

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДАВЛЕНИЯ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА И СТИМУЛЯЦИИ ФИБРИНОЛИЗА В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», г. Барнаул

³КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

Николаева М.Г.^{1,2}, Томилина О.П.³, Каблин П.М.¹, Левкина А.К.¹, Момот А.П.^{1,2}

Актуальность. Несмотря на значительное усовершенствование процедуры проведения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), их эффективность редко превышает 35%. В экспериментальных работах показано, что тромбин и плазмин взаимодействуют с широким спектром белков, которые могут изменять физиологические процессы имплантации и развития трофобласта.

Цель: определить роль сверхгенерации тромбина и гипофибринолиза в неэффективности программ ЭКО и возможности их терапевтической коррекции.

Материалы и методы. Проведено 2 этапа проспективного рандомизированного контролируемого исследования с включением 765 пациенток с трубно-перитонеальным фактором нарушения репродуктивной функции. Все пациентки принадлежали к кавказской расе, возраст составил от 24 до 42 лет. Выполнено динамическое исследование 20 гемостатических параметров, а также тест интегральной оценки системы гемостаза – калиброванная тромбография и определение индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия по соотношению (t-PA/PAI-1). В случае диагностики гемостазиологических нарушений применялись надропарин кальция для коррекции сверхгенерации тромбина и перемежающаяся пневмокомпрессия (ППК) для стимуляции фибринолиза.

Результаты. У пациенток, вступающих в программу ЭКО, нарушения в системе гемостаза определены в 78,8% случаев. При проведении ROC-анализа рассчитаны пороговые показатели генерации тромбина и фибринолитической активности, значимо ассоциированные с риском неудачных попыток циклов ЭКО: ETP >1900 нмоль/мин (OR=27,8, p=0,0001), Peak trombin >360 нмоль/л (OR=22,8; p=0,0001) и значение АФСЭ >11% (OR=11,5; p=0,003). Коррекция выявленных нарушений по разработанному алгоритму позволила сбалансировать выявленные нарушения в системе гемостаза и фибринолиза и увеличить число наступивших беременностей на 24%. В случае наступления беременности в результате программы ЭКО определено значимое снижение способности к генерации тромбина (по показателю ETP на 13,9% (p=0,0041) и по Peak trombin 11,6% (p=0,0038)) и увеличение фибринолитической активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза (p=0,0001).

Выводы. У пациенток с нарушением репродуктивной функции, планирующих программу ЭКО, в 78,8% случаев наблюдается гемостатический дисбаланс: сверхгенерация тромбина и/или снижение фибринолитической активности, терапевтическая коррекция которых увеличивает шанс наступления беременности на 24,0% [p=0,0001; NNT:4,35, 95%CI (3,18–6,90)].

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, генерация тромбина, фибринолиз, надропарин кальция, перемежающаяся пневмокомпрессия.

EFFICACY OF THROMBIN GENERATION SUPPRESSION AND FIBRINOLYSIS STIMULATION IN IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai branch of FGBU National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul

³KGBUZ Regional Clinical Hospital, Barnaul

M.G. Nikolaeva^{1,2}, O.P. Tomilina³, P.M. Kablin¹, A.K. Levkina¹, A.P. Momot^{1,2}

Urgency. Despite significant improvements in the procedure for in vitro fertilization (IVF) programs, their effectiveness rarely exceeds 35%. In experimental works, thrombin and plasmin have been shown to interact with a wide range of proteins that can alter the physiological processes of implantation and development of the trophoblast.

Objective: to determine the role of thrombin supergeneration and hypofibrinolysis in the ineffectiveness of IVF programs and the possibility of their therapeutic correction.

Materials and methods. Two stages of a prospective randomized controlled study were carried out with the inclusion of 765 patients with the tuboperitoneal factor of reproductive dysfunction. All of the patients belonged to the Caucasian race, ages ranging from 24 to 42 years. We conducted a dynamic study of 20 hemostatic parameters, as well as a test of integral evaluation of the hemostasis system: calibrated thrombography and determination of the index of the fibrinolysis activating endothelial ability (FAEA) by ratio (T-PA/PAI-1). In the case of diagnosis of hemostasiological disorders, nadroparin calcium was used to correct thrombin supergeneration and intermittent pneumocompression (IPC) to stimulate fibrinolysis.

Results. In patients entering the IVF program, disorders in the hemostasis system were determined in 78.8% of cases. The ROC analysis calculated thresholds of thrombin generation and fibrinolytic activity significantly associated with the risk of failed attempts at IVF cycles: ETP >1900 nmol/min (OR=27.8, p=0.0001), Peak trombini >360 nmol/L (OR=22.8; p=0.0001), and FAEA value >11% (OR=11.5; p=0.003). Correction of detected disorders according to the developed algorithm allowed to balance the detected disorders in the system of hemostasis and fibrinolysis and increase the number of pregnancies by 24%. In case of pregnancy as a result of the IVF program, a significant decrease in the ability to generate thrombin (by the ETP indicator by 13.9% (p=0.0041) and by Peak trombini 11.6% (p=0.0038)) and an increase in the fibrinolytic activity on the FAEA index by 2.1 times (p=0.0001) were determined.

Conclusions. In patients with a reproductive dysfunction planning the IVF program, in 78.8% of cases, there is a hemostatic imbalance: thrombin supergeneration and/or decreased fibrinolytic activity, therapeutic correction of which increases the chance of pregnancy by 24.0% [p=0.0001; NTT:4,35, 95%CI (3.18–6.90)].

Keywords: *in vitro fertilization, thrombin generation, fibrinolysis, nadroparin calcium, intermittent pneumocompression.*

На сегодняшний день вспомогательные репродуктивные технологии – наиболее эффективный способ преодоления infertility в паре. Однако несмотря на значительное усовершенствование процедуры, эффективность программ редко превышает 35% [1, 2]. Это связано с большим числом эндо- и экзогенных факторов, определяющих, в первую очередь, инвазию и имплантацию плодного яйца. При этом нарушениям в системе гемостаза отводится значимая роль [3, 4].

Как известно, выполнение вспомогательных репродуктивных технологий сопровождается разнонаправленными изменениями в системе гемостаза. С одной стороны, нарастает коагуляционный потенциал за счет увеличения содержания фибриногена, фактора Виллебранда, факторов V и VIII, с другой, регистрируется снижение активности физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов C и S [5, 6, 15]. Необходимо отметить, что высокие дозы эстрогенов и триггера овуляции повышают уровень проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что, с одной стороны, способствует увеличению количества ооцитов, но с другой, приводит к повышению уровня тканевого фактора (TF) и снижению уровня его ингибитора (TFPI), обуславливая нарушение имплантации [7].

В то же время, рядом авторитетных исследователей показано, что изменения в системе гемостаза не влияют на эффективность программ ЭКО [8], вывод о чем был сделан в ходе систематического обзора и мета-анализа, посвященных изучению потенциальной связи тромбофилии и исходов программ ВРТ. Учитывая вышеизложенное, вопрос о влиянии нарушений системы гемостаза на исходы ВРТ, включая программы

ЭКО, находится в стадии активной дискуссии.

Учитывая протромбогенность процедуры экстракорпорального оплодотворения, рядом исследователей предлагается проведение коррекции гемостатических нарушений в группе риска развития тромботических событий [7, 9]. В ряде работ рекомендовано использование гепаринов, направленное как на снижение тромбогенности процедуры, так и улучшение исходов рассматриваемой репродуктивной технологии [10, 11, 12].

Бицадзе В.О. и соавт. рекомендуют проводить персонифицированную противотромботическую профилактику всем пациенткам с генетическими и приобретенными тромбофилиями и/или с репродуктивными потерями в анамнезе, вступающим в протокол ЭКО. В частности, с этой целью предлагается использовать НМГ начиная с фертильного цикла, а именно в процессе стимуляции суперовуляции [13].

С целью коррекции нарушений в системе фибринолиза рядом авторов предлагается использование перемежающейся пневматической компрессии – ППК, которая стимулирует фибринолитические реакции. Этот эффект определяется быстрым повышением уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) в крови в результате повышения его секреции эндотелием кровеносных сосудов [14, 15].

Отсутствие систематизированных и обоснованных подходов, направленных на выявление и коррекцию гемостазиологических нарушений у пациенток, вступающих в программу ЭКО, и определило цель нашего исследования.

Цель: определить роль сверхгенерации тромбина и гипофибринолиза в неэффективности программ ЭКО и возможности их терапевтической коррекции.

Материалы и методы

Проведено 2 этапа проспективного рандомизированного контролируемого исследования с включением 765 пациенток с трубно-перитонеальным фактором нарушения репродуктивной функции. Все пациентки принадлежали к кавказской расе, возраст составил от 24 до 42 лет.

Выполнено динамическое исследование 20 гемостатических параметров, а также тест интегральной оценки системы гемостаза – калиброванная тромбография (показатели: эндогенный тромбиновый потенциал (ETP) и Peak trombin) и определение индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия по соотношению (t-PA/PAI-1) ($АФСЭ=(t-PA/PAI-1)*100\%$). Определено 5 точек исследования показателей системы гемостаза: при включении в цикл, за 2-3 дня до пункции фолликула, на 13 день после переноса эмбриона, в 6-7 недель беременности. Выбор временных точек обусловлен критическими этапами гестационной перестройки эндометрия, а также инвазивными потенциальными цитотрофобласта. На первом этапе определена роль нарушений в системе гемостаза и фибринолитической активности крови в возникновении неудач программ ЭКО.

На втором этапе оценена эффективность терапевтической коррекции выявленных нарушений. Согласно определенным нарушениям в каждой временной точке первого этапа, на втором этапе исследования пациентки разделены на 2 группы: 1 – без нарушений в системе гемостаза, 2 – пациентки со сверхгенерацией тромбина и/или гипофибринолизом, которые

в зависимости от специфичности выявленных нарушений определены в три подгруппы: пациентки с избыточной генерацией тромбина; пациентки с гипофибринолизом; пациентки с сочетанием данных нарушений. Деление на подгруппы было обусловлено выбором дальнейшей тактики терапевтического воздействия (рисунок 1).

Коррекция нарушений в системе гемостаза у женщин в цикле ЭКО осуществлялась по следующему алгоритму. При выявлении снижения фибринолитической активности до начала протокола проводилось 4 сеанса ППК с отменой за 2-3 дня до пункции фолликулов. ППК выполнялась дважды в неделю, экспозиция компрессии составляла 30 минут, при этом манжеты накладывались только на руки. В случае определения пороговых показателей генерации тромбина за 2-3 дня до пункции и после проведения последней, пациентки получали надропарин кальция в повышенных профилактических дозах до определения уровня хорионического гонадотропина в плазме крови. При сочетанных нарушениях в системе гемостаза проводили сеансы ППК в сочетании с надропарином кальция в повышенных терапевтических дозах. Уровень хорионического гормона в плазме крови определял дальнейшую тактику ведения пациентки. При положительных результатах терапия продолжалась в прежнем режиме до проведения ультразвукового исследования, при отсутствии данных о наступлении беременности терапия отменялась.

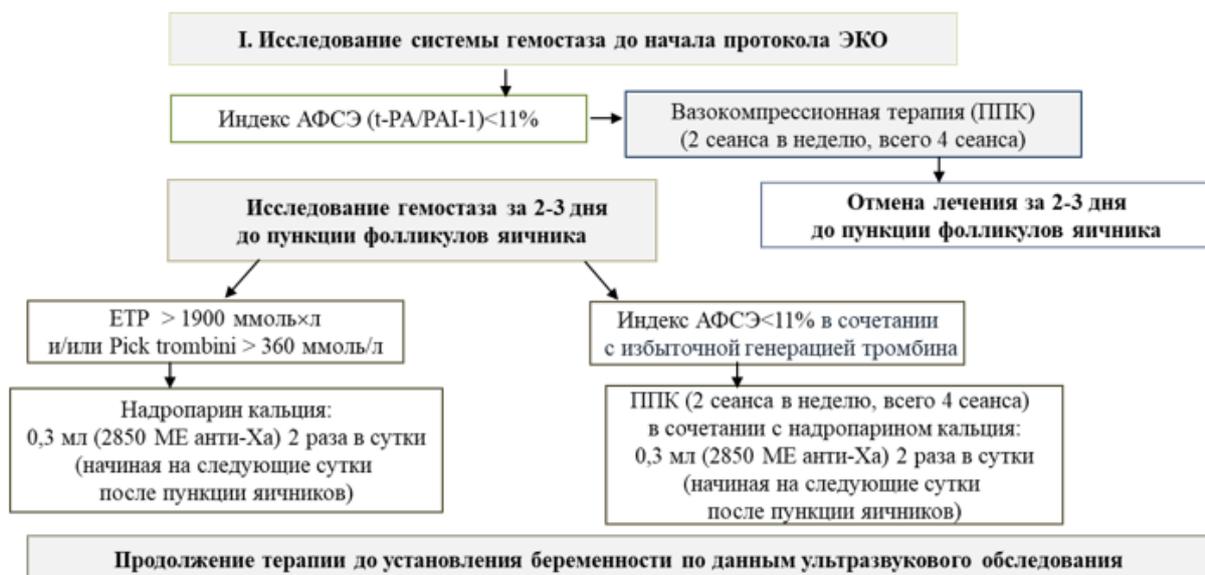


Рисунок 1 – Алгоритм выявления и коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин в цикле ЭКО.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 28.04.2015).

Все пациентки до момента включения в клиническое исследование дали информированное согласие на использование биологического ма-

териала и применение медицинских методов воздействия.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7. Нормальность распределения оценена с помощью теста Шапиро–Уилка (Shapiro-Wilk’s W-test). Анализ данных по лабораторным показателям представлен в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Критерии оценки эффективности терапии

представлены показателями: относительный риск (RR), число больных, которых необходимо лечить (NNT), 95% доверительный интервал (95%CI) для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность до вступления в программу ЭКО наблюдаются в 78,8% (n=488) случаев (рисунок 2)



Рисунок 2 – Структура выявленных нарушений в системе гемостаза и фибринолиза у пациенток с нарушением репродуктивной функции на этапе планирования программы ЭКО.

При проведении ROC-анализа определены пороговые показатели генерации тромбина и фибринолитической активности, значимо ассоциированные с риском неудачных попыток

циклов ЭКО: ETP >1900 нмоль/мин (OR=27,8, $p=0,0001$), Peak trombin >360 нмоль/л (OR=22,8; $p=0,0001$) и значение АФСЭ >11% (OR=11,5; $p=0,003$) (таблица 1).

Таблица 1

Критические показатели генерации тромбина и индекса активизирующей фибринолиз способности эндотелия (АФСЭ), сопряженные с неудачными протоколами ЭКО

| Факторы риска неудачи ЭКО (по наступлению беременности) | Уровень отсечки | Статистические показатели | | |
|---|-----------------------|---------------------------|-----------|---------|
| | | RR | 95% CI | p |
| Эндогенный тромбиновый потенциал | 1900 и выше нмоль/мин | 27,9 | 9,33–83,4 | <0,0001 |
| Пик тромбина более | 360 и выше нмоль/л | 22,8 | 8,36–62,5 | <0,0001 |
| Индекс АФСЭ (t-РА/РАI-1) | менее 11% | 11,5 | 4,53–29,1 | 0,0005 |

При сравнении лабораторных параметров в группах на фоне рекомендуемой терапии и без таковой отмечено достоверное снижение способности к генерации тромбина по показателю ETP на 13,9% ($p=0,0041$), по Peak trombin 11,6% ($p=0,0038$) и увеличение фибринолити-

ческой активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза ($p=0,0001$).

Вне зависимости от метода терапевтического воздействия наступление беременности в группе пациенток, получающих лечение по предложенному алгоритму (рисунок 1), увеличилось в

целом на 23%. При коррекции сверхгенерации тромбина надропарином кальция – на 24%, при

сочетанном применении ППК и надропарина кальция на 23% (рисунок 3).

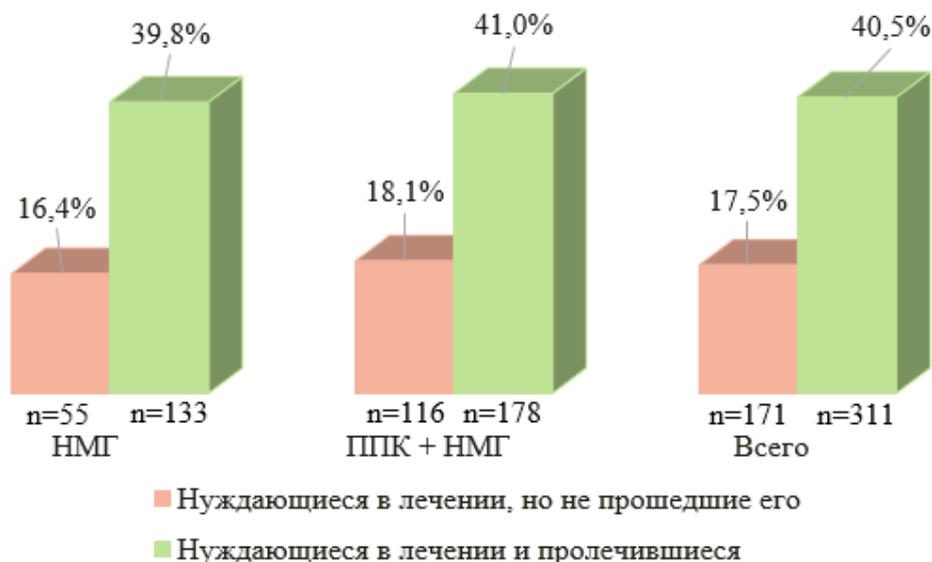


Рисунок 3 – Удельный вес наступивших беременностей в программах ЭКО при проведении терапевтической коррекции по предложенному алгоритму в зависимости от выявленных нарушений.

Сильными сторонами представленного исследования являются численность выборки – 765 пациенток, однородность критериев включения (нарушение репродуктивной функции, обусловленной трубным фактором) и проведенное изучение более 20 параметров системы гемостаза и фибринолитической активности, так или иначе рассматриваемых как фактор риска неудачных программ ЭКО в работах других авторов [16, 17, 18]. Выявленные нами закономерности в виде сверхгенерации тромбина и/или снижения фибринолитической активности крови позволяют осуществлять персонализированный подход к коррекции диагностированных нарушений, а не проводить терапию гепаринами рутинно только за наличие фактора риска репродуктивных неудач у пациентки – тактика, предлагаемая рядом исследователей [7, 9, 13].

Применение низкомолекулярного гепарина в циклах ЭКО – вопрос до настоящего времени дискуссионный и неоднозначный. Эффективное использование гепаринов, направленное на снижение тромбогенности процедуры и улучшение исходов при этой репродуктивной технологии, описано и подтверждено рядом авторов [10, 11], что согласуется с клинической эффективностью, показанной в представленной работе: повышение числа наступивших беременностей на 24%.

Интересными являются данные, полученные при анализе применения ППК с целью коррекции гипофибринолиза на этапе проведения цикла ЭКО. Использование пневмокомпрес-

сии на верхние конечности по предложенному алгоритму обусловило достоверно значимое увеличение фибринолитической активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза ($p=0,0001$). А как известно, именно баланс активаторов и ингибиторов фибринолиза на локальном уровне (гравидарный эндометрий) является определяющим фактором успешной имплантации плодного яйца и формирования плаценты [19,20].

Слабой стороной нашей работы явилось ограничение исследования по времени протоколом ЭКО, а исходы наступивших беременностей не были отслежены. Данное обстоятельство не позволяет сделать вывод о влиянии предложенного алгоритма коррекции нарушений в системе гемостаза и фибринолиза на этапе проведения программы ЭКО на акушерские и перинатальные исходы беременности, что и является задачей наших последующих исследований.

Выводы:

1. У пациенток с нарушением репродуктивной функции, обусловленной трубным фактором, перед вступлением в программу ЭКО в 78,8% случаев наблюдаются избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность
2. Предложенный алгоритм терапевтической коррекции выявленных нарушений увеличивает шанс наступления беременности на 24,0% [$p=0,0001$; НТТ:4,35, 95%СІ (3,18–6,90)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пучков С.М., Найко Ю.В. Особенности течения беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4(4).
2. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science. *Chic Med Sch*. 2000; 96.
3. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова О.Б., Трубникова О.Б., Татаринова Л.В., Дьякова Ю.Б. Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЭ. *Лечащий врач*. 2015; 3: 58.
4. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Kolte A.M. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online*. 2006; 13: 71-83.
5. Chan W.S., Dixon M.E. The "ART" of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res*. 2008; 121: 713-726.
6. Curvers J., Nap A.W., Thomassen M.C. et al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway. *Br J Haematol*. 2001; 115: 400-407.
7. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 95-100.
8. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118:2670-2678.
9. Martinez-Zamora M.A., Creus M., Tassies D. et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod*. 2011; 26(3): 510-516.
10. Звонкова М.Б., Хомутов А.Е., Бутылин А.Г. и др. Влияние высоких доз экзогенного гепарина на процессы гемостаза. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2010; 2: 636-640.
11. Urman B., Ata B., Yakin K. et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Hum Reprod*. 2009; 24(7): 1640-1647.
12. Момот А.П., Сердюк Г.В., Николаева М.Г. и соавт. Невынашивание беременности и генетически обусловленные тромбофилии. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2009; 6: 379-385.
13. Бицадзе В.О., Акиншина С.В., Макацария А.Д., Андреева М.Д. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. *Вопросы гинекологии,*

акушерства и перинатологии. 2014;1(13): 50-59.

14. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цывкина Л.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом. *Проблемы репродукции*. 2012; 18(6):47-55.
15. Момот А.П., Цывкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (i). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013;1(53): 5-17.
16. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 68-74.
17. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В., Назаренко Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии. *Проблемы репродукции*. 2010; 2: 53-57.
18. Cris J.C., Mercier E., Quere L. et al. Low molecular – Weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103: 3695-3699.
19. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. *Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений*. Москва, 2007.
20. Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Петухова Н.Л., Щиголева А.В., Девятова Е.А. Роль тромбофилии у пациенток с неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Доктор Пу*. 2014;8(1): 31-34.

References

1. Puchkov S.M., Naiko Yu.V. Features of pregnancy and childbirth in patients after in vitro fertilization. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4(4). (In Russ.)
2. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of Health Science. *Chic Med Sch*. 2000; 96.
3. Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Yu., Strizhova O.B., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V., Dyakova Yu.B. Missed miscarriage as a topical problem of clinical reproductive medicine in IVF and PE programs. *Lechaschii Vrach Journal*. 2015; 3: 58. (In Russ.)
4. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Kolte A.M. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online*. 2006; 13: 71-83.
5. Chan W.S., Dixon M.E. The "ART" of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res*. 2008; 121: 713-726.
6. Curvers J., Nap A.W., Thomassen M.C. et

al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway. *Br J Hematol.* 2001; 115: 400-407.

7. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012; 97(1): 95-100.

8. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2011; 118:2670-2678.

9. Martinez-Zamora M.A., Creus M., Tassies D. et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod.* 2011; 26(3): 510-516.

10. Zvonkova M.B., Khomutov A.E., Butylin A.G. et al. Effect of high doses of exogenous heparin on hemostasis processes. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod.* 2010; 2: 636-640. (In Russ.)

11. Urman B., Ata B., Yakin K. et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Hum Reprod.* 2009; 24(7): 1640-1647.

12. Momot A.P., Serdyuk G.V., Nikolaeva M.G. et al. Miscarriage and genetically conditioned thrombophilia. *RUDN Journal of Medicine.* 2009; 6: 379-385. (In Russ.)

13. Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Makatsaria A.D., Andreeva M.D. Assisted reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2014;1(13): 50-59. (In Russ.)

14. Momot A.P., Lydina I.V., Borisova O.G., Elykomov V.A., Tsyvkina L.P. In vitro fertilization and hemostasis management. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2012; 18(6):47-55. (In Russ.)

15. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Lydina I.V., Borisova O.G. Ways of progress in improving the results of in vitro fertilization based on the detection and correction of hemostasis pathology (i). *Tromboz, Gemostaz i Reologia.* 2013;1(53): 5-17. (In Russ.)

16. Amirova A.A., Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Factors influencing IVF outcomes (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2010; 1: 68-74. (In Russ.)

17. Okhtyrskaya T.A., Yavorovskaya K.A., Shurshalina A.V., Nazarenko T.A. Implant losses in IVF programs: the role of hereditary and acquired thrombophilia. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2010; 2: 53-57. (In Russ.)

18. Cris J.C., Mercier E., Quere L. et al. Low molecular – Weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a consti-

tutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004; 103: 3695-3699.

19. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic: molecular genetic mechanisms and strategy of prevention of thromboembolic complications.* Moscow, 2007. (In Russ.)

20. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Petukhova N.L., Shchigoleva A.V., Devyatova E.A. The role of thrombophilia in patients with failures in in vitro fertilization in history. *Doctor.Ru.* 2014;8(1): 31-34. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета; Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9.

Тел.: (3852) 368587.

E-mail: nikolmg@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9459-5698>

Информация об авторах

Томилина Ольга Павловна, врач-гематолог лаборатории патологии гемостаза поликлиники КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпишевского, 1.

Тел.: (3852) 689384.

E-mail: kkb@alt-hospital.ru

Каблин Павел Михайлович, студент 5 курса Института клинической медицины Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566856.

E-mail: ikmakkr@agmu.ru

Левкина Анастасия Константиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9.

Тел.: (3852) 566888.

E-mail: science@agmu.ru

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпишевского, 1/2.

Тел.: (3852) 689800.
E-mail: xyzan@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

*Поступила в редакцию 21.02.2021
Принята к публикации 16.03.2021*

Для цитирования: Николаева М.Г., Томила О.П., Каблин П.М., Левкина А.К., Момот А.П. Эффективность подавления генерации тромбина и стимуляции фибринолиза в программах экстракорпорального оплодотворения. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;1(21): 12–19.

Citation: Nikolaeva M.G., Tomilina O.P., Kablin P.M., Levkina A.K., Momot A.P. Efficacy of thrombin generation suppression and fibrinolysis stimulation in in vitro fertilization programs. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 12–19. (In Russ.)

СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РАННЕЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ВЫСОКОМ НОРМАЛЬНОМ АРТЕРИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Пырикова Н.В.

Целью исследования было изучение показателей фильтрационной функции почек у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и ВНАД. Проведено одномоментное исследование с включением 138 пациентов в возрасте 25–44 лет, из них 62 человека с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и 74 человека с нелеченой впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ). Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧС) определяли по модифицированной методике R. Henkin с использованием набора оригинальных запатентованных тест-полосок. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина, цистатина С. Среди пациентов с ВНАД по сравнению с АГ чаще обнаруживается высокий порог солевой чувствительности в 2,1 раза, но реже лица со средним уровнем – в 2,5 раза. Гиперфильтрация по креатинину обнаруживается у пациентов с ВНАД и АГ с одинаковой частотой, однако снижение фильтрационной функции по цистатину С чаще на 20% выявляется у пациентов с АГ. Пациенты с АГ и ВНАД с высоким уровнем ПВЧС, в отличие от людей с низким и умеренным значением, чаще имеют признаки раннего почечного повреждения.

Ключевые слова: *солечувствительность, артериальная гипертензия, высокое нормальное артериальное давление, раннее поражение почек.*

SALT SENSITIVITY AND EARLY KIDNEY DAMAGE IN ARTERIAL HYPERTENSION AND HIGH NORMAL ARTERIAL PRESSURE

Altai State Medical University, Barnaul

O.N. Antropova, S.B. Silkina, I.V. Osipova, N.V. Pyrikova

The research objective was to study indicators of renal filtration function in salt-sensitive and salt-resistant patients with AH and HNAP. A one stage study was conducted involving 138 patients aged 25–44 years, of which 62 people with high normal arterial pressure (HNAP) and 74 people with untreated first identified arterial hypertension (AH). The threshold of taste sensation to table salt (TTSTS) was determined by the modified R. Henkin technique using a set of original patented test strips. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) by the level of creatinine, cystatin C. Among patients with HNAP compared to AH, a high threshold of salt sensitivity is found 2.1 times more often, but individuals with an average level are less often: 2.5 times. Hyperfiltration by creatinine is found in patients with HNAP and AH with the same frequency, but a decrease in filtration function for cystatin C is more often detected in patients with AH by 20%. Patients with AH and HNAP with high levels of TTS, unlike people with low to moderate values, are more likely to have signs of early renal damage.

Keywords: *salt sensitivity, arterial hypertension, high normal arterial pressure, early kidney damage.*

Солечувствительная артериальная гипертензия (АГ) характеризуется повышенным артериальным давлением (АД) в результате избыточного потребления соли с пищей [1, 2]. Не каждый человек реагирует на потребление соли изменением АД, разделяют лиц чувствительных к соли (до 50% всех людей) и нечувствительных [3]. На сегодняшний день, существенные исследовательские усилия были направлены на раскрытие механизмов, лежащих в основе солевой чувствительности; обнаружено, что это состояние может иметь различные физиологические,

экологические, демографические и генетические факторы [4]. Хотя механизмы солевозависимого гипертонического действия становятся более известными, необходимы дополнительные исследования по измерению и кинетике натрия, по физиологическим свойствам и генетическим детерминантам чувствительности к соли, по определению групп риска, чтобы укрепить основу для рекомендаций по снижению содержания соли в пище [5].

Особенный интерес представляет повреждение почек и возможные отличия у пациентов

с солечувствительными и солерезистентными формами АГ. Повреждение клубочков, потеря подоцитов и последующая протеинурия являются одними из основных признаков инициации заболевания почек при АГ, и особенно важно оценить механизмы, лежащие в основе их повреждения [6]. Недавние литературные данные показали, что изменения в митохондриях, окислительно-восстановительная способность и гомеостаз вовлечены в патогенез гипертонического поражения почек, острого повреждения почек и диабетической нефропатии [7]. Текущие знания позволяют предположить, что митохондриальная дисфункция клубочков и их компонентов (мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки или подоциты) может вызывать снижение выработки АТФ [8]. Как источник АТФ, митохондрии могут увеличивать симпатическую активность, что способствует удержанию натрия и сужению сосудов, хотя полный механизм остается неясным [9]. Уточняется роль Na в процессе почечного повреждения. Известно, что повышенная доставка Na в мозговой слой почки стимулирует выработку митохондриями метаболитов, способствующих АГ [10]. Антиоксидантная активность супероксиддисмутазы 2 (SOD2) ослабляет гипертензивные эффекты, в эксперименте на мышцах показано, что дефицит SOD2 развивает индуцированную солью гипертензию [11].

Представляется интересным изучение роли чувствительности к соли в формировании ранних почечных повреждений у пациентов не только при АГ, но и с высоким нормальным АД (ВНАД).

Цель исследования – изучить показатели фильтрационной функции почек у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и ВНАД.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование с включением 138 пациентов в возрасте 25–44 лет, из них 62 человека с ВНАД и 74 человека с нелеченой впервые выявленной АГ. Критериями исключения из исследования были отказ от участия в исследовании, беременность, вторичные формы АГ, ассоциированные клинические состояния, нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения. Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования, одобренного Этическим комитетом ГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 14 от 17.11.2014 г.). Проводилось общеклиническое и лабораторное обследование. Диагноз АГ или ВНАД устанавливался на основании офисного измерения автоматиче-

ским тонометром OMRON M2 Basic с пределом допустимой погрешности измерений ± 3 мм рт. ст. (ESH, 2002) и суточного мониторинга АД в течение 24 ч прибором VpLAB (ООО «Петр Телегин»). В зависимости от показателей офисного и суточного АД, пациенты были распределены в группу ВНАД (при офисном АД 120/80–139/89 мм рт. ст. и нормальных значениях суточного АД) и АГ (при офисном АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., среднесуточных показателях АД днем $\geq 135/85$ мм рт. ст., АД $\geq 120/70$ мм рт. ст.).

Субъективная оценка употребления поваренной соли проводилась посредством анкетирования. Объективным методом был определен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), который определяли по модифицированной методике R. Henkin (1964), с использованием набора оригинальных запатентованных тест-полосок [12]. Каждая тест-полоска имела нанесение раствора хлорида натрия. Оценку уровней ПВЧПС проводили по критериям: низкому ПВЧПС соответствуют значения менее 0,16% нанесенной концентрации хлорида натрия, среднему – 0,16%, высокому ПВЧПС – 0,32% и более. В дополнение к оценке питания и ПВЧПС изучалась суточная экскреция натрия в моче, являющаяся «золотым стандартом» скрининга потребления соли. Определение количества ионов натрия выполнялось ионоselectивным электродом. Референсные значения составляли 40–220 ммоль/сутки.

Концентрация креатинина сыворотки крови определялась калориметрическим методом по Jaffe после проведения абсорбции. Метод количественного определения цистатина С в сыворотке крови был проведен с использованием диагностического набора Bio Vendor (Чехия), основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа. СКФ рассчитывалась по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина, цистатина С. Уровень скорости клубочковой фильтрации 60–89 мл/мин/1,73 м² интерпретировался как снижение функции почек. Показатели СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² являлись диагностическим критерием поражения органов-мишеней. Показатели СКФ более 115 мл/мин/1,73 м² рассценивались как критерий гиперфильтрации вследствие внутриклубочковой гипертензии у пациентов с ВНАД и АГ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010 и программного обеспечения STATISTICA 10.0 Trial (StatSoft Inc.) с учетом типа распределения данных. Данные представлены для качественных переменных в виде частоты встречаемости (%), для количественных – как медиана Me [25;75 перцентиль]. Сравнение признаков независимых выборок проводили

посредством двустороннего анализа долей и с помощью критерия χ^2 (Хи-квадрат). Нулевую статистическую гипотезу отвергли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании проводилась комплексная оценка солезависимости. В дополнение к оценке питания изучались экскреция натрия в суточной моче, являющаяся золотым стандартом скрининга потребления соли, и порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. При изучении данных показателей выявлено (таблица 1), что лица с ВНАД и АГ имеют сопоставимую частоту повышенной суточной экскреции Na с мочой, однако среди пациентов с ВНАД по сравнению с АГ чаще обнаружива-

ется высокий порог солевой чувствительности в 2,1 раза ($\chi^2=7,6$, $p=0,006$), но реже лица со средним уровнем – в 2,5 раза ($\chi^2=5,3$, $p=0,002$). Следует отметить, что при оценке питания выявлен больший процент пациентов с чрезмерным употреблением соли среди пациентов с АГ в 1,9 раза ($\chi^2=12,1$, $p=0,001$). Таким образом, независимо от уровня АД имеется повышенная экскреция Na у 42–46% пациентов молодого и среднего возраста, однако при АГ чаще обнаруживается число лиц, чрезмерно употребляющих соль, а среди пациентов с ВНАД чаще имеется высокий ПВЧ. Возможно, это связано с тем, что для формирования ВНАД солечувствительность является важным, независимым фактором.

Таблица 1

Показатели солечувствительности обследованных пациентов (n (%))

| Показатель | ВНАД (n=62) | АГ (n=74) |
|--|-------------|--------------|
| Суточная экскреция Na >200 ммоль/сутки | 26 (41,9) | 34 (45,9) |
| ПВПЧС низкая | 46 (74,2) | 42 (56,7) |
| ПВ ПЧС повышена: | | |
| средняя | 22 (35,5) | 28 (37,8) |
| высокая | 7 (11,2) | 20 (27,7)* |
| Чрезмерное употребление соли | 15 (22,8) | 8 (10,8)** |
| | 20 (32,2) | 46 (62,1)*** |

Примечание: ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, * – достоверность различий с показателем при ВНАД ($p < 0,05$), ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Результаты оценки СКФ при расчете по уровню креатинина (СКФ Кр) позволяют говорить о сопоставимых показателях клубочковой фильтрации у обследованных с АГ и ВНАД. В обеих группах отсутствовало снижение показателя менее 60 мл/мин, с одинаковой частотой (15,8% и 9,5% при ВНАД и АГ) определялась гиперфильтрация (рисунок 1). В ранее проведенных исследованиях также сообщалось об увеличении распространенности гиперфильтрации (по креатинину) при предгипертонии (OR 1,33), гипофильтрация не была связана с предиабетом или предгипертонией [13]. В настоящее время ВНАД расценивается как состояние предболезни, а вопросы прогноза, определения тактики (необходимость медикаментозной коррекции) являются не до конца изученными. Полученные в данном исследовании результаты, с нашей точки зрения, подчеркивают важность выявления пациентов с ВНАД и тщательную стратификацию их сердечно-сосудистого риска, в том числе оценку раннего поражения почек.

Роль цистатина С в сыворотке как показателя функции почек (фильтрации) в настоящее время хорошо известна. Цистатин С генерируется с постоянной скоростью, свободно фильтруется, реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах нефрона [14]. На него не влияют вес и мышечная масса, и поэ-

тому считается, что цистатин С является более точным измерителем функции почек по сравнению с сывороточным креатинином. В ряде исследований показана значительная разница СКФ по креатинину и СКФ, определенной по цистатину С. Например, у пациентов с ожирением эта разница составила 12,9% [15]. Помимо использования для оценки функции почек, СКФ на основе цистатина С (СКФ ЦС) является лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности по сравнению с СКФ на основе креатинина сыворотки [16, 17]. Повышение уровня цистатина С в сыворотке было связано с повышенным риском артериальной жесткости, каждое стандартное отклонение в повышении содержания цистатина С приводило к увеличению риска дислипидемии на 22%, к увеличению риска ожирения на 27% и к увеличению риска повышения пульсового давления на 24% после поправки на вмешивающиеся факторы [18].

При анализе полученных нами данных выявлено, что использование СКФ ЦС по сравнению с СКФ Кр приводит к различию в оценке раннего почечного повреждения. Так, среди обследованных не выявлено пациентов с гиперфильтрацией по цистатину С, однако снижение фильтрационной функции почек обнаружено у 9,7% и 29,7% обследованных с ВНАД и АГ соот-

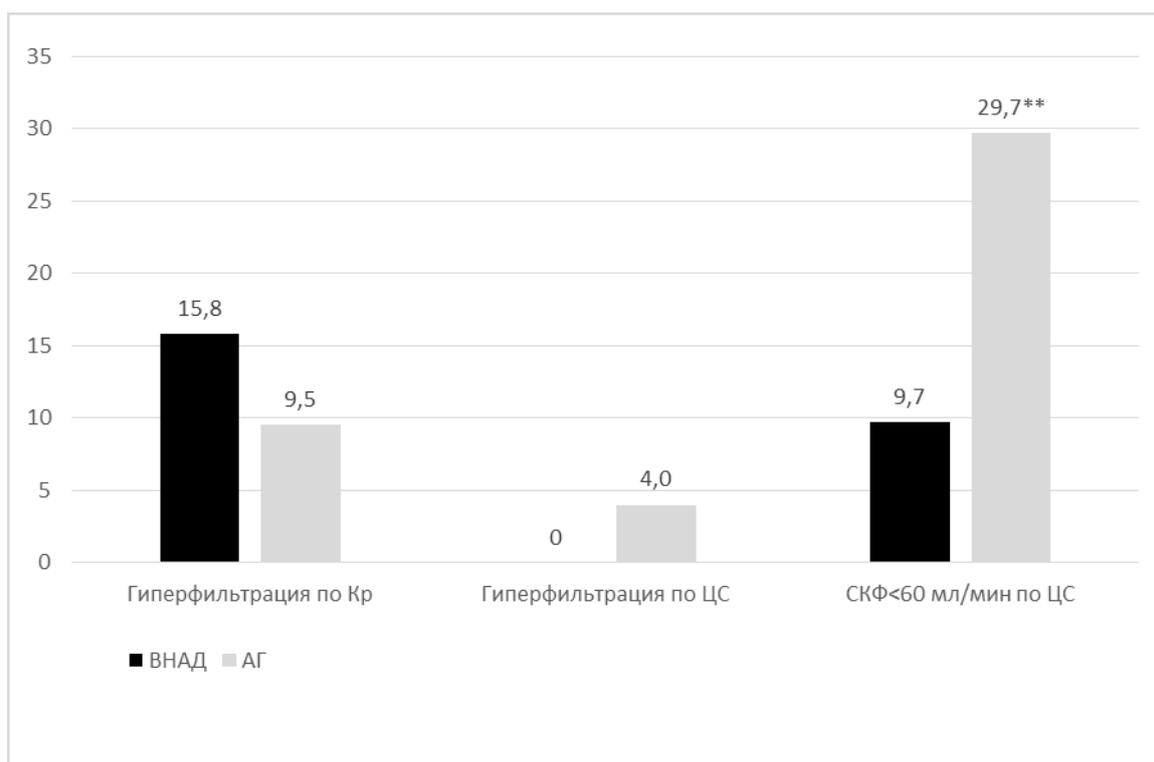


Рисунок 1 – Ранние признаки почечной дисфункции у пациентов с ВНАД и АГ (%). СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ** – достоверность различий с показателем при ВНАД ($p < 0,01$).

ветственно, различия в показателе составили 20% ($\chi^2=8,3$, $p=0,004$). Эти результаты, по нашему мнению, имеют существенное практическое значение, обосновывая необходимость определения цистатина С у лиц именно с ранними стадиями гипертензивных состояний.

В настоящее время гиперфилтрация почек обсуждается как ранний признак гипертонической нефропатии у лиц, чувствительных к соли [19]. Нами были изучены показатели клубочковой фильтрации в зависимости от ПВЧС (таблица 2). Пациенты с высоким уровнем ПВЧС, в отличие от людей с низким и умеренным значением, имеют признаки раннего почечного повреждения: гиперфилтрацию по креатинину (47,8%) или снижение фильтрационной функции по цистатину С (52,1%). У лиц с умеренным и низким ПВЧС частота отклонений по показателю СКФ достоверно ниже: гиперфилтрация по КР в 11 раз ($\chi^2=35,4$, $p=0,001$) и гипофилтрация по ЦС в 5 раз ($\chi^2=17,3$, $p=0,001$). У лиц с ВНАД только при высоком ПВЧС выявлялось снижение СКФ ЦС (66,7%, $\chi^2=8,3$, $p=0,01$), в то же время, оценка по уровню креатинина не выявила значимых различий в зависимости от солевой чувствительности. В группе АГ гиперфилтрация по КР имела только у пациентов с ПВЧС (87,5%, $\chi^2=22,6$, $p=0,001$), различия при оценке СКФ по ЦС не были достоверными (возможно, связано с ограниченным количеством наблюдений). Мы считаем, что полученные результаты должны учитываться при определении риска поражения органов-мишеней у пациентов с

ВНАД. Оценка ПВЧС может рассматриваться как скрининговый тест для таких лиц, позволяющий выявлять пациентов, которым необходимо определение фильтрационной функции почек не только по уровню креатинина, но и по цистатину С. Кроме того, у пациентов с гиперфилтрацией могут потребоваться более настойчивые рекомендации по снижению солевой нагрузки для предотвращения дальнейшего поражения почек.

Заключение

Среди пациентов с ВНАД по сравнению с АГ чаще обнаруживается высокий порог солевой чувствительности в 2,1 раза, но реже лица со средним уровнем – в 2,5 раза. Гиперфилтрация по креатинину обнаруживается у пациентов с ВНАД и АГ с одинаковой частотой, однако снижение фильтрационной функции по цистатину С чаще на 20% выявляется у пациентов с АГ. Пациенты с АГ и ВНАД с высоким уровнем ПВЧС, в отличие от людей с низким и умеренным значением, чаще имеют признаки раннего почечного повреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Pilic L., Pedlar C.R., Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mechanisms and effects of dietary and other lifestyle factors. *Nutr. Rev.* 2016;74(10): 645-658. DOI: 10.1093/nutrit/nuw028
2. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of salt in-

Таблица 2

Показатели фильтрационной функции почек в зависимости от порога солевой чувствительности (п (%))

| Показатель | Все обследованные пациенты (n=138) | | ВНАД (n=62) | | АГ (n=74) | |
|--------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|
| | низкий и умеренный ПВЧС (n=115) | высокий ПВЧС (n=23) | низкий и умеренный ПВЧС (n=53) | высокий ПВЧС (n=15) | низкий и умеренный ПВЧС (n=62) | высокий ПВЧС (n=8) |
| СКФ Кр>115 мл/мин | 5 (4,3) | 11 (47,8)*** | 5 (9,4) | 4 (26,6) | 0 | 7 (87,5)*** |
| СКФ ЦС >115 мл/мин | 3 (2,6) | 0 | 0 | 0 | 3 (4,8) | 0 |
| СКФ ЦС <60 мл/мин | 16 (10,4) | 12 (52,1)*** | 0 | 6 (66,7)** | 16 (25,8) | 6 (75,0) |

Примечание: ПВЧС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Кр – креатинин, ЦС – цистатин С, ** – достоверность различий с показателем данной группы при низком и умеренном ПВЧС (p<0,01), ***p<0,001.

take on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584

3. Marketou M.E., Maragkoudakis S., Anastasiou I., Nakou H., Plataki M., Vardas P.E. et al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J. Clin Hypertens.* 2019;21: 749-757. DOI: 10.1111/jch.13535

4. Domondon M., Polina I., Nikiforova A.B., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V. Y et al. Renal Glomerular Mitochondria Function in Salt-Sensitive Hypertension. *Frontiers Physiology.* 2020;10: 1588. DOI: 10.3389/fphys.2019.01588

5. Rust P., Ekmekcioglu C., Affiliations. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584_2016_147.

6. Seccia T.M., Caroccia B., Calo L.A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J. Hypertens.* 2017;35: 205-212. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001170

7. Galvan D.L., Green N.H., Danesh F.R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92(5): 1051-1057. DOI: 10.1016/j.kint.2017.05.

8. Zhang L.H., Zhu, X.Y., Eirin A., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V.Y. et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary podocyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome: role of podocyte mitochondria. *Am J. Physiol. Renal Physiol.* 2019;317(7): F12-F22. DOI: 10.1152/ajprenal.00399

9. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative stress and hypertensive diseases. *Med. Clin. North Am.* 2017;101: 169-193. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.

10. Eirin A., Saad A., Woollard J.R. Juncos L.A., Calhoun D.A., Tang H. et al. Glomerular hyperfiltration in obese African American hypertensive patients is associated with elevated urinary mitochondrial-DNA copy number. *Am J. Hypertens.* 2017;30(11): 1112-1119. DOI: 10.1093/ajh/

11. Rodriguez-Iturbe B., Sepassi L., Quiroz Y.,

Zhenmin Ni., Wallace D.C., Vaziri N.D. et al. Association of mitochondrial SOD deficiency with salt-sensitive hypertension and accelerated renal senescence. *J. Appl. Physiol.* 2007;102: 255-260. doi: 10.1152/japplphysiol.00513.2006

12. Куликов В.П., Алексеенцева А.В. Способ определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Патент на изобретение. Номер патента: RU 2539014. Дата публикации: 10.01.2015.

13. Okada R., Yasuda Y., Tsushita K. Wakai K., Hamajima N., Matsuo S. et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5): 1821-1825. DOI: 10.1093/ndt/gfr651

14. Shlipak M.G., Mattes M.D., Peralta C.A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J. Kidney Dis.* 2013;62(3): 595-603.

15. Alaje N.A., Adedeji T., Adedoyin A.R. et al. Creatinine and cystatin C-based evaluation of renal function among obese subjects in Benin City. *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* 2019;30(3): 648-654. DOI: 10.4103/1319-2442.261339.

16. Fernando S., Polkinghorne K.R. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *J. Bras Nefrol.* 2020;42(1): 6-7. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240.

17. Osaki T., Satoh M., Tanaka F., Tanno K., Takahashi Y., Nasu T. et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *J. Epidemiol.* 2020;30(6): 260-267.

18. Huang X., Jiang X., Wang L. Zhenyu Liu, Yang Wu, Gao P. et al. Serum Cystatin C and Arterial Stiffness in Middle-Aged and Elderly Adults without Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Med. Sci Monit.* 2019;3(25): 9207-9215. DOI:10.12659/MSM.916630.

19. Kantaria N., Pantsulaia I., Andronikashvili I., Simonia G. Possible mechanism of development of salt sensitive essential hypertension. Simonia.

Georgian Med News. 2016;(258): 28-32.

References

1. Pilic L., Pedlar C.R., Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mechanisms and effects of dietary and other lifestyle factors. *Nutr. Rev.* 2016;74(10): 645-658. DOI: 10.1093/nutrit/nuw028
2. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584
3. Marketou M.E., Maragkoudakis S., Anastasiou I., Nakou H., Plataki M., Vardas P.E. et al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J. Clin Hypertens.* 2019;21: 749-757. DOI: 10.1111/jch.13535
4. Domondon M., Polina I., Nikiforova A.B., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V. Y et al. Renal Glomerular Mitochondria Function in Salt-Sensitive Hypertension. *Frontiers Physiology.* 2020;10: 1588. DOI: 10.3389/fphys.2019.01588
5. Rust P., Ekmekcioglu C., Affiliations. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584_2016_147.
6. Seccia T.M., Caroccia B., Calo L.A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J. Hypertens.* 2017;35: 205-212. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001170
7. Galvan D.L., Green N.H., Danesh F.R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92(5): 1051-1057. DOI: 10.1016/j.kint.2017.05.
8. Zhang L.H., Zhu, X.Y., Eirin A., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V.Y. et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary podocyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome: role of podocyte mitochondria. *Am J. Physiol. Renal Physiol.* 2019;317(7): F12-F22. DOI: 10.1152/ajprenal.00399
9. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative stress and hypertensive diseases. *Med. Clin. North Am.* 2017;101: 169-193. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.
10. Eirin A., Saad A., Woollard J.R. Juncos L.A., Calhoun D.A., Tang H. et al. Glomerular hyperfiltration in obese African American hypertensive patients is associated with elevated urinary mitochondrial-DNA copy number. *Am J. Hypertens.* 2017;30(11): 1112-1119. DOI: 10.1093/ajh/
11. Rodriguez-Iturbe B., Sepassi L., Quiroz Y., Zhenmin Ni., Wallace D.C., Vaziri N.D. et al. Association of mitochondrial SOD deficiency with salt-sensitive hypertension and accelerated renal senescence. *J. Appl. Physiol.* 2007;102: 255-260. doi: 10.1152/jappphysiol.00513.2006
12. Kulikov V.P., Aleksentseva A.V. Method of determining the threshold of taste sensitivity to table salt. Patent for invention. Patent number: RU

2539014. Publication date: 10.01.2015.

13. Okada R., Yasuda Y., Tsushita K. Wakai K., Hamajima N., Matsuo S. et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5): 1821-1825. DOI: 10.1093/ndt/gfr651
14. Shlipak M.G., Mattes M.D., Peralta C.A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J. Kidney Dis.* 2013;62(3): 595-603.
15. Alaje N.A., Adedeji T., Adedoyin A.R. et al. Creatinine and cystatin C-based evaluation of renal function among obese subjects in Benin City. *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* 2019;30(3): 648-654. DOI: 10.4103/1319-2442.261339.
16. Fernando S., Polkinghorne K.R. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *J. Bras Nefrol.* 2020;42(1): 6-7. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240.
17. Osaki T., Satoh M., Tanaka F., Tanno K., Takahashi Y., Nasu T. et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *J. Epidemiol.* 2020;30(6): 260-267.
18. Huang X., Jiang X., Wang L. Zhenyu Liu, Yang Wu, Gao P. et al. Serum Cystatin C and Arterial Stiffness in Middle-Aged and Elderly Adults without Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Med. Sci Monit.* 2019;3(25): 9207-9215. DOI:10.12659/MSM.916630.
19. Kantaria N., Pantsulaia I., Andronikashvili I., Simonia G. Possible mechanism of development of salt sensitive essential hypertension. *Simonia. Georgian Med News.* 2016;(258): 28-32.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Антропова Оксана Николаевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 201279. E-mail: antropovaon@mail.ru <https://orcid.org/0000-0002-6233-7202>

Информация об авторах

Силкина Светлана Борисовна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 201279. E-mail: s.shel@mail.ru <https://orcid.org/0000-0001-8282-2574>

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского

государственного медицинского университета,
г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20.
Тел.: (3852) 201279.
E-mail: i.v.osipova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Пырикова Наталья Викторовна, д.м.н., профес-
сор кафедры факультетской терапии и профес-
сиональных болезней Алтайского государствен-
ного медицинского университета, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689492.
E-mail: allinatali@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-4387-7737>

Поступила в редакцию 10.02.2021
Принята к публикации 02.03.2021

Для цитирования: Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Пырикова Н.В. Солечувстви-
тельность и раннее поражение почек при арте-
риальной гипертензии и высоком нормальном
артериальном давлении. *Бюллетень медицин-
ской науки.* 2021;1(21): 20–26.

Citation: Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V., Pyrikova N.V. Salt sensitivity and early kid-
ney damage in arterial hypertension and high nor-
mal arterial pressure. *Bulletin of Medical Science.*
2021;1(21): 20–26. (In Russ.)