

3. Chow D. C. et al. Modeling pO<sub>2</sub> Distributions in the Bone Marrow Hematopoietic Compartment. I. Krogh's Mode. Biophysical Journal. – 2001. – Vol. – 81. – P. 675-684.

4. Spencer J. A. et al. Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals. Nature. – 2014. – Vol. 508. – P. 269-273.

УДК 616.12 – 008.313 – 06 – 074

*Т.И. Балабанович, В.И. Шишко<sup>2</sup>*

**РОЛЬ ГИПОКСИЕЙ ИНДУЦИРУЕМОГО ФАКТОРА-1 $\alpha$   
В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ  
ПРЕДСЕРДИЙ**

**Аннотация.** Изучен диагностический потенциал HIF-1 $\alpha$  как прогностического биомаркера рецидива фибрилляции предсердий в однолетний период наблюдения после успешно выполненной электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии, ассоциированной с синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, гипоксия, HIF-1 $\alpha$ , кардиоверсия.

*T. I. Balabanovich, V. I. Shishko*

**THE ROLE OF HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR -1 $\alpha$  IN PREDICTION OF ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE**

**Abstract.** In this article has been studied the prediction role of HIF-1 $\alpha$  in the development of atrial fibrillation (AF) recurrence after successful electrical cardioversion in one-year follow-up period in persistent AF patients with ischemic heart disease and/or arterial hypertension, suffering from obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.

**Key words:** atrial fibrillation, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , cardioversion.

### **Введение**

Отмечено, что гипоксия служит патогенетической основой разнообразных патологических процессов при различных заболеваниях, и в том числе при фибрилляции предсердий (ФП) и синдроме обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) [1]. Ключевую роль в системном ответе на гипоксию играет комплекс индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1) (от англ. HIF-1 – hypoxia inducible factor-1), который состоит из двух субъединиц – HIF-1 $\alpha$  и HIF-1 $\beta$  [2]. Комплекс HIF-1 в условиях недостатка кислорода оказывает влияние на процессы ангиогенеза, эритропоэза, воспаления, вазомоторного контроля, энергетического метаболизма и апоптоза. Следует, однако, отметить, что активность и экспрессия HIF-1 $\alpha$  может определяться активными формами кислорода, цитокинами и другими сигнальными молекулами [1].

В ряде научных исследований описана ассоциация HIF-1 $\alpha$  с ФП [3]. В экспериментальной работе V.L. Thijssen и соавторов был установлен важный факт, согласно которому на фоне ФП в кардиомиоците животного обнаруживается высокая экспрессия HIF-1 $\alpha$  [4]. Это наблюдение дополняет исследование Н. Ogi и соавторов, согласно которому у пациентов с ФП были выявлены более высокие концентрации HIF-1 $\alpha$ , эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) в сравнении с пациентами без ФП. При этом авторы допускают, что фиброз миокарда при ФП опосредуется через гипоксию [5]. В работе Y. Xu и соавторов установлено, что пациенты с персистирующей/постоянной формой ФП имеют более выраженную экспрессию HIF-1 $\alpha$  в сравнении с пациентами с пароксизмальной формой ФП и пациентами с синусовым ритмом, что дало основание предполагать о возможной роли HIF-1 $\alpha$  в развитии структурного ремоделирования сердца, которое способствует как инициации, так и поддержанию ФП [6].

Особый интерес с клинической и патофизиологической точек зрения представляет собой сочетание ФП и СОАГС, которое встречается в диапазоне от 21% до 74%, и зачастую обуславливает более негативный прогноз для пациента с ФП [7]. Важным па-

тогенетическим фактором СОАГС является хроническая интермиттирующая гипоксия, на фоне которой происходит стабилизация HIF-1 $\alpha$  и усиление его активности. В условиях СОАГС дезадаптивный эффект увеличенных концентраций HIF-1 $\alpha$  может сопровождаться усугублением оксидативного стресса, воспаления и апоптоза. По мнению E. Belaidi и соавторов в формировании предсердного фиброза, ассоциированного с СОАГС, одну из возможных ролей играет сигнальный путь «активные формы кислорода – гипоксией индуцируемый фактор-1 $\alpha$  – эндотелин-1» [8].

Рассмотрение патогенеза ФП и СОАГС в их тесной взаимосвязи на основе анализа изменений HIF-1 $\alpha$  в сопоставлении с особенностями течения ФП является актуальным, так как позволит внести уточнения в представления о ведении пациентов с ФП и СОАГС.

#### **Методика**

Исследуемую выборку составили 46 пациентов с персистирующей формой ФП, страдающих ИБС и/или АГ. Средний возраст всех обследованных составил  $57,2 \pm 6,4$  лет. Среди них было 35 (76,1%) мужчин и 11 (23,9%) женщин. Всем пациентам проводилось 24-х часовое полифункциональное кардиореспираторное мониторирование с использованием программно-аппаратного комплекса «Кардиотехника-04-ЗР» (ИНКАРТ, Россия). Диагноз СОАГС ставился на основе показателя индекса апноэ/гипопноэ сна (ИАГ): при регистрации 5 и более эпизодов обструктивных респираторных событий за час исследования. С учетом наличия СОАГС были сформированы две клинические группы: I группа – пациенты без СОАГС; II группа – пациенты с СОАГС. Всем пациентам была выполнена эффективная электрическая кардиоверсия в условиях стационара. Период наблюдения за пациентами составил 1 год, по истечении которого оценивалась конечная точка в виде наличия рецидива ФП. Под рецидивом ФП принимался эпизод пароксизма ФП продолжительностью более 30 секунд верифицированный врачом по ЭКГ или в ходе холтеровского мониторирования ЭКГ. В зависимости от наличия рецидива ФП за период наблюдения были сформированы две клинические группы: группа R<sub>0</sub> – пациенты без рецидива ФП и группа R<sub>1</sub> – пациенты с рецидивом ФП.

Уровень HIF-1 $\alpha$  был определен в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора

Human HIF-1 $\alpha$  (ELISA Kit Cat. № EH0551) до кардиоверсии. Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем (Wuhan Fine Biotech Corporation, Китай). Статистический анализ данных выполнялся с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США)

### Результаты и их обсуждение

Среди обследованных пациентов у 76,1% был диагностирован СОАГС. Группа I (11 пациентов) и группа II (35 пациентов) были сопоставимы по возрасту ( $58,2 \pm 7,3$  и  $56,9 \pm 6,2$  соответственно;  $p=0,43$ ), частоте сахарного диабета, АГ, ИБС, инсульта и хронической сердечной недостаточности. Пациенты группы II имели более высокие показатели индекса массы тела по сравнению с группой I ( $33,6$  ( $29,7$ ;  $36,4$ ) и  $28,7$  ( $25,2$ ;  $32,8$ ) соответственно;  $p=0,019$ ). Давность существования ФП в группе I – на протяжении 4 месяцев (2; 5), в группе II – на протяжении 4 месяцев (3; 5) ( $p=0,41$ ). Медиана показателя ИАГ в группе II была 30 (14; 43) эпизодов/ч, в группе I – 4 (4; 4) эпизодов/ч соответственно ( $p=0,0001$ ). При определении в сыворотке уровня HIF-1 $\alpha$  пациенты группы II характеризовались достоверно более высокими значениями по сравнению с пациентами группы I ( $8,74$  (4,11; 15,84) нг/мл и  $1,52$  (0,96; 3,71) нг/мл соответственно;  $p=0,002$ ). Установлена достоверная корреляционная положительная связь между уровнем HIF-1 $\alpha$  и величиной показателя ИАГ ( $R=0,647$ ;  $p=0,0001$ ).

По окончании периода наблюдения за пациентами у 29 (63%) из них развился рецидив ФП (группа  $R_1$ ), а 17 (37%) пациентов удержали синусовый ритм (группа  $R_0$ ). Показатель ИАГ был достоверно выше в группе  $R_1$  по сравнению с группой  $R_0$  (30 (14;43) и 11 (4;15) соответственно;  $p=0,001$ ). У пациентов группы  $R_1$  уровень HIF-1 $\alpha$  составил  $9,34$  (3,71; 17,05) нг/мл, а для пациентов группы  $R_0$  –  $3,83$  (1,39; 8,39) нг/мл ( $p=0,016$ ). При проведении однофакторного регрессионного анализа уровень HIF-1 $\alpha$  определен как предиктор, указывающий на вероятность рецидива ФП в однолетний период наблюдения после кардиоверсии (ОШ 1,69; 95% ДИ (1,065-1,306);  $p=0,002$ ). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровень HIF-1 $\alpha$  независимо связан с риском рецидива ФП (ОШ 1,17; 95% ДИ (1,046–1,343);  $p=0,012$ ). Другими значимыми факторами модели оказались раз-

мер левого предсердия (ОШ 1,434; 95% ДИ (1,146–1,892);  $p = 0,004$ ) и фракция выброса левого желудочка (ОШ 0,82; 95% ДИ (0,695–0,936);  $p = 0,008$ ). Полученная математическая модель была оценена при помощи ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой составила 0,897. Чувствительность модели составила 93,1%, специфичность составила 82,35%, точность составила 89,13%.

Таким образом, установлено, что уровень HIF-1 $\alpha$  может выступать предиктором риска рецидива ФП после успешной электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой ФП, страдающих СОАГС, доказана связь между концентрацией HIF-1 $\alpha$  и степенью тяжести СОАГС. Полученные результаты расширяют понимание патогенеза ФП у пациентов с СОАГС, позволяют более успешно проводить вторичную профилактику рецидива аритмии.

#### **Библиографический список**

1. Кубарко А. И. Системные, тканевые и клеточные реакции, предотвращающие и/или уменьшающие нарушения при недостатке кислорода // *Здравоохранение*. 2020. №.11. С. 5-21.
2. Левина А.А. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2009. №4, Т. 88. С. 92-97.
3. Babapoor-Farrokhran S. Atrial fibrillation: the role of hypoxia-inducible factor-1-regulated cytokines // *Mol. Cell. Biochem*. 2021. Online ahead of print
4. Thijssen, V.L. Van der Velden H.M., Van Ankeren E.P. Analysis of altered gene expression during sustained atrial fibrillation in the goat // *Cardiovasc. Res*. 2002. Vol. 54. P. 427-437.
5. Ogi H. Is structural remodeling of fibrillated atria the consequence of tissue hypoxia? // *Circ. J*. 2010. Vol. 74, iss. 9. P. 1815-21.
6. Xu, Y., Sharma D., Du F. The role of Toll-like receptor 2 and hypoxia-induced transcription factor-1 $\alpha$  in the atrial structural remodeling of non-valvular atrial fibrillation // *Int. J. Cardiol*. 2013. Vol. 168. P. 2940-2941.
7. Linz D. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review // *JAMA Cardiol*. 2018. Vol. 3, iss. 6. P. 532-540.

8. Belaidi E. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications // Pharmacol. Ther. 2016. Vol. 168. P. 1-11.

УДК [612.223.12: 615.834]: 612.127]-092.4

*Е.С. Билецкая, В.В. Зинчук, И.Э. Гуляй*<sup>3</sup>

**УЧАСТИЕ ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ (NO, H<sub>2</sub>S)  
В МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ОЗОНА НА ТРАНСПОРТ  
КИСЛОРОДА КРОВЬЮ В ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ  
УСЛОВИЯХ**

**Аннотация.** Изучено влияние озона (6 мг/л) на процессы транспорта кислорода кровью в гипероксических условиях при использовании доноров газотрансмиттеров (нитроглицерин, гидросульфид натрия). Оксигенация усиливает влияние озона на кислородтранспортную функцию крови, газотрансмиттеры увеличивают данный эффект. Действие озона в гипероксических условиях приводит к росту NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и H<sub>2</sub>S, нитроглицерин и гидросульфид натрия увеличивают эти показатели.

**Ключевые слова:** озон, газотрансмиттер, нитроглицерин, гидросульфид натрия, гипероксия.

*E.S. Biletskaya, V.V. Zinchuk, I.E. Gulai*

**PARTICIPATION OF GASEOUS TRANSMITTERS (NO, H<sub>2</sub>S) IN  
THE MECHANISMS OF OZONE ACTION ON THE BLOOD  
OXYGEN TRANSPORT UNDER HYPEROXIC CONDITIONS**

**Abstract.** The effect of ozone (6 mg/l) on processes of blood oxygen transport under hyperoxic conditions using gaseous transmitters donors (nitroglycerin, sodium hydrosulfide) was studied. Oxygenation enhances the effect of ozone on the blood oxygen transport function, gaseous transmitters increase this effect. The action of ozone in hyperoxic conditions leads to an increase in NO<sub>3</sub><sup>-</sup>