic analysis of increasing the endurance of the heart. Moscow: *Medicina*; 1969. (in Russian).
6. Meerson FZ, Pshennikova NG. Adaptation to stressful situations and physical exertion. Moscow: *Medicine*; 1988. (in Russian).
7. Melnikov AA, Vikulov AD. Features of hemodynamics and rheological properties of blood in athletes with different directions of the training process. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2003;1:23—26. (in Russian).
8. Sharykin AS, Ivanova JM, Pavlov VI, Badtieva VA, Subbotin PA. Variants of heart remodeling in children and adolescents in game sports (for example, football and hockey). *Pediatrics. Zhurnal imeni Georgiya Nestorovicha Speranskogo*. 2016;95(3):65—72. (in Russian).
9. Gavrilova EA. Sport. Stress. Variability. Moscow: *Sport*; 2015. (in Russian).
10. Gavrilova EA. Heart rate variability and sports. *Fiziologiya cheloveka*. 2016;42(5):121—129. (in Russian). doi: 10.7868/S0131164616050088
11. Gavrilova EA, Churganova OA. Prediction of aerobic abilities of highly qualified skiers according to variational heart rate monitoring. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2012;4:3—5. (in Russian).
12. Dembo AG, Zemtsovsky EV, Frolov BA. Echocardiography and correlation rhythmography in the assessment of the functional state of athletes. Leningrad: *Institut im. P.F. Lesgafta*; 1979. (in Russian).
13. Shlyk NI. The standards of heart rate variability at rest and orthostasis at different ranges of MxDMn values and their change in biathletes in the training process. *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2020;20(4):5—24. (in Russian). doi: 10.14529/hsm200401
14. Ivanova EN, Pyanzina NI, Ermolaev AH. Neurophysiological indicators of the body in those engaged in the wellness and rehabilitation simulator «Rule» // *Chelovek. Sport. Meditsina*. 2020;(4):40—47. (in Russian).
15. Vikulov AD, Nemirov AD, Larionova EL, Shevchenko AI. *Fiziologiya cheloveka*. 2005;31(6): 54—59. (in Russian).
16. Fleishman AN. Heart rate variability and slow fluctuations of hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: *Izdatel'stvo SO RAN*; 2009. (in Russian).
17. Montano N, Lombardi F, Gneccchi Ruscone T. Spectral analysis of sympathetic discharge, R-R interval and systolic arterial pressure in decerebrate cats. *J Auton Nerv Syst*. 1992;40(1):21—31. doi:10.1016/0165—1838 (92) 90222-3
18. Shlyk NI. Analysis of heart rate variability during an orthostatic test in athletes with different predominant types of autonomic regulation in the training process. Heart rate variability: theoretical aspects and practical application: materials of the V All-Russian Symposium with international participation dedicated to the anniversary of the Honored Scientist of UR, Professor Natalia Ivanovna Shlyk; 2011 oct 26—28; Izhevsk. (in Russian).

Ответственный за переписку: Суботьялов Михаил Альбертович, доктор медицинских наук, доцент. Профессор кафедры анатомии, физиологии и безопасности жизнедеятельности, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет»; доцент кафедры фундаментальной медицины, ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Россия, 630055, пос. Ложок, ул. Солнечная, 55, кв. 41. E-mail: subotyalov@yandex.ru

Рязанцев А.И. SPIN-код 5801-4238, ORCID 0000-0003-4441-4793

Гребенников Е.К. SPIN-код 5283-5396, ORCID 0009-0000-5495-7922

Гребенникова И.Н. SPIN-код 7369-2925, ORCID 0009-0002-7466-3651

Сорокин О.В. SPIN-код 2124-4186, ORCID 0000-0001-7227-4471

Суботьялов М.А. SPIN 9170-4604, ORCID 0000-0001-8633-1254

Corresponding author: Subotyalov Mikhail A. — MD, PhD, Associate Professor, Novosibirsk State Pedagogical University, Department of Anatomy, Physiology and Life safety, Professor. Novosibirsk State University, Fundamental Medicine Department. Russia, 630055, village Lozhok, Solnechnaya str., 55, sq. 41. E-mail: subotyalov@yandex.ru

Ryazancev A.I. ORCID 0000-0003-4441-4793

Grebennikov E.K. ORCID 0009-0000-5495-7922

Grebennikova I.N. ORCID 0009-0002-7466-3651

Sorokin O.V. ORCID 0000-0001-7227-4471

Subotyalov M.A. ORCID 0000-0001-8633-1254



DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-222-232

EDN LYTGYN

REVIEW ARTICLE
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Effect of pranayam on stress and cardiorespiratory fitness

Smriti Srivastava, Sudhanshu Kacker^{ID}, Neha Saboo^{ID}✉

Rajasthan University of Health Sciences College of Medical Sciences, Jaipur, Rajasthan, India

✉ nehasaboo8@gmail.com

Abstract. Relevance. Stress is how a person interprets and reacts to situations deemed too stressful or dangerous for them. Medical students' academic achievement and physical and mental health are frequently negatively impacted by stressful environments in medical institutions. Cardiovascular fitness is the most important physical fitness factor associated with health, and physical fitness is a potent health indicator. The maximum quantity of oxygen that a person can transport to their working muscles during intense exertion is measured by their maximum oxygen uptake or VO_2 max. When the connection between stress and physical activity has been studied, it has usually been from the standpoint of how exercise can improve mental health outcomes. **Conclusion.** Exercise and physical activity have been shown to positively impact mental health and the capacity to handle stressful situations. Additionally, it seems that exercise therapies enhance depression status.

Keywords: autonomic nervous system, cardiorespiratory fitness, depression, physical fitness, pranayam, stress, yoga

Funding. The authors received no financial support for this article's research, authorship and publication.

Author contributions. All authors made significant contributions to the concepts and manuscript preparation, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgments — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 04.05.2024. Accepted 26.06.2024.

© Srivastava S., Kacker S., Saboo N., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

For citation: Srivastava S, Kacker S, Saboo N. Effect of pranayam on stress and cardiorespiratory fitness. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):222—232. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-222-232. EDN LYTGYN

Introduction

All do not agree with the definition of stress. «Stress is a word used to describe experiences that are challenging emotionally and physiologically,» according to McEwen. Stress can be characterized as a condition of threatened equilibrium that is resisted by physiological, biochemical, affective, and cognitive-behavioral adaptive systems that work to restore balance. Recovery processes always come after stress reactions, and extreme, ongoing, or unfamiliar stressors can hamper them. Fitness is a person's adaptive capacity to handle stress, which may increase their risk of illness when it is exceeded. Stress has been definitively related to the genesis of both acute myocardial infarctions and the prevalence of coronary heart disease. High stressors have a decreased likelihood of surviving cardiac episodes. The immune system is known to be altered by stress, and people who experience high amounts of stress are more susceptible to contracting an infection. Overstressed individuals also experience weakened neurological systems. A wide range of mental symptoms, such as cognitive impairment, dementia, and extreme exhaustion, are also linked to stress. Intervention and prospective research indicate that physical activity and exercise regimens lower perceived stress in everyday situations. Randomized clinical research has shown that exercise is a helpful tactic for improving quality of life, stress symptoms, and perceived stress. Physical activity mitigates the effects of psychological stress on heart rate responsiveness and suppresses the increase in stress-related chemicals and serotonin [1].

One of the biggest issues facing medical students is stress, as described worldwide [2]. Medical students' physical and mental health are adversely affected by excessive stress levels, as has been established [3, 4]. Aerobic capacity, or cardiorespiratory fitness (CRF), is one of the most important aspects of physical fitness. The body can engage in dynamic, high-intensity, extensive muscle exercise for extended periods. Maximum oxygen consumption, or VO₂ max, is thought to be the most often used indicator of cardiac and pulmonary function

(CRF). It provides a starting point assessment of an individual's heart and lung capacity and can be used to track daily exercise development [5]. The capacity of the circulatory system to provide oxygen to working muscles during prolonged physical exercise is measured by cardio-respiratory fitness. Roughly one-third of deaths from colon cancer, diabetes, and coronary heart disease are caused by inadequate physical exercise. These illnesses are also being exacerbated by the rising rate of obesity. Maximum oxygen consumption, or VO₂max, is the most oxygen a person can breathe in and use to generate energy, i.e., ATP aerobically. Future doctors are medical students; a good doctor must be cognitively and physically aware. They get less exercise and experience various stress, mainly due to their demanding academic schedules [6].

Stress

Stress is a physiological and psychological imbalance that happens when someone believes that the demands of a situation are higher than their capacity to meet those demands. It is a person's normal response to an unforeseen event that occurs in their lives. This response could be emotional, mental, or bodily. Medical definitions state that stress happens when an individual feels threatened by a situation, and their body reacts accordingly. The body releases hormones in preparation for action. Elevated heart rate and blood pressure improve blood supply to the heart and muscles. The digestive system is one of the less vital organs where there is reduced blood flow. There have been reports of nausea, palpitations, and dizziness under stress. Stress can impact us in both good and bad ways. While negative stress can harm our physical and mental well-being, positive stress can motivate us to take action. On the other hand, negative stress can produce feelings of concern, discomfort, worry, and melancholy. The extensive and demanding nature of the medical curriculum has been shown to have a negative and stressful impact on student's health. When a crisis

strikes, the majority of medical student mental health services don't like to seek care for their psychological issues. Exam stress causes medical students to become less productive and perform poorly, which makes learning more complex over time. This cycle keeps happening over and over.

Most medical students' days begin with an overwhelming number of thoughts. Fear of failing and an extensive syllabus that is impossible to complete in the allotted time are medical students' primary sources of stress. In the event of a failure, there would be a one-year loss and the possibility of being dropped from medical school. One lacks the bravery to confront their passing classmates in such a circumstance, and they also have to adjust to a new setting with the juniors, which is extremely challenging and ultimately causes them to study under pressure. Ultimately, they learn nothing and forget what they have previously learned. They frequently start to doubt their selections as a result of this. These incidents all result in low confidence and self-esteem. Moreover, another aspect of medical school that is utterly disregarded is the fear of ragging. Medical students have committed suicide in certain cases as a result of severe torture and psychological terror of being raped. As a result, one can never truly comprehend the mental strain a medical student experiences during their education. And most medical students are unsure of what to do at that point. The majority of students experience stress and anxiety due to excessively high family expectations and a lack of support from their families. This causes changes in the serum levels of several hormones, including prolactin, growth hormones, and catecholamines. These chemical changes are essential for the body's fight-or-flight response, which is the body's adaptation to stress [7].

Prior studies have indicated that medical students had high-stress levels during training, negatively impacting their classroom performance and social, physical, and emotional well-being [8]. Stress is how a person interprets and reacts to situations deemed too stressful or dangerous for them. Stress response, or the typical «fight or flight reaction,» aids in our physical survival [9]. Research on physiological processes has demonstrated that stress can impact the immunological, endocrine, and hemopoietic

systems regardless of origin. Cortisol and cytokines appear to be crucial for these systems' communication [10]. During a stress reaction, the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the sympathetic nervous system (SNS) are triggered [11]. Non-specific alterations in the body, including the release of catecholamines that increase blood pressure, heart rate, and cardiac volume, are brought on by the SNS activation [12].

Stress is typical and process-oriented among medical students [13]. Medical students' academic achievement physical and mental health are frequently negatively impacted by stressful environments in medical institutions according to several studies [14]. Thirteen first-year medical students report significant levels of perceived stress [15–17]. Medical students sometimes face a stressful atmosphere due to various variables, such as exam anxiety, high parental expectations, social pressure, a lack of free time, financial difficulties, strained relationships, and lofty goals [18, 19]. In non-Western nations, there have been high rates of student suicide attempts, ranging from 1.8 to 53.6% of students who report considering suicide during their studies, and medical schools in India have been identified as particularly stressful environments [20, 21]. Various studies have been carried out to investigate stressors among medical students worldwide [18, 21–25]. These studies show significant variations in how everyday stress is in students, from 37.3–97%. The differences have been attributed to demographic variation in the samples, students in different studies in other academic years, varying case definitions, and a lack of uniformity in measuring tools [26]. To improve consistency, Muhamad et al. (2011) identified six primary stressor are as: drive and desire-related stressors (DDRS), social stressors (SRS), teaching and learning stressors (TLRS), academic stressors (ARS), interpersonal and intrapersonal stressors (IRS), and group activity-related stressors (GARS) [27, 28].

Cardiorespiratory fitness

Cardiovascular fitness is the most important physical fitness factor associated with health. Physical fitness is a potent health indicator [29].

While numerous elements reach the maximum level of physical fitness, regular physical activity is necessary to support the development of physical fitness. Inadequate physical activity increases the risk of obesity and mental health problems in addition to non-communicable diseases like cancer, diabetes, heart disease, and stroke. Numerous mechanisms have been found to link physical activity to improved mental health: psychological (by increasing physical self-perceptions, social connections, mood, and emotions); behavioral (by increasing sleep quality and volume, coping mechanisms, as well as self-control abilities in day-to-day actions); and neurobiological (by increasing the expression of neurotropic genes and proteins, activating endogenous opioids, and increasing grey matter volume) [30]. More so than any other low physical fitness, especially cardiorespiratory fitness, is a known risk factor that seems to be a significant predictor of morbidity and death from cardiovascular and other causes [31, 32]. It is well known that physical fitness is the whole range of physical characteristics that can be seen as an integrated indicator of the different structures and functions involved in performance. It includes strength, endurance, cardiovascular health, flexibility, and coordination [32]. There are two closely related definitions of physical fitness: general fitness, a condition of health and wellbeing, and specific fitness, which is the ability to carry out a particular task involving muscular exertion [33]. It is preserved by leading a healthy lifestyle that includes regular exercise. It has a beneficial effect on the cardiorespiratory system. Numerous factors, including genetics, environment, socioeconomic level, regular exercise, diet and nutrition, and adequate rest, affect one's ability to be physically fit [34, 35].

The maximum quantity of oxygen that a person can take in, known as maximal oxygen absorption (VO_2 max), is constant over time, even with increased effort. Maximal oxygen consumption measures how much oxygen is used by working muscles.

VO_2 max can be expressed as a relative value in mL/kg/min or as an absolute value in L/min. In exercise physiology, one of the most accessible metrics

is maximal oxygen absorption (VO_2 max). Clinical research has employed VO_2 max in various methods to gauge physical performance. It serves as a population-level indicator of cardiovascular disease and physical fitness. VO_2 max is widely used by professional athletes and those with various medical issues. According to Hill A.V., the rate at which massive amounts of oxygen are transported from the surrounding environment into the mitochondria to enable the oxidative synthesis of adenosine triphosphate (ATP) necessary for performing physical activity is limited. A person's maximal oxygen consumption can indicate their fitness level and heart disease prevalence. The gold standard for determining someone's cardiorespiratory endurance is their max. According to Shephard RJ, a VO_2 plateau is the main goal for reaching VO_2 max. In the case that a VO_2 plateau is not attained, several secondary requirements must be met. These include a blood lactate content of more than 8 mmol/L, an increase in heart rate to the age-predicted maximum, and an increase in the respiratory exchange rate (RER) greater than 1.15. VO_2 max estimation can be used to determine a person's cardiorespiratory fitness directly or indirectly. Cardiorespiratory fitness is categorized as very poor, poor, fair, good, excellent, and superior for both genders based on Western population VO_2 max values [36]. Aerobic capacity, or cardiorespiratory fitness (CRF), is one of the most important aspects of physical fitness. Maximum oxygen consumption, or VO_2 max, is thought to be the most often used indicator of cardiac output. It provides a starting point assessment of an individual's heart and lung capacity and can be used to track daily exercise development [37, 38]. Cardio-respiratory fitness plays a significant part in lowering the prevalence of cardiovascular diseases and mortality in India's population. Recent research has demonstrated that behavioral factors, including physical inactivity and low levels of cardio-respiratory fitness, are to blame for the significant national health burden of chronic diseases. The study identified several modifiable risk factors affecting cardio-respiratory fitness, including blood pressure, fasting blood glucose levels, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein, and thyroid hormone [39].

Methodology

Records were gathered from around 25 articles. We extensively searched PubMed/Medline/Elsevier electronic database to find relevant articles in English using the following keywords: stress, cardiorespiratory fitness, yoga, depression, autonomic nervous system, physical fitness and pranayam. This study aimed to provide a comprehensive scientific, evidence-based contribution of pranayam to stress, physical activity, and cardiorespiratory fitness in first-year medical-surgical students.

Students who study medicine experience several psychological shifts, contributing to the perception that medical education is challenging [40]. According to Gupta et al., academic reasons accounted for most stressors (94.9%), with a reported incidence of 91.1% in India. The first year of the MBBS program is when medical students feel stressed. Super listed academic, emotional, physical, and social concerns as the main stressors in India. Using the «medical students stress questionnaire,» Muhamad et al. reported six key domains: academic, social, connected to teaching and learning, drive and desire related, interpersonal and intrapersonal, and related to group activities stressors (GARS) (MSSQ 40) [8]. High levels of stress may be detrimental to medical school students' learning and cognitive abilities [40]. Research indicates that student's mental health deteriorates as soon as they start medical school and doesn't improve throughout their education [41, 42]. Stress arises from person-environment interactions that cause a person to feel an actual or perceived mismatch between the resources of their biological, psychological, or social system and the demands of a given scenario [43]. Medical students may experience stress due to social, emotional, physical, or academic issues. While a small amount of stress is good for you and required to instill a healthy spirit of competition, too much stress negatively affects kids [44]. Stress impairs academic performance and negatively impacts a student's social life. Anxiety, depression, interpersonal conflict, insomnia, and drug and alcohol abuse can all result from it [45]. If left untreated, depression can have detrimental effects, including suicide [46].

Stress has a pernicious effect on both physical and psychological health outcomes. There is evidence that stress decreases physical activity. Stress impedes one's ability to engage in physical activity. Sedentary lifestyles and stress can both have negative effects on physical fitness [47]. Increased physical fitness is linked to a decreased cardiovascular disease risk. It has been shown to improve mood, anxiety, depression, and self-esteem [48]. College life is a period during which individuals have to struggle with academic workload and lack of free time — often picking up habits like smoking and lack of balanced diet posing a barrier to the adoption of healthy practices. Despite this, medical students are presumed to have substantial knowledge about physical activity and its benefits. Nonetheless, studies have revealed that more than 50% of physicians and medical students engage less physically than before completing their graduate degree [49]. There are many benefits to living an active, healthy lifestyle for individuals and society. These benefits include increasing productivity, decreasing absenteeism, improving morale, and reducing medical costs. Other benefits include improved mental health, greater physical endurance, increased self-esteem, and enhanced stress management. It's common knowledge that regular exercise has health benefits. Additionally, it is widely known that frequent exercise in a moderate to intense manner will reduce the symptoms and hazards related to the co-morbidities of obesity [50]. Medical students must understand stress and know how to manage it for academic and personal well-being reasons. We must look after our sleep and sleep patterns to remain effective in our daily lives. Getting at least 6 to 8 hours of uninterrupted sleep each night is a great strategy to boost productivity. Regular aerobic exercise, meditation, and yoga instruction can all be beneficial for stress reduction. These kinds of activities often cause the brain to generate endorphins, which lift our spirits and divert our attention from our problems. They also lift our spirits and give us greater control over our bodies and lives. In addition to this, engaging in breathing techniques can support composure [7].

VO₂ max has been regarded as the most reliable measure of cardiorespiratory fitness by the WHO [49]. As the most reliable measure, the maximum oxygen

consumption (VO_2 max) attained during a graded maximal activity to voluntary exhaustion has long been recognized as a measure of cardio-respiratory fitness [51]. First, Hill AV and Lupton H discovered that oxidative energy production for demanding tasks is supported by a maximum oxygen transfer rate from the environment to the mitochondria that is limited [52]. Individuals conversely, people with a high VO_2 max are less prone to develop chronic illnesses, coronary artery disease, and all-cause mortality. People with a low VO_2 max are more likely to die early [53]. VO_2 max achieves its greatest values between 18 and 30, after which it gradually declines. According to John N et al., there are numerous areas in which the Indian population varies from the Western population, including physical activity levels, diet, nutrition, body stature, and lifestyle choices. All of these differences can have an impact on the maximum oxygen consumption, either directly or indirectly [54].

Yoga and pranayam

Yoga is a science that has been practiced for thousands of years in India. It has a strong scientific foundation and causes physiological changes in its constituents [55, 56]. Yoga has a prominent position in the curriculum of the ancient Indian education system. Studies have shown that yogic practices help to cope with stress and create harmony within the self. Some studies have also revealed that female medical students suffer from a higher level of stress than male students. This could be explained by the difference in coping strategies between males and females [57]. Highly advanced yogis created the science of pranayam using their intuitive and experienced knowledge of prana and how it affects human function on different levels [18]. In Sanskrit, «pranayamas» refer to voluntary, controlled yogic breathing exercises, such as mindful breathing. Breathing exercises called pranayama have been demonstrated to support a physiological response that includes reduced oxygen consumption, heart rate, and blood pressure, increased theta wave amplitude in EEG recordings, and increased parasympathetic activity coupled with a sense of alertness and rejuvenation.

For the most part, breathing is automatic. Breathing adjustments can be made voluntarily or in response to different environmental cues. As a result, breathing might be classified as behavioral or metabolic. Because of the close relationship between emotion and conduct, breathing that changes during different emotions is a subtype of behavioral breathing. An essential upper regulatory center of the autonomic nerve system, the amygdala regulates breathing and heart rate. The brain's limbic system, housed in the medial temporal lobe, is the emotional regulation center. A fundamental shift in breathing rhythm is necessary for survival. Breathing must be integrated with oral, pharyngeal, and laryngeal motor functions to express emotions through vocalization and speech. This is an example of breathing modulation. Emotions, including disgust, rage, and enjoyment, also affect respiratory activity, even though the main functions of respiration are related to metabolism and homeostasis. Although an unconscious shift in breathing can coincide with emotional states, voluntary changes in breathing can also be linked to the activation of the motor cortex. The relationship between the brainstem, limbic system, and cerebral cortex — the three regions of the brain that control breathing may not have a physiological manifestation. The limbic system processes emotions, the cerebral cortex governs intention, and the brainstem maintains equilibrium [57].

At the onset of stress, the hypothalamus secretes corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin when the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is activated. Adrenocorticotrophic hormone is released by the pituitary gland in response to stimulation by corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin working together. Target organs, the adrenal glands (especially the adrenal cortex), increase the synthesis and release of the glucocorticoid hormone cortisol in response to circulating adrenocorticotrophic hormone. As the last mediators of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids regulate stress and homeostatic processes. During stress, the autonomic nervous system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by releasing several substances including catecholamines (eg, adrenaline and noradrenaline).

This can then cause the release of chemicals needed to counteract the stressor, such as chromogranin A, salivary alpha-amylase, and neuropeptides (substance P).

This can also excite the central nervous system and peripheral nerve fibers (Fig 1) [58].

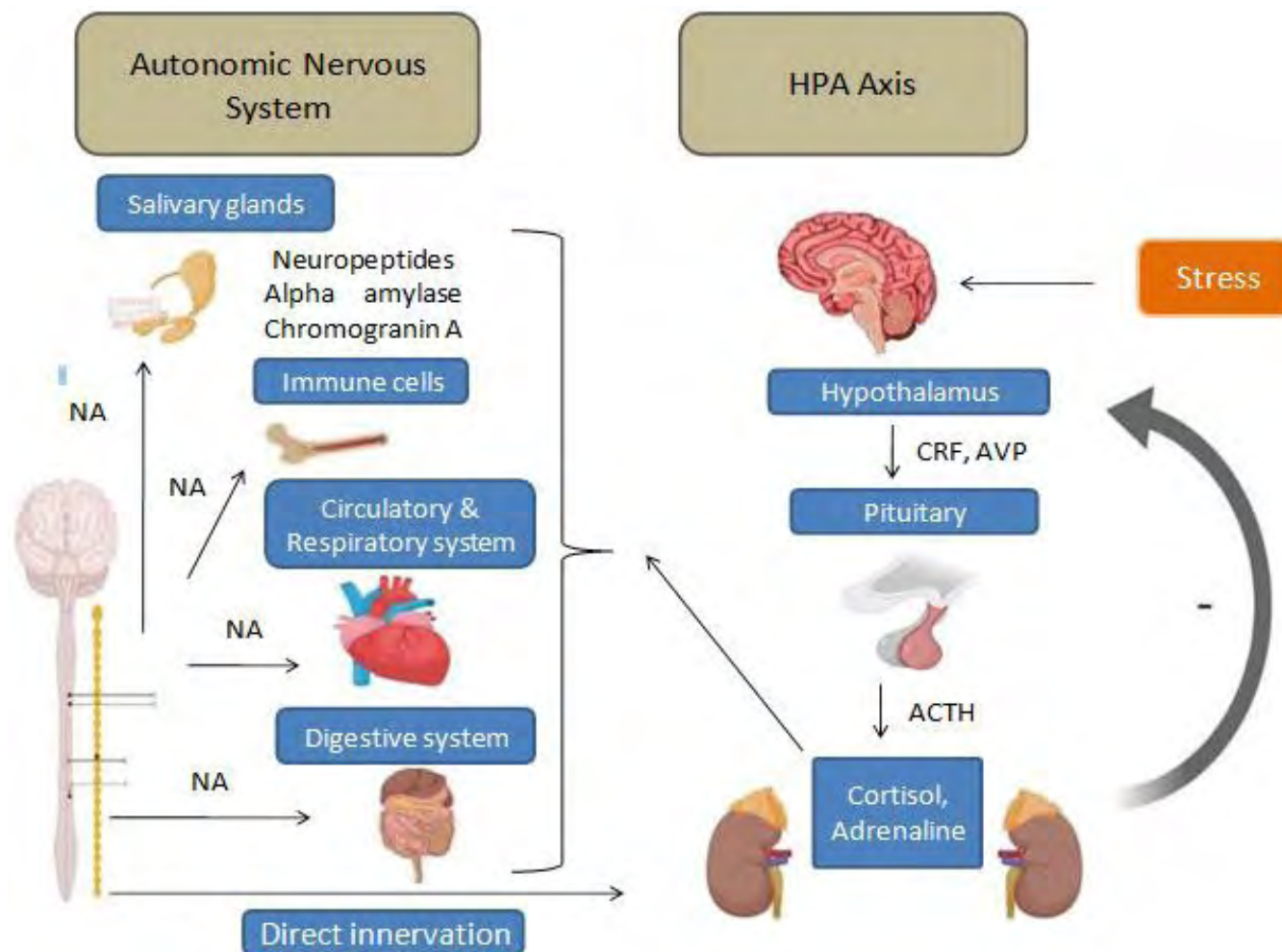


Fig. 1. The pituitary-adrenal (HPA) axis's reaction to stress

- Anupkumar et al. discovered that a 12-week practice of Nadi Shuddhi Pranayama dramatically lowered PSS scores. The decrease in stress may have been caused by a decrease in sympathetic activity and an increase in parasympathetic activity [9].
- The effect of pranayama on stress and cardiovascular autonomic functioning was evaluated by Bhimani et al. after two months of practicing various pranayama and discovered that stress levels were decreased [9].

- Sharma et al. found that slow breathing exercises are more effective at resetting the autonomic nerve system and, as a result, lowering stress after comparing the consequences of rapid and slow pranayama on cardiovascular measurements and subjective stress. The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the central nervous system (CNS) becomes hyperactive after prolonged exposure to non-specific stimuli. This results in a permanent situation where the global stress response system is dysregulated and too vigilant. Integrated

yoga practices likely influence the anterior pituitary and hypothalamus systems via the cerebral-cortical- limbic pathways. Consequently, the subject's regulation of the HPA under stressful situations optimizes the activation of this system and establishes an equilibrium between the autonomic nerve system's sympathetic and parasympathetic branches [9].

- According to Jerath et al., hyperpolarization currents and stretch-induced inhibitory signals that travel the heart, lung, limbic system, and cortex synchronize neural elements through both neural and non-neural tissue, functionally resetting the autonomic nervous system. Fibroblasts generate a hyperpolarization current when lung tissue is stretched during inspiration, and stretch receptors gradually adjust to create inhibitory signals. It is widely known that the synchronization of neuronal components by inhibitory impulses and hyperpolarization currents results in nervous system regulation and a decrease in metabolic activity suggestive of the parasympathetic state [9].

- A study by Joshi et al. found that pranayama increases the amount of time a breath is held and lowers the pace of respiration. Additionally, it is said that practicing Kumbhaka, or breath retention, in most Pranayama poses improves focus and lowers anxiety [59].

Conclusion

All told a sizable portion of medical students have mental illness each year, primarily as a result of the stress they feel while attending medical school. Normalizing the act of medical students asking for assistance can profoundly impact the daily lives of medical students and medical professionals in general. Effective strategies to deal with stress include being aware of mental health issues, doing breathing exercises, getting support from friends and family, getting professional assistance, and managing your time well. Pranayama may be useful for managing stress and improving cardiovascular fitness in medical students. With VO_2 max measurements, we can assess students' physical fitness and raise awareness of the value of exercise and lifestyle changes.

References / Список литературы

1. Matthew A, Kolehmainen S, Sinha R. The Effects of Stress on Physical Activity and Exercise. *Sports Med*. 2014;44(1):81—121. doi: 10.1007/s40279-013-0090-5
2. Behere PS, Yadav R, Behere BP. A Comparative Study of Stress Among Students of Medicine, Engineering, and Nursing. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2011;33(2):145—148. doi: 10.4103/0253-7176.92064
3. Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress and depression among medical students: a cross-sectional study. *Medical education*. 2005;39(6):594—604. doi: 10.1111/j.1365-2929.2005.02176.x
4. Almojali IA, Almalki AS, Allothman SA, Masuadi ME, Alaqeel KM. The prevalence and association of stress with sleep quality among medical students. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2017;7(3):169—175. doi: 10.1016/j.jegh.2017.04.005
5. Hingorj RM, Zehra S, Hasan Z, Qureshi AM. Cardiorespiratory fitness and its association with adiposity indices in young adults. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2017; 33(3): 659—664. doi: 10.12669/pjms.333.12294
6. Koju B, Chaudhary S, Joshi LR, Shrestha A. Cardio-respiratory fitness in medical students by Queen's College Step Test: An Analytical Cross-sectional Study. *Journal of Lumbini Medical College*. 2019;7(1):1—5. doi:10.22502/jlmc.v7i1.268
7. Acharya J, Sahani S. Coping up with Stress as a Medical Student. *Journal of Nepal Medical Association*. 2022;60(248):416—8. doi: 10.31729/jnma.7449
8. Saboo N, Kacker S, Sorout J. A Study to Correlate Stress Score with Heart Rate Variability among MBBS Students at a Tertiary Care Center, Jaipur. *Acta Medica International*. 2023;10(2):148—154. doi: 10.4103/amit.amit_66_23.
9. Dhanvijay AD, Lalita Chandan. Effect of Nadi Shuddhi Pranayama on perceived stress and cardiovascular autonomic functions in 1st-year undergraduate medical students. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2018;8(6):898—902. doi: 10.5455/njppp.2018.8.0205515022018
10. Benoit D, Esa L, Ralph G. The driving test as a stress model: Effects on blood picture, serum cortisol and the production of interleukins in man. *Life Sciences*. 2001;68(14):1641—1647. doi: 10.1016/s0024-3205 (01) 00963-8.
11. Lazarus R, Folkman S. Stress, appraisal, and coping. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. 1948:1913—1915.
12. Subramanian S, Elango T, Malligarjunan H, Vinod K, Dayalan H. Role of sudarshan kriya and pranayam on lipid profile and blood cell parameters during exam stress: A randomized controlled trial. *International Journal of Yoga*. 2012;5:21—27. doi: 10.4103/0973-6131.91702.
13. Supe AN. A study of stress in medical students at Seth G.S. Medical College. *J Postgrad Med*. 1998;44(1):1—6.
14. Mosley TH Jr., Perrin SG, Neral SM, Dubbert PM, Grothues CA, Pinto BM. Stress, coping, and well-being among third-year medical students. *Acad Med*. 1994;69:765—7. doi: 10.1097/00001888-199409000-00024.
15. Srinivasan K, Vaz M, Sucharita S. A study of stress and autonomic nervous function in first-year undergraduate medical students. *Indian J. Physiol. Pharmacol*. 2006;50:257—64.

16. Thirunavukarasu M. Perceived stress and sources of stress among first-year medical undergraduate students in a private medical college-Tamil Nadu. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* 2016;6:9—14. doi:10.5455/njppp.2015.5.1909201574.
17. Heinen I, Bullinger M, Kocalevent RD. Perceived stress in first year medical students- associations with personal resources and emotional distress. *BMC Med Educ.* 2017;17:4. doi: 10.1186/s12909-016-0841-8.
18. Gupta S, Choudhury S, Das M, Mondol A, Pradhan R. Factors Causing Stress Among Students of a Medical College in Kolkata, India. *Educ Health.* 2015;28(1):92—105. doi: 10.4103/1357-6283.161924.
19. Surwase K, Bagdey P, Adikane H. A cross sectional study of stress among Medical Students in Government Medical College, Nagpur. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences (SJAMS).* 2016;4(9A):3229—232. doi:/10.18203/2394-6040.ijcmph20182652.
20. Siraj HH, Salam A, Roslan R, Hasan NA, Jin TH, Othman MN. Stress and its association with the academic performance of undergraduate fourth year medical students at University Kebangsaan Malaysia. *Int. Med. J. Malaysia.* 2014;13(1):19—24. doi:10.31436/imjm.v13i1.488
21. Rosenham, DL, Seligman, ME. *Abnormal psychology (2nd ed.).* New York: Norton, 1989, 790 p.
22. Yusoff MSB, Yee L, Wei L, Meng L, Bin L, Siong T. A study on stress, stressors and coping strategies among Malaysian medical students. *International Journal of Student Research.* 2011;1(2):45—50.
23. Yusoff MS, Abdul Rahim AF, Yaacob MJ. Prevalence and Sources of Stress among Universiti Sains Malaysia Medical Students. *Malaysian Journal of Medical Sciences.* 2010;17(1):30—37.
24. Upadhyay N, Khadka R, Paudel BH. Stressors and Cognitive Functions in Medical and Dental Students. *Journal of Research in Medical Education & Ethics.* 2014;4(2):209—213. doi: 10.5958/2231—6728.2014.00891.9
25. Yusoff BSM, Rahim AFA, Yaacob JM. The development and validity of the Medical Student Stressor Questionnaire (MSSQ). *ASEAN Journal of Psychiatry.* 2010;11(1):1—25.
26. Brahmabhatt KR, Nadeera VP, Prasanna KS, Jayram S. Perceived sources of stress among medical undergraduate in a private Medical College in Mangalore, India. *International Journal of Biomedical and Advance Research.* 2013;4:133—5. doi:10.7439/ijbar.v4i2.299.
27. Bahri YMS, Ahmad F. *The Medical Student Stressor Questionnaire (MSSQ) Manual.* 2010. 25 p.
28. Kansagra T, Jogia A. A cross-sectional study to determine factors causing stress among medical students at Shantabaa Medical College, Gujarat, India using Medical Students' Stressor Questionnaire (MSSQ). *Global Journal of Medicine and Public Health.* 2021;10(4):277—9604.
29. Ortega FB, Ruiz JR, Mesa JL, Gutierrez A, Sjostrom M. Cardiovascular Fitness in Adolescents: The Influence of Sexual Maturation Status-The AVENA and EYHS Studies. *American Journal of Human Biology.* 2007;19:801—808. doi: 10.1002/ajhb.20640
30. Buttar KK, Saboo N, Kacker S. A review: Maximal oxygen uptake (VO₂ max) and its estimation methods. *International Journal of Physical Education, Sports and Health.* 2019;6(6):24—32.
31. Castillo Garzon MJ, Ortega Porcel FB, Ruiz Ruiz J. Improvement of physical fitness as Anti- aging intervention. *Med Clin (Barc).* 2005;124(4):146—55. doi: 10.1157/13071011
32. Sengupta P, Sahoo S. Evaluation of Health Status of the fishers: prediction of cardiovascular fitness and anaerobic power. *World Journal of Life Sciences and Medical Research.* 2011;1(2):25—30.
33. Karandikar MS, Prasad NB, Asit Kumar. Assessment of Cardiopulmonary Efficiency Levels in a Student Population. *International Journal of Scientific and Research Publications.* 2014;4(5):2250—3153.
34. Khodnapur JP, Bagali SC, Mullur LM, Dhanakshirur GB, Aithala M. Role Of Regular Exercise On Vo₂ max And Physiological Parameters Among Residential And Non residential School Children Of Bijapur. *International Journal of Biomedical and Advance Research.* 2012;03(05):398—400. doi:10.7439/ijbar.v3i5.454
35. Yadav N, Shete AN, Khan ST. Cardiorespiratory fitness in first year MBBS students. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research.* 2015;4(3):63—68.
36. Buttar KK, Saboo N, Kacker S. Normative Data of Maximal Oxygen Consumption (VO₂ Max) in Healthy Young Adults. A crosssectional study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2022;16(7):31—34. doi:10.7860/JCDR/2022/53660.16672
37. Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of Sport and Exercise:3rd Edition.* Champaign, IL: Human Kinetics. 2005.
38. Hingorjo MR, Zehra S, Hasan Z, Qureshi MA. Cardiorespiratory fitness and its association with adiposity indices in young adults. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2017;33(3):659—664. doi: 10.12669/pjms.333.12294
39. John RP, Verma N, Singh R, Vishvakarma P. Assess the Relationship Between VO₂ Max And Cardiac Biochemical Parameters Among Nursing Students. *Natural Volatiles & Essential Oil S.* 2021;8(5):5293—5303.
40. Dahlin M, Joneborg N, Runeson B. Stress and depression among medical students: a cross- sectional study. *Med Education.* 2005;39:594—604. doi: 10.1111/j.1365-2929.2005.02176.x
41. Rosal MC, Ockene IS, Ockene JK, Barrett SV, Ma Y, Hebert JR. A longitudinal study of students' depression at one medical college. *Acad Med.* 1997;72:542—546. doi: 10.1097/00001888-199706000-00022.
42. Abdulghani HM, AlKanhala A, Mahmoud ES, Ponnampereuma GG, Alfari EA. Stress and Its Effects on Medical Students: A Cross-sectional Study at a College of Medicine in Saudi Arabia. *J. Health Popul. Nut.r* 2011;29(5):516—522. doi: 10.3329/jhpn.v29i5.8906
43. Mishra BN, Gupta MK, Shukla SK. A comparative evaluation of stress factors indifferent groups in rural areas of Loni, Pravaranagar and PIMS. *Pravara Medical Review.* 2008;3(4):10—14.
44. Funkenstein DH. The learning and personal development of medical students and the recent changes in universities and medical school. *J Med Educ.* 1968;43:883—897. doi: 10.1097/00001888-196808000-00002.
45. Linn BS, Zeppa R. Stress in junior medical students: *Relationship to personality and performance.* 1985;59:7—12.
46. Salgar ST. Stress in first year medical students. *International Journal of Biomedical And Advance Research.* 2014;5(1):5—6. doi:10.7439/ijbar.v5i1.580
47. Suwannakul B, Sangkarit N, Manoy P, Amput P, Tapanya W. Association between Stress and Physical Fitness of University Students Post-COVID-19 Pandemic. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology.* 2023;8(33):2—10. doi: 10.3390/jfmk8010033

48. Ortega FB, Ruiz JR, Castillo MJ, Sjöström M. Physical fitness in childhood and adolescence: A powerful marker of health. *Int. J. Obes.* 2008;32(1):1—11. doi: 10.1038/sj.ijo.0803774
49. Sharma A, Sah SP, Rajak A, Ayush BC, Sah A, Dhakal R, Maskey N, Bajracharya S, Mishra A, Jha G. Assessment of cardiorespiratory fitness among medical students: a prospective study [version 1; peer review: 2 approved with reservations]. *F1000 Research*. 2022;11:1—15. doi:10.12688/f1000research.122673.1
50. Rao CR, Darshan BB, Das N, Rajan V, Bhogun M, Gupta A. Practice of physical activity among future doctors: A cross sectional analysis. *International Journal of Preventive Medicine*. 2012;3:365—369.
51. Mitchell HW, Peter H B. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 7th edition. 2005. 89 p.
52. Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. *Q J Med.* 1923;16(62):135—71. doi:10.1093/QJMED/OS-16.62.135
53. Buttar KK, Saboo N, Kacker S. Maximum Oxygen Consumption (VO₂ max) Estimation using Direct and Indirect Method in Indian Population. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2020; 14(2):06—08. doi:10.7860/JCDR/2020/43225.13524.
54. Buttar KK, Saboo N, Kacker S. Measured and Predicted Maximal Oxygen Consumption (VO₂ max) in Healthy Young Adults: a Cross-Sectional Study. *Journal of Health Science and Medical Research*. 2022;1—9. doi: 10.31584/jhsmr.2022896
55. Subramanian S, Elango T, Malligarjunan H, Vinod K, Dayalan H. Role of sudarshan kriya and pranayam on lipid profile and blood cell parameters during exam stress: A randomized controlled trial. *International Journal of Yoga*. 2012;5:21—27. doi: 10.4103/0973-6131.91702
56. Sunita Lata M, Mondal H, Manju Lata, Mondal H, Kumar M. Effect of Practicing Meditation, Pranayama, and Yoga on the Mental Health of Female Undergraduate Medical Students: An Interventional Study. *Cureus*. 2022;14(9):1—9. doi: 10.7759/cureus.28915
57. Ganesan T. Pranayam breathing to medical students as a modern medical education technology. *Journal of Research in Medical and Dental Scienc.* 2015;3(1):7—11. doi: 10.5455/jrmds.2015312
58. Ball J, Darby I. Mental Health and periodontal and peri- implant diseases. *Periodontology 2000*. 2022;90:106—124. doi: 10.1111/prd.12452
59. Singh S and Maurya MK. Effect of Yoga (Pranayam) on Stress among Undergraduate Students. *Psychology and Education*. 2020;57(8):996—1004. doi:10.17762/pae.v57i8.1205.

Влияние пранаямы на стресс и кардиореспираторную подготовку

С. Шривастава , С. Какер, Н. Сабу  

Колледж медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук,
г. Джайпур, Раджастан, Индия
 nehasaboo8@gmail.com

Аннотация. Стрессовая реакция — это то, как человек интерпретирует и реагирует на ситуации, которые считаются слишком тревожными или опасными для него. Академическая успеваемость студентов-медиков, а также их физическое и психическое здоровье часто подвергаются негативному влиянию стрессовой среды в медицинских учреждениях. Сердечно-сосудистая подготовленность является наиболее важным фактором, связанным со здоровьем, а физическая подготовленность является мощным индикатором здоровья. Максимальное количество кислорода, которое может снабжать мышцы во время интенсивной нагрузки, измеряется его максимальным потреблением кислорода или VO₂ max. Исследование связи между стрессом и физической активностью обычно основывается на изучении того, как упражнения могут улучшить результаты психического здоровья. Было показано, что упражнения и физическая активность положительно влияют на психическое здоровье и способность справляться со стрессовыми ситуациями. Кроме того, доказано, что лечебная физкультура способствует снижению депрессии.

Ключевые слова: автономная нервная система, кардиореспираторная подготовка, депрессия, физическая подготовка, пранаяма, стресс, йога

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовой поддержки для исследования и публикации данной статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли значительный вклад в концепцию, проведение исследования и подготовку статьи, а также прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 04.05.2024. Принята 26.06.2024.

Для цитирования: *Srivastava S., Kacker S., Saboo N.* Effect of pranayam on stress and cardiorespiratory fitness // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 222—232. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-222-232. EDN LYTGYN

Corresponding author: Neha Saboo — MD, Ph.D., Associate Professor, Department of Physiology, Rajasthan University of Health Sciences College of Medical Sciences, 302033, Pratap nagar, Jaipur, Rajasthan, India. E-mail: nehasaboo8@gmail.com
Kacker S. ORCID 0000-0001-8947-2036
Saboo N. ORCID 0000-0002-3874-1459

Ответственный за переписку: Неха Сабу — доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии Колледжа медицинских наук Раджастанского университета медицинских наук, Индия, 302033, Раджастан, г. Джайпур, Пратапнагар. E-mail: nehasaboo8@gmail.com
Какер С. ORCID 0000-0001-8947-2036
Сабу Н. ORCID 0000-0002-3874-1459

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ HEALTH POLICY AND PUBLIC HEALTH

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-233-245
EDN MENWJL

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

Место коллективного договора в обеспечении стабильности трудовых отношений в государственной медицинской организации

Т.А. Безуглый^{1, 2}  , Ю.А. Тюков¹ 

¹ Южно-уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, Российская Федерация

² Центр исследований и решений экологических проблем — Экопатология,
г. Челябинск, Российская Федерация
 timabez7@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Актуальность работы обусловлена тем, что коллективный договор — ключевой документ, регулирующий правоотношения работников и работодателей. Как правило, договор заключается на два — три года, с последующим продлением, и фиксирует различные льготы и компенсации для работников, в частности правила премирования, регулирует и детализирует отношения между работниками и работодателем, не противоречащие законодательству РФ. Коллективный договор обеспечивает сотрудникам более надежную защиту их прав, чем индивидуальные договоры. Некорректно составленный и принятый коллективный договор или изменения к нему могут привести к психологическому напряжению в коллективе, массовому увольнению работников и выполнению обязательств организации по многомиллионным штатным выплатам сотрудникам. *Цель исследования:* на основании анализа формирования и принятия коллективного договора оценить его роль в управлении государственной медицинской организацией. *Материалы и методы.* При проведении исследования была составлена и проанализирована база данных, содержащая информацию о 179 судебных решениях по искам о нарушении трудовых прав, ответчиками в которых выступали две государственные медицинские организации. Для обсуждения результатов использован сравнительно-правовой метод: проанализирован опыт использования коллективных договоров в Республике Казахстан и Французской Республике.

© Безуглый Т.А., Тюков Ю.А., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Результаты и их обсуждение. Недооценка роли коллективного договора в первом из рассмотренных кейсов повлекла за собой выплаты более 8 681 тыс. рублей сотрудникам медицинской организации, в суде доказавшим неправомерный порядок изменений документа. Отказ от коллективных переговоров с целью изменения условий и порядка оплаты труда во втором кейсе повлек за собой массовое увольнение врачей-специалистов из медицинской организации. Для решения трудового конфликта учредителю пришлось вмешаться в управление больницей. **Выводы.** В принятии и внесении изменений в Коллективный договор должны принимать участие представители всего трудового коллектива. В содержание Коллективного договора целесообразно включать, исходя из условий, положения, предложенные в статье 41 Трудового кодекса. Недооценка администрацией медицинской организации роли и места Коллективного договора в управлении трудовым коллективом формирует социальное напряжение в коллективе. Исследователи отмечают, что во Французской Республике в результате детального федерального регулирования коллективных и корпоративных договоров обеспечивается соблюдение установленных законодательством и локальными нормативно-правовыми актами требований и порядков.

Ключевые слова: трудовое право, коллективный договор, трудовые отношения, судебные иски, судебные решения, управление медицинской организацией

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Безуглый Т.А., Тюков Ю.А. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 24.12.2024. Принята 27.01.2025

Для цитирования: Безуглый Т.А., Тюков Ю.А. Коллективный договор — инструмент трудовых отношений в государственной медицинской организации // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 233—245. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-233-245 EDN MENWJL

Collective agreement role in ensuring stability of labor relations in a state medical organization

Timofey A. Bezuglyy^{1,2}  , Yuri A. Tyukov¹ 

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Center for Research and Solutions of Environmental Problems — Ecopathology, Chelyabinsk, Russian Federation
 timabez7@yandex.ru

Abstract. Relevance. The relevance of the work is due to the fact that the collective agreement is a key document regulating the legal relations between employees and employers. As a rule, the contract is concluded for two to three years, with subsequent extension, and fixes various benefits and compensations for employees, in particular, the rules for bonuses, regulates and details the relationship between employees and the employer, without contradicting the legislation of the Russian Federation. The

collective agreement provides employees with more reliable protection of their rights than individual contracts. An incorrectly drafted and adopted collective agreement or amendments thereto can lead to psychological tension within the team, mass dismissal of employees, and fulfillment of the organization's obligations for multi-million staff payments to employees. *The purpose of the study* was to assess the role of the collective agreement in managing a state medical organization based on an analysis of its formation and adoption. *Materials and Methods*. In conducting the research, a database containing information on 179 court decisions on labor rights violations lawsuits was compiled and analyzed, where two state medical organizations were respondents. For discussion of the results, a comparative legal method was used: the experience of using collective agreements in the Republic of Kazakhstan and the French Republic was analyzed. *Results and Discussion*. Underestimation of the role of the collective agreement in the first case led to payments of over 8,681 thousand rubles to the medical organization's employees who proved the illegitimacy of the order of changes to the document in court. Refusal from collective negotiations aimed at changing the terms and payment procedures in the second case resulted in the mass resignation of specialist doctors from the medical organization. To resolve the labor conflict, the founder had to intervene in the hospital management. *Conclusion*. Representatives of the entire workforce should participate in adopting and making changes to the Collective Agreement. It is advisable to include provisions proposed in Article 41 of the Labor Code into the content of the Collective Agreement, depending on the conditions. Underestimating by the administration of a medical organization the role and place of the Collective Agreement in managing the workforce creates social tension within the team. Researchers note that in the French Republic, as a result of detailed federal regulation of collective and corporate agreements, compliance with the requirements and procedures established by legislation and local regulations is ensured.

Keywords: labor law, collective agreement, labor relations, lawsuits, court decisions, management of a medical organization

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. T.A. Bezuglyy, Yu.A. Tyukov — research design, collection and processing of material, review on the topic of publication, writing the work, final approval of the version for publication. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

Ethics approval — not applicable.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 24.12.2024. Accepted 27.01.2025.

For citation: Bezuglyy TA, Tyukov YuA. Collective agreement is an instrument of labor relations in a state medical organization. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):233—245. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-233-245 EDN MENWJL

Введение

Роль трудового коллектива невозможно переоценить в жизни каждого человека. Прежде всего, удовлетворяется базовая потребность человека в общении, деловом взаимодействии, в общественном признании и самореализации. В коллективе сотрудник обретает поддержку и защиту, к нему приходит успех и достижения.

В трудовых правоотношениях у субъектов одновременно появляются дееспособность и правоспособность. Участников трудовых правоотношений нередко ограничивают сторонами работника и работодателя, но перечень таких субъектов гораздо шире, чем круг лиц, установленный в ст. 20 ТК РФ. Стороны договора являются основными субъектами трудовых отношений, но наряду с ними существует

органы власти, осуществляющие контроль соблюдения трудового законодательства, профсоюзные организации, комиссии по трудовым спорам — как дополнительные участники договора [1].

В последние годы законодательство РФ не предусматривает широкое участие трудовых коллективов в экономической и социальной жизни общества. Да и само понятие «трудовой коллектив» постепенно исчезает из лексикона законодателя и правоприменительной практики, чаще стал употребляться неопределенный термин «работники», что, по-видимому, связано с переходом к рыночной экономике и усилением правового положения работодателей на рынке труда и в социально-трудовой сфере.

Одним из документов, регулирующих отношения между работниками и работодателями, остается коллективный договор, заключенный между работодателем и профсоюзом или другим представительством сотрудников.

Обычно его заключают на два — три года, потом продлевают по мере необходимости. В нем, как правило, зафиксированы различные льготы и компенсации для работников, в частности правила премирования, регулируются все отношения между работниками и работодателем, которые не противоречат законодательству РФ. Коллективный договор обеспечивает сотрудникам более надежную защиту их прав, чем индивидуальные договоры.

Рассмотрение проекта коллективного договора и принятие решения о его заключении с администрацией медицинской организации относится к компетенции общего собрания (конференция) трудового коллектива, следовательно, изменения не могут вноситься в одностороннем порядке [2–4].

Согласно положениям 24.04.2023 года «Отраслевому соглашению в отношении федеральных государственных бюджетных, автономных, казенных учреждений и федерального государственного унитарного предприятия, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2023—2025 годы», работодатели обязаны регулярно совершенствовать и обновлять ряд локальных нормативных правовых актов, в частности, требования к охране труда, оценку условий труда

и другие. Все обновления, в свою очередь, должны являться приложениями к коллективным договорам организации. В виду вышеизложенного отраслевое соглашение обязывает медицинскую организацию совершенствовать локальные нормативные акты — приложения к коллективному договору — и, как следствие, заключать постоянно действующий коллективный договор [5].

Актуальность исследования обусловлена тем, что некорректно составленный и принятый коллективный договор или изменения к нему формируют психологическое напряжение в коллективе, кадровую нестабильность способны и привести к обязательствам организации по выплатам штатным сотрудникам на основании судебных решений. Причина споров, вынесенных в судебные органы, — нарушения трудового права, составной частью которого, конечно, является трудовой договор.

Цель исследования: на основании анализа формирования и принятия коллективного договора оценить его роль в управлении государственной медицинской организацией.

Задачи исследования:

1. Проанализировать информацию о роли и месте коллективного договора в государственной медицинской организации;
2. Оценить значение коллективного договора в управлении медицинским персоналом и формировании стабильных отношений в трудовом коллективе;
3. На основании кейс-метода провести анализ судебных решений, вынесенных по результатам нарушения условий или процедуры принятия коллективного договора.

Методы и материалы

При проведении исследования была составлена и проанализирована база данных, содержащая информацию о 179 судебных решениях, ответчиками в которых выступали две государственные медицинские организации.

Номера судебных решений и суды, в которых решения выносились, были выделены при помощи

базы данных сайта судебных решений.рф (Павел Нетупский, ООО «ПИК-пресс»). Тексты судебных решений изучались из открытого доступа на сайтах соответствующих судов.

Первое — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Районная больница...» муниципального района с центром в селе — обслуживает 29,7 тыс. населения и включает в свою структуру поликлинику, женскую консультацию, детское поликлиническое отделение, дневной стационар, 3 амбулатории, 2 офиса врача общей практики и 35 фельдшерско-акушерских пунктов.

Второе — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница...», обслуживает 159 тыс. населения. В структуру больницы входят круглосуточный стационар на 450 коек, четыре поликлиники, межрайонный перинатальный центр, кардиологический диспансер, 2 кабинета врачей общей практики и 3 фельдшерско-акушерских пункта.

По двум медицинским организациям были выделены конфликтные кейсы в области трудового права, в разрешении которых трудовой договор сыграл или мог сыграть ключевую роль.

Первый кейс был выделен в процессе формирования базы данных судебных решений по искам к медицинским организациям, которые выступали в роли ответчика. В районном суде одного из муниципалитетов Челябинской области, за период с января 2020 по июнь 2024 года было выявлено 179 исков к медицинской организации. Предметом спора в 175 (98,0 %) решений выступали изменения коллективного договора, которые повлекли за собой выплату более чем 8,5 млн рублей со стороны медицинской организации.

Следует отметить, в структуре обращений граждан в суд к ответчику — государственной медицинской организации — доля исков, относящихся к категории «трудовые споры», составляет 14,3%, согласно ранее составленной базе данных.

Изучение материалов по первому кейсу позволит оценить значение документа для сотрудников, роль коллективного договора в рамках управления медицинской организации и избежать юридических ошибок, которые привели к проигранным судебным разбирательствам.

Второй кейс демонстрирует возможности использования коллективных переговоров и коллективного договора как локального нормативного акта на примере значимого на региональном уровне трудового конфликта, который повлек за собой нарушение критической инфраструктуры оказания медицинской помощи в одном из крупнейших городов области, ряд кадровых перестановок, вызванных недооценкой инструмента управления персоналом.

Рассмотренные по каждому кейсу материалы позволяют всесторонне оценить возможности использования коллективного договора, как сотрудниками, так и руководством медицинской организации.

С целью соблюдения принципов медицинской и профессиональной этики, полные наименования анализируемых медицинских организаций и номера судебных документов были исключены из статьи.

Для анализа опыта использования коллективного договора в других государствах сравнительно-правовым методом проанализировано законодательство и правоприменительная практика использования коллективного договора в медицинских организациях члена Содружества Независимых Государств — Республики Казахстан и государство-члена Европейского союза — Французской Республики.

Результаты и их обсуждение

В каждой государственной медицинской организации, подведомственной Министерству здравоохранения Челябинской области, в качестве инструмента управления используется Коллективный договор. Сравнительная оценка преимуществ и недостатков коллективного договора,

регламентирующего трудовые отношения [2, 3, 6, 7], представлена в таблице 1.

Таблица 1/ Table 1
Качественная характеристика коллективного договора /
Advantages and disadvantages of a collective agreement

Преимущества / Advantages	Недостатки / Disadvantages
Защита интересов работников / Protection of interests of workers	Ограничения свободы действий администрации / Restrictions on freedom of action of administration
Гарантия стабильности в условиях труда / Guarantee of stability in working conditions	Невозможность участия всех работников / Impossibility of participation of all workers
Процессуальный механизм урегулирования конфликтов / Procedural mechanism for conflict resolution	Сложности при ведении коллективных переговоров / Difficulties in conducting collective negotiations

Процессуальный механизм урегулирования конфликтов — в статье 43 Трудового кодекса за-
ложен механизм, предотвращающий конфликты
в трудовом коллективе — ограничение действия
трудового договора (не более 3 лет с возможностью
продления не более чем на 3 года), как следствие,
федеральное законодательство предусматривает
проведение коллективных переговоров каждые
3–6 лет [8].

При проведении коллективных переговоров,
во-первых, должно учитываться мнение всех сотруд-
ников организации, во-вторых, должно обсуждаться
содержание трудового договора, включающее:
формы, системы и размер оплаты труда, занятость,
переобучение, условия высвобождения работников,
улучшение условий и охраны труда работников, в том
числе женщин и молодежи — и другие вопросы,
представленные в Статье 41 Трудового кодекса [9].

Гарантия стабильности в условиях труда —
в статье 74 Трудового кодекса Российской Федерации
указано, что сторонами условия трудового договора
могут быть изменены по инициативе работодателя
в одностороннем порядке только по причинам,
связанным с изменением организационных или
технологических условий труда, последние, в свою

очередь, фиксируются в коллективном договоре
организации [10].

**Ограничения свободы действий админи-
страции** — коллективный договор добавляет до-
полнительные ограничения кадровой политики,
в виду его роли, зафиксированной федеральным
законодательством, и процессуальной сложности
внесения изменений [2–5].

**Невозможность участия всех работни-
ков** — в процессе разработки и принятия, как
документа, так и дополнений и изменений к нему
проблематично учитывать мнение каждого работ-
ника организации, как следствие, для выработки
наиболее оптимальных решений следует работать
с представителями микросообществ внутри орга-
низаций, например, представителями отделений,
делегированных всеми сотрудниками для участия
в коллективных переговорах.

Первый кейс

Рассмотрим первый кейс. Главным врачом рай-
онной больницы в 2018 году были инициированы
изменения в «Положение об оплате труда работни-
ков» (Приложение № 10 к Коллективному договору
медицинской организации), что повлекло за собой
судебные разбирательства, по итогам которых
в 2020—2023 годах было направлено 175 судеб-
ных исков от сотрудников к больнице, по которым
организация выплатила 8 681 тыс. руб. задолжен-
ности по оплате труда и 275,4 тыс. руб. пошлины.
Предлагается описание и анализ ситуации.

Главный врач локальным нормативным пра-
вовым актом, согласованным с профсоюзной
организацией в 2018 году, утвердил «Положения
об оплате труда работников», в котором исключались
выплаты стимулирующего характера работникам
за продолжительность непрерывной работы в меди-
цинской организации. Решение аргументировалось
повышением должностного оклада и ссылкой на По-
становление Правительства Челябинской области
от 08.10.2018 № 463-П «О внесении изменений
в постановление Правительства Челябинской об-
ласти от 29.11.2010 г. № 280-П» [11].

В результате ознакомления с измененным Положением об оплате труда 68 работников медицинской организации выразили несогласие с внесенными изменениями, так как это обстоятельство привело к снижению заработной платы.

В результате обращения работников в Государственную инспекцию труда по Челябинской области, была инициирована проверка, которая не выявила проблем с размером выплат при изменении начисления заработной платы.

Затем 116 истцов, заручившись поддержкой коллег и Челябинского областного комитета профсоюза работников здравоохранения Российской Федерации, обратились в суд с коллективным иском к ответчику ГБУЗ Районная больница муниципального образования.

Аргументация истцов заключалась в следующем:

1. Постановление Правительства Челябинской области от 29.11.2010 г. № 280-П «О Положении об оплате труда работников областных государственных казенных учреждений, а также бюджетных и автономных учреждений, в отношении которых Министерство здравоохранения Челябинской области осуществляет функции и полномочия учредителя» несмотря на внесенные от 08.10.2018 изменения, на которые ссылался главный врач медицинской организации, не исключают выплаты стимулирующего характера за выслугу лет.

2. При изменении «Положения об оплате труда» главный врач должен был руководствоваться Постановлением Госкомтруда СССР, Президиума ВЦСПС от 25.10.74 № 298/П-22 и Постановлением Правительства РФ от 20 ноября 2008 г. № 870 [12, 13].

3. Вместе с тем согласно тексту Статьи 74 Трудового кодекса Российской Федерации определенные сторонами условия трудового договора могут быть изменены по инициативе работодателя в одностороннем порядке только по причинам, связанным с изменением организационных или технологических условий труда, которых в больнице не проводилось [10].

Как следствие, у работодателя не имелось оснований для изменения условий трудовых договоров

работников в части изменения оплаты труда в сторону снижения за счет исключения стимулирующих выплат за выслугу лет.

Суд первой инстанции признал изменения в «Положении об оплате труда» в части исключения стимулирующих выплат за выслугу лет недействительными и обязал руководство ГБУЗ Районная больница муниципального образования провести перерасчет заработной платы за период с 26 октября 2018 года по 02 июля 2020 года с учетом стимулирующих выплат.

Руководство медицинской организации и учредитель в лице Министерства здравоохранения Челябинской области — фигурирующий в деле в качестве третьего лица — обжаловал решение районного суда в Челябинском областном суде.

Суд апелляционной инстанции встал на сторону ответчика, аргументировав свою позицию следующим образом:

1. Изменения Положений об оплате труда были в связи с едиными рекомендациями Учредителя — Министерства здравоохранения Челябинской области — для всех медицинских организаций по увеличению базового оклада и снижению стимулирующей части фонда оплаты труда;

2. Суд первой инстанции не учел факт заблаговременного уведомления работников об изменении «Положений об оплате труда», согласования изменений первичной профсоюзной организацией и результатов проверки Гострудинспекции Челябинской области, не выявившей нарушений;

3. По результатам анализа сводных ведомостей заработной платы истцов (без учета премий и стимулирующих выплат), за период с принятия изменений в «Положении об оплате труда» заработная плата увеличилась.

Отдельно стоит прокомментировать третий аргумент апелляционной инстанции. Несмотря на увеличение номинальной заработной платы (без премий и стимулирующих выплат), реальная заработная плата, получаемая сотрудниками медицинской организации снизилась, повышение же номинальной напрямую связано с увеличением базового оклада (первым аргументом).

Истцы обжаловали решение апелляционной инстанции в Кассационном суде, который снова встал на сторону работников медицинской организации, аргументировав позицию следующим образом:

1. В связи с тем, что «Положение об оплате труда работников» является приложением № 10 к Коллективному договору, утвержденному главным врачом и согласованному с представителями первичной профсоюзной организации и представителем работников, не состоящих в профсоюзе, изменения в договоре должны согласовываться не только с профсоюзной организацией, но и с не состоящими в ней сотрудниками.

2. Реальный уровень заработной платы работников не увеличился, а сократился.

3. Стимулирующая выплата за выслугу лет сохранена в других медицинских организациях.

Кассационный суд направил дело на повторное рассмотрение в Челябинской областной суд, который с учетом выявленной аргументации встал на сторону истцов, признал недействительным исключение стимулирующих выплат за выслугу лет и обязал ГБУЗ Районная больница муниципального образования произвести перерасчет заработной платы сотрудникам с учетом стимулирующих выплат.

На основании второго решения Челябинского областного суда по описанному делу 175 работников медицинской организации при юридической поддержке прокуратуры муниципального образования подали иски к ГБУЗ Районная больница муниципального образования.

Первые 64 иска были рассмотрены в стандартном порядке, последующие 111 исков — в упрощенном порядке судьей.

Компенсация стимулирующих выплат составила 8681 тыс. руб. (средняя выплата составила 62 тыс. руб.), сумма уплаченной пошлины 275,4 тыс. руб. (среднее значение 2025 руб.). Следует отметить, что суммы указаны без 34 удовлетворенных исков, судебные решения по которым до настоящего времени не загружены на сайт суда.

Компенсацию получили все категории сотрудников, имеющие на это право: заведующие отде-

лениями, врачи, средний медицинский персонал, санитарки.

Проанализируем ключевые проблемы рассмотренного кейса с точки зрения места и роли коллективного договора в управлении медицинской организацией.

1. Не проводились переговоры с частью коллектива сотрудником медицинской организации, не состоящими в первичной профсоюзной организации;

2. Главным врачом единолично принято решение об изменении условий коллективного договора локальным нормативным правовым актом без проведения общего собрания работников медицинской организации;

3. При изменении «Положения об оплате труда» главный врач руководствовался в первую очередь политикой оплаты труда, предлагаемой учредителем медицинской организации, без учета мнения сотрудников.

Отдельно отметим, судебные решения по каждому из 175 исков базируются на основании неправомерного изменения коллективного договора.

Второй кейс

Совершенно другая ситуация сложилась в больнице одного из городских округов Челябинской области, в основе которой также лежит недооценка роли коллективного договора в управлении.

В течение трех месяцев 2023 года все хирурги медицинской организации написали заявление об увольнении по собственному желанию, аргументируя свою позицию повышенной нагрузкой, низкой заработной платой и устаревшей материально-технической базой.

«Не приобретались в достаточном количестве инструменты, расходные материалы. Не проводилось должным образом техническое обслуживание, ремонт и обновление устаревшего парка медицинского оборудования. Не проводились работы по поддержанию зданий в удовлетворительном техническом состоянии. Старая проводка в больнице и вовсе становилась причиной пожаров в операционном блоке» — комментарий одного из уволившихся

специалистов региональному средству массовой информации.

Хирурги могли обратиться к правовому механизму коллективных переговоров для обсуждения изменений в коллективном договоре медицинской организации с целью повышения заработной платы и изменения условий труда. Однако они поставили руководство медицинской организации перед фактом своего увольнения, требуя немедленных перемен.

Для города хирурги составляли неотъемлемую часть критической инфраструктуры экстренной медицинской помощи, так как на 159 тыс. населения работало экстренное хирургическое отделение государственной медицинской организации с 7 профильными специалистами.

После принятия главным врачом решения об увольнении четырех из семи хирургов в ситуацию вмешалось руководство регионального министерства здравоохранения.

Министр инициировала как коллективные переговоры с сотрудниками городской больницы, так и индивидуальные переговоры с врачами, написавшими заявление об увольнении, поручила проведение финансового аудита организации, ввела постоянный контроль учредителя за кадровой работой, организацией закупочных мероприятий и финансово-хозяйственной деятельностью.

Условия труда специалистов, работающих в экстренной хирургии, были улучшены, в частности, отделение было перенесено в современный больничный корпус и на три месяца для компенсации кадрового дефицита были сформированы выездные бригады специалистов, которые приезжали в город из областного центра для работы вахтовым методом.

Проанализируем ключевые проблемы рассмотренного кейса с точки зрения места и роли коллективного договора в управлении медицинской организацией.

Сотрудники и руководство медицинской организации не инициировали коллективные переговоры для внесения изменений в коллективный договор и разрешения противоречий на приемлемых для каждой стороны условиях. В результате чего разрешение противоречий в коллективе городской

больницы было достигнуто коллективными и индивидуальными переговорами, инициированными региональным министерством здравоохранения.

Конфликт между специалистами и руководством медицинской организации, связанный с оплатой и условиями труда, потребовал вмешательства учредителя и поиска компромисса, который в том числе привел к освобождению от должности главного врача и изменению условий труда хирургов, составляющих неотъемлемую часть критической инфраструктуры экстренной медицинской помощи.

Следует отметить, что Коллективный договор медицинской организации, принятый на общем собрании сотрудников 22 июля 2021 года и действующий до 21 июля 2024 года, содержал положения об условиях и охране труда, порядке начисления заработной платы, социальных льготах и гарантиях сотрудников.

В рассмотренных ситуациях можно констатировать недооценку администрацией медицинских организаций роли Коллективного договора, как с процессуальной, так и с содержательной точки зрения.

Обсуждение

В международном законодательстве понятия «Коллективные переговоры» и «Коллективный договор» впервые приведены в Рекомендации № 91 Международной организации труда (далее сокращенно — МОТ) от 29 июня 1951 года, отметим, что Российская Федерация с 1991 года — полноправный член данной организации, как правопреемница СССР [14].

В документе содержится рекомендации о процедуре ведения коллективных переговоров, сфере действия коллективного договора и отношений между коллективным договором и трудовым договором каждого отдельного сотрудника. Национальное законодательство в этой сфере, а именно, Глава 7 «Коллективные договоры и соглашения» Трудового кодекса Российской Федерации разработано с учетом рекомендаций, предложенных МОТ [4].

В связи с тем, что рекомендации МОТ в той или иной форме учитываются всеми 187 странами-участницами организации, национальное законодательство различных стран в вопросе коллективных договоров и их роли в управлении организациями будет аналогично. Рассмотрим несколько примеров.

Республика Казахстан

Глава 14. «Коллективный договор» Трудового Кодекса Республики Казахстан от 23 ноября 2015 года № 414-V ЗРК посвящена содержанию, структуре, срокам и сфере действия коллективного договора [15].

Как и в Российской Федерации, между Министерством здравоохранения Республики Казахстан заключило отраслевое соглашение на период с 2023 по 2025 гг. с шестью различными медицинскими профсоюзными организациями и Национальной Медицинской палатой. Соглашение фактически обязало каждую государственную медицинскую организацию создавать коллективный договор [16].

В публикации «Защита трудовых прав медицинских работников профессиональными союзами в Республике Казахстан» авторы выделяют проблему несерьезного отношения работодателей не только к составлению содержания коллективных договоров, но и к заключению, продлению срока их действия, внесению дополнений и изменений в связи с различными социально-экономическими факторами, изменениями в трудовом законодательстве [17].

Подобное отношение организаторов здравоохранения к ключевому локальному акту влечет за собой жалобы сотрудников в профсоюзные организации, которые влекут за собой финансовые издержки. Так, только за 10 месяцев 2022 года профсоюзная организация «AQNIET» по 4,9 тыс. обращений добилась суммарно компенсации в размере 269 млн тенге [17, 18].

Сравнивая «Содержание коллективного договора» в законодательствах двух стран, большинство пунктов одинаковы или аналогичны, однако в ст. 41 ТК РФ представлен пункт «отказ от забастовок при выполнении соответствующих условий коллектив-

ного договора» — как часть коллективного договора, аналогов пункта в Казахстане не предусмотрено [9].

В тоже время в ст. 157 ТК РК представлен пункт «о создании условий для деятельности профессионального союза», который обязательно должен быть включен в Коллективный договор [19].

Таким образом, пока в Российской Федерации идет поэтапный процесс формирования общественных и некоммерческих организаций в медицинской сфере, в Республике Казахстан созданы условия для формирования некоммерческих организаций в форме профессиональных союзов в каждой медицинской организации [16, 19, 20].

Французская Республика

Аналогом «коллективного договора» в Национальном законодательстве Франции выступает «Convention collective» — письменное соглашение, заключенное между представительными профсоюзными организациями и работодателями или объединениями работодателей [21].

«Convention collective» во Франции заключаются не между сотрудником и работодателем, а между представительными организациями сотрудников, например, отраслевыми профсоюзами и ассоциациями работодателей. Согласно национальному законодательству каждое такое соглашение фиксируется в реестре при Министерстве труда и является дополнением к трудовому кодексу [21].

Например, «Convention collective Hospitalisation privée — 3307» представляет собой коллективный договор между сотрудниками и работодателями, оказывающими услуги по госпитализации в частные медицинские организации [22].

При этом параллельно действует договор «Convention collective Établissements privés d'hospitalisation, de soins, de cure et de garde à but non lucratif — 3198», регулирующий госпитализацию и лечение детей в некоммерческих медицинских организациях [23].

В организациях для установки дополнительных социальных гарантий коллектив с работодателем может подписать корпоративные соглашения —

«Accords d'entreprise», они не должны противоречить Трудовому кодексу, отраслевой «Convention collective» и могут лишь устанавливать дополнительные льготы и социальные гарантии для сотрудников. Для некоторых предприятий корпоративные соглашения являются обязательными. Каждое подписанное соглашение фиксируется в реестре Министерства труда [24, 25].

Контроля со стороны федеральных властей за корпоративными соглашениями и коллективными договорами, назначение штрафов работодателям и устойчивая культура защиты собственных трудовых прав во Французской Республике препятствует халатному отношению к локальным трудовым актам [26, 27].

Выводы

1. Коллективный договор — один из ключевых локальных правовых актов, обеспечивающих управление медицинской организацией, инструмент принятия управленческих решений по персоналу организации с глубокими юридическими последствиями, который используется не только в Российской Федерации, но и в других странах-участницах Международной организации труда.

2. Основные преимущества использования коллективного договора: защита интересов работников, гарантия стабильности условий труда и формирование процессуального механизма урегулирования конфликтов. Недостатки: ограничения свободы действий администрации, невозможность участия всех работников и сложности при ведении коллективных переговоров.

3. В принятии и внесении изменений в Коллективный договор должны принимать участие представители всего трудового коллектива, а не только представители общественных объединений.

4. В содержание Коллективного договора в Российской Федерации целесообразно включать, исходя из условий, положения, предложенные в статье 41 Трудового кодекса.

5. Недооценка администрацией медицинской организации роли и места Коллективного договора

в управлении трудовым коллективом формирует социальное напряжение в коллективе, требует привлечения региональных органов исполнительной власти (учредителя) к решению проблем организации, ведет к судебным разбирательствам и финансовым издержкам.

6. Проанализированные материалы обращают внимание не только на проблему недооценки содержания коллективного договора, но и к процедуре заключения, продлению срока действия, внесению изменений и дополнений, что характерно для организаторов здравоохранения в Российской Федерации и может быть связано с относительно свободным регулированием этой формы общественных отношений.

7. Исследователи отмечают, что во Французской Республике в результате детального федерального регулирования коллективных и корпоративных договоров обеспечивается соблюдение установленных законодательством и локальными нормативно-правовыми актами требований и порядков.

References / Список литературы

1. Article 20. Parties to Labor Relations. *Labor Code of the Russian Federation No. 197-FL dated December 30, 2001*. (In Russian). [Статья 20. Стороны трудовых отношений. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ], URL: <https://base.garant.ru/12125268/9e3305d0d08ff111955ebd93afd10878/> (Access date: March 17, 2025).
2. Avdeev VV The procedure for drafting a collective agreement and concluding a collective agreement. *Non-profit organizations in Russia*. 2014;5:35—38. (In Russian). [Авдеев В.В. Порядок разработки проекта коллективного договора и заключения коллективного договора. Некоммерческие организации в России. 2014;5:35—38], URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22597160> (Access date: March 17, 2025).
3. Filippova NA Some issues of concluding a collective agreement as a type of regulatory legal agreement. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Law*. 2014;4(19): 182—189. (In Russian). [Филиппова Н.А. Некоторые вопросы заключения коллективного договора как вида нормативного правового договора. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Право. 2014;4(19): 182—189].
4. Labor Code of the Russian Federation Chapter 7. Collective Agreements and Contracts. *Labor Code of the Russian Federation dated December 30, 2001 No. 197-FL*. (In Russian). [Глава 7. Коллективные договоры и соглашения. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ], URL: <https://base.garant.ru/12125268/c02ed83eeec4271d71b8a342b4cd7a76/> (Access date: March 17, 2025).

5. Industry agreement regarding federal state budgetary, autonomous, state-owned institutions and a federal state unitary enterprise under the jurisdiction of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2023—2025. *NPP GARANT-SERVICE LLC*. (In Russian). [Отраслевое соглашение в отношении федеральных государственных бюджетных, автономных, казенных учреждений и федерального государственного унитарного предприятия, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2023—2025 годы, ООО «НПП «ГАРАНТ-СЕРВИС»], URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/407002942/> (Access date: March 17, 2025).

6. Kovalenko DV. Improvement of the collective agreement of the organization regarding the formation of a social package for employees. *Human Progress*. 2020;3. (In Russian). [Коваленко Д.В. Совершенствование коллективного договора организации в части формирования социального пакета для работников. *Human Progress*. 2020;3.] doi: 10.34709/IM.163.5.

7. Makarova SV. The role of the collective agreement in regulating labor relations. *Bulletin of ChelSU*. 2011;27(4):52—54. (In Russian). [Макарова С.В. Роль коллективного договора в регулировании трудовых отношений. Вестник ЧелГУ. 2011;27(4): 52—54].

8. The Labor Code of the Russian Federation Article 43. The validity of the collective agreement. *Labor Code of the Russian Federation dated December 30, 2001 No. 197-FL*. (In Russian). [Статья 43. Действие коллективного договора. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ], URL: <https://base.garant.ru/12125268/972fd564a6e3598bb31ccdc27b33ca68/> (Access date: March 17, 2025).

9. Article 41. The content and structure of the collective agreement. *The Labor Code of the Russian Federation dated December 30, 2001 No. 197-FL*. (In Russian). [Статья 41. Содержание и структура коллективного договора. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ], URL: <https://base.garant.ru/12125268/6f6a564ac5dc1fa713a326239c5c2f5d/> (Access date: March 17, 2025).

10. Article 74. Modification of the terms of the employment contract determined by the parties for reasons related to changes in organizational or technological working conditions. *The Labor Code of the Russian Federation dated December 30, 2001 No. 197-FL*. (In Russian). [Статья 74. Изменение определенных сторонами условий трудового договора по причинам, связанным с изменением организационных или технологических условий труда. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ], URL: <https://base.garant.ru/12125268/a293b837c00eadeaea9c90cf1f7b4f466/> (Access date: March 17, 2025).

11. On Amendments to the Resolution of the Government of the Chelyabinsk Region dated 29.11.2010 No. 280-P. *Resolution of the Government of the Chelyabinsk Region dated 08.10.2018 No. 463-P*. (In Russian). [О внесении изменений в постановление Правительства Челябинской области от 29.11.2010 г. № 280-П. Постановление Правительства Челябинской области от 08.10.2018 № 463-П], URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/7400201810090001> (Access date: March 17, 2025).

12. On approval of the list of industries, workshops, professions and positions with harmful working conditions, work in which entitles to additional leave and reduced working hours. *Resolution No. 298/P-22 of the USSR State Committee of Labor and the Presidium of the All-Russian Union of Industrialists and Entrepreneurs of October 25,*

1974. (In Russian). [Об утверждении списка производств, цехов, профессий и должностей с вредными условиями труда, работа в которых дает право на дополнительный отпуск и сокращенный рабочий день. Постановление Госкомтруда СССР и Президиума ВЦСПС от 25 октября 1974 г. N 298/П-22], URL: <https://base.garant.ru/176267/> (Access date: March 17, 2025).

13. On the establishment of reduced working hours, annual additional paid leave, increased wages for workers engaged in heavy work, work with harmful and (or) dangerous and other special working conditions. *Decree of the Government of the Russian Federation No. 870 dated 11/20/2008*. (In Russian). [Об установлении сокращенной продолжительности рабочего времени, ежегодного дополнительного оплачиваемого отпуска, повышенной оплаты труда работникам, занятым на тяжелых работах, работах с вредными и (или) опасными и иными особыми условиями труда. Постановление Правительства РФ от 20.11.2008 N 870], URL: <https://base.garant.ru/194384/> (Access date: March 17, 2025).

14. On Collective Agreements. *Recommendation of the International Labour Organization dated June 29, 1951 No. 91*. (In Russian). [О коллективных договорах. Рекомендация Международной Организации Труда от 29 июня 1951 г. N 91], URL: <https://base.garant.ru/2560448/> (Access date: March 17, 2025).

15. Chapter 14. Collective agreement. *Labor Code of the Republic of Kazakhstan dated November 23, 2015 No. 414-V*. (In Russian). [Глава 14. Коллективный договор. Трудовой кодекс Республики Казахстан от 23 ноября 2015 года № 414-V], URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K1500000414> (Access date: March 17, 2025).

16. Sectoral agreement between the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, the Republican Public Association «Sectoral Professional Union of Healthcare Workers «SENIM», the Public Association «Kazakhstan Sectoral Professional Union of Healthcare Workers «AQNIET», the Republican Public Association «Sectoral Trade Union of Healthcare Workers and Related Industries «QazMed» and the National Chamber of Health for 2023—2025. (In Russian). [Отраслевое соглашение между Министерством здравоохранения Республики Казахстан, Республиканским общественным объединением «Отраслевой профессиональный союз работников системы здравоохранения «SENIM», Общественным объединением «Казахстанский отраслевой профессиональный союз работников здравоохранения «AQNIET», Республиканским общественным объединением «Отраслевой профсоюз работников медицины и смежной с ней отраслей «QazMed» и Национальной палатой здравоохранения на 2023—2025 годы], URL: https://adilet.zan.kz/rus/docs/D23RR0000_1 (Access date: March 17, 2025).

17. Nurgaliyeva EN, Olzhabayeva KB. Union for the Protection of the Rights of Workers of the Republic of Kazakhstan rabochnikova V. professionally working. *Yearbook of Labor law*. 2024;14: 288—302. (In Russian). [Нургалиева Е.Н., Олжабаева К.Б. Защита трудовых прав медицинских работников профессиональными союзами в Республике Казахстан. Ежегодник трудового права. 2024;14: 288—302.] doi 10.21638/spbu32.2024.119.

18. Information about citizens' appeals to the AQNIET Trade Union. *Kazakhstan Branch Trade Union of Healthcare and Public Service Workers «AQNIET»*. (In Russian). [Сведения об обращениях граждан, поступивших в Профсоюз «AQNIET». Казахстанский отраслевой профсоюз работников здравоохранения и общественно-

го обслуживания «AQNIET»), URL: <https://zdravunion.kz/?p=7783> (Access date: March 17, 2025).

19. Article 157. The content and structure of the collective agreement. *Labor Code of the Republic of Kazakhstan dated November 23, 2015 No. 414-V*. (In Russian). [Статья 157. Содержание и структура коллективного договора. Трудовой кодекс Республики Казахстан от 23 ноября 2015 года № 414-V], URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K1500000414> (Access date: March 17, 2025).

20. Abramov AYu, Vitkovskaya IP. The role of public organizations in providing medical care: according to a survey of parents of children suffering from orphan diseases. *RUDN journal of medicine. Series: Medicine*. 2018; 22(4): 443—449. [Абрамов А.Ю., Витковская И.П. Роль общественных организаций в оказании медицинской помощи: по данным опроса родителей детей, страдающих орфанными заболеваниями. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018; 22(4): 443—449.] doi 10.22363/2313-0245-2018-22-4-443-449.

21. Book II: Collective bargaining — Collective labor agreements and agreements (Articles L2211—1 to L2283—2). *Labor code* [Livre II: La négociation collective — Les conventions et accords collectifs de travail (Articles L2211—1 à L2283—2). Code du travail], URL: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072050/LEGISCTA000006145398/ (Access date: March 17, 2025).

22. Private Hospitalization collective agreement — 3307 [Convention collective Hospitalisation privée — 3307], URL: <https://www.convention.fr/convention-hospitalisation-privée-3307.html> (Access date: March 17, 2025).

23. Collective agreement Private non-profit hospitalization, care, cure and childcare institutions — 3198. (In French). [Convention collective Établissements privés d'hospitalisation, de soins, de cure et de garde à but non lucratif — 3198], URL: <https://www.convention.fr/convention-hospitalisation-soins-cure-et-garde-a-but-non-lucratif-etablissements-privés-3198.html> (Access date: March 17, 2025).

24. Peskine E. Establishment, company or group—Business negotiation in search of its spaces. *Negotiations*. 2021;1:39—51. (In French). [Peskine E. Établissement, entreprise ou groupe—La négociation d'entreprise en quête de ses espaces. *Négociations*. 2021;1: 39—51.] doi 10.3917/neg.035.0039

25. Enterprise agreements. *Government Information Service* [Accords d'entreprise. Service d'Information du Gouvernement]. (In French). URL: <https://www.legifrance.gouv.fr/liste/acco> (Access date: March 17, 2025).

26. Azar-Baud MJ The legal nature of collective actions in consumer law. [Azar-Baud M.J. La nature juridique des actions collectives en droit de la consommation], URL: https://www.academia.edu/21994645/La_nature_juridique_des_actions_collectives_en_droit_de_la_consommation (Access date: March 17, 2025).

27. Artis A, Filippi M, Petrella F. The cooperative identity convention: creation of sectoral and territorial compromises. *Critical analysis. Review of regulation. Capitalism, institutions, powers*. 2023;34. (In French). [Artis A., Filippi M., Petrella F. La convention d'identité coopérative: création de compromis sectoriels et territoriaux. Analyse critique. *Revue de la régulation. Capitalisme, institutions, pouvoirs*. 2023;34] doi 10.4000/regulation.22457

Ответственный за переписку: Безуглый Тимофей Алексеевич — директор автономной некоммерческой организации «Центр исследований и решений экологических проблем Экопатология», студент VI курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 454141, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64. Email: timabez7@yandex.ru
Безуглый Т.А. SPIN1163—3708, ORCID 0000-0003-3373-5102
Тюков Ю.А. SPIN9238—8507, ORCID 0000-0003-3894-2151

Corresponding author: Timofey Alekseevich Bezugly — director of the autonomous non-profit organization Center for Research and Solutions to Environmental Problems Ecopathology, a sixth-year student at the Faculty of Medicine of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 454141, Chelyabinsk, Russian Federation, Vorovsky St., 64. Email: timabez7@yandex.ru
Bezuglyy T.A. ORCID: 0000-0003-3373-5102
Tyukov Yu.A. ORCID: 0000-0003-3894-2151

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-246-264

EDN MKCXUW

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

REVIEW ARTICLE

Оптимизация управленческих процессов медицинской организации через определение алгоритмов прототипирования

А.В. Ахохова^{1,2}  , А.М. Кардангушева¹ , М.Х. Тлакадугова¹ , Л.Т. Хоконова¹ ,
А.М. Газаева¹ , А.А. Карданов¹ , А.А. Пшукова¹ 

¹Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М. Бербекова, г. Нальчик, Российская Федерация

²Общество с ограниченной ответственностью Фирма «СЭМ», г. Нальчик, Российская Федерация

 Aza_stih@mail.ru

Аннотация. *Актуальность.* В условиях современной конкуренции проектное управление может обеспечить более высокую скорость и качество достижения стратегических задач, поставленных перед отраслью здравоохранения при минимальных затратах и рисках. В связи с необходимостью реализации региональных проектов с более высокой скоростью и качеством проблемы алгоритмизации процессов управления проектами становятся актуальными. Целью исследования стало нахождение модели прототипа управления процессами проекта медицинской организации, построенной на формализованных данных функциональных составляющих проекта и алгоритмах, полученных в ходе поэтапного моделирования системы. *Материалы и методы.* Материалами исследования стали научные разработки, пособия и труды российских и зарубежных авторов, посвященные экономико-математической модели поддержки принятия решений в организациях разного типа, адаптационным способностям медицинских организаций, реализующим национальные проекты в здравоохранении. *Результаты и обсуждение.* Сложная многоуровневая система реализации проектов в отрасли здравоохранения, нестабильность внешней среды и разнообразие потребностей заинтересованных сторон требует нахождение алгоритмом реализации управленческих процессов. В рамках исследовательского вопроса в процессе построения, формализации работы системы, ее элементов, представление данных о прототипе проекта медицинской организации итеративно уточняется — в соответствии с данными, синхронно уточняются и алгоритмы. Для построения модели прототипа процессов управления в медицинской организации региона в целях последующей цифровизации необходимо проведение формализации переменных, определение в соответствии с размером диапазона значений, которые может принимать эта переменная, для последующей эффективной алгоритмизации процессов управления. Авторами последовательно соотнесены этапы процессов управления проектом с классификационными характеристиками моделей для установления этапов их построения и моделирования рабочей модели прототипа проекта. *Выводы.* Установив оптимальный (эффективный) прототип управленческих процессов проекта, возможна его незамедлительная интеграция в проектную среду медицинской организации, с использованием методов машинного обучения.

© Ахохова А.В., Кардангушева А.М., Тлакадугова М.Х., Хоконова Л.Т., Газаева А.М., Карданов А.А., Пшукова А.А. 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Ключевые слова: проектное управление, модель прототипа процессов управления, реализация региональных проектов, алгоритмизация процессов управления, цифровизация, машинное обучение

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Вклад авторов. Ахохова А.В. — обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации; Кардангушева А.М., Тлакадугова М.Х., Карданов А.А., Газаева А.М. — дизайн исследования; Хоконова Л.Т., Пшукова А.А. — сбор и обработка материала. Все авторы внесли значительный вклад в разработку концепции, исследования и подготовку рукописи, прочитали и утвердили окончательную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 14.06.2024. Принята 17.07.2024.

Для цитирования: Ахохова А.В., Кардангушева А.М., Тлакадугова М.Х., Хоконова Л.Т., Газаева А.М., Карданов А.А., Пшукова А.А. Оптимизация управленческих процессов медицинской организации через определения алгоритмов прототипирования // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 2. С. 246—264. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-246-264 EDN MKCXUW

Medical organization management processes optimization through prototyping algorithms definition

Azis V. Akhokhova^{1,2}  , Aksana M. Kardangusheva¹ , Madina H. Tlakadugova¹ ,
Liana T. Khokonova¹ , Asiyat M. Gazaeva¹ , Azamat A. Kardanov¹ , Albina A. Pshukova¹ 

²Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik,
Russian Federation

¹Limited liability company Firm «SEM», Nalchik, Russian Federation,
 Aza_stih@mail.ru

Abstract. Relevance. In today's competitive environment, project management can ensure higher speed and quality of achieving strategic goals set for the healthcare industry at minimal cost and risk. Due to the need to implement regional projects with higher speed and quality, the problems of algorithmization of project management processes become relevant. *The aim of the study* was to find a prototype model for managing the processes of a medical organization project, built on formalized data of the functional components of the project and algorithms obtained during stage-by-stage modeling of the system. *Materials and Methods.* The research materials included scientific developments, manuals and works of Russian and foreign authors devoted to the economic and mathematical model of decision support in organizations of various types, the adaptive abilities of medical organizations implementing national projects in healthcare. *Results and Discussion.* The complex multi-level system of project implementation in the healthcare industry, the instability of the external environment and the diversity of stakeholder

needs require finding an algorithm for the implementation of management processes. As part of the research question, in the process of constructing, formalizing the operation of the system, its elements, the presentation of data on the prototype of the medical organization project is iteratively refined — in accordance with the data, the algorithms are simultaneously refined. To build a model of a prototype of management processes in a medical organization in the region for the purpose of subsequent digitalization, it is necessary to formalize the variables, determine in accordance with the size of the range of values that this variable can take, for subsequent effective algorithmization of management processes. The authors consistently correlated the stages of project management processes with the classification characteristics of models to establish the stages of their construction and modeling of the working model of the project prototype. *Conclusion.* Having established an optimal (effective) prototype of the project's management processes, it can be immediately integrated into the project environment of a medical organization using machine learning methods.

Key words: project management, prototype model of management processes, implementation of regional projects, algorithmization of management processes, digitalization, machine learning

Funding. The authors declare no external funding.

Author contributions. A.V. Akhokhova, A.M. Kardangusheva, M. Kh. Tlakadugova, L.T. Khokonova, A.M. Gazeaeva, A.A. Kardanov, A.A. Pshukova — research design, collection and processing of material, review of the publication topic, writing of the work, final approval of the version for publication. All authors have made significant contributions to the development concepts, research, and manuscript preparation, read, and approved final version before publication.

Consent for publication. Before starting the study, all participants provided voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), the processing of personal data and consent to publication.

Received 14.06.2024. Accepted 17.07.2024.

For citation: Akhokhova AV, Kardangusheva AM, Tlakadugova MKh, Khokonova LT, Gazeaeva AM, Kardanov AA, Pshukova AA. Medical organization management processes optimization through prototyping algorithms definition. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2):246—264. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-246-264 EDN MKCXUW

Введение

Повышение адаптивности моделирования объектов находится в прямой корреляционной зависимости от процессов цифровизации в различных сферах деятельности, в том числе в отрасли здравоохранения. В матрице структуры процессов моделирования объектов лежат процессы их формализации и предварительной унификации [1, 2].

При рассмотрении процессов управления проектами медицинскими организациями региона, в качестве объектов моделирования, необходима предварительная интерпретация свойств объекта путем «перекодирования» общепринятых понятий, принятых в проектной области в четкие алгоритмы операций, структуры осуществляемых в управлении процессов, в их определенную последовательность и комбинации [3]. Решения о композиции данных не могут быть приняты без знания алгоритмов,

используемых к типам данным (аргументам функции), и наоборот, нахождение составляющих алгоритмов зависит от структуры базовых элементов, составляющих проект [4]. Таким образом, задачу построения прототипа проекта нельзя отделять от задачи структурирования данных.

В связи с возрастающей интенсивностью объемов информации в отрасли здравоохранения оперативное нахождение оптимальных и обоснованных решений на всех уровнях руководства становится важным инструментом эффективного развития отрасли в целом. Количество информационного массива оказывает негативное воздействие на достоверность данных, а в итоге на процедуру процесса принятия решений [5].

В силу того, что на извлечение ресурса из огромного массива данных не хватает времени, инструментальных и программных средств, то нахождение (аналога) модели прототипа (управленческих)

проектных процессов медицинской организации с использованием алгоритма(ов) позволяют выбрать оптимальную модель управления, экспериментировать с ней.

Целью исследования стало нахождение модели прототипа управления процессами медицинской организации, построенной на формализованных данных функциональных составляющих проекта и алгоритмах в ходе этапов моделирования системы: от создания концептуальной модели прототипа медицинской организации, реализующей проекты, с последующим определением алгоритмов (цепочек) для компьютерной (машинной) реализации, до оценки данных результатов.

Материалы и методы

Материалами исследования стали научные разработки, пособия и труды российских и зарубежных авторов, посвященные экономико-математической модели поддержки принятия решений в организациях разного типа, адаптационным способностям медицинских организаций, реализующим национальные проекты в здравоохранении. При оформлении статьи использованы оригинальные авторские разработки по математическому моделированию, абстрактному проектированию.

Количество использованных источников более 30, за период с 2014 года по настоящее время. Информационной базой исследования выступили федеральные и региональные нормативные правовые акты, опубликованные в справочно-правовых системах по законодательству Российской Федерации, электронные ресурсы.

Методами исследования стали абстрагирование, синтез, математическое моделирование, системный анализ, сравнение, системный и комплексный подходы.

Результаты и обсуждение

Алгоритмы и структуры данных прототипа проекта, в чем различия и взаимосвязь?

В техническом аспекте данные понятия не тождественны друг другу. Метафора о том, что

структуры данных подобны существительным, а алгоритмы — глаголам, помогает понять их различное поведение, и раскрывает их взаимозависимость. Структуры данных — это основа, способ организации области знаний для представления данных. Алгоритмы — это процедуры, последовательность инструкций, направленных на преобразование этих данных [6].

Рассуждая о структуре данных проекта, можно предположить и структуру определяющих алгоритмов, которые могут быть выполнены с использованием методов преобразования элементов в/из структуры данных. Таким образом, данные предшествуют алгоритмам, то есть нужно иметь некоторые объекты изначально, для совершения каких-то процессов и выстраивания цепочек последовательных действий в отношении них.

Большой объем данных, подлежащий обработке, представляет собой абстракцию части реальности. Набор данных о системе, модели и процессах ею порожаемых, относящихся к вопросам управленческой деятельности медицинской организации, являются совокупностью, из которой, могут быть получены прогнозируемые результаты. Абстракция реальности, по сути, — это упрощение фактов, имея в виду, что определенные свойства и характеристики реальных объектов игнорируются, поскольку они второстепенны и не имеют отношения к конкретным процессам.

Вместе с тем основные структуры данных медицинской организации (ядро Г. Минцберга) [7, 8], которые можно назвать фундаментальными, могут уточняться синхронно с алгоритмом в процессе реализации проекта, в рамках ограничений, например, налагаемых Правилами [9], и др.

В контекстном изложении предмета изучения исследовательского вопроса цели, условия и порядок предоставления и распределения субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации в целях софинансирования расходных обязательств субъектов Российской Федерации, возникающих при реализации региональных проектов [9], можно считать в определенном смысле законодательными ограничениями системы («нулевое приближение») (рис. 1).

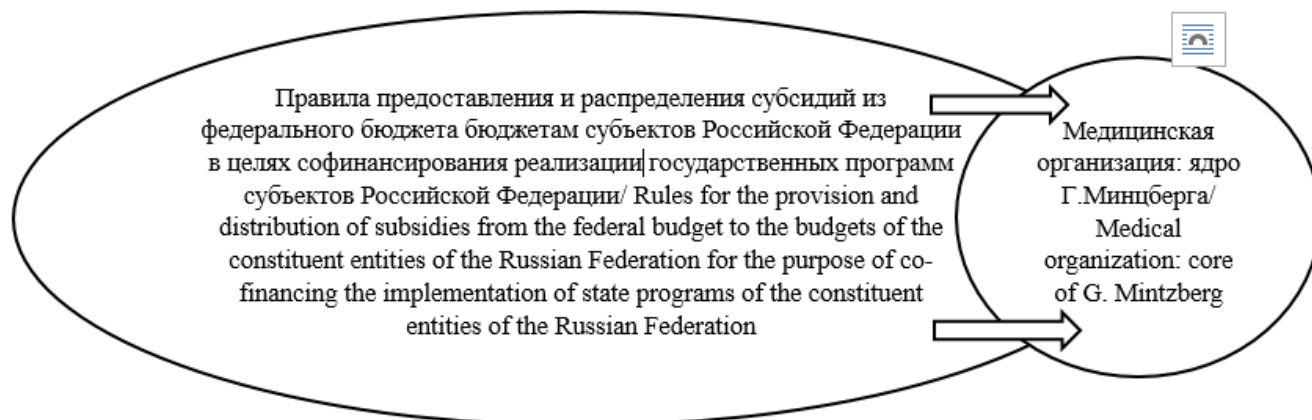


Рис. 1. Уточнение фундаментальных структур медицинской организации в рамках влияния законодательных ограничений («нулевое приближение»)

Fig. 1. Clarification of the fundamental structures of a medical organization within the framework of the influence of legislative restrictions ("zero approximation")

По определению исследователя «Система — это полный, целостный набор элементов (компонентов), взаимосвязанных и взаимодействующих между собой так, чтобы могла реализоваться функция системы. Уровни в системе могут быть соподчинены друг другу, образуя иерархию связей...» [10].

Объектом изучения являются управленческие процессы проекта, имеющие заданную структуру по набору данных элементов и при «первом приближении» алгоритмизированы правилами [9], порядками [11], стандартами [11], клиническими рекомендациями [11], критериями оценки качества [12], стандартными операционными процедурами [11] и др. (рис. 2).

При этом данная система представляет собой совокупность различных соподчиненных систем с определенным уровнем иерархичности, которые замыкаются снизу элементами неделимого на более мелкие части (с точки зрения решаемой задачи или по логическому заключению). Поиск уровня показателя детализации для элементов проекта, по сути, ограничен набором данных, относящихся либо к выполнению задач проекта, либо опосредовано влияющих на их исполнение («второе приближение»). «...Иерархическое представление

подсистем, путем декомпозиции системы, обладающей системными свойствами, необходимо отличать от ее элементов...» [4].

Поэтому определение набора данных, описывающих элементы проекта, в рамках фактической проектной деятельности медицинской организации, детерминировано с нахождением инструментов, предназначенных для решения конкретных задач.

Ранее, в организационной структуре медицинских организаций, реализующих проекты, выделен, по мнению авторов [13], один их главенствующих элементов (факторов влияния) — операционное ядро объекта. То есть «...операционное ядро — это люди, подразделения и оборудование, на котором осуществляется основная деятельность организации, включая получение и распределение ресурсов» [7, 8].

Исследователями [13] для нахождения оптимального расчетного показателя нагрузки на врачей-специалистов медицинской организации, реализующей проект сформирована матрица распределения количества граждан, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, обеспеченных лекарственными препаратами [14, 15]. Матрица [13] была призвана определить оптимальные (плановые) нормативные показатели

укомплектованности врачами специалистами для пересмотра и выбора наилучшей модели работы медицинской организации, в рамках обязательств по достижению индикативных показателей проекта [14, 9, 16] (рис. 3).

«Необходимо понимать, что чем больше оптимизационных параметров исследователями будут

задано, тем медленнее будет производиться оптимизация модели прототипа. С другой стороны, оптимизируя один элемент модели медицинской организации, реализующей проект, невозможно найти полный оптимальный прототип модели, учитывая многоуровневость системы и взаимосвязи всех ее элементов...» [13].

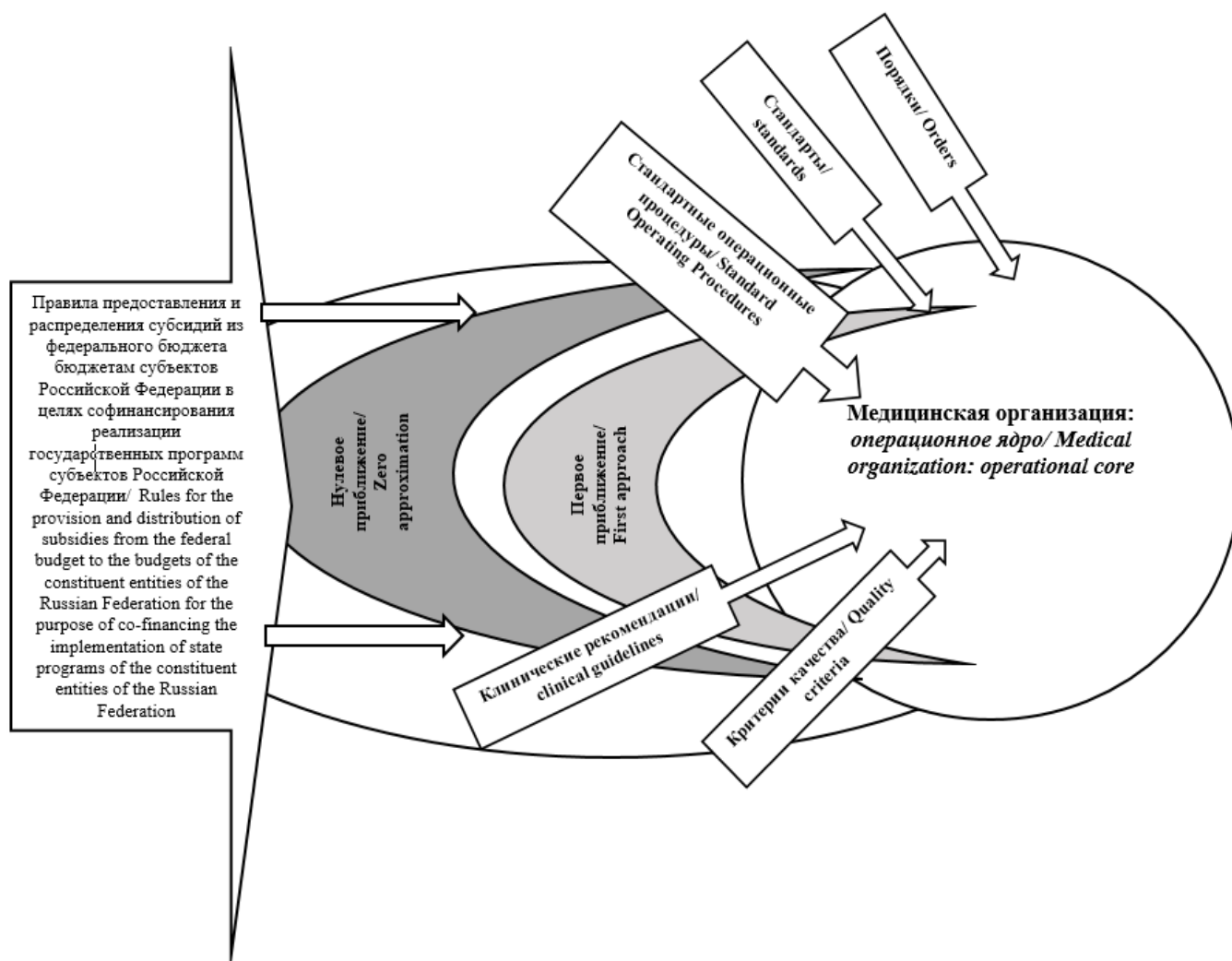


Рис. 2. Уточнение управленческих процессов проекта медицинской организации в рамках влияния законодательных ограничений («первое приближение»)

Fig. 2. Clarification of the management processes of the medical organization project within the framework of the influence of legislative restrictions ("first approximation")

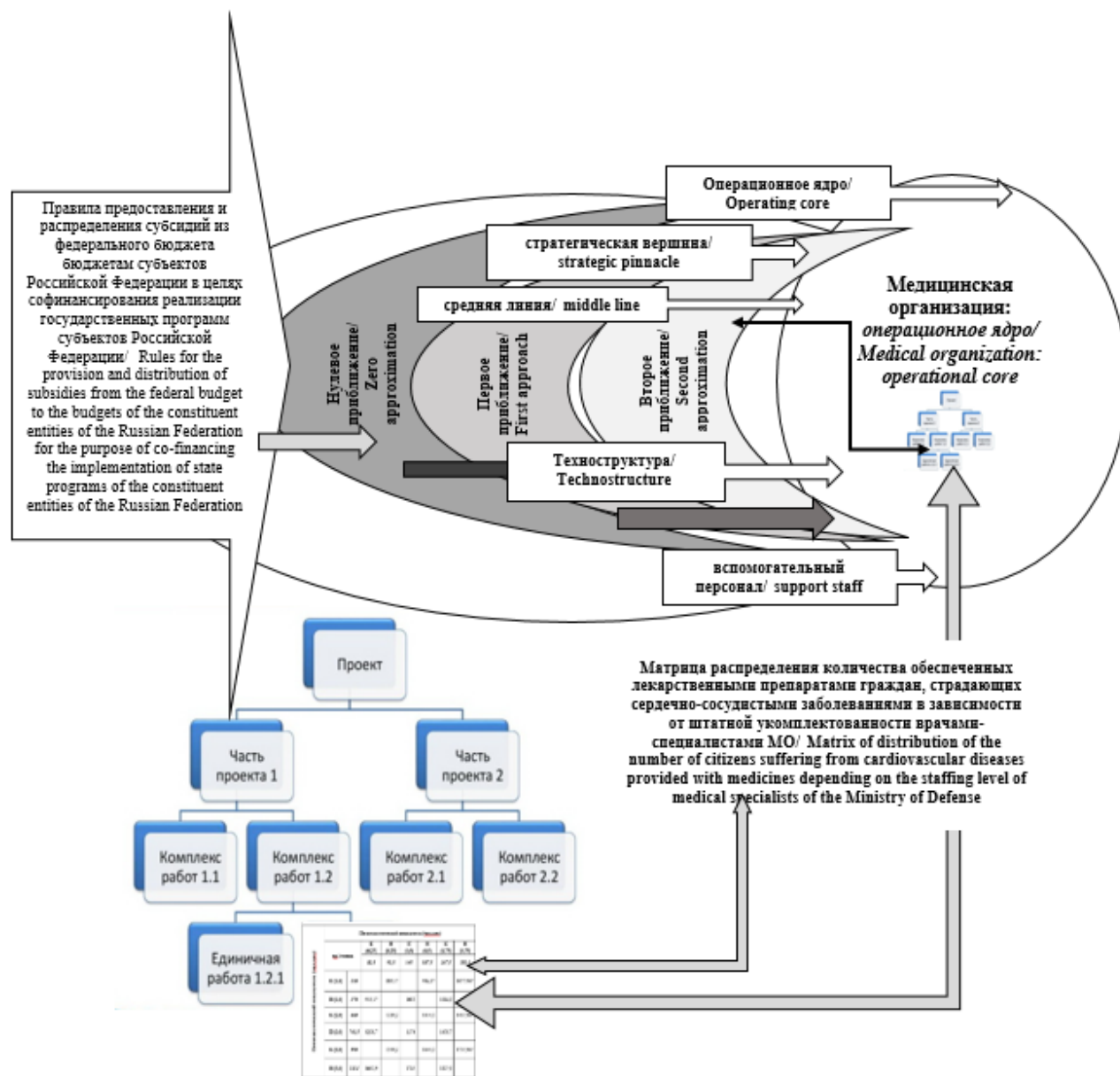


Рис. 3. Нахождение уровней детализации для элемента(ов) проекта, ограниченного набором данных, относящихся к выполнению задач проекта («второе приближение»)

Fig. 3. Finding the levels of detail for the project element(s) limited by a set of data related to the implementation of project tasks ("second approximation")

В итоге авторами сделан вывод, что нахождение данных по одному из главных элементов (трудовой нагрузки на специалистов операционного ядра) позволит совершенствовать медицинскую помощь

больным с сосудистыми заболеваниями, оптимизировать процессы освоения финансовых ассигнований, направленных на софинансирование расходных обязательств субъекта Российской Федерации [17,

9]. В данном случае медицинская организация выступает как структурированная корпорация ролевых участников, тип которой зависит от того, какая часть из них преобладает [4].

Исследование всех элементов объекта, составляющих систему, предполагает изучение инициируемых ими процессов и комплексное представление *динамической* системы в целом. Система характеризуется последовательными метаморфозами, происходящими во времени, сопряженными с ее трансформацией по мере совершения итеративных процессов [18], которые детерминированы функциональными составляющими проекта (элементы), законодательной базой и др.

Поэтому нахождение и формализация базовых функциональных элементов медицинской организации, управленческих процессов, реализуемых в рамках региональных проектов [19], позволит найти полный оптимальный прототип модели, учитывая сложность структуры и взаимосвязей элементов для соотнесения к математическим понятиям, которые также являются фундаментальными. Примером, иллюстрирующим создание клинического и организационного алгоритма регулирования медицинской помощью, анализ и оценку показателей ее эффективности с точки зрения набора научно обоснованных коэффициентов эпидемиологического мониторинга, была практика региона Российской Федерации [20]. По результатам авторами [20] была создана модель клинического управления на уровне системы здравоохранения субъекта для лечения пациентов фтизиатрического профиля, которая представлена алгоритмом управления региональной противотуберкулезной медицинской помощи с интегрированными практиками (процессами) на основе использования результатов доказательной медицины.

Таким образом, в контексте темы настоящей статьи в процессе построения, формализации работы системы, ее элементов, составляющие о структуре прототипа проекта постепенно уточняются — в соответствии с наличествующими данными, синхронно систематизируются алгоритмы, — для более точного удовлетворения ограничениям, налагаемым

в том числе законодательной системой в отрасли здравоохранения.

Для построения модели прототипа процессов управления в медицинской организации региона в целях последующей цифровизации необходимо проведение формализации переменных, определение в соответствии с размером диапазона значений, которые может принимать эта переменная, для последующей эффективной алгоритмизации процессов управления.

Характеристика свойств процессов управления в медицинской организации как объекта исследования в целях выявления закономерностей и общности с алгоритмами для последующей машинной реализации прототипов

Процессы управления — консолидация всех операций, осуществляемых в управленческой деятельности объекта, в определенной последовательности и комбинации.

«Описание процессов управления операциями представляет собой выявление связей между ними посредством выявления функционально полного состава задач в каждом подпроцессе...» [21].

Автор [21] делит основные функции организации — процессы, на подпроцессы. При этом каждый подпроцесс декомпозирован в виде некоторой совокупности задач. Объем входной информации по задаче преобразован в выходную с помощью алгоритмов. Лаконичность достигается путем взаимодействия подпроцессов управления операциями с учетом отсутствия избыточности элементов, которые идентифицируются в рамках производственной среды.

В настоящем разделе статьи, авторами выбран иной подход. Предпринята попытка описать последовательно-синхронный характер развития этапов процессов управления проектами в сопоставлении и анализом единства (общности) свойств, присущих алгоритмам.

Исходя из этого идентификация получаемых эффектов рабочей модели прототипа управленческой деятельности на каждом из этапов, исполь-

зуемой для получения ранней обратной связи по ожидаемому продукту (услуге) до воплощения фактической операционной деятельности проекта позволит увеличить качество этих решений и существенно оптимизировать ресурсы для организации процессов управления проектом.

Необходимость оптимизации «рамочных» ресурсов (времени, бюджета, качества) ограничивающих любой проект, повышает актуальность проблем алгоритмизации процессов управления проектами. Рядом авторов [22] была обнаружена положительная корреляция, детерминированная с конкретными процессами, которые соответствовали особенностям деятельности медицинских организаций в рамках исполнения национальных стандартов по профилю «онкология». При этом исследователи отмечают необходимость адаптации стандартов не только к широко признанным разработкам, основанным на фактических данных, но и к региональным особенностям и характеристикам.

Основная причина востребованности алгоритмизации связана с качественными различиями проектов [23], поэтому специфика проектной деятельности в отрасли здравоохранения (операционная деятельность, масштабы, вид (особенность) услуги и другие факторы), определяет вектор исследования (Табл. 1).

Любому алгоритму свойственны главные характеристики [23, 24]:

- дискретность, когда алгоритм реализуется пошагово и позволяет отобразить решение задачи в виде набора максимально простых, заранее расписанных работ, завершаемых после выполнения предыдущих;

- детерминированность или определенность, когда результат использования алгоритма к каждому конкретному набору исходных данных исследуемого объекта четко предопределен;

- результативность или эффективность, когда реализация алгоритма должна привести к достижению конкретного результата (планового);

- конечность, то есть количество шагов реализации алгоритма, безусловно (конечно);

- массовость, когда алгоритм применяется для решения конкретного класса задач (работ), которые отвечают единой (общей) постановки цели.

Свойства процессов управления [21] (непрерывность, дискретность, последовательность этапов, цикличность, длина и протяженность во времени, изменчивость) коррелируют с вышеуказанными свойствами алгоритмов и согласуются с ними а представление алгоритмов в виде блок-схем дает возможность оценить хронологию операционных процедур в соответствии с целями и задачами проекта, учитывая специфику деятельности, условия проектной среды, ресурсы и риски для выбора наиболее эффективного решения [25].

Последовательно-синхронный характер развития процессов управления проектами и алгоритмами позволяет авторами синтезировать оптимальную структуру (прототип(ы) процессов) с помощью записи блок-схем решения задач, включая выбор последовательности функционирования системы в сопоставлении с основными этапами проекта.

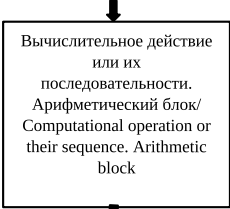
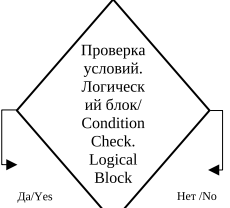
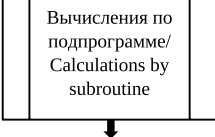
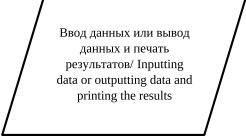
Способ описания алгоритмов, в виде блок-схем дает возможность оптимизировать расчеты ресурсоемкости управленческих процессов проекта путем разработки алгоритма решения и исследование свойств процессов. Триада: модель — алгоритм — программа позволит реализовать и интегрировать цепочку в виде единого программного комплекса, соединяющего в себе возможности традиционных теоретических и экспериментальных методов исследования, в том числе с использованием методов машинного обучения.

В табл. 1 указаны наименования символов и характеристики выполняемых действий, использованных блоков, даны пояснения к ним.

Сходство в описании видов блок-схем, удобных для зрительного наблюдения и анализа, обеспечивает возможность описания и алгоритмизации этапов процессов управления для решения проблемы оптимизации функционирования уровней иерархических систем в отрасли здравоохранения.

Таблица 1/Table 1

Нахождение рабочей модели прототипа на основе корреляции и анализа свойств процессов управления и алгоритмов в рамках реализации этапов управления региональным проектом медицинской организации /
Finding a working prototype model based on correlation and analysis of the properties of management processes and algorithms within the framework of the implementation of the management stages of a regional medical organization project

№ п/п	Этапы процессов управления проектом/ Stages of Project Management Processes	Наименование символов/ Name of symbols	Изображение символа/ описание изображения символа/ Symbol image/ symbol image description	Управленческие процессы, с точки зрения отнесения классификации модели/ Management processes, from the point of view of classifying the model	Основные этапы построения моделей/ Main stages of building models	Рабочая модель прототипа проекта/ Working model of the project prototype
	1	2	3	4	5	6
1	Целеполагание/ Goal setting	Процесс/ Process		Приближенное подобие модели объекта (стохастическая и динамическая)/ Approximate similarity of the object model (stochastic and dynamic)	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object	...
2	Определение ситуации/ Definition-situations	Принятие решений/ Making decisions		Модель объекта является аналоговой (непрерывной) и реальной/ The object model is analog (continuous) and real	Формализация операций/ Formalization of operations	...
3	Выявление проблемы/ Identifying the problem	Модификация/ Modification		Наглядные модели объекта/ Visual object models	Проверка адекватности модели/ Checking the adequacy of the model	...
4	Управленческое решение/ Management decision	Предопределенный процесс/ Predefined Process		Гипотетическое моделирование объекта/ Hypothetical modeling of the object	Корректировка модели/ Model adjustment	...
5	Типы процессов управления/ Types of management processes	Передача данных/ Data transfer		Математическое моделирование объекта/ Mathematical modeling of the object	Оптимизация модели/ Model optimization	...
		Прерывание/ Interrupt				

Окончание табл. 1 / End to tabl. 1

№ п/п	Этапы процессов управления проектом/ Stages of Project Management Processes	Наименование символов/ Name of symbols	Изображение символа/ описание изображения символа/ Symbol image/ symbol image description	Управленческие процессы, с точки зрения отнесения классификации модели/ Management processes, from the point of view of classifying the model	Основные этапы построения моделей/ Main stages of building models	Рабочая модель прототипа проекта/ Working model of the project prototype
	1	2	3	4	5	6
		Соединитель/ Connector	Начало, конец, пуск, остановка/ Beginning, ending, start, stop Вычислительное действие или их последовательность. Арифметический блок/ Computational operation or their sequence. Arithmetic block Проверка условий. Логический блок/ Condition Check. Logical Block Да/Yes Нет/No Начало и конец цикла/ Start and end of the cycle Вычисления по подпрограмме/ Calculations by subroutine Ввод данных или вывод данных и печать результатов/ Inputting data or outputting data and printing the results Начало, конец, пуск, остановка/ Beginning, ending, start, stop Разрыв линии потока информации/ Break in the flow of information			
6	Системы (проблемная область)/ Systems (problem area) Объект моделирования/ Simulation object Целевое назначение моделей/ Purpose of models Требования к моделям/ Model requirements Формы представления моделей/ Model representation forms Вид описания моделей/ Model description type Характер реализации моделей/ The nature of the implementation of models Метод исследования/ Research method		Начало, конец, пуск, остановка/ Beginning, ending, start, stop Вычислительное действие или их последовательность. Арифметический блок/ Computational operation or their sequence. Arithmetic block Проверка условий. Логический блок/ Condition Check. Logical Block Да/Yes Нет/No Начало и конец цикла/ Start and end of the cycle Вычисления по подпрограмме/ Calculations by subroutine Ввод данных или вывод данных и печать результатов/ Inputting data or outputting data and printing the results Начало, конец, пуск, остановка/ Beginning, ending, start, stop Разрыв линии потока информации/ Break in the flow of information	Комбинированное моделирование: Методы машинного обучения + Имитационное моделирование объекта/ Combined modeling: Machine learning methods + Object simulation	Построение концептуальной модели системы и ее формализация/ Construction of a conceptual model of the system and its formalization; Алгоритмизация модели системы и ее машинная реализация/ Algorithmization of the system model and its machine implementation; Получение и интерпретация результатов моделирования системы/ Obtaining and interpreting system simulation results	

Так как понятие связь является неотделимой составляющей частью любой системы и обеспечивает возникновение, сохранение целостных свойств, то его одновременно характеризует и строение (статическая форма), и функционирование (динамическая форма) системы. А так как с изменением структуры меняется система целевых функций и внутренних связей, то меняется поведение элементов системы, поэтому визуализация алгоритмов с использованием блок-схем является наглядным способом данных изменений и не связана с языком программирования для возможности последующей интеграции в информационную систему, цифровизации.

Прототип с точки зрения требований, предъявляемых к модели процессов функционирования системы проекта на этапе инициализации проекта.

Понимание функционального наполнения первого этапа (стадии инициализации) проекта формализует процессы с помощью основных требований, предъявляемых к модели процесса функционирования системы. При этом необходимо понимать, что оценка динамики системы, в том числе на данном этапе, будет зависеть от продолжительности цик-

ла, резервов, задержек, очередности, «узких» мест функциональности, петель обратной связи.

Так как разработка задач и целей проекта, требует определения: результата, выгод; элементов организационной структуры проекта (ядро Г. Минцберга) [7, 8]; ответственных лиц проекта (команды), то критерием предварительной оценки, может стать итоговый документ — устав проекта с описанием оснований, целей, ограничений, бюджета, рисков, плана реализации и др.

При этом формализация управленческих процессов проекта для их последующей алгоритмизации должна осуществляться с соблюдением требований, предъявляемых к модели процесса функционирования системы проекта для создания его прототипа [10, 26, 27]. К основным требованиям можно отнести [10]: полноту, гибкость, структуру (блочность) модели, а также длительность разработки, информационное обеспечение и возможность проведения эксперимента. Авторами проведена попытка сопоставления требований и формальных структур процесса модели проекта для определения прототипов процесса (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Нахождение прототипов управленческих процессов путем сопоставления требований, предъявляемых к модели процессов функционирования системы проекта и элементов организационной структуры проекта / Finding prototypes of management processes by comparing the requirements for the model of the processes of functioning of the project system and elements of the organizational structure of the project

Функциональное наполнение формализованных процессов модели проекта/ Functional content of formalized processes of the project model	Требования, предъявляемые к модели процессов функционирования системы проекта для создания его прототипа/ Requirements for the process model of the functioning of the project system for creating its prototype [10]						Прототип/ Prototype
	Полнота модели/ Model completeness	Гибкость модели/ Model flexibility	Длительность разработки/ Development duration	Структура модели (блочность)/ Model structure (block structure)	Информационное обеспечение/ Information Support	Эксперимент с моделью/ Experiment with the model	
Первый этап проекта. Инициация/The first stage of the project. Initiation							
Разработка целей проекта, с помощью определения:/ Developing project goals by defining:							
элементы организационной структуры проекта:/ elements of the project organizational structure:							
операционное ядро организации/ operating core of the organization	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object

Окончание табл. 2 / End to tabl. 2

Функциональное наполнение формализованных процессов модели проекта/ Functional content of formalized processes of the project model	Требования, предъявляемые к модели процессов функционирования системы проекта для создания его прототипа/ Requirements for the process model of the functioning of the project system for creating its prototype [10]						Прототип/ Prototype
	Полнота модели/ Model completeness	Гибкость модели/ Model flexibility	Длительность разработки/ Development duration	Структура модели (блочность)/ Model structure (block structure)	Информационное обеспечение/ Information Support	Эксперимент с моделью/ Experiment with the model	
стратегическая вершина/ strategic pinnacle	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object
средняя линия/ middle line	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object
техноструктура/ technostucture	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object
вспомогательный персонал/ support staff	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object
идеология/ideology	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	оценка процессов/ process assessment	Содержательное описание моделируемого объекта/ Content description of the modeled object
Критерии оценки/ Criteria for evaluation	выявления скрытых взаимодействий, тестирования зависимостей, выявления слабых сторон, предупреждение случайностей/ identifying hidden interactions, testing dependencies, identifying weaknesses, preventing accidents						

Сопоставляя требования [10] и предложенную Генри Минцбергом [7] типологию, которая базируется на выделении шести основных структурных элементов организации: операционного ядра организации; стратегической вершины; средней линии; техноструктуры; вспомогательного персонала; идеологии можно выявить закономерности развития управленческих процессов проекта и визуализировать влияние на формирование прототипов процессов (Рис. 4).

Результаты, полученные путем соотнесения требований, предъявляемых к модели и элементам организационной структуры проекта, являются предметом отдельной дискуссии следующей статьи. Авторами планируется продолжить публикацию статей, посвященных нахождению содержательных моделей системы проектов во времени и пространстве (рабочих прототипов проекта), реализуемых в медицинских организациях региона в отрасли здравоохранения.

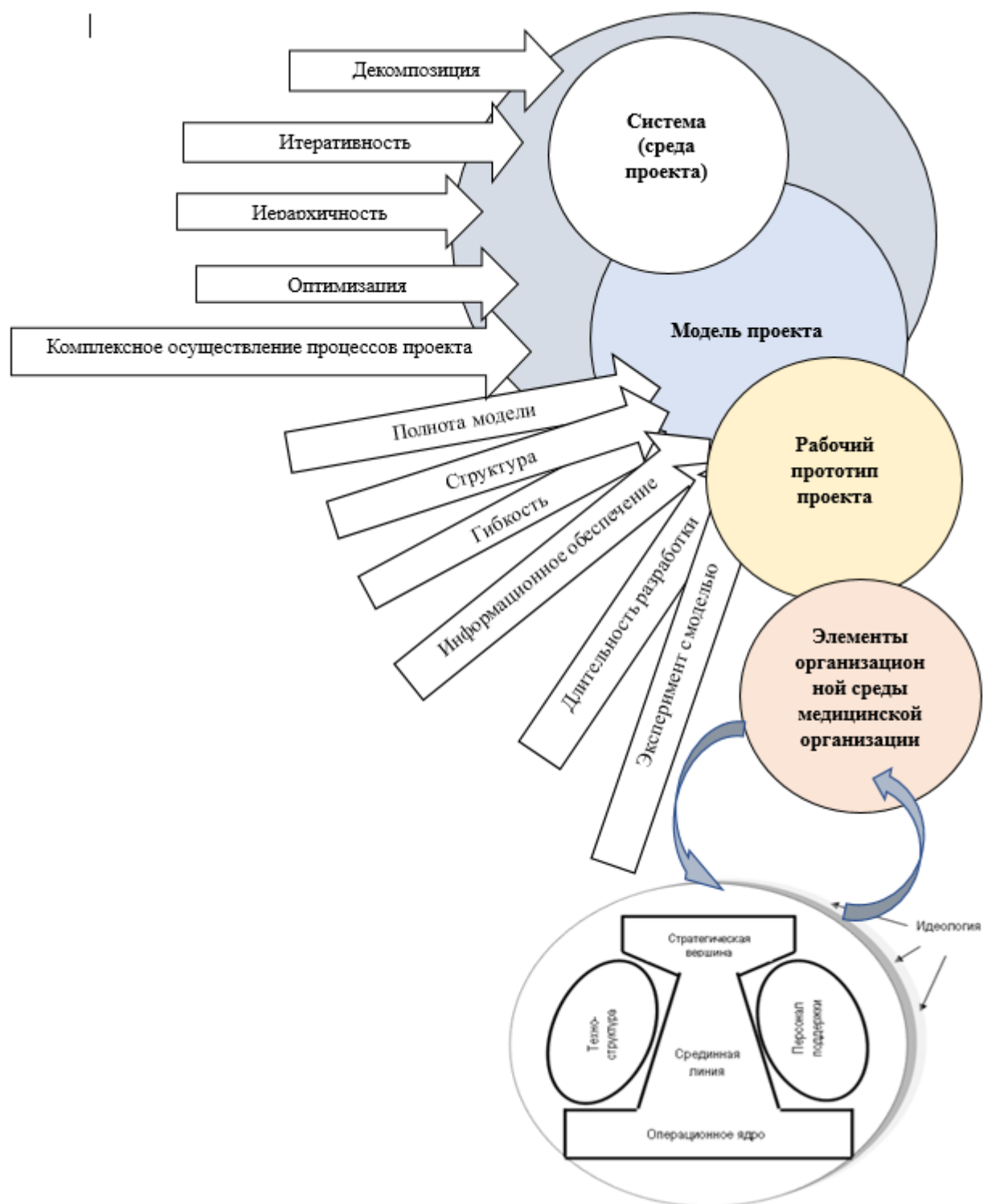


Рис. 4. Концептуальное наполнение процессами проекта в медицинской организации, с учетом свойств системности, элементов управленческой деятельности в единстве целей их функционирования (петли обратной связи)

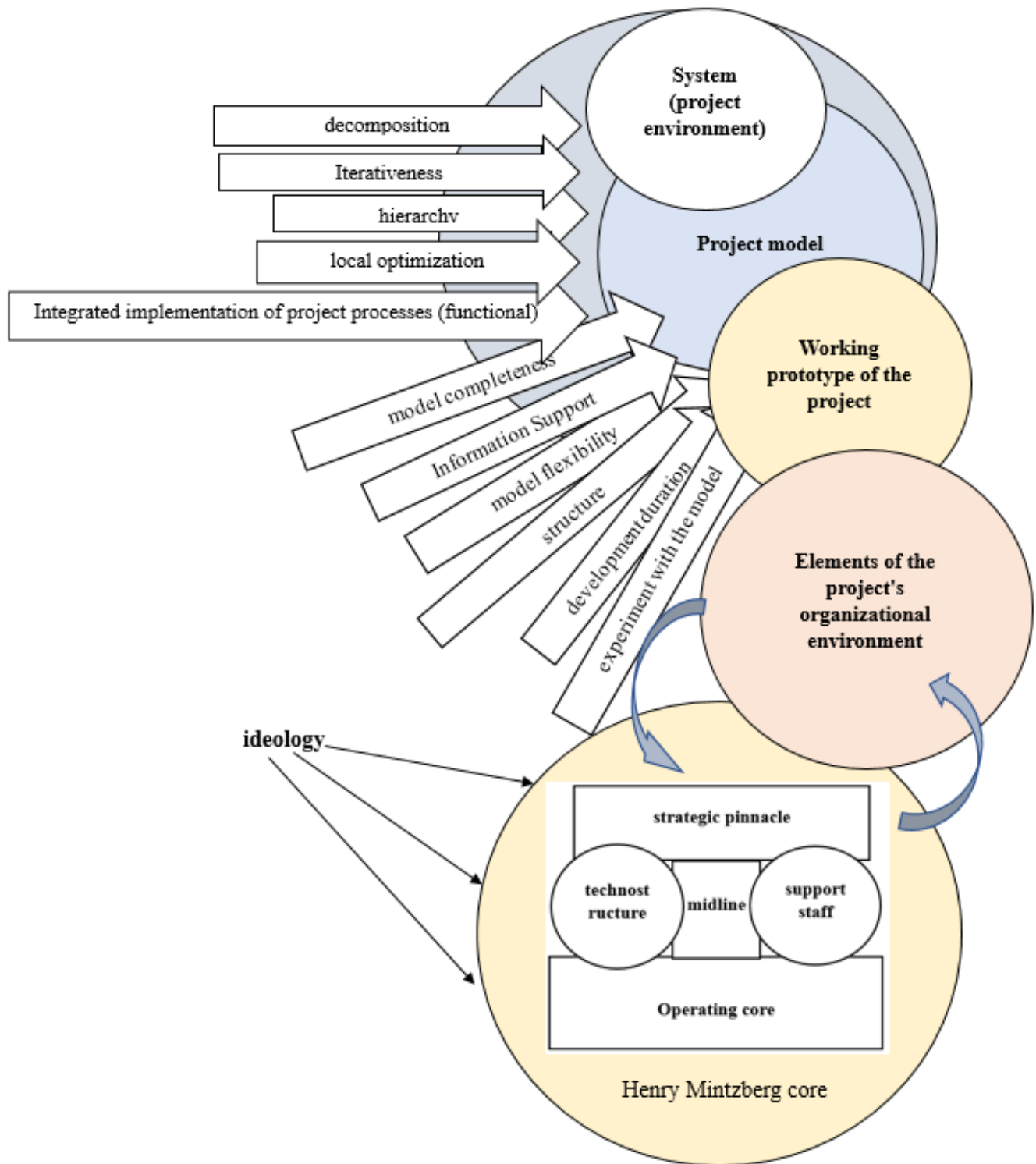


Fig.4. Conceptual filling with project processes in a medical organization, taking into account the properties of systematicity, elements of management activities in the unity of the goals of their functioning (feedback loops)

Выводы

Рассматривая управленческие процессы медицинской организации, реализующей региональные проекты через процессы моделирования, взаимодействия активных элементов и механизмов их взаимосвязей и зависимостей — алгоритмов, необходимо отказаться от детерминированной и механистической модели, основанной на линейных причинно-следственных связях.

Управление взаимозависимостями между переменными (вход/выход) медицинской организации, (без)учета циклов обратной связи, структурных требований и ограничений проекта потребуют текущей оценки динамически изменяющейся модели медицинской организации в отрасли здравоохранения.

Описание формального и (или) алгоритмического поведения элементов объекта системы в процессе ее функционирования, то есть в их взаимодействии друг с другом и внешней/внутренней средой позволяет более четко сформулировать критерий оценки качества функционирования системы и формализовать цели, путем алгоритмизации процессов.

Ценность рабочих прототипов проектных процессов управленческой деятельности медицинских организаций субъекта кроется в их прогнозируемых преимуществах, создающих условия для достижения стратегических задач, поставленных перед отраслью здравоохранения. А используя итеративный подход, теорию системной динамики и концепцию самоорганизации систем, можно сформировать комплексную системную методологию.

Поиск инструментов для управления проектами в отрасли здравоохранения, одним из которых является прототипирование процессов проекта, может стать эффективным методом управления с использованием стратегии смягчения рисков и профилактики негативных сценариев.

По аналогии с процессами обеспечения реализации проектов регионального развития, при поиске механизмов прототипирования управленческих процессов необходимо определить количество, последовательность и характер операций, составляющих этот процесс; разработать (адаптировать) для каждой операции соответствующие инструменты,

методики, технические средства; определить оптимальные условия протекания процесса реализации задач во времени и пространстве.

Для оптимизации управления проектной деятельности важна технологизация процесса прототипирования, что потребует дальнейших научных исследований процессов управления проектами регионального развития.

Разработка единых подходов к получению моделей прототипов для объектов исследования (динамических) и формализация данных подходов являются основной задачей для авторов настоящего исследования, которые планируют продолжить научные исследования в данной области.

В перспективе это открывает возможности использования математических моделей, позволяющих имитировать функциональность объектов проектирования, а значит, повысит точность получаемой информации, организует поиск оптимальных проектных решений и позволит достичь универсальности описания отдельных проектных операций и процедур.

Еще одним важным преимуществом технологии алгоритмического прототипирования является возможность прогнозируемого обеспечения и обслуживания. Нахождение рабочего прототипа, основанного на критерии подобия параметров модели прототипа и проекта (отношение показателя затрат к носителю затрат) приводит к линейной зависимости, а виртуальные модели осуществляют систематическое дистанционное управление своими «нативными» прототипами, консолидируя разнообразные данные о его изменяющемся фактическом состоянии. Анализ собранной информации позволяет прогнозировать возможные дефекты для последующей коррекции.

Рабочие прототипы, найденные путем алгоритмизации управленческих процессов и объектов проектов, представляют собой мощный механизм для анализа и глубины понимания процессов, их управления и оптимизации. Они позволяют точно описывать поведение объектов и процессов за счет проработки расширенной статистики «виртуальной» эксплуатации объектов, улучшать конструктивные

особенности объектов, управлять изменениями и проводить быструю оптимизацию в отрасли здравоохранения.

Список литературы

1. Муссомели А., Микер Б., Шепли С., Шатски Д. «Ожидание цифровых близнецов», «Делойт», 2018. URL: https://www2.deloitte.com/content/dam/insights/us/articles/3773_Expecting-digital-twins/DI_Expecting-digital-twins.pdf. (Дата доступа 10.05.2024).
2. Петти К., «Gartner определяет 10 основных стратегических технологических тенденций на 2018 год». URL: <https://www.gartner.com/en/newsroom/press-releases/2017—10—04-gartner-identifies-the-top-10-strategic-technology-trends-for-2018>. (Дата доступа 10.05.2024).
3. Баранова И.В., Майоров С.В. Информатизация производственной деятельности как инструмент повышения достоверности принимаемых управленческих решений // Вопросы инновационной экономики. 2018. Т. 8. № 1. С. 15—24. doi: 10.18334/vinec.8.1.38909
4. Вирт Н. Алгоритмы и структуры данных. Новая версия для Оберона + CD // Пер. с англ. Ткачев Ф.В. М.: ДМК Пресс. 2010. 272с.
5. Морозова И.А., Глазова М.В. Основные виды управленческих решений и особенности процесса их принятия // Международный научно-исследовательский журнал. 2020. Т. 96. № 6. С. 88—93. doi: 10.23670/IRJ.2020.96.6.129
6. Виноградов Г.П. Алгоритмы управления процессами в реагирующих сенсорных сетях для задач защиты объектов // Программные продукты и системы. 2022. Т. 35. № 2. С. 229—239. doi: 10.15827/0236-235X.138.229-239
7. Минцберг Г., Альстрэнд Б., Лэмпл Д. Школы стратегий. СПб.: Питер. 2001. С. 253—280.
8. Минцберг Г. Структура в кулаке. СПб.: Питер. 2002. С. 29—45.
9. Постановление Правительства РФ от 26 декабря 2017 г. N 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения». URL: <https://base.garant.ru/71848440/>.
10. Беляева М.А. Моделирование систем: конспект лекций: в 2 ч.; ч. 1; Моск. гос. ун-т печати имени Ивана Федорова.: МГУП имени Ивана Федорова, 2012. 188 с.
11. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/>
13. Ахохова А.В., Тхабисимова И.К., Тхабисимова А.Б. Планирование эксперимента на модели медицинской организации, реализующей региональный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» для нахождения элемента оптимального прототипа // Менеджер здравоохранения. 2024. № 5. С. 45—55. doi: 10.21045/1811-0185-2024-5-15-27
14. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. N 16). URL: <http://government.ru/info/35561/>
15. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Вацук-Городецкая М.В., Кабельо Монтойя Ф.Э., Назаров И.С., Галочкин С.А. Реализация «бесшовной» модели оказания специализированной медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2023. Т. 27. № 2. С. 141—154. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-141-154
16. Соглашения о предоставлении субсидии из федерального бюджета республиканскому бюджету Кабардино-Балкарской Республики от 22 декабря 2019 г. N 056-09-2020-265 (в ред. дополнительных соглашений от 1 марта 2022 г. N 056-09-2020-265/3 и от 27 декабря 2022 г. N 056-09-2020-265/4). URL: https://minfin.gov.ru/common/upload/library/2021/01/main/soglashenie_092-03-2021-002_ot_30.12.2020.pdf.
17. Распоряжение Правительства Кабардино-Балкарской Республики от 24 мая 2024 г. N 297-рп Об утверждении изменений в региональную программу «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Кабардино-Балкарской Республике», утвержденную распоряжением Правительства Кабардино-Балкарской Республики от 31 мая 2021 г. N 219-рп. URL: <https://base.garant.ru/407121204/>
18. Ахохова А.В., Тхабисимова И.К., Филиппенков О.В., Антипова Л.Р., и др. Фундаментальная роль итеративных процессов при создании рабочего прототипа в медицинских организациях, реализующих проекты // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2024. Т. 46. № 2. С. 61—68. doi: 10.17116/medtech20244602161
19. Ахохова А.В., Тхабисимова И.К., Тхабисимова А.Б., Пиакартова З.М. Функциональные объекты моделирования для создания рабочего проекта на региональном уровне // Менеджмент качества в медицине. 2024. № 1. С. 76—83. EDN NADTRO.
20. Kostin A.A., Abramov A. Yu., Tsvetkov A.I., Kicha D.I., Rukodaynyy O.V., Goloshchapov-Aksenov R.S. Development and application experience of the clinical and organizational management algorithm for tuberculosis medical care at the regional level // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 3. С. 316—324. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-316-324
21. Герасимов К.Б. Методология управления операциями организации: подпроцессы, развитие // Вестник ЧелГУ. 2012. Т. 278. № 24. С. 96—101.
22. Kostin A.A., Samsonov Y.V. Management structure and organization of oncological care // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2024. Т. 28. № 2. С. 206—215. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-206-215
23. Цителадзе Д.Д. Алгоритмизация процессов управления проектом. Научные исследования и разработки // Российский журнал управления проектами. 2020. Т. 9. № 1. С. 12—21. doi: 10.12737/2587-6279-2020-12-21. EDN DYXAGG
24. Миронова Н.Н., Катасонов А.Н. Алгоритмизация проектного управления в отечественных коммерческих и государственных организациях // Вестник НИБ. 2019. № 37. С. 170—174.

25. Солохина Е.Ю., Титова Е.В. Алгоритм взаимодействия между процессами // *Эпоха науки*. 2017. № 10. С. 59—62. doi: 10.1555/2409-3203-2017-0-10-59-62.

26. Ахохова А.В., Тхабисимова И.К., Тхабисимова А.Б., Карданова Л.Д., Анаева Л.А., и др. Поиск оптимальной модели (прототипа), предназначенной для управления проектами в медицинских организациях региона // *Менеджер здравоохранения*. 2024. № 4. С. 23—39. doi: 10.21045/1811-0185-2024-4-23-39

27. Thomson J.J. On the Structure of the Atom: an Investigation of the Stability and Periods of Oscillation of a number of Corpuscles arranged at equal intervals around the Circumference of a Circle; with Application of the Results to the Theory of Atomic Structure // *Philosophical Magazine Series 6: journal*. 1904. V. 39. № 7. P. 237. doi:10.1080/14786440409463107

References

1. Mussomeli A, Meeker B, Shepley S, Shatsky D. Expecting Digital Twins. *Deloitte*, 2018. URL: https://www2.deloitte.com/content/dam/insights/us/articles/3773_Expecting-digital-twins/DI_Expecting-digital-twins.pdf. (Accessed 10.05.2024).

2. Petty K. Gartner Identifies Top 10 Strategic Technology Trends for 2018. URL: <https://www.gartner.com/en/newsroom/press-releases/2017-10-04-gartner-identifies-the-top-10-strategic-technology-trends-for-2018>. (Accessed 10.05.2024).

3. Baranova IV, Mayorov SV. Informatization of production activities as a tool for increasing the reliability of management decisions // *Issues of innovative economics*. 2018;8(1):15—24. doi: 10.18334/vinec.8.1.38909. (In Russian).

4. Wirth N. Algorithms and data structures. New version for Oberon + CD // Transl. from English Tkachev F.V. M.: DMK Press, 2010. 272 p.

5. Morozova IA, Glazova MV. Main types of management decisions and features of the process of their adoption // *International scientific research journal*. 2020;6(96):88—93. doi: 10.23670/IRJ.2020.96.6.129.6.

6. Vinogradov GP. Algorithms for controlling processes in responsive sensor networks for object protection tasks // *Software products and systems*. 2022;35(2): 229—239. doi: 10.15827/0236-235X.138.229-239.7.

7. Mintzberg G, Ahlstrand B, Lampel D. Schools of strategy. St. Petersburg: Peter. 2001; 253—280. (In Russian).

8. Mintzberg G. Structure in the fist. St. Petersburg: Peter. 2002;29—45. (In Russian).

9. Decree of the Government of the Russian Federation of December 26, 2017 N 1640 «On approval of the state program of the Russian Federation «Health Development». URL: <https://base.garant.ru/71848440/>. (In Russian).

10. Belyaeva MA. Modeling of systems: lecture notes: 2 hours; part 1; Moscow state University of Printing named after Ivan Fedorov.; Moscow State Unitary Enterprise named after Ivan Fedorov, 2012. 188 p. (In Russian).

11. Federal Law of November 21, 2011 N 323-FZ «On the fundamentals of protecting the health of citizens in the Russian Federation» URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyy-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>. (In Russian).

12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 10, 2017 N 203n «On approval of criteria for assessing the quality of medical care.» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71575880/> (In Russian).

13. Akhokhova AV, Thabisimova IK, Thabisimova AB, Orakova FK, Tlakadugova MK, Anaeva LA, Shomakhova AM, Aibazova IN, Gadzaeva AA, Nakhusheva ZKh. Planning an experiment on a model of a medical organization implementing the regional project «Fighting Cardiovascular Diseases» to find an element of the optimal prototype. *Healthcare manager*. 2024;5:15—27. doi: 10.21045/1811-0185-2024-5-15-27. (In Russian).

14. Passport of the national project «Healthcare» (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and National Projects, protocol dated December 24, 2018 No. 16). URL: <http://government.ru/info/35561/> (In Russian).

15. Kobalava ZhD, Tolkacheva VV, Vatsik-Gorodetskaya MV, Cabello-Montoya FE, Nazarov IS, Galochkin SA. Implementation of a «seamless» model of providing specialized medical care to patients with heart failure. *RUDN Journal of Medicine*. 2023;27(2):141—154. doi: 10.22363/2313-0245-2023-27-2-141-154

16. Agreement on the provision of subsidies from the federal budget to the republican budget of the Kabardino-Balkarian Republic dated December 22, 2019 N 056-09-2020-265 (as amended by additional agreements dated March 1, 2022 N 056-09-2020-265/3 and from December 27, 2022 N 056-09-2020-265/4). URL: https://minfin.gov.ru/common/upload/library/2021/01/main/soglashenie_092-03-2021-002_ot_30.12.2020.pdf.17.

17. Order of the Government of the Kabardino-Balkarian Republic dated May 24, 2024 N 297-rp On approval of changes to the regional program «Combating cardiovascular diseases in the Kabardino-Balkarian Republic», approved by order of the Government of the Kabardino-Balkarian Republic dated May 31, 2021 N 219-rp. URL: <https://base.garant.ru/407121204/>

18. Akhokhova AV, Thabisimova IK, Filipchenkov OV, Aptieva LR, Isaeva KA, Pshukov KR, Kesheva AK, Magomadova RB, Shiritova LA, Ozdamirova LR. Fundamental role of iterative processes in creating a working prototype in healthcare organizations implementing projects. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2024;(2):6168. (In Russian).

19. Akhokhova AV, Tkhabisimova IK, Tkhabisimova AB, Piakartova ZM. Functional modeling objects for creating a working project at the regional level // *Quality Management in Medicine*. 2024;(1):76—83. EDN NADTRO.

20. Kostin AA, Abramov AY, Tsvetkov AI, Kicha DI, Rukodaynyy OV, Goloshchapov-Aksenov RS. Development and application experience of the clinical and organizational management algorithm for tuberculosis medical care at the regional level. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(3):316—324. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-316-324

21. Gerasimov K.B. Methodology of managing the operations of an organization: subprocesses, development // *Bulletin of ChelSU*. 2012;24(278):96—101. (In Russian).

22. Kostin AA, Samsonov YV. Management structure and organization of oncological care. *RUDN Journal of Medicine*. 2024;28(2):206—215. doi: 10.22363/2313-0245-2024-28-2-206-215

23. Tsiteladze DD. Algorithmization of project management processes. Scientific research and development // *Russian Journal of Project Management*. 2020;9(1):12—21. doi: 10.12737/2587-6279-2020-12-21.EDN DYXAGG.

24. Mironova NN, Katasonov AN. Algorithmization of project management in domestic commercial and government organizations. *NIB Bulletin*. 2019;(37):170—174. (In Russian).

25. Solokhina EYu, Titova EV. Algorithm for interaction between processes. *Epoch of Science*. 2017;(10):59—62. doi:10.1555/2409-3203-2017-0-10-59-62

26. Akhokhova AV, Thabisimova IK, Thabisimova AB, Kardanova LD, Anaeva LA, Shomakhova AM, Shomakhova ZD,

Gadzaeva AA, Gyaurgieva MA. Search for an optimal model (prototype) intended for project management in medical organizations in the region. *Healthcare manager*. 2024;4:23—39. doi: 10.21045/1811-0185-2024-4-23-39 (In Russian).

27. Thomson JJ. On the Structure of the Atom: an Investigation of the Stability and Periods of Oscillation of a number of Corpuscles arranged at equal intervals around the Circumference of a Circle; with Application of the Results to the Theory of Atomic Structure. *Philosophical Magazine Series 6: journal*. 1904;7(39):237. doi:10.1080/14786440409463107

Ответственный за переписку: Ахохова Азис Владимировна — к.м.н., доцент кафедры Кабардино-Балкарского государственного университета имени Х.М. Бербекова Министерства образования и науки России, заместитель главного врача по медицинской и клинико-экспертной работе ООО Фирма «СЭМ», Российская Федерация, Кабардино-Балкарская Республика, 360004, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173, E-mail: Aza_stih@mail.ru

Ахохова А.В. SPIN 8076—6544, ORCID 0000-0003-2370-9701

Кардангушева А.М. ORCID 0000-0002-2960-7928

Тлакадугова М.Х. ORCID 0000-0003-1329-6085

Хоконова Л.Т. ORCID 0009-0007-9687-0914

Газаева А.М. ORCID 0009-0003-9211-8785

Карданов А.А. ORCID 0009-0007-6024-7258

Пшукова А.А. ORCID 0000-0002-0168-0429

Corresponding author: Akhokhova Azis Vladimirovna — PhD, MD, Associate Professor of the department of Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekova of the Ministry of Education and Science of Russia, Deputy Chief Physician for Medical and Clinical Expert Work of SEM Firm LLC, Nalchik, 360004, st. Chernyshevsky, 173, Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, Russian Federation, E-mail: Aza_stih@mail.ru

Akhokhova A.V. SPIN code: 8076-6544; ORCID 0000-0003-2370-9701

Kardangusheva A.M. ORCID 0000-0002-2960-7928

Tlakadugova M. Kh. ORCID 0000-0003-1329-6085

Khokonova L.T. ORCID 0009-0007-9687-0914

Gazaeva A.M. ORCID 0009-0003-9211-8785

Kardanov A.A. ORCID 0009-0007-6024-7258

Pshukova A.A. ORCID 0000-0002-0168-0429

БОЛЕЗНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ THERAPEUTIC DISEASES

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-2-265-274
EDN MRPDMW

ORIGINAL RESEARCH
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Hoficin and remaxol effects on metabolic intoxication and lipid peroxidation in patients with chronic non-calculous cholecystitis on the background of diffuse liver diseases

Julia N. Ryabenko¹ , Elina B. Ryabenko²  

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
 eryabenko@yandex.ru

Abstract. Relevance. The effect of the combined use of hoficin and remaxol on the indicators of metabolic intoxication and lipid peroxidation was studied in patients with chronic non-calculous cholecystitis on the background of diffuse liver diseases. **Materials and Methods.** The effect of the combined use of hoficin and remaxol was studied in 63 patients diagnosed with chronic non-calculous cholecystitis on the background of acute chronic diffuse liver disease (CDLD), aged 20 to 53 years. Patients, by random distribution by age, gender, and severity of the clinical course of chronic non-calculous cholecystitis against the background of chronic diffuse liver damage, were divided into two equivalent groups—the analyzed group, according to which the combined use of hoficin and remaxol and the control group using conventional treatment, after which the results were compared. In patients in the analyzed group, the level of middle molecules (MM) and the concentration of lipid peroxidation (POL) products, final malonic dialdehyde (MDA) and intermediate diene conjugates (DC) in the blood serum were studied. The screening method of V.V. Nikolaichyk was used in the modification of Gabrilovich. To study the level of medium molecules, blood serum was obtained by centrifugation at 4000g for 15 minutes. The method is based on plasma purification from high-molecular peptides and proteins using trichloroacetic acid, a 10% solution, and then the level of medium-molecular peptides in terms of absorption in a monochromatic light stream was determined using direct spectrophotometry (at a wavelength of 254 nm) of the liquid. **Results and Discussion.** The content of MDA in blood plasma was estimated by M. Ushima et al. in reaction with thiobarbituric acid. The studies were carried out in dynamics—before and after treatment. In patients with chronic non-calculous cholecystitis, an increase in serum MM levels and an increase in the concentration of POL products is observed.

© Ryabenko J.N., Ryabenko E.B., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

The use of the herbal preparation hoficin in combination with remaxol contributes to the normalization of clinical and laboratory signs of the disease, normalization of POL products. Under the influence of hoficin in combination with remaxol, the metabolic intoxication syndrome is eliminated, which is manifested by a significant decrease in the level of medium-weight molecules to the upper limit of the norm, that is, this indicator is completely normalized, and the positive effect of treatment is observed in the first group of patients, unlike patients of the second group, in addition, the relative metabolic constancy of the internal environment of the body is restored. **Conclusion.** Patients with chronic non-calculous cholecystitis against the background of diffuse liver diseases exhibit endogenous metabolic intoxication syndrome. Increased concentration of LPO products-MDA and DC indicates activation of biomembrane lipid peroxidation. Including the herbal preparation Hoffitsin in combination with Remaxol in the general treatment course of these patients contributes to normalization of clinical and laboratory disease indicators, medium molecule levels decrease to normal, and LPO products-MDA and DC normalize. Under the influence of Hoffitsin in combination with Remaxol, metabolic intoxication syndrome is eliminated and relative metabolic constancy of the body's internal environment is restored.

Keywords: Chronic non-calculous cholecystitis, chronic diffuse liver diseases, medium molecules, lipid peroxidation, hoficin, remaxol

Funding. The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

Author contributions. Ryabenko Julia — collection of material, processing of the material, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript; Ryabenko Elina — concept and design of the study, processing of material. All authors have made significant contributions to the development concepts, research and manuscript preparation, read and approved final version before publication.

Conflicts of interest statement. Authors declare no conflict of interest.

Ethics approval. The study was approved by the RUDN University Ethics Commission (Protocol No. 2, dated 05.11.2020).

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication. All patients provided voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

Received 19.06.2024. Accepted 17.07.2024

For citation: Ryabenko JN, Ryabenko EB. Hoficin and remaxol effects on metabolic intoxication and lipid peroxidation in patients with chronic non-calculous cholecystitis on the background of diffuse liver diseases. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(2): 265—274. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-2-265-274 EDN MRPDMW

Introduction

It has been demonstrated that combined pathology of the hepatobiliary system occur quite frequently and are accompanied by serious metabolic disorders of varying severity [1, 2]. These manifest through the accumulation of intermediate and final metabolic products in biological fluids [3–5].

Medium-mass molecules are among the metabolites with toxic effects, causing various pathological changes [6, 7]. Medium-molecular peptides negatively

affect all systems and organs, adversely impacting their functions and metabolism [8].

Furthermore, in chronic non-calculous cholecystitis (CNC) against the background of chronic diffuse liver diseases (CDLD), lipid peroxidation (LPO) activation processes occur, indicating metabolic homeostasis disruption [9–12].

Among medications used for various liver pathologies, those with hepatotropic effects can be distinguished, where this action is primary [13, 14].

These drugs increase resistance and immunity of hepatocytes to damaging effects of various agents, restore liver cell functions, and regulate their regeneration [15–17]. The main pathogenetic link in various liver injuries is the development of hypoxia, which occurs due to oxidative phosphorylation disruption and adenosine triphosphate deficiency, leading to the formation of large quantities of free radicals. Both tissue and circulatory hypoxia occur in liver injuries [18–21].

Remaxola drug combining properties of a balanced polyionic solution containing succinic acid, methionine, inosine, and nicotinamide, acting as both an antihypoxant and hepatotropic agent [22–24]. This drug improves hepatocyte mitochondrial function through succinic acid, which provides antihypoxic effects [25–27].

Nicotinamide activates NAD-dependent enzyme systems. This leads to both activation of synthetic processes in hepatocytes and maintenance of their energy supply [28–30].

Methionine is converted to S-adenosylmethionine under the influence of methionine adenosyltransferase, subsequently actively participating in the synthesis of choline, lecithin, and other phospholipids [31–34].

Inosine achieves increased purine nucleotide content, necessary not only for adenosine triphosphate (ATP) and guanosine triphosphate (GTP) resynthesis but also for cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP), as well as nucleic acids. The infusion solution provides detoxifying effects, important in various liver pathologies accompanied by endotoxemia development. Due to its impact on key pathogenic mechanisms of liver damage, Remaxol can be considered a drug with universal hepatotropic action for treating various liver diseases. The tolerability, clinical efficacy, and safety of this drug have been evaluated in numerous experimental and clinical studies [35–37].

The use of Remaxol, possessing hepatoprotective, antihypoxic, and indirect antioxidant effects, significantly reduces clinical manifestations and severity of cytolytic and cholestatic syndromes in patients with

liver pathology, metabolic disorders, and drug-induced hepatotoxicity [38–41].

In our comprehensive treatment of patients with CNC against CDLD background, we used the herbal preparation Hoffitsin® Evalar in combination with Remaxol. The use of herbal preparations has significant advantages over synthetic medications. These include high efficiency, low toxicity, gentle action, and accessibility to a wide population [42–44].

Hoffitsin® Evalar (Hofficin Evalar) is an artichoke leaf extract preparation manufactured by EVALAR, JSC, Russia. It is a phytopreparation with choleretic, hepatoprotective, and diuretic effects.

Artichoke leaf dry extract is obtained from fresh artichoke leaves-Cynara scolymus L., Asteraceae family; the ratio of used raw material to obtained extract is 15–35:1, with purified water as the extractant.

Pharmacological action-herbal remedy, provides choleretic and hepatoprotective effects. It increases the excretion of urea, toxins and heavy metal salts. It helps reduce blood cholesterol levels. Normalization of metabolic processes.

Hoffitsin® Evalar-used as an adjunctive treatment for cholecystitis, chronic hepatitis.

Remaxol is a metabolic drug with hepatoprotective action. POLYSAN NTFF (Russia).

A medication for treating liver and biliary tract diseases, lipotropic agent.

By pharmacological action, it is a balanced infusion solution with hepatoprotective effects.

Remaxol reduces cytolysis, manifesting in decreased levels of indicator enzymes ALT and AST.

Remaxol helps reduce bilirubin content and its fractions. It reduces activity Alkaline phosphatase (ALP) and Gamma-glutamyltransferase (GGT).

Based on preclinical safety data, Remaxol infusion solution is a practically non-toxic drug, belonging to class 5 of practically non-toxic medicinal substances.

Pharmacokinetics-with intravenous drip administration, the natural components are quickly distributed in body tissues, being utilized almost instantly.

Metabolic products are excreted in urine and do not accumulate in the body.

Study objective: to investigate the effects of Hoffitsin in combination with Remaxol on metabolic intoxication indicators and LPO in patients with CNC combined with CDLD.

Materials and methods

The combined effect of Hoffitsin and Remaxol was studied in 63 patients diagnosed with CNC against CDLD background, in the acute phase, aged 20 to 53 years. All patients provided voluntary informed consent to participate in the study in accordance with the Helsinki Declaration of the World Medical Association (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) and the processing of personal data.

Patients were randomly distributed by age, gender, and clinical severity into two groups—the main group, which evaluated the comprehensive use of Hoffitsin and Remaxol on metabolic intoxication indicators and LPO, and a control group receiving conventional treatment.

The main group received conventional treatment—Diet therapy, M-anticholinergics for pain relief: Platyphylline hydrotartrate — 1 ml — 0.1% solution, myotropic antispasmodics for moderate pain intensity, probiotics, enzymes.

Additionally—Hoffitsin 200 mg, 2 tablets 3 times daily before meals for 2 weeks, Remaxol-400 ml intravenously by drip, once daily for 10 days.

MM levels, LPO products, MDA and DC in blood serum were measured using V.V. Nikolaychik's method modified by Gabrilovich. Blood plasma MDA content was determined according to M. Ushiyama et al. (1978) in reaction with thiobarbituric acid, studied before and after treatment [45].

Statistical data processing was performed using Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. Continuous variables were presented using mean, and interquartile range values. All analyses with P values < 0.05 were considered statistically significant.

Results and discussion

Serum MM concentration before treatment, was elevated 6.2-fold — 3.22 ± 0.12 g/l in the main group and 3.19 ± 0.12 g/l in the control group, with normal being 0.52 ± 0.03 g/l, ($P < 0.05$), indicating the presence of metabolic intoxication syndrome in patients with CNC against CDLD background. Also, in both groups of examined patients before treatment characterized by increased blood LPO products—MDA and DC. Thus, these biochemical parameter changes indicate metabolic disorders (Table 1).

Level middle molecules and acidification lipid in the blood of patients before the start of treatment

Table 1

Biochemical indicator	Standard	Patient examination groups		P
		Basicn=32	Comparisons n=31	
Middle molecules, g/l	0.52 ± 0.03	$3.22 \pm 0.12^*$	$3.19 \pm 0.12^*$	<0,05
Malondialdehyde, mmol/l	3.2 ± 0.2	8.9 ± 0.3	$8.6 \pm 0.25^*$	<0,05
Diene Conjugates, mmol/l	6.2 ± 0.15	18.4 ± 0.3	$17.9 \pm 0.25^*$	<0,05

Note: statistically significant differences relative to the norm p^* -at $p < 0.05$. In a separate column, the p value is the difference between the indicators of the main group and the control group.

Upon repeated examination of biochemical parameters after treatment completion, it was established that MM levels and LPO indicators-MDA and DC in the main group receiving the herbal

preparation Hoffitsin showed reduction to the upper normal limit-MM level decreased to $0.54 \pm 0.03 \text{g/l}$ ($p < 0.05$), MDA- $3.5 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$, DC- $6.4 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$ (Fig. 1, 2).

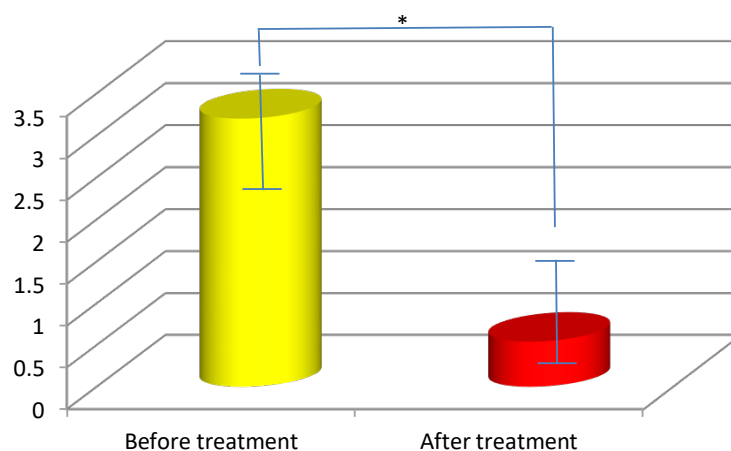


Fig. 1. Levels of medium molecules in patient blood serum;

* – $p < 0.05$

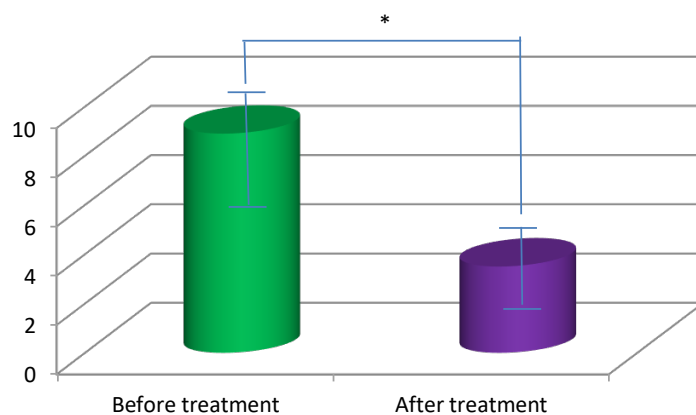


Fig. 2. Levels of terminal malondialdehyde in patient blood serum;

* – $p < 0.05$

In the comparison group receiving only conventional treatment, parameter reduction also occurred but less pronounced than in the main group patients and did not reach the upper normal limit-MM

level decreased to $1.06 \pm 0.06 \text{g/l}$ ($p < 0.05$), which is 2.0 times above normal, MDA- $5.1 \pm 0.2 \mu\text{mol/l}$, which is 1.59 times above normal. DC- $10.1 \pm 0.4 \mu\text{mol/l}$ which is 1.62 times above normal. (Tabl. 2, Fig. 3).

Table 2

Level Middle molecules and acidification lipid in the blood of patients after treatment

Biochemical indicator	Standard	Patient examination groups		P
		Basic n=32	Comparisons n=31	
Middle molecules, g/l	0,52 ± 0,03	0,54 ± 0,03*	1,06 ± 0,06*	< 0,05
Malondialdehyde, mmol/l	3,2 ± 0,2	3,5 ± 0,2	5,1 ± 0,2*	< 0,05
Diene Conjugates, mmol/l	6,2 ± 0,15	6,4 ± 0,2	10,1 ± 0,4	< 0,05

Note: statistically significant differences relative to the norm p* — at p < 0.05. In a separate column, the p value is the difference between the indicators of the main group and the control group.

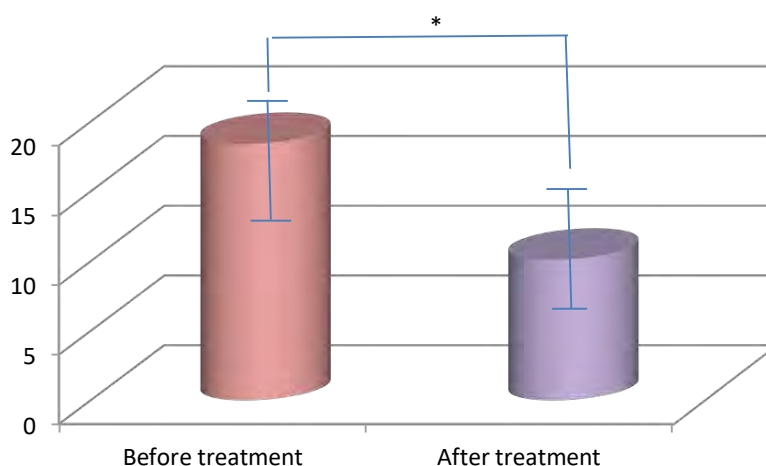


Fig. 3. Levels of diene conjugates in patient blood serum;

* — p < 0.05

Thus, the obtained data demonstrate the effectiveness of the herbal preparation Hoffitsin in combination with Remaxol in the complex treatment of CDLD patients with CNC, as these drugs help reduce MM levels, LPO indicators-MDA and DC, indicating elimination of metabolic intoxication syndrome and restoration of metabolic homeostasis.

Conclusion

1. Patients with chronic non-calculous cholecystitis against the background of diffuse liver diseases exhibit endogenous metabolic intoxication syndrome. Increased concentration of LPO products-MDA and DC indicates activation of biomembrane lipid peroxidation.

2. Including the herbal preparation Hoffitsin in combination with Remaxol in the general treatment course of these patients contributes to normalization of clinical and laboratory disease indicators, medium molecule levels decrease to normal, and LPO products-MDA and DC normalize.

3. Under the influence of Hoffitsin in combination with Remaxol, metabolic intoxication syndrome is eliminated and relative metabolic constancy of the body's internal environment is restored.

References / Список литературы

1. Tikhonov SV, Dekkanova VD, Vinnichuk SA, Fila TS, Bakulina NV. Obesity, non-alcoholic fatty liver disease, Covid-19. *Medical Council*. 2021;5:76—83. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-76-83

2. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM, Maev IV, Martynov AI, Roitberg GE, Khlynova OV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Ardatskaya MD, Bakulin IG, Bakulina NV, Bueverov AO, Vinitskaya EV, Volynets GV, Eremina EYu, Grinevich VB, Dolgushina AI, Kazyulin AN, Kashkina EI, Kozlova IV, Konev YuV, Korochanskaya NV, Kravchuk YuA, Li E.D, Loranskaya ID, Makhov VM, Mekhtiev SN, Novikova VP, Ostroumova OD, Pavlov ChS, Radchenko VG, Samsonov AA, Sarsenbaeva AS, Sayfutdinov RG, Seliverstov PV, Sitkin SI, Stefanyuk OV, Tarasova LV, Tkachenko EI, Uspensky YuP, Fominykh YuA, Khavkin AI, Tsyganova YuV, Sharhun OO. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4—52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (In Russian) [Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Маев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдулганиева Д.И., Алексеев С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Виницкая Е.В., Волынец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневиц В.Б., Долгушина А.И., Казюлин А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конеv Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтiev С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфутдинов Р.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 1. № 1. С. 4—52. doi:10.31146/1682—8658-ecg-185-1-4-52].
3. Safarova HI. Diffuse liver lesions. *The Eurasian Union of Scientists*. 2019;12(2):13—20. doi: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.2.69.486
4. Carr RM, Oranu A, Khungar V. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(4): 639—52. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
5. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol*. 2016;64(6):1388—402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
6. Kapil S, Duseja A, Sharma BK, Singla, B, Chakraborti, A, Das A, Chawla Y. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):213—21. doi: 10.1111/jgh.13058
7. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(4):1018—22. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x
8. Cerovic I, Mladenovic D, Jesic R, Naumović T, Branković M, Vučević D, Radosavljević T. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(8):899—904. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835f0786
9. Mirzakarimova DB, Abdulkodirov ST. Biochemical and morphological manifestations of liver damage in the treatment of toxic hepatitis. *Economics and Society*. 2022;3:363—366. doi: 10.46566/2225-1545_2022_1_94_363
10. Stelmakh VV, Kovalenko AL, Popova VB, Uspensky YuP, Morozov VG, Belikova TN, Rafalsky VV, Antonova EA. The results of a multicenter open-label comparative randomized phase III trial in patients with intrahepatic cholestasis syndrome in chronic diffuse liver diseases. *Therapeutic archive*. 2021;93(12):1470—1476. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201266 (In Russian) [Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., Рафальский В.В., Антонова Е.А. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM—Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени // Терапевтический архив. 2021. Т. 93. № 12. С. 1470—1476. doi: 10.26442/00403660.2021.12.201266].
11. Pecherskikh MV, Efremova LI. The possibilities of preventing structural changes in the liver in patients with chronic non-calculous cholecystitis. *Medical alphabet*. 2021;20:21—24. doi: 10.33667/2078-5631-2021-20-21-24 (In Russian) [Печерских М.В., Ефремова Л.И. Возможности профилактики структурных изменений печени у больных хроническим некалькулезным холециститом. Медицинский алфавит. 2021. № 20. С. 21—24. doi:10.33667/2078-5631-2021-20-21-24].
12. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA-R, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol*. 2010;51(6):1972—78. doi: 10.1002/hep.23527
13. Barsukova MA, Dmitriev LS, Yakubenko ED, Khomutov EV. Optimization of the protein precipitation regime in the determination of medium-weight molecules as a marker of endogenous intoxication. *University Clinic*. 2021;1(38):46—53. doi: 10.26435/UC.V0I1(38).656
14. David SA, Sil D. Development of Small-Molecule Endotoxin Sequestering Agents. *Sub-cellularbiochemistry*. 2010;53:255—283. doi: 10.1007/978-90-481-9078-2_12
15. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, Sarin ShK, Targher G, Romero-Gomez M, Zelber-Sagi Sh, Wai-Sun Wong V, Dufour J-F, Schattenberg Jörn M, Kawaguchi T, Arrese M, Valenti L, Shih G, Tiribelli C, Yki-Järvinen H, Fan J-G, Grønbaek H, Yilmaz Y, Cortez-Pinto H, Oliveira CP, Bedossa P, Adams LA. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Hepatol*. 2020;73(1):202—09. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
16. Maev IV, Samsonov AA, Lazebnik LB, Golovanova EV, Pavlov CS, Vovk EI, Ratzu V, Starostin KM. A new, non-invasive scale for steatosis developed using real-world data from Russian outpatients to aid in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Adv Ther*. 2020;37(11):4627—40. doi: 10.1007/s12325-020-01493-w
17. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361—73. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
18. Ivashkin VT, Maev IV, Shulpekova YuO, Baranskaya YeK, Okhlobystin AV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Sheptulin AA. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of biliary dyskinesia. *Russian Journal of*

Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology. 2018;3:63—80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

19. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836—46. doi: 10.1002/hep.24001

20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038—48. doi: 10.1016/j.metabol.2015.12.012

21. Nier A, Engstler AJ, Maier IB, Berghem I. Markers of intestinal permeability are already altered in early stages of non-alcoholic fatty liver disease: Studies in children. *PLoS One*. 2017;12(9):101—371. doi: 10.1371/journal.pone.0183282

22. Gridchik IE, Kurdyakov AV, Matveev AI. Experience of using the hepatoprotector remaxol in the treatment of liver cirrhosis. *Experimental and clinical pharmacology*. 2015;78(12):11—14. doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-12-11-14

23. Sas EI, Grinevich VB. Multicomponent infusion hepatoprotectors for drug-induced liver damage. *Medical Council*. 2019;3:84—88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88

24. Stelmakh VV, Nekrasova AS, Kozlov VK, Kotiv MYa, Karpenko MN. The effectiveness of combination therapy with succinate-containing drugs for non-alcoholic fatty liver disease. *Clinical medicine*. 2016;94(11):836—842. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-11-836-842

25. Sviridov SV, Butrov AV, Afanasyev VV, Orlov YuP, Petrov AYU. The success of succinates and the prospects for use in critical conditions. *Antibiotics and chemotherapy*. 2024;69(7—8):80—91. doi: 10.37489/0235-2990-2024-69-7-8-80-91

26. Pang J, Xu W, Zhang XG, Wong L-H, Chan AW-H, Chan H-Y, Tse C-H, Shu SS-T, Choi PC—LH, Chan L-Y, Yu J, Wong VW-S. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):175—82. doi: 10.1111/apt.14119

27. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, Hernaez R, Kim LJ, Palmer CD, Gudnason V, Eiriksdottir G, Garcia ME, Nalls MA, Clark JM, Shuldiner AR, Butler JL, Tomas M, Hoffmann U. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet*. 2011;7(3):1001—324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324

28. Anstee QM, Darlay R, Cockell S, Meroni M, Govaere O, Tiniakos D, Burt AD, Bedossa P, Palmer J, Liu Y-L, Aithal GP, Allison M, Vacca M, Invernizzi P, Ekstedt M, Valenti L, Day CP. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Hepatology*. 2020;73(3):505—515. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.003

29. Vasilyuk VB, Verved AB, Kovalenko AL, Faraponova MV, Syraeva GI. Assessment of the effect of individual characteristics of volunteers and regimens of administration on the pharmacokinetics of succinic acid in the composition of various drugs. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(7):23—31. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-7-23-31

30. Semiserin VA, Karakozov AG, Malkuta MA, Zolotareva LA, Levchenko OB, Kalyagin IE, Eremin MN. Evaluation of the effectiveness of hepatoprotective monotherapy of non-alcoholic fatty liver disease in the stage of steatohepatitis with a drug based on succinic acid and methionine. *Therapeutic Archive*. 2016;2:58—63. doi: 10.17116/terarkh201688258-63

31. Okovity SV. Combined use of hepatoprotectors. *The attending physician*. 2020;8:38—42. doi: 10.26295/OS.2020.65.19.005

32. Mayev IV, Bordin DS, Ilchishina TA, Kucheryavy Yu A. The biliary continuum: an up-to-date view on diseases of the biliary tract. *Medical advice*. 2021;15:122—134. doi: 10.21518/2079-701X-2021-15-122-134

33. Mikhaylenko KA, Ulitina NN, Fedicheva NA. Peculiarities of changes in biochemical parameters of patients with chronic cholecystitis. *Trends in the development of science and education*. 2018;37(5):35—38. doi: 10.18411/lj-04-2018-118. (In Russian). [Михайленко К.А., Улитина Н.Н., Федичева Н.А. Особенности изменений биохимических показателей больных хроническим холециститом. Тенденции развития науки и образования. 2018. Т. 37. № 5. С. 35—38. doi: 10.18411/lj-04-2018-118].

34. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan J-G, Mi Y-Q, Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han K-H, Cardoso AC, Ferraioli G, Myers RP, Beaugrand M, Shen F, Badea R, Keim V. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (cap) technology for assessing steatosis. *Hepatology*. 2017;66(5):1022—30. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022

35. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, Rinella ME, Bugianesi E, Marchesini G, Neuschwander-Tetri BA, Serfaty L, Negro F, Caldwell SH, Ratziu V, Corey KE, Friedman SL, Abdelmalek MF, Harrison SA, Chalasani NP, George J. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349—60. doi: 10.1002/hep.29721

36. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterol*. 2009;44(19):89—95. doi: 10.1007/s00535-008-2262-x

37. Alekseenko SA, Koltunov AS, Ageeva EA, Sergeeva AY. Comprehensive assessment of the effectiveness of remaxol in patients with steatohepatitis with hyperammonemia. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(5):24—28. doi: 10.30906/0869-2092-2020-83-5-24-28

38. Stelmakh VV, Bakulin IG, Kovalenko AL, Kozlov VK. The effectiveness of remaxol in patients with alcoholic liver disease. *Russian journal of experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(6):25—31. doi: 10.30906/0869-2092-2022-85-6-25-31

39. Tarasova LV, Tsyganova YuV, Sidiyakina ES. The focus is on infusion therapy with polyionic succinate-methionine complex in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Pharmaceutical Library*. 2021;28(2):105—109. doi:10.18565/pharmateca.2021.2.105-109.

40. Tarasova LV, Tsyganova Yu V. Therapy of non-alcoholic liver steatosis as an important factor in preventing complications of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapy*. 2023;9(7):202—207. doi: 10.18565/therapy. 2023.7.202-206

41. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999—2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312

42. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *Hepatology*. 2015;62(1): 47—64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012

43. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, Mukherjee R, Reddyk DN, Rao PN. The riddle of nonalcoholic fatty liver disease: Progression

from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Exp Hepatol*. 2015;5(2):147—58. doi: 10.1016/j.jceh.2015.02.002

44. Wider B, Pittler MH, Thompson-Coon J, Ernst E Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:12—26. doi: 10.1002/14651858.CD003335.pub2

45. Nikolaychik VV, Moin VM, Kirkovskiy VV, Mazur LI, Lobacheva GA. Way of definition of «average molecules». *Lab Delo*. 1989;(8):31—3. (In Russian) [Николайчик В.В., Моин В.М., Кирковский В.В., Мазур Л.И., Лобачева Г.А. Способ определения «средних молекул» // Лабораторное дело. 1991. № 10. С. 13—18.]

Влияние хофицина и ремаксоло на показатели метаболической интоксикации и перекисного окисления липидов у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом на фоне диффузных заболеваний печени

Ю.Н. Рябенко¹ , Э.Б. Рябенко²  

¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва, Российская Федерация

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация
✉ eryabenko@yandex.ru

Аннотация. *Актуальность.* Исследовалось влияние комплексного применения хофицина и ремаксоло на показатели метаболической интоксикации и перекисного окисления липидов у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) на фоне диффузных заболеваний печени (ХДЗП). *Материалы и методы.* Влияние совместного применения хофицина и ремаксоло изучалось у 63 пациентов, с диагнозом ХНХ на фоне ХДЗП в стадии обострения, в возрасте от 20 до 53 лет. Пациенты, путем случайного распределения по возрасту, полу, тяжести клинического течения ХНХ на фоне ХДЗП, были поделены на две равнозначные группы — анализируемую, по которой оценивалось комплексное применение хофицина и ремаксоло на показатели метаболической интоксикации и ПОЛ, и контрольную группу с применением общепринятого лечения, после чего проводилось сравнение полученных результатов. У больных, находившихся в анализируемой группе, изучали уровень средних молекул (СМ) и концентрацию продуктов ПОЛ, конечного малонового диальдегида (МДА) и промежуточных-диеновых конъюгат (ДК) в сыворотке крови, использовался скрининговый метод В.В. Николайчика в модификации Габриловича. Для исследования уровня средних молекул сыворотку крови получали центрифугированием при 4000g в течение 15 мин. Метод основан на освобождении плазмы от высокомолекулярных пептидов и белков с использованием трихлоруксусной кислоты — 10% раствора, затем определялся при помощи прямой спектрофотометрии (при длине волны 254 нм) жидкости уровень среднемолекулярных пептидов по поглощению в монохроматическом световом потоке. *Результаты и обсуждение.* Содержание МДА в плазме крови оценивали по М. Ushima и соавт. в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Исследования проводили в динамике — перед началом лечения и после его окончания. У пациентов с хроническим некалькулезным холециститом наблюдается повышение уровня СМ в сыворотке крови и повышение концентрации продуктов ПОЛ. Применение препарата растительного происхождения хофицин в сочетании с ремаксолом способствует нормализации клинко-лабораторных признаков заболевания, нормализации продуктов ПОЛ. Под влиянием хофицина в комплексе с ремаксолом ликвидируется синдром метаболической интоксикации, что проявляется значительным снижением уровня молекул средней массы до верхней границы нормы, то есть данный показатель полностью нормализуется, и положительный эффект лечения наблюдается именно в первой группе больных, в отличие от пациентов второй группы, кроме того, восстанавливается относительное метаболическое постоянство внутренней среды организма. *Выводы.* У пациентов с хроническим некалькулезным холециститом на фоне диффузных заболеваний печени наблюдается повышение уровня средних молекул в сыворотке крови, что свидетельствует о наличии синдрома эндогенной метаболической интоксикации. Повышение концентрации продуктов ПОЛ — МДА и ДК свидетельствуют об активации перекисидации липидов биомембран. Включение препарата

растительного происхождения хофицин в сочетании с ремаксолом в комплексе лечебных мероприятий способствует нормализации клинико-лабораторных признаков заболевания, уровень средних молекул снижается до нормы и нормализации продуктов ПОЛ — МДА и ДК. Под влиянием хофицина в комплексе с ремаксолом ликвидируется синдром метаболической интоксикации и сохраняется метаболический гомеостаз.

Ключевые слова: Хронический некалькулезный холецистит, хронические диффузные заболевания печени, средние молекулы, перекисное окисление липидов, хофицин, ремаксол

Информация о финансировании. Авторы не получали финансовую поддержку для исследования, написания и публикации данной статьи.

Вклад авторов: Рябенко Ю.Н. — сбор материала, обработка материала, анализ полученных данных, написания текста рукописи; Рябенко Э.Б. — концепция и дизайн исследования, обработка материала. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов — Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — Исследование одобрено комиссией по этике РУДН (Протокол № 2, от 05.11.2020).

Благодарности — неприменимо

Информационное согласие на публикацию — у всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

Поступила 19.06.2024. Принята 17.07.2024.

Для цитирования: Ryabenko J.N., Ryabenko E.B. Hoficin and remaxol effects on metabolic intoxication and lipid peroxidation in patients with chronic non-calculous cholecystitis on the background of diffuse liver diseases // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. № 2 С. 265—274. 10.22363/2313-0245-2025-29-2-265-274 EDN MRPDW

Corresponding authors: Ryabenko Elina Borisovna, MD, PhD — Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Pirogov Russian National Research Medical University; 117513, Ostrovityanova str., 1, Moscow, Russian Federation. E-mail:eryabenko@yandex.ru

Ryabenko Yu.N. ORCID 0009-0000-0308-4471

Ryabenko E.B. ORCID 0009-0005-0160-8813

Ответственный за переписку: Рябенко Элина Борисовна — к.м.н., доцент кафедры анатомии человека, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1. E-mail:eryabenko@yandex.ru

Рябенко Ю.Н. SPIN 3666-4156, ORCID 0009-0000-0308-4471

Рябенко Э.Б. SPIN 1724-0698, ORCID 0009-0005-0160-8813