



*Аллахвердиев Э.С.¹, Резухина Е.А.¹, Слатинская О.В.², Родненков О.В.¹,
Бочкова Ж.В.², Браже Н.А.², Максимов Г.В.^{2,3}, Мартынюк Т.В.^{1,4}

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАГ-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ СЕЛЕКСИПАГ, У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПО ДАННЫМ КОМПЛЕКСНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА СПЕКТРОСКОПИИ РЕЗОНАНСНОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ

¹ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» Минздрава России, 121552 г. Москва, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва, 121552, Российская Федерация;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, стр. 24, г. Москва 119991, Российская Федерация;

³Национальный исследовательский технологический университет МИСИС, Ленинский проект, д. 4, стр. 1, Россия, г. Москва 119049, Российская Федерация;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, г. Москва 117997, Российская Федерация.

***Ответственный автор:** Аллаxвердиев Эльвин Сулейман оглы, врач-кардиолог, аспирант, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15а, г. Москва, 121552, Российская Федерация, e-mail: Elvin21128@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7724-8184

Резухина Елизавета Алексеевна, врач-кардиолог, аспирант, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Слатинская Ольга Вадимовна, к.б.н., младший научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-9908-2637

Родненков Олег Владимирович, врач-кардиолог, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9898-1665

Бочкова Жанна Владиславовна, аспирант, младший научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-0114-6461

Браже Надежда Александровна, к.б.н., ведущий научный сотрудник, кафедра биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0001-7149-5520

Максимов Георгий Владимирович, д.б.н., профессор, кафедра биофизики биологического факультета, МГУ имени М.В. Ломоносова; профессор, кафедра физического материаловедения, НИТУ МИСИС, г. Москва, Российская Федерация, ORCID: 0000-0002-7377-0773

Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор, кафедра кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, РНИМУ имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, ORCID 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель: изучение эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, на основании данных комплексного обследования и оценки кислород-транспортной функции у пациентов с ИЛГ методом спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния (КР-спектроскопии).

Материалы и методы. В исследование включено 14 пациентов с диагнозом ИЛГ, находившихся на комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включавшей селексипаг. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2020 г.). Всем участникам исследования проведен сравнительный анализ клинических, гемодинамических параметров, в том числе проводилась оценка конформации гемоглобина с помощью КР-спектроскопии.

Результаты. Использование Селексипага в составе комбинированной

ЛАГ-специфической терапии вызывает существенные изменения конформации гемоглобина: снижение вероятности «куполаобразной» конформации гема за счет изменения групповых колебаний пиррольных групп гема (I_{1375}/I_{1172}) и валентных колебаний винильных групп (I_{1580}/I_{1550}), а также увеличение плотности глобина.

Заключение. Продemonстрировано успешное применение агониста простаглицлиновых рецепторов селексипага в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ИЛГ на клинические, функциональные и молекулярные параметры (с учетом оценки кислород-транспортной функции и конформации гемоглобина методом КР-спектроскопии).

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, комбинационное рассеяние, эритроцит, конформация, гемоглобин, гем, селексипаг.

Информация о конфликте интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информация и соблюдение этических норм. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; одобрено независимым Этическим комитетом НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

От каждого пациента получено информированное согласие на проведение исследования.

Финансирование статьи. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант No 23-74-00006 для О.В. Слатинской, Ж.В. Бочковой и Н.А. Браже).

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, подтвердили ответственность за целостность всех частей статьи.

✉ ELVIN21128@GMAIL.COM

Для цитирования: Аллаxвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Бочкова Ж.В., Браже Н.А., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с идиопатической легочной гипертензией по данным комплексного обследования с использованием метода спектроскопии резонансного комбинационного рассеяния. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(4):56-63. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-56-63>

Рукопись получена: 25.10.2023 | **Рецензия получена:** 02.11.2023 | **Принята к публикации:** 03.11.2023

© Аллаxвердиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., Родненков О.В., Бочкова Ж.В., Браже Н.А., Максимов Г.В., Мартынюк Т.В., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Elvin S. Allakhverdiev¹, Elizaveta A. Rezhukhina¹, Olga V. Slatinskaya², Oleg V. Rodnenkov¹,
Zhanna V. Bochkova², Nadezhda A. Brazhe², Georgy V. Maksimov^{2,3}, Tamila V. Martynyuk^{1,4}

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PAH-SPECIFIC THERAPY, INCLUDING SELEXIPAG, IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION ACCORDING TO A COMPREHENSIVE EXAMINATION USING RAMAN SPECTROSCOPY

¹E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, 15A ACADEMICIAN CHAZOVA ST., MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION, MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION;

²LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY, LENINSKIE GORY, MOSCOW 119991, RUSSIAN FEDERATION;

³THE NATIONAL UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY MISIS, LENINSKIY PROSPEKT 4, MOSCOW 119049, RUSSIAN FEDERATION;

⁴PIROGOV RUSSIAN NATIONAL RESEARCH MEDICAL UNIVERSITY, OSTROVITIANOV STR. 1, MOSCOW 117997, RUSSIAN FEDERATION.

*Corresponding author: Elvin S. Allakhverdiev, cardiologist, postgraduate student, Department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology, 15a Academician Chazova St., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: Elvin21128@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7724-8184

Elizaveta A. Rezhukhina, cardiologist, postgraduate student, Department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-6227-2576

Olga V. Slatinskaya, Cand. of Sci. (Biol.), Junior Researcher, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9908-2637

Oleg V. Rodnenkov, Cand. Of Sci. (Med.), cardiologist, Senior Researcher, Department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9898-1665

Zhanna V. Bochkova, graduate student, junior researcher, Department of Biophysics, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0114-6461

Nadezhda A. Brazhe, Cand. of Sci. (Biol.), leading researcher, Department of Biophysics, Biology Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0001-7149-5520

Georgy V. Maksimov, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Department of Biophysics, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University; Professor, Department of Physical Materials Science, NUST MISIS, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-7377-0773

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Department of pulmonary hypertension and heart disease, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Centre of cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Aim: to assess the effectiveness of PAH-specific therapy, including selexipag, based on data from a comprehensive examination and assessment of oxygen transport function in patients with IPA using Raman spectroscopy.

Materials and methods. The study was performed on fourteen (n=14) patients diagnosed with IPA who were on combination PAH-specific therapy, including selexipag. The diagnosis was established in accordance with the algorithm proposed in the Russian guidelines for the diagnosis and treatment of PAH (2020). A comparative analysis of clinical and hemodynamic parameters, including an assessment of hemoglobin conformation using Raman spectroscopy, was performed in all participants.

Results. The use of Selexipag as part of a combined PAH-specific therapy

caused significant changes in the conformation of Hb including a decrease in the probability of a "dome-shaped" heme conformation due to changes in the group vibrations of heme pyrrole groups (I_{1375}/I_{1172}) and stretching vibrations of vinyl groups (I_{1580}/I_{1550}), as well as an increase globin density.

Conclusion. The use of the prostacyclin receptor agonist selexipag as part of a combination PAH-specific therapy for patients with IPH was associated with improvement in clinical, functional and molecular parameters (taking into account the assessment of oxygen transport function and hemoglobin conformation by Raman spectroscopy).

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, Raman spectroscopy, erythrocyte, conformation, hemoglobin, heme, selexipag.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of Interest. The author of the article is Tamila V. Martynyuk is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding for the article. The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation (grant No. 23-74-00006 for O.V. Slatinskaya, Z.V. Bochkova and N.A. Brazhe).

Information about ethics. This research was made in terms of The Declaration of Helsinki, approved by the independent Ethics Committee of A.L. Myasnikov Clinical Cardiology Institute, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Informed consent for the study was obtained from each patient.

✉ ELVIN21128@GMAIL.COM

For citation: Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezhukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Zhanna V. Bochkova, Nadezhda A. Brazhe, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk. Assessment of the effectiveness of PAH-specific therapy, including selexipag, in patients with idiopathic pulmonary hypertension according to a comprehensive examination using Raman spectroscopy. Eurasian heart journal. 2023;(4):56-63 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-4-56-63>

Received: 25.08.2023 | **Revision Received:** 02.11.2023 | **Accepted:** 03.11.2023

© Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezhukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Zhanna V. Bochkova, Nadezhda A. Brazhe, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk, 2023
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – редкое заболевание сердечно-сосудистой системы прогрессирующего течения с неблагоприятным прогнозом. По данным зарубежных регистров, идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является наиболее распространенной формой патологии и встречается примерно у половины пациентов с ЛАГ [1]. В настоящее время доказано, что патогенез ИЛГ является мультифакторным и включает ремоделирование артерий малого круга кровообращения, а также нарушение биохимических и биофизических процессов в различных типах клеток. Кроме того, важную роль в патогенезе заболевания играет гипоксия, обусловленная конформационными изменениями в гемоглобине (Гб), которые формируются в результате вышеупомянутых морфологических и транспортных изменений в сосудистой системе [2]. Диагностика ИЛГ основана на комплексном лабораторно-инструментальном обследовании с определением гемодинамических данных пациента [3].

Спектроскопия резонансного комбинационного рассеяния (КР-спектроскопия) — это метод, который использует неупругое рассеяние света для получения информации о химическом составе и конформации молекул, что важно для оценки кислород-транспортной функции крови пациентов. Гб составляет более 95% сухого веса эритроцитов и является удобным объектом для применения Раман-рассеяния (комбинационное рассеяние, КР) при исследовании конформации как глобина, так и гема. В предыдущих работах нами было продемонстрировано успешное применение КР-спектроскопии для исследования конформации Гб и оценки кислород-транспортной функции у пациентов с ИЛГ [2]. Анализ КР-спектра гема Гб позволяет исследовать изменения конформации макропорфиринового цикла при взаимодействии атома железа с лигандами, что важно для оценки кислород-транспортной функции эритроцитов крови.

Назначение ЛАГ-специфической терапии на ранних этапах заболевания существенно повышает выживаемость и качество жизни пациентов. В широкомасштабном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании GRIPHON применение селексилага – первого препарата из класса агонистов простаглицлиновых рецепторов для перорального приема – замедляло прогрессирование ЛАГ. При этом эффективность препарата не зависела от этиологии ЛАГ, а также режима моно- или комбинированной ЛАГ-специфической терапии [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в исследование включено 14 пациентов с ИЛГ, которые были госпитализированы для обследования и лечения в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в период с 01.01.2020 г. по 01.01.2023 г. [5]. Диагноз ИЛГ устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2019 г.) [3].

Критериями включения были: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; прием стабильной ЛАГ-специфической терапии на протяжении не менее 3 мес., за исключением илопроста; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями не включения явились: ЛАГ установленной этиологии; легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и/или патологией левых отделов сердца; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; тяжелые нарушения сердечного ритма; cerebro-васкулярные заболевания (например, преходящее нарушение

мозгового кровообращения, инсульт) в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсация сердечной недостаточности; тяжелая сопутствующая патология, препятствующая участию пациента в исследовании (печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести, ХПН 4-5 ст.; отказ от проведения катетеризации правых отделов сердца (КПОС); несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы.

Терапия селексилагом проводилась согласно алгоритму: начальная доза составила 200 мкг 2 раза в сутки с последующим индивидуальным подбором дозы препарата путем ее еженедельного увеличения с шагом 200 мкг 2 раза в сутки до достижения максимально переносимой (индивидуально подобранная поддерживающая доза селексилага) или до максимальной – 1600 мкг 2 раза в сутки [3,4].

Динамика состояния пациентов (тест 6-минутной ходьбы, КПОС, эхокардиография (ЭхоКГ), уровень мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в плазме крови) отслеживалась в двух контрольных точках: на старте терапии селексилагом и через 12 месяцев его стабильного приема. Всем участникам исследования в первой и контрольной точке проводился сравнительный анализ клинических, гемодинамических параметров, в том числе способность Гб переносить кислород (контроль конформации Гб с помощью КР-спектроскопии).

Исследование изменений конформации гема и глобина эритроцитов крови и суспензии эритроцитов проводили с помощью КР-спектроскопии. Образец помещали в герметичный капилляр (диаметр 1 мм («АгатМед», РФ). Измерения проводили на конфокальном микроскоп-спектрометре NTEGRA-SPECTRA (NT-MDT, РФ) на базе микроскопа Olympus IX в диапазоне частотного сдвига 1000-3100 см⁻¹ с шагом 1 см⁻¹, объектив 5х с апертурой 0,15, решетка 600, мощность лазера на образце менее 3 мВт, длина волны возбуждения 532 нм, время регистрации сигнала — 30 секунд, количество накоплений сигнала — 3.

Для анализа изменений конформации гема и глобина проводилось сравнение соотношения интенсивностей полос КР-спектра, которые характеризуют конформацию гема (плоская, куполообразная) и плотность упаковки белка глобина, характерное для дезокси- и оксигемоглобина, соответственно.

Очистку суспензии эритроцитов (СЭ) от компонентов плазмы и белых форменных элементов крови проводили центрифугированием. Для этого к цельной крови добавляли физиологический буфер составом 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 4 mM Na₂HPO₄, 1 mM NaH₂PO₄, 1 mM MgSO₄, 5 mM глюкозы (Sigma), pH 7,4 в соотношении 1:3, тщательно перемешивали и центрифугировали (Laborfuge 400R, Thermo Scientific, США) при 1500 g в течении 5 минут, t=+4°C. Осаждение эритроцитов повторяли дважды. Суспензию выделенных эритроцитов, используемых в экспериментах, хранили на льду не более 3 часов.

Для анализа изменения конформации гема и глобина были выбраны следующие соотношения интенсивностей полос спектра КР гема [6,7,8].

1. I_{1375}/I_{1172} — соотношение, ассиметричных и симметричных колебаний пиррольных колец в гемопорфирине;
2. I_{1580}/I_{1375} — соотношение валентных колебаний связей винильных групп к симметричным колебаниям пиррольных колец;
3. I_{1580}/I_{1550} — соотношение колебаний метиновых мостиков между пирролами в гемопорфирине;
4. I_{2880}/I_{2930} — соотношение колебаний N-метиновых групп аминокислот глобина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале терапии селексипагом была проведена комплексная оценка клинично-демографических характеристик пациентов с ИЛГ. В наших исследованиях медиана возраста пациентов составляла 43,0 [40,0; 50,8] года, 78,6% пациентов были женщины, а медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 27,0 [25,3; 31,5] кг/м². При анализе выраженности явлений сердечной недостаточности у 14,3% пациентов отмечалось наличие отека легкого синдрома, у 57,1% выпота в полости перикарда по данным ЭхоКГ.

Медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Д6МХ) составила 405,0 [366,3; 438,3] м, что соответствует функциональному классу III ФК (ВОЗ), при этом медиана одышки по Боргу 5,0 [4,0; 5,0] баллов. У большинства пациентов отмечался III ФК (ВОЗ) – 11 (78,6%), лишь 3 (21,4%) пациентов имели II ФК (ВОЗ), пациенты с I и IV ФК (ВОЗ) не были представлены в выборке.

Медиана уровня NT-proBNP составила 550,1 [241,3; 1359,5] нг/л.

По данным ЭхоКГ медиана площади правого предсердия (S ПП) составила 26,5 [20,6; 29,5] см². При катетеризации правых отделов сердца (КПОС) получены следующие результаты: медиана среднего давления в легочной артерии 58,0 [52,0; 67,8] мм рт. ст., медиана среднего давления в правом предсердии 7,0 [5,0; 9,0] мм рт. ст., медиана сатурации смешанной венозной крови (SvO₂) 56,5 [53,8; 59,8] %, медиана сердечного индекса 1,8 [1,4; 2,1] л/мин/м², медиана легочного сосудистого сопротивления 16,5 [11,7; 18,6] единиц Вуда.

Клинично-демографические характеристики пациентов в начале терапии селексипагом представлены в таблице 1.

По результатам обследования пациентам селексипаг назначался в составе двойных (28,6%) и тройных (71,4%) схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии. Наиболее распространенными схемами ЛАГ-специфической терапии были

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов, которым назначался селексипаг

Table 1. Patient demographic and disease characteristics at selexipag initiation

Характеристика		Данные (n=14)
Возраст на момент инициации терапии селексипагом, лет		43,0 [40,0; 50,8]
Женщины, %		78,6% (n=11)
ИМТ на момент инициации терапии селексипагом, кг/м ²		27,0 [25,3; 31,5]
КПОС	срДЛА в покое, мм рт. ст.	58,0 [52,0; 67,8]
	СДЛА, мм рт. ст.	58,0 [52,0; 67,8]
	ДПП, мм рт. ст.	7,0 [5,0; 9,0]
	ДЗЛА, мм рт. ст.	7,5 [7,0; 8,8]
	СВ, л/мин	3,2 [2,7; 3,8]
	СИ, л/мин/м ²	1,8 [1,4; 2,1]
	SvO ₂ , %	56,5 [53,8; 59,8]
	ЛСС, ед. Вуда	16,5 [11,7; 18,6]
Время от постановки диагноза ЛАГ до инициации терапии селексипагом, мес.		35,0 [10,0; 69,0]
Время от первого назначения ЛАГ-специфической терапии до назначения селексипага, мес.		25,0 [8,8; 69,0]
ФК (ВОЗ), число (%)	I	0 (0)
	II	3 (21,4)
	III	11 (78,6)
	IV	0 (0)
Д6МХ, м		405,0 [366,3; 438,3]
Одышка по шкале Борга, балл		5,0 [4,0; 5,0]
NT-proBNP, нг/л		550,1 [241,3; 1359,5]
Явления ПЖ СН, %		14,3 (n=2)
S ПП, см ²		26,5 [20,6; 29,5]
Выпот в полости перикарда, %		57,1 (n=8)

Примечание/Note: данные представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей (continuous data are summarized using median, interquartile range (IQR) and categorical data counts, and percentage of patients).

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии (PCWP – pulmonary capillary wedge pressure); ДПП – среднее давление в правом предсердии (RAP – right atrial pressure); Д6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (6MWD – six-minute walking distance); ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия (iPAH – idiopathic pulmonary arterial hypertension); ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index); ЛАГ – легочная артериальная гипертензия (PAH – pulmonary arterial hypertension); ЛСС – легочное сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии (sPAP – systolic pulmonary arterial pressure); СВ – сердечный выброс (CO – cardiac output); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mean RAP – mean right atrial pressure); ФК (ВОЗ) – функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения (FC (WHO) – functional class, World Health Organization); NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (N-terminal pro-brain natriuretic peptide); S ПП – площадь правого предсердия (RAA – right atrial area); SvO₂ – сатурация венозной крови (SvO₂ – mixed venous oxygen saturation); ЭхоКГ – эхокардиография (ECHO – echocardiography);

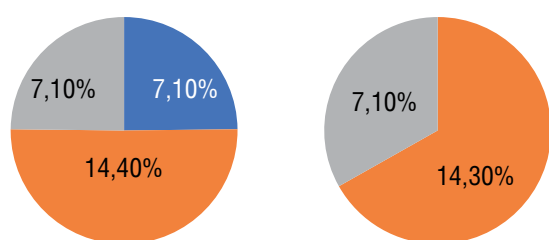
комбинации стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата 7,5 мг/сут. и селексипага (14,4%) среди схем двойной комбинированной терапии, а среди тройных – комбинации селексипага, ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа силденафила 60 мг/сут. или стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата 7,5 мг/сут. с антагонистом рецепторов эндотелина мацитентаном (21,4% для обеих схем терапии). Схемы стартовой ЛАГ-специфической терапии представлены ниже на рисунках 1 и 2.

Отметим, что медиана времени от постановки диагноза ЛАГ до назначения селексипага составила 35 (10-69) месяцев, а от первого назначения предшествующей ЛАГ-специфической терапии до присоединения селексипага – 25 (8,8; 69,0). Поддерживающая лекарственная терапия была продолжена у всех пациентов; наиболее часто назначаемыми группами препаратов стали антагонисты альдостерона (92,9%) и петлевые диуретики (85,7%), антикоагулянтную терапию различными группами

препаратов как перорального, так и парентерального введения суммарно получали 78,6% пациентов. Стоит отметить, что включенные в исследование пациенты исходно имели отрицательный результат теста на вазореактивность и не получали терапию блокаторами кальциевых каналов.

При оценке состояния пациентов в контрольной точке через 12 месяцев после начала приема селексипага выявлено достоверное улучшение функционального статуса с увеличением Д6МХ до 445,0 [431,3; 512,0] м ($p < 0,05$) и достоверным снижением выраженности одышки по шкале Борга до 3,0 [1,3; 3,0] баллов ($p < 0,05$). Также отмечалось достоверное уменьшение уровня NT-proBNP до 242,3 [96,9; 816,3] нг/л.

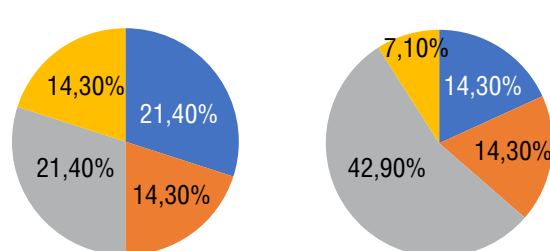
Положительная динамика выявлена и при инвазивной оценке параметров гемодинамики в виде достоверного прироста сердечного выброса до 4,0 [3,2; 4,7] л/мин и сердечного индекса до 2,2 [2,1; 2,6] л/мин/м² ($p < 0,05$). Кроме того, антипролиферативное и



Силденафил+Селексипаг
Риоцигуат+Селексипаг
Мацитентан+Селексипаг

Рисунок 1. Схемы двойной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ИЛГ в динамике

Figure 1. Double combination PAH-specific therapy including selexipag in IPAH patients in dynamics



Силденафил+Мацитентан+Селексипаг
Риоцигуат+Бозентан+Селексипаг
Риоцигуат+Мацитентан+Селексипаг
Риоцигуат+Амбризентан+Селексипаг

Рисунок 2. Состав схем тройной комбинированной ЛАГ-специфической терапии, включающей селексипаг, у пациентов с ИЛГ в динамике

Figure 2. Triple combination PAH-specific therapy including selexipag in IPAH patients in dynamics

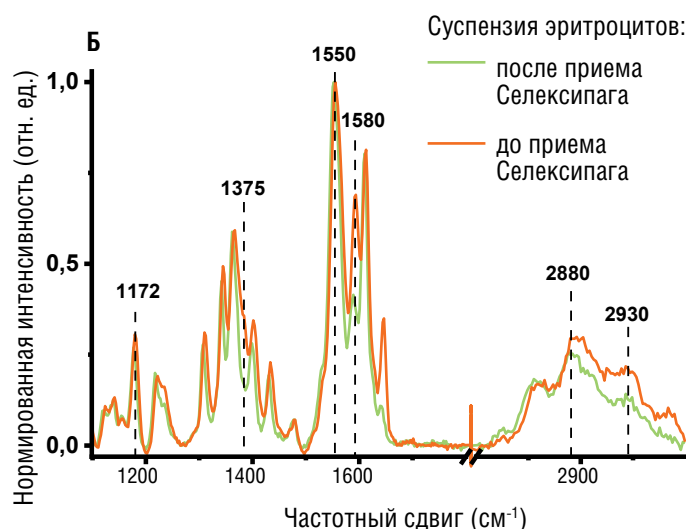
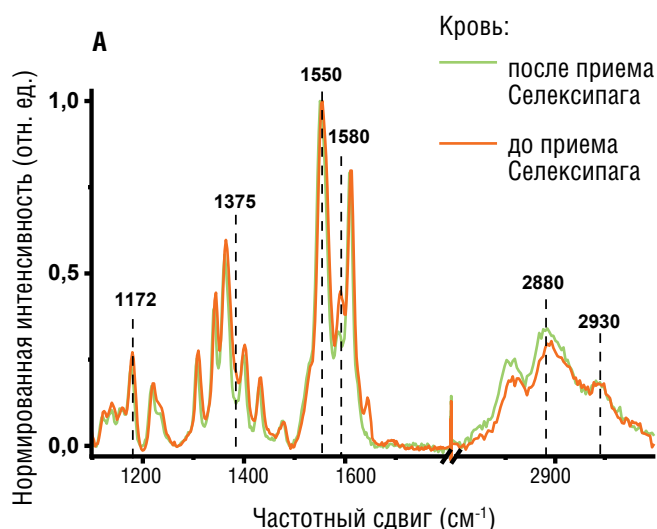


Рисунок 3. Характерный КР-спектр эритроцитов цельной крови (А) и изолированных эритроцитов (Б) до и после терапии селексипагом. Пояснения в тексте

Figure 3. Representative Raman spectrum of whole blood of red blood cells (A) and isolated red blood cells (B) before and after treatment with selexipag. Explanations in the text

антифибротическое действие селексиага на стенку легочной артерии привело к достоверному снижению легочного сосудистого сопротивления до 11,2 [9,4; 15,0] единиц Вуда ($p < 0,05$), а также улучшению газообмена в сосудах легких и оксигенации тканей с достоверным повышением SvO_2 до 64,5 [60,3; 66,8] % ($p < 0,05$).

Несмотря на отчетливую положительную динамику в состоянии пациентов через 12 месяцев стабильной терапии селексиагом в составе двойных и тройных схем комбинированной ЛАГ-специфической терапии, 4 (28,6%) пациентам выполнена эскалация ЛАГ-специфической терапии в виде добавления третьего препарата или коррекции внутри схемы тройной терапии в виде замены препаратов, воздействующих на один механизм патогенеза (рис. 2 и 3).

При исследовании образцов крови пациентов с помощью КР-спектроскопии в КР-спектрах (рис. 3) были зарегистрированы полосы валентных колебаний гема ($1000-1800 \text{ см}^{-1}$) и глобина ($2800-3000 \text{ см}^{-1}$). После применения селексиага, в КР-спектрах выявлены характерные изменения: снижается интенсивность полосы 1640 см^{-1} , что коррелирует с содержанием комплексов Гб-NOx как в эритроцитах цельной крови, так и в изолированных эритроцитах. Для высокочастотной области характерно смещение положения полос 2850 и 2880 см^{-1} в низкочастотную область на $3 \pm 0,4 \text{ см}^{-1}$, что, вероятно, свидетельствует об изменении структуры белка за счет уменьшения длины сопряжения водородных связей в аминокислотных остатках молекулы глобина [9].

Исследование конформации Гб в цельной крови и СЭ до и после применения пациентами селексиага свидетельствует о том, что (рис. 4) эффект главным образом связан с изменением конформации гема за счет групповых колебаний пиррольных колец, валентных колебаний винильных групп гема, а конформации глобина за счет снижения плотности упаковки белка. Важно, что эти изменения были выявлены главным образом для Гб эритроцитов в цельной крови: выявлены различия в конформации пиррольных колец (I_{1580}/I_{1375} , I_{1375}/I_{1172} , I_{1580}/I_{1550}), которые свидетельствуют об увеличении сродства Гб с лигандами (в том числе с O_2) и плотности упаковки белка глобина (I_{2880}/I_{2930}).

Далее нами была исследована динамика соотношений интенсивностей полос КР-спектра 14 пациентов после лечения селексиагом (рис. 5). В большинстве случаев после применения терапии селексиагом выявлено изменение конформации гема (снижение величины валентных колебаний винильных групп гема для эритроцитов цельной крови и для изолированных эритроцитов (I_{1580}/I_{1550}) и конформации глобина, которое сопровождается увеличением плотности упаковки глобина (I_{2880}/I_{2930}).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение селексиага, как правило, вызывает существенные изменения конформации Гб: снижение вероятности «куполообразной» конформации гема за счет изменения групповых колебаний пиррольных групп гема (I_{1375}/I_{1172}), а вклад валентных колебаний винильных групп (I_{1580}/I_{1550}) в изолированных эритроцитах выше, чем в эритроцитах цельной крови; для конформации глобина характерно увеличение плотности.

Однако у некоторых пациентов выявлена иная тенденция изменения конформации гема: увеличение вероятности плоской конформации гема сопровождается увеличением вклада групповых колебаний пиррольных колец (I_{1375}/I_{1172}) при увеличении вклада валентных колебаний винильных групп. При этом отмечается снижением плотности упаковки глобина. Сказанное свидетельствует о специфическом действии препарата на пациентов, возможности выявления деталей воздействия и требует дальнейших исследований с учетом понимания действия сопутствующих факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования показана клиническая эффективность агониста простаглицлиновых рецепторов селексиага в составе комбинированных схем ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ИЛГ, а также существенное влияние проводимой терапии на конформацию Гб в эритроцитах цельной крови, что может применяться для оценки динамики состояния пациентов с помощью неинвазивной оптической спектроскопии.

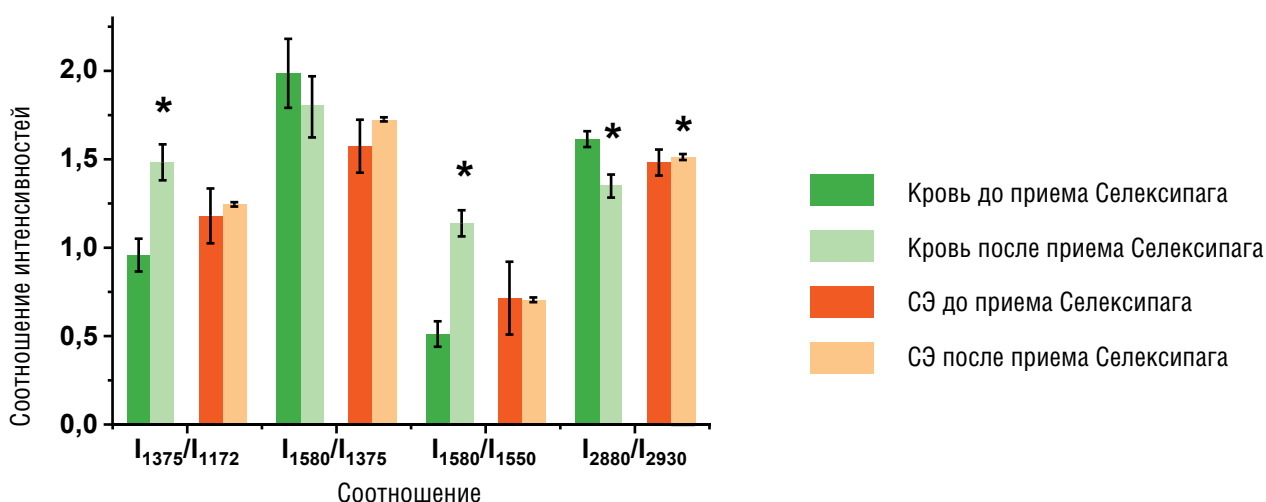


Рисунок 4. Соотношение величины интенсивностей полос КР-спектра эритроцитов цельной крови (зеленые столбцы) и изолированных эритроцитов (оранжевые столбцы) пациентов с ИЛГ до и после применения селексиага (* обозначены статистически значимые различия между пробами контроля и ИЛГ ($p < 0,05$), $n=14$)

Figure 4. The ratio of the intensities of the Raman spectrum bands of whole blood of red blood cells (green columns) and isolated red blood cells (orange columns) of patients with IPAH before and after the use of selexipag (* indicates statistically significant differences between control samples and IPAH ($p < 0,05$), $n=14$)

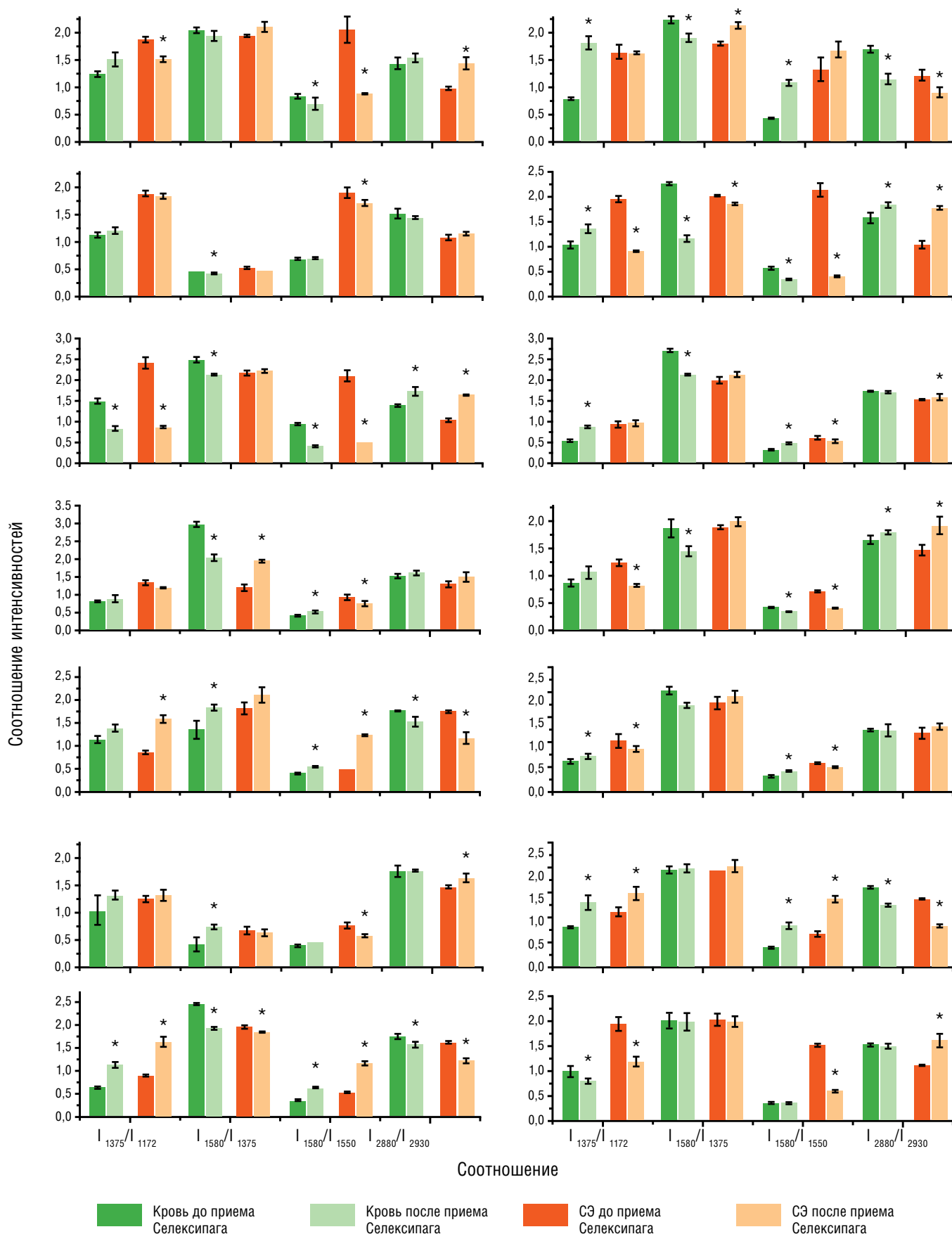


Рисунок 5. Соотношение интенсивностей полос КР-спектра эритроцитов цельной крови (зеленые столбцы) и изолированных эритроцитов (оранжевые столбцы) пациентов с ИЛГ до и после применения селексипада для 14 индивидуальных измерений пациентов (* обозначены статистически значимые различия между пробами контроля и ИЛГ ($p < 0,05$))

Figure 5. The ratio of the intensities of the Raman spectrum bands of whole blood of red blood cells (green columns) and isolated red blood cells (orange columns) of patients with IPAH before and after the use of selexipag for 14 individual measurements of patients (* statistically significant differences between control and IPAH samples are indicated ($p < 0,05$))

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Marc Humbert, Gabor Kovacs, Marius M Hoeper, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J*. 2022;43: 3618–3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
2. Аллаhverдиев Э.С., Резухина Е.А., Слатинская О.В., соавт. Возможность оценки кислород-транспортной функции при идиопатической легочной гипертензии на фоне успешного применения селексипада. *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;3:44-52. [Elvin S. Allakhverdiev, Elizaveta A. Rezukhina, Olga V. Slatinskaya, Oleg V. Rodnenkov, Georgy V. Maksimov, Tamila V. Martynyuk. Possibility of evaluation of oxygen transport function in PAH patients on effective selezipag-based therapy. *Eurasian heart journal*. 2023;3:44-52 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-44-52>
3. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., соавт. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал* 2020;1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. *Eurasian Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. *Eurasian Heart Journal* 2020;1:78-122 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
4. Sitbon O, Channick R, Chin MK, et al. Selezipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England journal of medicine* 2015;373(26):2522-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>
5. Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Портрет типичного пациента с легочной артериальной гипертензией для назначения агониста простациклиновых рецепторов селексипада. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2023;1:94-99. [Rezukhina E.A., Rodnenkov O.V., Martynyuk T.V. Patient and disease characteristics of pulmonary arterial hypertension patients for prostacyclin receptor agonist selezipag treatment initiation. *Eurasian heart journal*. 2023;1:94-99 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>
6. Maksimov G.V., Rodnenkov O.V., Luneva O.G., et.al. The role of plasmatic erythrocytic membrane in formation of hypoxia in patients with chronic cardiac failure. *Ter. Arkh*. 2005;77(9):70-73. PMID: 16281494
7. Brazhe N.A., Abdali S., Brazhe A.R. et al. New Insight into Erythrocyte through In Vivo Surface-Enhanced Raman Spectroscopy. *Biophys. J*. 2009;97(12):3206-3214. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.09.029>
8. Torres Filho I.P., Turner J., Pittman R.N. et al. Measurement of hemoglobin oxygen saturation using Raman microspectroscopy and 532-nm excitation. *J. Appl. Physiol*. 2008;104(6):1809-1817. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00025.2008>
9. Goheen, S. C., Lis, L. J., Kucuk, O. et al. Compositional dependence of spectral features in the Raman spectra of erythrocyte membranes. *Journal of Raman spectroscopy*. 1993;24(5):275-279. <https://doi.org/10.1002/jrs.1250240503>