

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-169-180

Циркулирующий сортилин и провоспалительные индексы при раннем коронарном атеросклерозе

А.М. Намиток^{1,2}, И.В. Гилевич^{1,2}, Н.С. Ираклинова¹, Д.Ю. Намитокова²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, 167

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Аннотация

Цель исследования – оценить уровень циркулирующего сортилина у пациентов с ранним клинически значимым коронарным атеросклерозом и изучить его связь с интегральными клеточными индексами воспаления и показателями липидного обмена. **Материал и методы.** Исследование выполнено на базе ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» (январь – июнь 2023 г.). В клиническую группу включали пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST, без инфаркта миокарда (нестабильная стенокардия) и клинически значимым коронарным атеросклерозом (стеноз $\geq 50\%$ хотя бы в одном сегменте по данным инвазивной коронароангиографии). Контрольную группу (лица без атеросклероза) формировали методом «случайных конвертов». Сортилин определяли методом ИФА (набор Aviscera Bioscience, США). Рассчитывали индексы системного воспаления SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR; оценивали фибриноген и липидный профиль. Показатели представлены как Me (Q1; Q3). Межгрупповые различия оценивали критерием Манна–Уитни, корреляции – коэффициентом Спирмена. **Результаты.** В анализ включены 128 участников: 101 пациент с клинически значимым атеросклерозом и 27 лиц контрольной группы. Уровень сортилина был выше у пациентов с атеросклерозом: 8,6 (2,6; 17,1) против 2,3 (1,25; 10,65); $p = 0,0058$. Сортилин положительно коррелировал с индексами SII ($\rho = 0,218$; $p = 0,013$), SIRI ($\rho = 0,203$; $p = 0,022$), AISI ($\rho = 0,210$; $p = 0,017$) и NLR ($\rho = 0,200$; $p = 0,023$). Статистически значимых корреляций сортилина с PLR, MLR, фибриногеном и показателями стандартного липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) не выявлено. **Заключение.** Сортилин повышен у пациентов с ранним клинически значимым коронарным атеросклерозом и связан с клеточными интегральными индексами воспаления, не демонстрируя ассоциаций со стандартным липидным профилем. Полученные данные поддерживают рассмотрение сортилина как потенциального маркера раннего атеросклероза, отражающего преимущественно воспалительно-иммунный компонент атерогенеза.

Ключевые слова: сортилин, коронарный атеросклероз, ранний атеросклероз, нестабильная стенокардия, системное воспаление, SII, SIRI, AISI, NLR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор для переписки. Намитокова Д.Ю., e-mail: dnamitokova@gmail.com

Для цитирования. Намиток А.М., Гилевич И.В., Ираклинова Н.С., Намитокова Д.Ю. Циркулирующий сортилин и провоспалительные индексы при раннем коронарном атеросклерозе. *Атеросклероз.* 2026; 22 (2): 169–180. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-169-180

Circulating sortilin and inflammatory indices in early coronary atherosclerosis

A.M. Namitokov^{1,2}, I.V. Gilevich^{1,2}, N.S. Iraklionova¹, D.Yu. Namitokova²

¹ Scientific Research Institution – Regional Clinical Hospital № 1 named by professor S.V. Ochapovsky
167, 1-st May st., Krasnodar, 350086, Russia

² Kuban state medical university
4, Mitrofana Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Objective – to assess circulating sortilin levels in patients with early clinically significant coronary atherosclerosis and to investigate associations between sortilin, composite cell-based inflammatory indices, and standard lipid parameters. **Material and Methods.** A case–control study was conducted at the Scientific Research Institution–Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia) from January to June 2023. The clinical group comprised patients hospitalized with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome without myocardial infarction (unstable angina) and angiographically confirmed clinically significant coronary atherosclerosis ($\geq 50\%$ stenosis in at least one segment). The control group (individuals without atherosclerosis) was selected using a «random envelope» method. Sortilin was measured by ELISA (Aviscera Bioscience, USA). Systemic inflammatory indices (SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR), fibrinogen, and lipid profile were assessed. Data are presented as median (Q1; Q3). Between-group comparisons used the Mann–Whitney U test; correlations were evaluated using Spearman’s rho. **Results.** A total of 128 participants were analyzed: 101 patients with clinically significant atherosclerosis and 27 controls. Sortilin levels were higher in the atherosclerosis group: 8.6 (2.6; 17.1) vs 2.3 (1.25; 10.65), $p = 0.0058$. Sortilin showed positive correlations with SII ($\rho = 0.218$, $p = 0.013$), SIRI ($\rho = 0.203$, $p = 0.022$), AISI ($\rho = 0.210$, $p = 0.017$), and NLR ($\rho = 0.200$, $p = 0.023$). No significant correlations were found between sortilin and PLR, MLR, fibrinogen, or standard lipid parameters (TC, LDL-C, HDL-C, triglycerides). **Conclusions.** Circulating sortilin is elevated in patients with early clinically significant coronary atherosclerosis and is associated with cell-based composite inflammatory indices, while showing no association with the standard lipid profile. These findings support sortilin as a potential marker of early atherosclerosis reflecting predominantly inflammatory–immune pathways.

Keywords: sortilin, coronary atherosclerosis, early atherosclerosis, unstable angina, systemic inflammation, SII, SIRI, AISI, NLR.

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

Funding. The study received no external funding or sponsorship

Correspondence. Namitokova D.Yu., e-mail: dnamitokova@gmail.com

Citation. Namitokov A.M., Gilevich I.V., Iraklionova N.S., Namitokova D.Yu. Circulating sortilin and inflammatory indices in early coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 169–180. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-169-180

Ключевые моменты

1. У пациентов с ранним клинически значимым коронарным атеросклерозом уровень циркулирующего сортилина выше, чем у лиц без атеросклероза.

2. Сортилин демонстрирует положительные корреляции с интегральными клеточными индексами воспаления (SII, SIRI, AISI, NLR).

3. Статистически значимых связей сортилина с показателями стандартного липидного спек-

тра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛВП, триглицериды) не выявлено.

4. Полученные результаты поддерживают рассмотрение сортилина как потенциального маркера раннего атеросклероза, связанного преимущественно с воспалительно-иммунным профилем.

Введение

Атеросклероз является патогенетической основой большинства сердечно-сосудистых забо-

леваний (ССЗ) и длительное время протекает субклинически, формируя клинически значимые события уже на фоне выраженного поражения сосудистой стенки. При этом особый интерес представляют фенотипы раннего клинически значимого атеросклероза, поскольку они ассоциированы с длительной экспозицией факторов риска, большей вероятностью многососудистого поражения и существенным бременем событий в трудоспособном возрасте.

Несмотря на то что ключевая роль липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и традиционных факторов риска хорошо установлена, реальная клиническая практика демонстрирует значимую межиндивидуальную вариабельность сценариев прогрессирования атеросклероза, включая случаи раннего дебюта при сопоставимом профиле стандартных лабораторных показателей. Это поддерживает поиск дополнительных биомаркеров, отражающих альтернативные патогенетические оси: особенности внутриклеточного транспорта липопротеинов и рецепторов, активацию врожденного иммунитета, воспаление, тромбовоспалительные взаимодействия и сосудистую кальцификацию.

Одной из молекул, которые привлекают внимание исследователей в последние годы, является сортилин (Sortilin 1, продукт гена *SORT1*) — трансмембранный рецептор семейства Vps10p-домен-содержащих белков, вовлеченный во внутриклеточный сортинг и транспорт белков между аппаратом Гольджи, эндосомами/лизосомами и плазматической мембраной [1–4]. Интерес к сортилину усилился после выявления ассоциации локуса 1p13.3 (*SORT1/CELSR2/PSRC1*) с уровнями ХС ЛПНП и риском коронарных событий в исследованиях геномных ассоциаций. Последующие экспериментальные работы показали, что сортилин способен модифицировать экспорт апоВ-содержащих липопротеинов печенью и тем самым влиять на уровень атерогенных липопротеинов в крови [5].

Однако, несмотря на убедительную «биологическую правдоподобность», именно сортилин стал примером маркера, для которого механистические и клинические данные неоднозначны. Во-первых, эффекты сортилина на липидный обмен зависят от тканевой локализации, внутриклеточного маршрута и, вероятно, от того, какие формы (мембранная или растворимая) и какие комплексы белков учитываются в конкретной экспериментальной модели. В обзорах по атеросклерозу подчеркивается многоуровневая роль сортилина:

влияние на печеночный обмен липопротеинов, участие макрофагов и гладкомышечных клеток в атерогенезе, а также связь с сосудистой кальцификацией [6, 7]. Во-вторых, циркулирующий сортилин может отражать не только «печеночную» ось липидного обмена, но и тромбовоспалительные процессы: показано, что растворимый сортилин высвобождается активированными тромбоцитами и ассоциирован с факторами сердечно-сосудистого риска [8].

На клиническом уровне неоднозначность проявляется в том, что разные исследования сообщают противоположные направления связи циркулирующего сортилина с коронарным атеросклерозом. В ряде работ при измерении сортилина коммерческими ELISA-наборами уровень сортилина был выше у пациентов с коронарной болезнью сердца. Например, в исследовании статино-наивных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) сортилин оказался независимо ассоциирован с наличием коронарного атеросклероза и диабета [9]. В то же время в литературе описаны данные о более низком уровне растворимого сортилина у пациентов с ИБС по сравнению с контролем (на что прямо указывают авторы некоторых клинических работ и обзоров как на «расхождение» результатов) [10].

Отдельно показана ассоциация сортилина с клинически значимым атеросклерозом периферических артерий у статино-свободной популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11].

Дополнительным источником вариабельности результатов является аналитическая платформа измерения. В крупной когорте пациентов с симптомами, подозрительными на стабильную ИБС (*Dan-NICAD*, $n \approx 1173$), сортилин измеряли двумя технологиями (кастомный ELISA и OLINK), при этом корреляция между методами была низкой, а значимой клинической ассоциации сортилина с наличием и/или тяжестью коронарного атеросклероза получить не удалось. Авторы сделали вывод о недостаточной пригодности сортилина как универсального биомаркера именно в популяции «низко-/среднерисковых» пациентов с болями в груди [10]. Таким образом, «проблема сортилина» сегодня во многом состоит в том, что биология и генетика поддерживают его участие в атерогенезе, но клиническая реализация как маркера зависит от фенотипа когорты, терапии и методики измерения.

Важный практический модификатор уровней сортилина — гиполипидемическая терапия. Показано, что статины способны изменять цир-

кулирующие уровни сортилина и белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9), что потенциально ведет к смещению результатов наблюдательных исследований, если не учитывать терапию и ее длительность [12]. Это особенно актуально для когорты пациентов с клинически значимым атеросклерозом, где доля лиц, получающих статины/эзетимиб/PCSK9-ингибиторы, как правило, существенно выше, чем в контроле. Дополнительно сортилин рассматривается в контексте взаимодействия с PCSK9 и путями деградации рецепторов, что усложняет интерпретацию величины сортилина без учета сопутствующего биомаркерного профиля [13].

В отечественной литературе интерес к сортилину также нарастает. В обзоре И.В. Губаревой и Ю.Ю. Вуколовой (2021) сортилин позиционируется как потенциальный ранний биомаркер сердечно-сосудистого риска и мишень для воздействия при дислипидемии и субклиническом атеросклерозе [14]. В клинической работе этих же авторов у пациентов с гипертонической болезнью ($n = 161$) сортилин включен в многофакторные модели и оказался независимым предиктором коронарного атеросклероза вместе с возрастом и интерлейкином-8 (IL-8), тогда как для каротидного атеросклероза независимыми предикторами выступали PCSK9 и IL-8 [13]. Также опубликованы отечественные обзорные работы, обобщающие данные о сортилине при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена и подчеркивающие необходимость дальнейших клинических исследований с унификацией подходов к измерению и интерпретации. В сумме, российские данные пока представлены преимущественно обзорами и относительно ограниченными по дизайну клиническими сериями, что оставляет нерешенным вопрос: в каких фенотипах атеросклероза сортилин проявляет себя наиболее отчетливо как маркер (ранний дебют, выраженность поражения, сопутствующая коморбидность, воспалительный профиль) [15].

С учетом вышеизложенного целесообразно изучать сортилин не «вообще при ИБС», а в строго определенном клиническом фенотипе, который потенциально более «биомаркер-чувствителен»: ранний клинически значимый атеросклероз. Дополнительный интерес представляет сопоставление сортилина не только с классическими липидами, но и с интегральными индексами воспаления (SII, SIRI, AISI, NLR), которые отражают баланс нейтрофильного/моноцитарного звена и лимфоцитарной регуляции и в ряде ра-

бот рассматриваются как доступные суррогатные маркеры системного воспаления, особенно при атерогенезе [16]. Такая стратегия позволяет уточнить, является ли сортилин преимущественно «липидным» маркером, маркером клеточно-воспалительной активации или отражает отдельную ось риска, частично независимую от традиционных показателей и острофазных белков.

Цель настоящего исследования — оценить сортилин как маркер раннего клинически значимого атеросклероза в дизайне «случай — контроль», исследовать его связи с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и фибриногеном, а также проверить независимость ассоциации сортилина с наличием атеросклероза в многомерных моделях с учетом расширенной панели липидных и воспалительных биомаркеров.

Материал и методы

Проведено наблюдательное исследование типа «случай — контроль». Набор участников осуществлялся в период с января по июнь 2023 г. на базе ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского».

В клиническую группу включались пациенты, госпитализированные с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, при этом пациенты с инфарктом миокарда исключались; таким образом, в исследование вошли пациенты с нестабильной стенокардией (без критериев инфаркта миокарда (ИМ)).

Критерии включения (клиническая группа): госпитализация по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST; отсутствие признаков инфаркта миокарда по критериям исследования (дважды отрицательный уровень высокочувствительного тропонина, определяемого при поступлении и через 6 ч); наличие клинически значимого атеросклероза коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ хотя бы в одном сегменте по данным инвазивной коронароангиографии); подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: инфаркт миокарда (ИМбпST/ИМпST) по диагностическим критериям; перенесенный инфаркт миокарда и/или любая реваскуляризация миокарда в анамнезе; острые воспалительные/инфекционные заболевания на момент включения; онкологические заболевания в активной фазе; хронические заболевания крови/иммуновоспалительные заболевания, способные существенно влиять на гемограмму;

тяжелая почечная/печеночная недостаточность; отсутствие образца крови/неполные данные по ключевым лабораторным показателям.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе; получение положительного анализа на уровень высокочувствительного тропонина (выше 99 % перцентиля) после выполненной реваскуляризации миокарда. В этом случае заранее набранный образец крови уничтожался.

Контрольную группу составляли лица без атеросклероза, отобранные методом «случайных конвертов» из пула потенциальных участников, удовлетворявших критериям контроля.

Размер контрольной группы был меньше размера клинической группы, поскольку для включения требовалось подтвержденное отсутствие клинических и инструментальных признаков атеросклероза. Контрольную группу формировали из доступного пула лиц, удовлетворявших строгим критериям включения, методом случайных конвертов. Дисбаланс размеров групп учитывался при интерпретации результатов и рассматривается как ограничение исследования.

Критерии включения (контроль): отсутствие атеросклероза (отсутствие клинических проявлений + отсутствие атеросклеротических изменений по УЗИ БЦА/КТ/коронарографии/кальциевому индексу); отсутствие диагностированных ССЗ атеросклеротического генеза в анамнезе; подписанное информированное согласие.

Для всех участников регистрировались демографические данные и факторы риска (возраст, пол, курение, наличие АГ, СД, семейный анамнез), а также лабораторные показатели согласно протоколу исследования.

Основной изучаемый биомаркер — сортилин. Дополнительно определяли липидный профиль: общий холестерин (ОХ), ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), а также фибриноген. Для оценки независимой ассоциации сортилина с наличием атеросклероза применяли многофакторную логистическую регрессию с поправкой Ферта.

Для определения уровня сортилина производили забор периферической крови в пробирки с активатором свертывания. После формирования сгустка образцы центрифугировали при $1000 \times g$ в течение 15 мин. Сыворотку аликвотировали и хранили при температуре $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ до проведения исследования. Концентрацию сортилина определяли методом ИФА с использованием набора

SK00472-01 (Aviscera Bioscience, США) в соответствии с инструкцией производителя. Оптическую плотность измеряли с помощью микропланшетного анализатора INFINITE 200 PRO M NANO.

Оценивали индексы системного воспаления: SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR (NLR = нейтрофилы/лимфоциты; PLR = тромбоциты/лимфоциты; MLR = моноциты/лимфоциты; SII = тромбоциты \times нейтрофилы/лимфоциты; SIRI = нейтрофилы \times моноциты/лимфоциты; AISI = нейтрофилы \times моноциты \times тромбоциты/лимфоциты). Данные показатели рассчитывали с использованием абсолютных значений форменных элементов.

Первичная конечная точка: различие уровня сортилина между клинической группой (пациенты с ранним клинически значимым атеросклерозом) и контрольной.

Вторичные конечные точки: корреляции сортилина с интегральными воспалительными индексами (SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR) и фибриногеном; оценка связи сортилина с показателями липидного обмена.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена в среде Python 3.11.2 с использованием пакетов pandas 2.2.3, NumPy 1.24.0 и SciPy 1.14.1. Построение графиков выполнялось в matplotlib 3.7.5, подготовка таблиц — в формате Excel с использованием openpyxl 3.1.5.

Непрерывные переменные представлены как медиана (Q1; Q3) ввиду асимметричного распределения биомаркеров; категориальные — как n/N (%). Межгрупповое сравнение уровней сортилина между клинической группой и контролем выполнялось с применением критерия Манна–Уитни. Для сравнения категориальных признаков использовали точный критерий Фишера. Связь уровня сортилина с интегральными воспалительными индексами, показателями липидного обмена и фибриногеном оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Во всех анализах применялся двусторонний критерий значимости; статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для оценки независимой ассоциации уровня сортилина с наличием раннего клинически значимого коронарного атеросклероза построена многофакторная логистическая регрессионная модель. В связи с выраженной правосторонней асимметрией распределения уровень сортилина

включали в модель после log2-преобразования; отношение шансов интерпретировали на каждое удвоение концентрации сортилина. В качестве ковариат использовали возраст, пол, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, уровень фибриногена и ХС ЛПВП. В связи с отсутствием случаев сахарного диабета в контрольной группе и риском разделения данных применили логистическую регрессию с поправкой Ферта. Отношения шансов, 95 % доверительные интервалы и *p*-значения определяли на основе профильного штрафного правдоподобия [19].

Показатели терапии не включали в основную модель, поскольку их назначение могло быть связано с наличием сердечно-сосудистого заболевания. Интегральные воспалительные индексы не включали одновременно из-за их расчета на основе перекрывающихся показателей гемограммы и выраженной взаимной корреляции.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 150 от 27 октября 2022 г.). Все участники подписали информированное согласие.

Результаты

В анализ включены 128 участников: 101 пациент с ранним клинически значимым атеросклерозом и 27 лиц контрольной группы. Группы различались по ряду исходных характеристик и факторов риска (в частности, по полу и распространенности АГ/СД), что отражено в таблице исходных характеристик (табл. 1).

Уровень сортилина у пациентов с атеросклерозом был статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 8,6 (2,6; 17,1) против 2,3 (1,25; 10,65); *p* = 0,0058 (см. табл. 1). Таким образом, повышение сортилина ассоциировалось с наличием раннего клинически значимого атеросклероза.

При анализе взаимосвязи сортилина с показателями системного воспаления выявлены положительные корреляции с интегральными индексами, рассчитанными по данным гемограммы: SII (*p* = 0,218; *p* = 0,013), SIRI (*p* = 0,203; *p* = 0,022), AISI (*p* = 0,210; *p* = 0,017) и NLR (*p* = 0,200; *p* = 0,023). Для PLR и MLR статистически значимых корреляций не получено (табл. 2). При этом связи сортилина с фибриногеном также не выявлено (см. табл. 2).

Показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) не демонстрировали статистически значимой корреляции с уровнем

Таблица 1
Table 1

Исходные характеристики и лабораторные показатели
Baseline characteristics and laboratory values

Показатель / Indicator	Основная группа (n = 101) / The main group (n = 101)	Контрольная группа (n = 27) / The control group (n = 27)	<i>p</i>
1	2	3	4
Демографические характеристики / Demographic characteristics			
Возраст, лет / Age, years	49,0 (45,0; 52,0)	46,0 (40,5; 49,5)	0,003
Мужчины, n/N (%) / Men, n/N (%)	92/101 (91,1)	19/27 (70,4)	0,009
Факторы риска / Risk factors			
Курение (есть), n/N (%) / Smoking (yes), n/N (%)	67/101 (66,3)	8/27 (29,6)	<0,05
Артериальная гипертензия (есть), n/N (%) / Arterial hypertension (present), n/N (%)	86/101 (85,1)	9/27 (33,3)	<0,05
Сахарный диабет (есть), n/N (%) / Diabetes mellitus (yes), n/N (%)	24/101 (23,8)	0/27 (0,0)	0,002
Отягощенный семейный анамнез, n/N (%) / Adverse family history, n/N (%)	16/101 (15,8)	5/27 (18,5)	0,772

Окончание табл. 1

Показатель / Indicator	Основная группа (n = 101) / The main group (n = 101)	Контрольная группа (n = 27) / The control group (n = 27)	p
1	2	3	4
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Сортилин, нг/мл / Sortilin, ng/ml	8,60 (2,60; 17,10)	2,30 (1,25; 10,65)	0,006
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	4,96 (4,28; 5,63)	3,66 (3,10; 4,18)	<0,05
ОХ, ммоль/л / TC, mmol/l	4,47 (3,80; 5,88)	5,14 (4,38; 5,88)	0,081
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	2,85 (2,02; 3,93)	3,23 (2,38; 3,91)	0,242
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	0,98 (0,81; 1,18)	1,12 (1,00; 1,48)	0,002
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,74 (1,12; 2,93)	1,65 (1,30; 2,33)	0,724
Интегральные индексы воспаления / Integral indices of inflammation			
SII	494,00 (351,00; 665,90)	332,50 (302,65; 442,20)	0,004
SIRI	1,20 (0,90; 2,00)	0,80 (0,45; 1,05)	<0,05
AISI	319,00 (210,00; 489,00)	175,00 (118,50; 298,50)	<0,05
NLR	1,90 (1,40; 2,50)	1,40 (1,20; 1,90)	0,002
PLR	102,60 (75,00; 131,80)	114,50 (95,15; 135,45)	0,164
MLR	0,30 (0,20; 0,30)	0,20 (0,20; 0,30)	0,197
Терапия на момент включения / Therapy at the time of inclusion			
Прием статинов, n/N (%) / Statins, n/N (%)	60/101 (59,4)	2/27 (7,4)	<0,05
Прием аспирина, n/N (%) / Aspirin intake, n/N (%)	63/101 (62,4)	5/27 (18,5)	<0,05
Прием P2Y12-ингибитора, n/N (%) / P2Y12 inhibitor intake, n/N (%)	33/101 (32,7)	0/27 (0,0)	<0,05

Примечание: Непрерывные показатели представлены как Me (Q1; Q3) и сравнивались критерием Манна-Уитни, категориальные — как n/N (%) и сравнивались точным критерием Фишера. ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеина низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеина высокой плотности.

Note. Continuous variables are presented as Me (Q1; Q3) and were compared using the Mann-Whitney test; categorical variables were presented as n/N (%) and were compared using the Fisher's exact test. TC — total cholesterol; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol.

Корреляция сортилина с показателями

Correlation of Sortilin with study parameters

Показатель / Indicator	<i>n</i> (все)	ρ (все)	<i>p</i> (все)	<i>n</i> (атеросклероз)	ρ (атеросклероз)	<i>p</i> (атеросклероз)
SII	128	0,218	0,013	101	0,073	0,468
SIRI	128	0,203	0,022	101	0,000	0,997
AISI	128	0,210	0,017	101	0,033	0,746
NLR	128	0,200	0,023	101	0,033	0,741
PLR	128	0,107	0,228	101	0,149	0,137
MLR	128	0,119	0,182	101	-0,006	0,951
Фибриноген / Fibrinogen	128	0,136	0,125	101	-0,001	0,996
ОХ / TC	128	-0,075	0,401	101	0,037	0,712
ХС ЛПНП / LDL-C	128	-0,051	0,567	101	0,044	0,665
ХС ЛПВП / HDL-C	128	0,035	0,698	101	0,141	0,16
Триглицериды / Triglycerides	128	0,053	0,55	101	0,058	0,567

Примечание. ρ – коэффициент корреляции Спирмена. Корреляции приведены для всей выборки ($n = 128$) и отдельно внутри группы атеросклероза ($n = 101$). ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеина низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеина высокой плотности.

Note. ρ is the Spearman correlation coefficient. Correlations are given for the entire sample ($n = 128$) and separately for the atherosclerosis group ($n = 101$). TC – total cholesterol; LDL – low-density lipoprotein cholesterol; HDL – high-density lipoprotein cholesterol.

сортилина ни в общей выборке, ни при анализе только пациентов с атеросклерозом (см. табл. 2). Это указывает на то, что в данной когорте сортилин отражает, скорее, воспалительно-клеточный профиль, чем вариации стандартного липидного спектра.

Для оценки независимой ассоциации сортилина с наличием раннего клинически значимого коронарного атеросклероза выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой Ферта. После коррекции на возраст, пол, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, уровень фибриногена и ХС ЛПВП каждое удвоение уровня сортилина ассоциировалось с увеличением шансов наличия раннего клинически значимого атеросклероза на 40 %: отношение шансов (ОШ) 1,40; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,02; $p = 0,045$ (табл. 3). Независимая ассоциация также выявлена для уровня фибриногена: ОШ 1,81 на каждый 1 г/л; 95 % ДИ 1,07–3,30; $p = 0,027$. Результаты

следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного размера контрольной группы и широких доверительных интервалов для некоторых ковариат.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что уровень циркулирующего сортилина у пациентов с ранним клинически значимым атеросклерозом статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Полученные данные поддерживают концепцию сортилина как потенциального биомаркера атеросклеротического процесса именно в фенотипе раннего дебюта, когда патогенетические механизмы могут раньше приводить к клинической манифестации.

Ключевым наблюдением является то, что сортилин в нашей выборке демонстрировал положительные корреляции с интегральными воспалительными индексами, рассчитанными на основе

Многофакторная логистическая регрессия: факторы, ассоциированные с наличием раннего клинически значимого коронарного атеросклероза

Multivariable logistic regression: factors associated with early clinically significant coronary atherosclerosis

Показатель / Indicator	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI	<i>p</i>
Сортилин, на каждое удвоение уровня / Sortilin, per doubling of level	1,40	1,01–2,02	0,045
Возраст, на 1 год / Age, per 1 year	1,12	0,99–1,28	0,069
Мужской пол / Male sex	5,43	0,65–60,27	0,122
Курение / Smoking	2,65	0,82–8,73	0,102
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	8,68	0,71–1355,86	0,102
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	2,86	0,87–9,26	0,083
Фибриноген, на 1 г/л / Fibrinogen, per 1 g/L	1,81	1,07–3,30	0,027
ХС ЛПВП, на 0,1 ммоль/л / HDL-C, per 0.1 mmol/L	0,96	0,78–1,18	0,660

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. Выполнена многофакторная логистическая регрессия с поправкой Ферта. Уровень сортилина включен после log₂-преобразования; ОШ отражает изменение шансов наличия раннего клинически значимого коронарного атеросклероза при удвоении концентрации сортилина. Доверительные интервалы и значения *p* рассчитаны на основе профильного штрафного правдоподобия.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol. Firth-corrected multivariable logistic regression was performed. Sortilin was included after log₂ transformation; the OR represents the change in the odds of early clinically significant coronary atherosclerosis per doubling of sortilin concentration. Confidence intervals and *p*-values were calculated using profile penalized likelihood.

гемограммы (SII, SIRI, AISI, NLR). Эти показатели отражают баланс клеточных компонентов врожденного иммунного ответа и системной воспалительной активности (нейтрофилы/моноциты/лимфоциты и их соотношения) и в ряде работ рассматриваются как доступные маркеры неблагоприятного воспалительного профиля [17, 18]. Сочетание «повышенный сортилин + связь с клеточными индексами воспаления» позволяет предположить, что в исследуемой когорте сортилин отражает не только или не столько «липидную» ось риска, сколько более сложный воспалительно-иммунный компонент атерогенеза. Это согласуется с современными представлениями о многоуровневой роли сортилина: помимо влияния на внутриклеточный транспорт белков в печени, сортилин вовлечен в процессы в иммунных клетках и сосудистой стенке, включая формирование «пенистых» клеток и воспалительную активацию [3].

Примечательно, что при наличии корреляций с клеточными воспалительными индексами связь сортилина с фибриногеном в нашей выборке отсутствовала. Фибриноген является классическим

белком острой фазы и интегральным маркером воспаления/протромботического статуса, однако его динамика может отражать преимущественно «гуморальный» компонент острофазного ответа. В отличие от него индексы SII/SIRI/AISI/NLR завязаны на клеточный состав крови и могут быть более чувствительны к хронической низкоинтенсивной воспалительной активации, характерной для атерогенеза. Отсутствие корреляции сортилина с фибриногеном при наличии связи с клеточными индексами может указывать на то, что сортилин ассоциирован преимущественно с клеточными механизмами воспаления (нейтрофильно-моноцитарное звено и его дисбаланс с лимфоцитарной регуляцией), а не с острофазной реакцией как таковой. Этот результат важен для клинической интерпретации: сортилин в данной когорте не выглядит простым «дубликатом» классических воспалительных маркеров.

Отдельного обсуждения требует отсутствие статистически значимых корреляций между сортилином и показателями липидного профиля (ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). На первый взгляд это может казаться неожиданным, учи-

тывая генетические и экспериментальные данные о связи локуса SORT1 с уровнем ХС ЛПНП и ролью сортилина в печеночном транспорте апоВ-содержащих липопротеинов. Однако клиническая растворимая форма сортилина, измеряемая в крови, может отражать совокупность источников и процессов, не сводимых к текущему уровню липидов в плазме. Во-первых, уровни липидов в клинических когортах существенно модифицируются терапией, диетой и комплаенсом; во-вторых, сортилин может быть связан с воспалительными и тромбовоспалительными путями, вклад которых проявляется независимо от стандартного липидного спектра. В-третьих, наличие атеросклероза при раннем дебюте само по себе может отражать длительную экспозицию атерогенных факторов риска и перенесенную «историю» липидной нагрузки, которая не обязательно коррелирует с одномоментным лабораторным измерением. В этой логике отсутствие корреляций с липидами не снижает значимость наблюдения о повышении сортилина в группе атеросклероза, а, напротив, делает более правдоподобным тезис о самостоятельной (или частично самостоятельной) клинико-патогенетической оси сортилина.

Наши результаты также следует рассматривать на фоне неоднозначности литературы по клинической применимости сортилина. В опубликованных работах описаны как положительные, так и отсутствующие (и даже противоположные) ассоциации сортилина с коронарным атеросклерозом и ССЗ. Одним из ключевых факторов вариабельности является метод измерения: показано, что разные аналитические платформы (разные варианты ELISA, протеомные панели) могут давать слабую согласованность результатов, что ограничивает возможность прямых сравнений между исследованиями. Кроме того, важен клинический фенотип: в когортах с подозрением на стабильную ИБС и относительно низкой предтестовой вероятностью выраженного поражения сосудов сортилин мог не демонстрировать достаточной дискриминации, тогда как при иных фенотипах (включая пациентов без терапии или с выраженным клиническим атеросклерозом) ассоциации могут быть более заметны. В этом контексте наша работа дополняет массив данных тем, что фокусируется на фенотипе раннего клинически значимого атеросклероза и сопоставляет сортилин с расширенным воспалительным профилем, что позволяет предложить более конкретную интерпретацию биомаркера.

Практический смысл полученных данных заключается в том, что сортилин может рассматриваться как маркер, который указывает на наличие раннего клинически значимого атеросклероза и, вероятно, ассоциирован с клеточным компонентом системного воспаления. В то же время на текущем этапе корректнее трактовать результаты как основание для дальнейшей валидации, а не как готовый клинический тест: требуется воспроизведение эффекта в независимых выборках, оценка стабильности измерений и сопоставимость используемых тест-систем, а также анализ влияния терапии и сопутствующих состояний.

Ограничения

Исследование имеет ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, небольшой размер выборки, ограниченный финансовыми возможностями исследования. Во-вторых, контрольная группа относительно невелика по сравнению с группой атеросклероза, что может снижать точность оценок и увеличивать чувствительность к отбору. В-третьих, сортилин измерен однократно; не оценивалась внутрисубъектная вариабельность во времени. В-четвертых, без внешней валидации и без стандартизации аналитической платформы нельзя переносить абсолютные значения и потенциальные пороги на другие популяции.

В связи с ограниченным размером контрольной группы и числом включенных ковариат результаты многофакторного анализа следует рассматривать как поисковые. Поправка Ферта снижает влияние разделения данных, однако не устраняет риск нестабильности оценок и переобучения модели. Интегральные воспалительные индексы не включали одновременно из-за выраженной взаимной корреляции; при их последовательном добавлении в модели чувствительности оценки ассоциации сортилина ослабевали.

В целом, результаты поддерживают представление о сортилине как о биомаркере, связанном с ранним клинически значимым атеросклерозом и отражающем преимущественно воспалительно-клеточный профиль. Отсутствие корреляций с показателями стандартного липидного спектра и фибриногеном при наличии связи с интегральными клеточными индексами воспаления указывает на то, что сортилин может дополнять традиционные лабораторные показатели и характеризовать отдельную патогенетическую грань атерогенеза, требующую дальнейшего изучения.

Заключение

В исследуемой когорте пациенты с ранним клинически значимым атеросклерозом характеризовались более высокими значениями сортилина по сравнению с контролем. Уровень сортилина положительно связан с рядом интегральных воспалительных индексов на основе гемограммы и не демонстрирует статистически значимых корреляций с показателями липидного профиля. Результаты поддерживают гипотезу о связи сортилина с воспалительно-иммунными механизмами атерогенеза и обосновывают необходимость его дальнейшей клинической валидации.

Список литературы / References

- Coutinho M.F., Bourbon M., Prata M.J., Alves S. Sortilin and the risk of cardiovascular disease. *Rev. Port. Cardiol.* 2013; 32 (10): 793-799. doi: 10.1016/j.repc.2013.02.006
- Kjolby M., Nielsen M.S., Petersen C.M. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015; 17 (4): 496. doi: 10.1007/s11883-015-0496-7
- Namitokov A. Sortilin and its potential role in cardiovascular pathology. *Egypt. Heart. J.* 2024; 76 (1): 78. doi: 10.1186/s43044-024-00512-3
- Goettsch C., Kjolby M., Aikawa E. Sortilin and Its Multiple Roles in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (1): 19–25. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310292
- Kjolby M., Andersen O.M., Breiderhoff T., Fjorback A.W., Pedersen K.M., Madsen P., Jansen P., Heeren J., Willnow T.E., Nykjaer A. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus Ipl3.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab.* 2010; 12 (3): 213–223. doi: 10.1016/j.cmet.2010.08.006
- Patel K.M. et al. Macrophage Sortilin Promotes LDL Uptake, Foam Cell Formation, and Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2015; 116 (5): 789–796. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305811
- Goettsch C., Iwata H., Hutcheson J.D., O'Donnell C.J., Chapurlat R., Cook N.R., Aikawa M., Szulc P., Aikawa E. Serum Sortilin Associates With Aortic Calcification and Cardiovascular Risk in Men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37 (5): 1005–1011. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308932
- Ogawa K., Ueno T., Iwasaki T., Kujiraoka T., Ishihara M., Kunimoto S., Takayama T., Kanai T., Hirayama A., Hattori H. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2016; 249: 110–115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.041
- Oh T.J., Ahn C.H., Kim B.R., Kim K.M., Moon J.H., Lim S., Park K.S., Lim C., Jang H., Choi S.H. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16 (1): 92. doi: 10.1186/s12933-017-0568-9
- Møller P.L., Rohde P.D., Winther S., Breining P., Nissen L., Nykjaer A., Böttcher M., Nyegaard M., Kjolby M. Sortilin as a Biomarker for Cardiovascular Disease Revisited. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 652584. doi: 10.3389/fcvm.2021.652584
- Biscetti F., Bonadia N., Santini F., Angelini F., Nardella E., Pitocco D., Santoliquido A., Filipponi M., Landolfi R., Flex A. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 5. doi: 10.1186/s12933-019-0805-5
- Nozue T., Hattori H., Ogawa K., Kujiraoka T., Iwasaki T., Michishita I. Effects of Statin Therapy on Plasma Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 and Sortilin Levels in Statin-Naive Patients with Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016; 23 (7): 848–856. doi: 10.5551/jat.33407
- Вуколова Ю.Ю., Губарева И.В. Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина-9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью. *Рос. кардиол. журн.* 2022; 27(2S): 4903. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4903> [Vukolova Yu.Yu., Gubareva I.V. Relationship of Sortilin and Subtilisin-Kexin Type 9 Proprotein Convertase Serum with the Severity of Carotid and Coronary Atherosclerosis in Patients with Hypertensive Disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2022; 27 (2S): 4903. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4903>]
- Губарева И.В., Вуколова Ю.Ю. Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза. *Артериальная гипертензия.* 2021; 27 (4): 402–408. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408> [Gubareva I.V., Vukolova Yu.Yu. Biological and Pathophysiological Aspects of Sortilin Use in the Diagnosis of Atherosclerosis. *Arterial'naya gipertenziya.* 2021; 27 (4): 402–408. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408>]
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Рахаев А.М., Ковтюх И.А., Котикова И.В., Никитин И.Г. Роль сортилина при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена (обзор литературы). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024; 2 (55): 22–31. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0003 [Alieva A.M., Teplova N.V., Baikova I.E., Rakhaev A.M., Kovtyukh I.A., Kotikova I.V., Nikitin I.G. The role of sortilin in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders (literature review). *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2024; 2 (55): 22–31. (In Russ.). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0003]
- Шварц В.А., Талибова С.М., Сокольская М.А., Испирян А.Ю., Шварц Е.Н., Петросян А.Д., Мерзляков В.Ю., Скопин А.И., Донаканян С.А. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Рос. кардиол. журн.* 2024; 29 (8): 6025. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6025> [Shvarts V.A., Talibova S.M., Sokol'skaya M.A., Ispiryanyan A.Yu., Shvarts E.N., Petrosyan A.D., Merzlyakov V.Yu., Skopin A.I., Donakanyan S.A. Association of new biomarkers of systemic inflammation with the development

- and severity of atherosclerosis. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024; 29(8): 6025. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025]
17. Namitokov A., Bakhishev T., Vinogradov R., Zakeryaev A., Butaev S., Urakov E., Khangereev G., Sakhno L., Pchegatluk M., Ignatenko D. Clinical Severity and Systemic Inflammatory Indices as Predictors of In-Hospital Mortality After Limb Amputation a Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2025; 14: 8063. doi: 10.3390/jcm14228063
18. Shvartz V., Sokolskaya M., Ispiryayev A., Basieva M., Kazanova P., Shvartz E., Talibova S., Petrosyan A., Kanametov T., Donakanyan S. et al. The Role of «Novel» Biomarkers of Systemic Inflammation in the Development of Early Hospital Events after Aortic Valve Replacement in Patients with Aortic Stenosis. *Life*. 2023; 13: 1395. <https://doi.org/10.3390/life13061395>

Сведения об авторах:

Алим Муратович Намитоков, канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-5866-506X, e-mail: namitokov.alim@gmail.com

Ирина Валериевна Гилевич, канд. мед. наук, зав. лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-9766-1811, e-mail: giliv@list.ru

Наталья Сергеевна Ираклионова, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-3186-260X, e-mail: ins2904@rambler.ru

Дана Юнусовна Намитокова, Краснодар, Россия, ORCID: 0009-0000-3703-2143, e-mail: dnamitokova@gmail.com

Information about authors:

Alim M. Namitokov, candidate of medical science, head of the cardiology department No. 2 for patients with myocardial infarction, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-5866-506X, e-mail: namitokov.alim@gmail.com

Irina V. Gilevich, PhD, head of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-9766-1811, e-mail: giliv@list.ru

Natalya S. Iraklionova, candidate of medical science, doctor of laboratory diagnostic of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-3186-260X, e-mail: ins2904@rambler.ru

Dana Yu. Namitokova, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0000-3703-2143, e-mail: dnamitokova@gmail.com

Статья поступила 23.04.2026

После доработки 25.05.2026

Принята к печати 03.06.2026

Received 23.04.2026

Revision received 25.05.2026

Accepted 03.06.2026

