

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 61

## СИСТЕМНАЯ МЕДИЦИНА: ОТ КОНЦЕПЦИИ ДО РЕАЛИЗАЦИИ

**Попов С. В., Рябов В. В.**

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

**Контактная информация:**

Рябов Вячеслав Валерьевич,  
НИИ кардиологии Томского НИМЦ,  
ул. Киевская, 111А, Томск, Россия, 634012.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Статья поступила в редакцию 07.08.2023  
и принята к печати 08.09.2023.

### РЕЗЮМЕ

В данной работе затрагиваются вопросы, связанные с реализацией системного подхода в клинической медицине.

На примере таких широко распространенных и зачастую связанных единым патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и ожирение, авторы делают попытку привлечь внимание к барьерам, которые в настоящем сопровождают кардиологического пациента в его патологии: рост заболеваемости, не всегда эффективное лечение, не снижающаяся летальность и т. д.

Решение проблемы, по мнению авторов, кроется в объединении системного и интегративного подходов.

С помощью системной медицины, объединяющей в себе изучение патофизиологии пациента на более глубоких уровнях — клеточном, молекулярном, генетическом, возможен поиск индивидуальных черт заболевания.

Интегративный подход как инструмент реализации концепции системной медицины позволит обеспечить гораздо более точную характеристику статуса больного, что необходимо для индивидуализации наблюдения и лечения с ожидаемой пользой и минимизацией рисков для каждого пациента в отдельности.

Связующим и результирующим звеном предполагается использование информационных технологий для обработки всего массива данных о пациенте. Ожидается, что такой подход даст возможность перейти на принципиально новое понимание патологических процессов и оказание направленной эффективной персонализированной помощи.

**Ключевые слова:** интегративная медицина, информационные технологии, кардиология, системная медицина.

*Для цитирования:* Попов С.В., Рябов В.В. Системная медицина: от концепции до реализации. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(6):77-84. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-77-84. EDN: JSDLEH

## SYSTEMS MEDICINE: FROM CONCEPT TO REALISATION

**Popov S. V., Ryabov V. V.**

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

**Corresponding author:**

Ryabov Vyacheslav V.,  
Cardiology Research Institute — branch  
of Tomsk National Research Medical  
Center,  
Kievskaya str., 111A, Tomsk, Russia,  
634012.  
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru

Received 07 August 2023; accepted  
08 September 2023.

### ABSTRACT

This paper addresses issues related to the implementation of a systems approach in clinical medicine.

On the example of such widespread and often united by a single pathogenesis of cardiovascular diseases as myocardial infarction, arterial hypertension, atrial fibrillation and obesity, the authors make an attempt to draw attention to the barriers that in the present accompany the cardiologist patient in his pathology: increasing morbidity, not always effective treatment, not decreasing lethality, etc.

The solution to the problem, according to the authors, lies in combining systemic and integrative approaches.

With the help of systems medicine, which combines the study of the pathophysiology of the patient at deeper levels — cellular, molecular, genetic — it is possible to search for individual features of the disease.

The integrative approach as a tool to implement the concept of systems medicine will provide a much more accurate characterisation of the patient's status, which is necessary for

individualisation of observation and treatment with the expected benefits and minimisation of risks for each patient individually.

A connecting and resulting link is envisaged in the use of information technology to process the entire patient data set. It is expected that this approach will provide an opportunity to move to a fundamentally new understanding of pathological processes and the provision of directed effective personalised care.

**Key words:** cardiology, information technology, integrative medicine, systems medicine.

*For citation: Popov SV, Ryabov VV. Systems medicine: from concept to realization. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):77-84. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-77-84. EDN: JSDLEH*

**Список сокращений:** АГ — артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ФП — фибрилляция предсердий.

Сердечно-сосудистые заболевания сохраняют лидирующие позиции в структуре смертности населения, несмотря на многолетние достижения фундаментальной и клинической кардиологии, расширение технологических и медикаментозных возможностей [1]. Наряду с этим в течение последнего десятилетия мы наблюдаем ситуацию, в которой подтверждение клинической эффективности того или иного воздействия или метода диагностики становится все более сложной задачей. Это неразрывно связано с накоплением большого количества данных, изменениями окружающей среды и образа жизни населения, увеличением продолжительности жизни.

Помимо этого, все еще актуальной остается проблема трансляции результатов экспериментальных исследований в клинику. Патофизиологические процессы на уровне отдельного пациента являются комплексными и часто связаны не только с основным процессом, но и с индивидуальным статусом больного — совокупностью возраста, сопутствующей патологии, метаболических изменений, генетических и других факторов. Это во многом и опосредует неэффективность парадигмы «лечение не больного, а болезни».

Таким образом, все более остро возникает потребность в новом инструменте для получения, анализа, интерпретации и использования экспериментальных и клинических данных — инструмен-

те, который позволил бы в новой цифровой реальности развивать парадигму «лечение и больного, и болезни». Практический шаг в этом направлении стал возможен с появлением концепции системной медицины [2].

Системная медицина — подход к диагностике и терапии заболевания, основанный на сопоставлении молекулярно-биологических данных с патофизиологическим процессом, который мы наблюдаем в клинике. Этот подход позволяет выходить за рамки понятия о том, что в основе одного заболевания всегда лежат одни и те же механизмы.

Согласно концепции системной медицины, каждый человеческий организм можно представить как «сеть сетей» — так называемых омиков (совокупность генома, эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома, микробиома), реализующих свои механизмы неотрывно друг от друга и окружающей среды [3]. Результат этого взаимодействия мы можем исследовать в биологических жидкостях, клетках, тканях и органах путем различных лабораторных и визуализирующих методик, получая бесконечный поток новой информации [4].

Развитие концепции системной медицины, безусловно, случилось благодаря прогрессу цифровых технологий. С их помощью стало возможным не только хранение, но и систематизация и, главное, «осмысление» большого количества получаемых данных по запросу человека. И следующим шагом возникает вопрос, каким образом реализовывать системный подход в клинической практике [5]?

Инструментом реализации может стать интегративная медицина, если понимать ее как комплексный

подход к диагностике и лечению заболевания, основанный на сочетании настоящего опыта с системным пониманием патологии, применением существующих методов диагностики и анализа патологических процессов, протекающих на разных биологических уровнях, для решения новых задач науки и медицины в условиях постоянных перемен [6]. Возможно, интегративный подход как инструмент реализации концепции системной медицины позволит обеспечить гораздо более точную характеристику статуса пациента, что необходимо для персонализированного наблюдения и лечения — оптимизации пользы и минимизации рисков для больного.

Находит ли в настоящее время системный и интегративный подход свое отражение в кардиологии? Несомненно, да. Рассмотрим изменение взгляда на патогенез и лечение заболевания на примере инфаркта миокарда (ИМ), артериальной гипертензии (АГ), ожирения и фибрилляции предсердий (ФП).

Начиная с 60-х годов прошлого века летальность от ИМ неуклонно снижалась благодаря изменению организации медицинской помощи, появлению и широкому внедрению фармакологической и инвазивной реперфузии миокарда, а также лекарственных молекул, управляющих механизмами атеротромбоза. Тем не менее, в течение последних 10 лет мы наблюдаем, что дальнейшая разработка и усовершенствование этих направлений не сопровождаются ожидаемым снижением летальности от ИМ [7, 8].

Продолжительность ишемии миокарда по-прежнему играет важную роль в тактике ведения больных ИМ, и задержка реперфузии связана с уменьшением клинического эффекта. Дело не только непосредственно в объеме некротизированного миокарда, но и в том, что ишемия миокарда запускает вторичные патологические процессы, которые не поддаются коррекции путем ее купирования. К этим процессам относится геморрагическое пропитывание миокарда, микроваскулярная дисфункция, воспаление в инфарктной области и отдаленной от нее зоне и ряд других [9, 10].

Более того, значение имеет как состояние ишемизированного миокарда — выраженность коллапсального кровообращения и ишемического прекодиционирования, метаболический статус, так и состояние больного — возраст и коморбидность. На сегодняшний день существует понимание того, что все эти процессы приводят к значимым различиям в процессах повреждения и репарации миокарда и обуславливают гетерогенность исходов заболевания [11]. Вместе с тем, это понимание пока практически не используется в современной стратегии лечения ИМ.

Реализуемое медикаментозное управление процессами атеротромбоза, как и реперфузия миокарда, остается неотъемлемой частью ведения пациентов с ИМ. Но, несмотря на это, сохраняется высокая доля пациентов с повторным ИМ [8, 12]. В связи с этим, все более обоснованной становится концепция остаточного воспалительного риска [13], которая нашла свое клиническое подтверждение в 2017 г., когда были опубликованы результаты исследования CANTOS [14]. Ранее большое количество клинических исследований противовоспалительных стратегий потерпели неудачу [15–17]. В CANTOS впервые был использован критерий включения в виде уровня высокочувствительного С-реактивного белка в плазме крови  $> 2$  мг/л, т. е. сделан шаг к применению знания об индивидуальных механизмах развития ИМ. Необходимо сказать, что в результате исследования была получена неопровержимая научная польза, но лишь скромная клиническая. Причин, которые могли бы на это повлиять, — множество. Безусловно, учесть все факторы на уровне одного клинического исследования не представляется возможным.

Системный подход к патогенезу ИМ и его осложнений может изменить процесс получения, обработки и интерпретации данных. За последнее десятилетие появилось множество дополнительных методик и технологий, позволяющих предположить наличие новых факторов риска ИМ, дать более детальную характеристику как процессов, протекающих в миокарде, так и системного ответа на ишемию у отдельных групп пациентов. Здесь на помощь приходят омиксные технологии, современные методы визуализации миокарда и коронарных артерий, искусственный интеллект. Интеграция новых методов в существующую в настоящее время клиническую и научную практику может обеспечить более индивидуальную характеристику статуса пациента, что необходимо для более персонализированного лечения ИМ.

Другой патологией, лечение которой, на первый взгляд, наиболее изучено и широко применяется, является АГ. В течение второй половины XX века были разработаны основные группы эффективных и безопасных антигипертензивных препаратов. Позже их дополнили ингибиторы ренина и ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина. И все же АГ остается фактором риска номер один по распространенности и тяжести последствий. При этом целевых показателей артериального давления удается достичь менее чем 20 % пациентов. Первоочередные проблемы, с которыми сталкиваются врачи, — это низкая приверженность к лечению и резистентная АГ

[18, 19]. Подход в виде схемы «диагноз артериальной гипертензии — назначение препарата или их комбинации — контроль давления пациентом» во многих случаях оказывается неэффективным. Системный подход позволил бы взглянуть на лечение не столько как на рутинное назначение лекарства, но как на комплекс мероприятий. Комплекс, включающий в себя психологическую помощь и оценку настроенности больного на лечение, понятные для пациента образовательные платформы, принятие во внимание мнения больного относительно того или иного лечения, назначение оптимальной терапии, удобный для пациента и врача мониторинг артериального давления, анализ данных и выявление наиболее частых причин низкой комплаентности и факторов, влияющих на уровень артериального давления у конкретного пациента и в популяции.

В настоящее время комплексно все эти мероприятия реализуются в рутинной практике разрозненно, чаще в рамках научных проектов. Реализация системного подхода может позволить не только повысить приверженность больных к лечению АГ, но и эффективней диагностировать истинную резистентную гипертензию. Это, в свою очередь, может привести к формированию новых научных гипотез относительно механизмов ее развития.

Недостаточное понимание патогенеза резистентной АГ во многом обуславливает в ряде случаев прекрасные, а в ряде — недостаточные результаты применения такого высокотехнологичного метода лечения, как симпатическая ренальная денервация [20–22]. Изучение механизмов развития АГ, в том числе и резистентной, с использованием омиксных технологий и современных методов визуализации органов-мишеней позволило бы выйти на поиск маркеров болезни, которые могли бы стать основанием для отбора больных — респондеров к симпатической денервации почечных артерий. Помимо этого, внедрение в рутинную клиническую практику симпатической ренальной денервации может предоставить альтернативу больным, которые имеют противопоказания к приему тех или иных антигипертензивных препаратов или не готовы к постоянному приему препаратов. Все это дает возможность приблизить кардиологию к персонализированному лечению АГ.

Очень большая работа проделана медицинским сообществом в области получения знаний о ФП. Более 100 лет происходит накопление информации о механизмах развития и, начиная с 70-х годов прошлого века, о способах воздействия на самую часто встречающуюся аритмию.

Тем не менее, с одной стороны, фиксируется ее непрерывный рост, с другой — имеющиеся спо-

собы воздействия несовершенны, не позволяют создать основательное препятствие на пути ее возникновения.

Большие надежды возлагались на внедрение интервенционных вмешательств, однако это случилось не в полной мере [23]. Таким образом, учитывая полиэтиологию и полипатофизиологию ФП, эта аритмия требует, как минимум, мультидисциплинарного, а, как максимум, сочетания интегративного и системного подходов к ведению пациентов.

В настоящее время очерчен ряд барьеров на пути к решению проблемы ФП: это резистентная к воздействиям ФП, разнообразие механизмов ФП, тромбоэмболические осложнения даже у пациентов, получающих адекватную антикоагулянтную терапию, неконтролируемое развитие фиброза миокарда [24]. В решение проблемы последнего очень важный вклад делают исследования, визуализирующие сердце, в частности, магнитно-резонансная томография [25].

Возможные решения, в том числе системного характера, при лечении больных с ФП лежат в нескольких плоскостях. С одной стороны, речь идет о новейших технологиях и подходах к РЧА, например, криоизоляции легочных вен, электропорации (нетермического воздействия) [26, 27], аблации ганглионарных сплетений [28], технологии высокоплотного многополюсного эндокардиального и неинвазивного поверхностного многоэлектродного картирования [29]. С другой стороны, мы видим перспективу в попытках персонификации через фармакогенетику, эпигенетику, например, в случае эффективного лечения миокардитов с помощью таргетных препаратов, выявлении респондеров для того или иного способа терапии.

Очевидно, что только клинического фенотипирования при ФП недостаточно, и системный подход с фокусированием на геномике может существенно дополнить картину. Здесь речь идет об определении индивидуальной чувствительности к препарату, будь то антиаритмик или антикоагулянт, контроле за индивидуальной терапевтической дозировкой препарата.

Известно, что наличие ФП тесно связано с более чем ста генетическими локусами. Геномные и транскриптомные данные пациентов с ФП следует использовать для обеспечения более логичного выбора исходных мишеней для изучения и для облегчения лучшей стратификации молекулярных и клинических фенотипов ФП, что может способствовать персонификации терапевтических подходов у каждого больного.

Проблемы ИМ, АГ, ФП неразрывно связаны с проблемой избыточного веса и ожирения. На се-

годняшний день от 39 % до 49 % населения мира страдают данным недугом. При этом ожирение приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и смертности независимо от других факторов риска. Дисметаболизма — избыточная продукция цитокинов, хемокинов и гормоноподобных веществ — наблюдается, главным образом, при висцеральном типе ожирения.

Современные методы визуализации, такие как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование, позволяют определять индивидуальные различия в распределении жировой ткани в организме. Более того, результаты исследований показали, что разные локализации висцеральной жировой ткани оказывают различное системное и локальное воздействие на организм в виде оксидативного стресса, нарушений углеводного и липидного обмена, эндотелиальной дисфункции, хронического субклинического воспаления, увеличения объема циркулирующей крови. Эти процессы по отдельности или в совокупности приводят к повышению артериального давления, прогрессированию атеросклероза, формированию фиброзных изменений в миокарде и нарушений ритма сердца, развитию эндокринных нарушений.

Лечение ИМ, АГ, ФП без принятия во внимание проблемы ожирения может обуславливать неудовлетворительный эффект терапии. Именно поэтому в настоящее время активно изучается влияние многообразных факторов на морфофункциональные изменения адипоцитов эпикардальной жировой ткани [30–32]. К этим факторам относятся гендерные аспекты, эффекторы воспалительной реакции, фармакологические агенты (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы) и ряд других.

Таким образом, эпикардальная жировая ткань представляет собой перспективную терапевтическую мишень в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В то же время проблеме висцерального ожирения нельзя рассматривать отдельно от отложения жировой ткани в подкожном депо и контроля массы тела. И здесь подход к болезни в виде «диагноз ожирения — назначение диеты и физической активности» является малорезультативным.

Борьба с ожирением и его последствиями — это комплексный процесс. Он включает в себя как практические, так и научные аспекты. Это психологическая помощь больным, совместная работа с диетологами и специалистами по физической адаптации, исключение эндокринных причин ожи-

рения, изучение распределения жировой ткани при помощи визуализирующих методик, определение продуктов секреции адипоцитов, непрерывный анализ получаемых данных. Очевидно, что ожирение — это заболевание, которое в ряде случаев отражает соматический и психологический статус больного, а также нередко определяет тяжесть течения других патологий.

Итак, анализируя практически любую из кардиологических нозологий, погружаясь на более глубокие и фундаментальные слои и уровни, мы начинаем видеть не только взаимопроникновение патологий, общность и универсальность патофизиологических процессов, но, главное, происходит выделение индивидуальных черт — персонального профиля пациента.

Попытки интеграции на пути к персонификации патологических процессов у отдельно взятого индивидуума все чаще становятся предметом размышлений. Так, некоторые зарубежные авторы уже сейчас говорят о так называемой Единой системе прогнозирования персонализированного риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем, которая в режиме «одного окна», помимо клинических факторов риска, может включать в себя анализ генетической предрасположенности пациента, учитывать факторы окружающей среды и образа жизни [33].

Ученые считают, что во взаимодействии с геномикой, используя биомаркеры плазмы крови и визуализирующие технологии, станет возможным определение фактического фенотипа любого заболевания.

Сегодня мы приходим к пониманию, что каждое из клинических направлений современной кардиологии остро нуждается в углублении знаний, в том числе, на клеточном, молекулярном и генетическом уровнях, и что только совокупный системный и интегративный подход даст возможность перейти на принципиально новое понимание патологических процессов и оказание направленной эффективной персонифицированной помощи.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

#### **Благодарности / Acknowledgements**

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке материала сотрудникам отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ: научному сотруднику к.м.н. Гомбожаповой Александре Энхэевне, старшему научному сотруднику к.м.н. Сыркиной Анне

Геннадьевне, младшему научному сотруднику к.м.н. Воробьевой Дарье Алексеевне. / The authors are grateful for the help in preparing the material to the staff of the Department of Emergency Cardiology of the Research Institute of Cardiology Tomsk NRMС: to the researcher of the Candidate of Medical Sciences Gombozhapova Alexandra E., to the senior researcher of the Candidate of Medical Sciences Syrkina Anna G., to the junior researcher of the Candidate of Medical Sciences Vorobyova Daria A.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics. *European Heart Journal*. 2020;41:12–85. DOI:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. Kirschner M. 2016. Systems Medicine: Sketching the Landscape, in: *Methods in Molecular Biology*. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1386:3–15. DOI: 10.1007/978-1-4939-3283-2\_1.
3. Kramer F, Just S, Zeller T, et al. New perspectives: systems medicine in cardiovascular disease. *BMC Systems Biology*. 2018 Apr 25;12(1):57. DOI: 10.1186/s12918-018-0579-5.12.
4. Hulsmans M, Clauss S, Xiao L, et al. Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. *Cell*. 2017;169:510–522.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.050> (картинка 4 уровня сетей)
5. Krittanawong Ch, Zhang H, Wang Zh, et al. Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *Review J Am Coll Cardiol*. 2017 May 30;69(21):2657–2664. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.571.
6. Schotten U. From translation to integration: how to approach the complexity of atrial fibrillation mechanisms. *Cardiovascular Research*. 15 June 2021; 117(7):e88–e90. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab168>.
7. Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*. 2018;39(42):3766–76. DOI:10.1093/eurheartj/ehy554.
8. Ryabov VV, Gombozhapova AE, Demyanov SV Profile of a patient with non-ST segment elevation myocardial infarction in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4071. In Russian [Рябов В.В., Гомбожапова А.Э., Демьянов С.В. Портрет пациента с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST в реальной клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4071]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4071>.
9. Ryabov V, Gombozhapova A, Rogovskaya Y, et al. Cardiac CD68+ and stabilin-1+ macrophages in wound healing following myocardial infarction: From experiment to clinic. *Immunobiology*. 2018 Apr-May;223(4–5):413–421. DOI:10.1016/j.imbio.2017.11.006.
10. Alexeeva YaV, Vyshlov EV, Pavlukova EN, et al. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Cardiology*. 2021; 61(5):23–31. In Russian [Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н. и др. Влияние разных фенотипов микрососудистого повреждения миокарда на сократительную функцию левого желудочка у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021; 61 (5): 23–31]. DOI: 10.18087/cardio.2021.5.n1500.
11. Alkhalil M, De Maria GL, Akbar N, et al. Prospects for Precision Medicine in Acute Myocardial Infarction: Patient-Level Insights into Myocardial Injury and Repair. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12, 4668. <https://doi.org/10.3390/jcm12144668>
12. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction: changes in patient characteristics, management, and 6-month outcomes over a period of 20 years in the FAST-MI program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136(20):1908–19. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.
13. Ridker PM. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 7 June 2016; 37(22):1720–1722. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw024>
14. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Eur Heart J*. 2018 Oct 7;39(38):3499–3507. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy310.
15. Nicholls SJ, Kastelein JJP, Schwartz GG, et al. Varespladib and Cardiovascular Events in Patients With an Acute Coronary Syndrome. *JAMA*. 2014;311:252. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.282836>
16. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of Losmapimod on Cardiovascular Outcomes in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *JAMA*. 2016;315:1591. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.3609>
17. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of Darapladib on Major Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome *JAMA*. 2014;312:1006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11061>.
18. Durand H, Hayes P, Morrissey EC, et al. Medication adherence among patients with apparent

treatment-resistant hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(12):2346–57. DOI:10.1097/HJH.0000000000001502.

19. Brant LCC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM. The Burden of Resistant Hypertension Across the World. *Current Hypertension Reports.* 2022;24:55–66 <https://doi.org/10.1007/s11906-022-01173-w>

20. Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, et al. Denervation of the distal renal arterial branches vs. conventional main renal artery treatment: a randomized controlled trial for treatment of resistant hypertension. *Journal of Hypertension.* 2017;5:369–375. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001160

21. Pekarskiy S, Baev A, Falkovskaya A, et al. Durable strong efficacy and favorable long-term renal safety of the anatomically optimized distal renal denervation according to the 3 year follow-up extension of the double-blind randomized controlled trial. *Heliyon.* 2022;8(1):e08747. PMID: 35146146; PMCID: PMC8819529

22. Barbato E, Azizi M, Schmieder RE, et al. Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *EuroIntervention.* 2023; 18(15): 1227–1243. DOI:10.4244/EIJ-D-22-00723.

23. Engelsgaard CS, Pedersen KB, Riber LP, et al. The long-term efficacy of concomitant maze IV surgery in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018 Apr 13;19:20–26. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.03.009. eCollection 2018 Jun.

24. Mikhailov A, Kalyanasundaram A, Fedorov V. Comprehensive evaluation of electrophysiological and 3D structural features of human atrial myocardium with insights on atrial fibrillation maintenance mechanisms. *J Mol Cell Cardiol.* 2021 February; 151:56–71. DOI:10.1016/j.yjmcc.2020.10.012.

25. Cochet H, Dubois R, Yamashita S, et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. *JACC Clin. Electrophysiol.* 2018;4:17–29. DOI: 10.1016/j.jacep.2017.07.019.

26. Verma A, Boersma L, Haines DE, et al. First-in-Human Experience and Acute Procedural Outcomes Using a Novel Pulsed Field Ablation System: The PULSED AF Pilot Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2022 Jan; 15(1):e010168. DOI: 10.1161/CIRCEP.121.010168.

27. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. MANIFEST-PF Cooperative. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF).

*Europace.* 2022 Sep 1;24(8):1256–1266. DOI: 10.1093/europace/euac050.

28. Romanov A, Pokushalov E, Steinberg JS. Reply to the Editor-Ganglionic Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm.* 2016 Dec;13(12):e331. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.08.040.

29. Batalov RE, Khlynin MS, Rogovskaya YV, et al. Isolated Atrial Fibrillation, Inflammation and Efficacy of Radiofrequency Ablation: Preliminary Insights Based on a Single-Center Endomyocardial Biopsy Study. *J Clin Med.* 2023 Feb 4;12(4):1254. DOI: 10.3390/jcm12041254. PMID: 36835789; PMCID: PMC9967537.

30. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Sep;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9.

31. Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. Hypertrophy and Insulin Resistance of Epicardial Adipose Tissue Adipocytes: Association with the Coronary Artery Disease Severity. *Biomedicines.* 2021 Jan 11;9(1):64. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010064>

32. Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, et al. Production of Reactive Oxygen Species by Epicardial Adipocytes Is Associated with an Increase in Postprandial Glycemia, Postprandial Insulin, and a Decrease in Serum Adiponectin in Patients with Severe Coronary Atherosclerosis. *Biomedicines.* 2022 Aug 22;10(8):2054. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10082054>

33. Nurmohamed NS, Kraaijenhof JM, Mayr M, et al. Proteomics and lipidomics in atherosclerotic cardiovascular disease risk prediction. *European Heart Journal.* 2023; 44(18):1594–1607. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad161>

#### Информация об авторах:

Попов Сергей Валентинович, д.м.н., академик РАН, профессор, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ;

Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по научной и клинической работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

#### Author information:

Popov Sergey V., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС;

Ryabov Vyacheslav V., MD, PhD, Assistant Director for Scientific and Clinical Work, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС.