

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2020

Основан в 2004 г.

Том 16

№ 2

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
2020

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 373-10-74; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerosis@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций за серий ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Периодичность: 4 раза в год

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных изданий и журналов, рекомендуемых ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс»-11223, или в отделе маркетинга Издательства СО РАН, справки по тел. (383)330-17-58

Редактор *И.А. Абрамова*

Художественный редактор *Е.В. Сентябова*

Оператор электронной верстки *И.В. Мелехов*

Подписано в печать 15.07.2020.

Выход в свет 31.07.2020. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 8,7. Усл. печ. л. 9,3. Тираж 1000 экз.

Заказ № 55. Цена свободная. 16+

Издательство СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2

E-mail: psb@sibran.ru

Тел.: (383)330-80-50

Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Ю.П. Никитин — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Заместители главного редактора:

В.В. Кухарчук — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

Ю.И. Рагино — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова — д.м.н. (Новосибирск)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

М.И. Воевода — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.В. Гафаров — д.м.н., профессор (Новосибирск)

М.В. Ежов — д.м.н., профессор (Москва)

Е.В. Каиштанова — д.м.н., доцент (Новосибирск)

Н.Г. Колосова — д.б.н. (Новосибирск)

И.И. Логвиненко — д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.М. Максимов — д.м.н., доцент (Новосибирск)

С.К. Малютин — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Л. Маркель — д.б.н., профессор (Новосибирск)

Е.Б. Меньщикова — д.м.н. (Новосибирск)

С.В. Мустафина — д.м.н. (Новосибирск)

К.Ю. Николаев — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Н. Рябиков — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Г.И. Симонова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.М. Чернявский — д.м.н., профессор (Новосибирск)

О.В. Цыганкова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Д.А. Яхонтов — д.м.н., профессор (Новосибирск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Кемерово)

Ю.В. Белов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.А. Бойцов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

В.В. Власов — академик РАН (Новосибирск)

В.С. Гуревич — д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Д. Денисенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)

Р.С. Карпов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.В. Каишталов — д.м.н., доцент (Кемерово)

А.В. Кочетов — чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор (Новосибирск)

Р.Г. Оганов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Покровский — д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Попов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.П. Пузырев — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

А.Н. Романова — д.м.н. (Якутск, Республика Саха (Якутия))

И.В. Сергеев — д.м.н., профессор (Москва)

А.В. Сусеков — д.м.н., профессор (Москва)

В.А. Ткачук — академик РАН, д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Шалаев — д.м.н., профессор (Тюмень)

Е.В. Шляхто — академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.Б. Абзалиев — д.м.н., профессор (Алматы, Казахстан)

Ж.И. Ашимов — д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.Д. Джишамбаев — д.м.н. (Бишкек, Киргизия)

А.Л. Катанано — профессор (Милан, Италия)

К. Кууласма — профессор (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов — профессор (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка — профессор (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс — профессор (Барселона, Испания)

Ян А. Стассен — профессор (Лёвен, Бельгия)

Я. Туомилехто — профессор (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин — д.м.н., профессор (Окленд, Новая Зеландия)

Дж. Чепмен — профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон — профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2020

Научно-практический журнал

Том 16, № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г.**
Исследование особенностей структуры кальцификатов
в составе атеросклеротических бляшек сонной артерии человека
методом сканирующей электронной микроскопии
в обратнорассеянных электронах..... 5
- Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А.,
Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н.**
Особенности липидомического профиля мембран эритроцитов и сыворотки крови
у пациентов с жировой болезнью печени 16
- Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бородкина Д.А., Брель Н.К., Бычкова Е.Е.,
Печерина Т.Б., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Паличева Е.И.,
Кузьмина А.А., Фанаскова Е.В., Барбараш О.Л.**
Ассоциации толщины эпикардального жира и циркулирующих маркеров
фиброза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда 34
- Батлук Т.И., Денисова Д.В., Березовикова И.П., Малютина С.К.**
Ассоциации избыточной массы тела и потребления полифенольных соединений
в популяции высокого сердечно-сосудистого риска 43

ОБЗОРЫ

- Диреев А.О., Мунц И.В., Кулешова О.Н., Маздорова Е.В., Рябиков А.Н., Малютина С.К.**
Патологические изменения сетчатки глаза
при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете 49
- Бородкина Д.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Дылева Ю.А., Паличева Е.И.**
Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз:
фенотипические особенности и терапевтический потенциал 63
- Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Рагино Ю.И.**
COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания..... 73

© НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, 2020

© Оформление. Издательство СО РАН, 2020

НОВОСИБИРСК

ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2020

Research and Practical Journal

Volume 16, No. 2

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Mukhamadiyarov R.A., Kutikhin A.G.**
Structure of calcificates in human carotid artery atherosclerotic plaques
by means of backscattered scanning electron microscopy 5
- Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A.,
Shashkov M.V., Sokolova A.S., Kruchinin V.N.**
Features of lipidomic profile of erythrocyte membranes and blood serum
in patients with fatty liver disease 16
- Belik E.V., Gruzdeva O.V., Dileva Yu.A., Borodkina D.A., Brel N.K., Bychkova E.E.,
Pecherina T.B., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Palicheva E.I., Kuzmina A.A.,
Fanaskova E.V., Barbarash O.L.**
Associations of epicardial fat thickness and circulating markers
of myocardial fibrosis in patients with myocardial infarction 34
- Batluk T.I., Denisova D.V., Berezovikova I.P., Malyutina S.K.**
Associations of overweight and polyphenols consumption
in the population of high cardiovascular risk 43

REVIEWS

- Direev A.O., Munts I.V., Kuleshova O.N., Mazdorova E.V., Ryabikov A.N., Malyutina S.K.**
Pathological changes of the eye retina
at cardiovascular disease and diabetes mellitus 49
- Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Belik E.V., Dyleva Yu.A., Palicheva E.I.**
Perivascular adipose tissue and atherosclerosis:
phenotypic features and therapeutic potential 63
- Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Sadowski E.V., Ragino Yu.I.**
COVID-19 and cardiovascular diseases 73

NOVOSIBIRSK
PUBLISHING HOUSE OF THE SIBERIAN BRANCH
OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200201

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРУКТУРЫ КАЛЬЦИФИКАТОВ
В СОСТАВЕ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК СОННОЙ АРТЕРИИ ЧЕЛОВЕКА
МЕТОДОМ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ
В ОБРАТНОРАССЕЯННЫХ ЭЛЕКТРОНАХ

Р.А. Мухамадияров, А.Г. Кутихин

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Цель исследования — изучить типы кальцификатов в составе атеросклеротических бляшек сонных артерий, используя оригинальный метод окрашивания тканей, их заключения в эпоксидную смолу и сканирующую электронную микроскопию в обратнорассеянных электронах. **Материал и методы.** Атеросклеротические бляшки, извлеченные в процессе каротидной эндартерэктомии, фиксировались 10%-м забуференным формалином в течение 24 часов, окрашивались 2%-м тетраоксидом осмия в течение 60 часов и спиртовым раствором уранилацетата в течение 5 часов с последующим заключением в эпоксидную смолу, шлифовкой, полировкой, контрастированием цитратом свинца по Рейнольдсу в течение 7 минут, напылением углеродом и сканирующей электронной микроскопией в обратнорассеянных электронах. На цифровых микрофотографиях идентифицировали локализацию кальцификатов, их структурные особенности, клеточное и неклеточное окружение. **Результаты.** Наиболее характерным типом кальцификации в атеросклеротических бляшках были крупные компактные гомогенные кальцификаты; также встречались обширные продольные гетерогенные очаги минерализации, предположительно образующиеся преимущественно в результате направленной дезинтеграции коллагеновых и эластических волокон вследствие действия матриксных протеаз. Возле обоих типов макрокальцификатов с неровными краями обнаруживались многочисленные микрокальцификаты, количество которых постепенно уменьшалось по мере удаления от макрокальцификата. При этом даже в относительно гомогенных компактных кальцификатах наблюдалась некоторая неоднородность электронной плотности, что в сочетании с близко расположенными группами кальцификатов различной степени зрелости с зарождающимися кальцификатами или постепенно объединяющимися микрокальцификатами свидетельствовало об активно идущих процессах химической трансформации фосфата кальция и оссификации. Компактные, постепенно подвергающиеся оссификации кальцификаты с ровными и гладкими краями в завершающей стадии оссификации часто имели плотную соединительнотканную оболочку. Также микроокружение кальцификатов, как правило, содержало новообразованные кровеносные сосуды с разной площадью и толщиной стенок. **Заключение.** Полученные данные достаточно наглядно демонстрируют многообразие форм кальцификации и процесс оссификации, что позволяет провести патогенетические параллели с пороками нативных клапанов сердца и дисфункций их биопротезов. Примененный методический подход в комплексе с другими методами (в частности, дезагрегацией атеросклеротических бляшек с дальнейшей проточной цитометрией и полнотранскриптомным секвенированием одиночных клеток) может внести свой вклад в понимание кальцификации при атеросклерозе и поможет идентифицировать терапевтические мишени с целью ее предотвращения и ингибирования.

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротические бляшки, кальцификация, оссификация, биоминерализация, остеохондрогенная дифференцировка, электронная микроскопия.

Мухамадияров Ринат Авхадиевич — канд. биол. наук, с. н. с. лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, e-mail: rem57@rambler.ru

Кутихин Антон Геннадьевич — канд. мед. наук, зав. лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины, e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Образование атеросклеротических бляшек представляет собой многофакторный и многоэтапный хронический процесс, одним из фенотипических проявлений которого является формирование очагов эктопической (внеклеточной) минерализации [1]. Появление кальцификатов в бляшках приводит к снижению эластичности сосудов и увеличивает характерную для фибротического ремоделирования гетерогенность компонентов внеклеточного матрикса, что может увеличивать риск разрыва бляшки [2].

Исследование структурных особенностей кальцинированных атеросклеротических бляшек представляет значительные трудности, связанные со сложностью получения качественных гистологических срезов вследствие несовпадения плотности кальцификатов и окружающих тканей, что приводит к разрыву ткани возле очагов минерализации [3]. Растворение кальцификатов перед резкой образцов также может сопровождаться потерей целостности ткани вследствие обработки кислотами [3].

Вариантом решения этой проблемы является разработанный нами ранее оригинальный метод заключения образцов в эпоксидную смолу с предварительным окрашиванием тетраоксидом осмия и уранилацетатом и последующей шлифовкой и полировкой поверхности с дальнейшим контрастированием цитратом свинца, напылением углеродом и сканирующей электронной микроскопией в обратнорассеянных электронах [3–5]. Данный метод позволяет выявить наличие, локализацию, структуру и состав кальцификатов в атеросклеротических бляшках, а также изучить их клеточное и неклеточное окружение с разрешением, на порядок превышающим таковое при световой микроскопии, и в качестве, приближающемся к получаемому при просвечивающей электронной микроскопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе исследованы атеросклеротические бляшки, извлеченные у пациентов в процессе каротидной эндартэктомии, выполнявшейся в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ) по поводу острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу или хронической ишемии головного мозга. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации по протоколу, одобренному локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ. До включения в исследование от всех пациентов получено письменное информированное согласие.

После извлечения атеросклеротические бляшки помещали в забуференный (pH 7,4) 10%-й водный раствор формалина (BioVitrum, Россия). После суточной фиксации в формалине (2 смены раствора формалина по 12 часов каждая) биоматериал постфиксировали 1%-м тетраоксидом осмия в 0,1М фосфатном буфере в течение 12 часов, затем окрашивали 2%-м тетраоксидом осмия в бидистиллированной воде в течение 48 часов. Далее образцы обезвоживали в серии спиртов возрастающей концентрации (50%-, 60%-, 70%-, 80%- и 95%-й этанол, все по две смены, каждая смена по 15 минут), окрашивали 2%-м уранилацетатом (Electron Microscopy Sciences, США) в 95%-м этаноле (5 часов), обезвоживали 99,7%-м изопропанолом (BioVitrum) в течение 5 часов и ацетоном (Реахим, Россия) в течение 1 часа, пропитывали смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon (Electron Microscopy Sciences) в соотношении 1:1 (6 часов), после чего переносили в свежую порцию эпоксидной смолы (на 24 часа) и далее проводили ее полимеризацию в емкостях FixiForm (Electron Microscopy Sciences) при 60 °C. После этого образцы в эпоксидных блоках шлифовали и полировали на установке TegraPol-11 (Struers, Дания). Контрастирование цитратом свинца выполняли по Рейнольдсу в течение 7 минут путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее на полированную поверхность эпоксидных блоков напыляли углерод (толщина покрытия 10–15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста EM ACE200 (Leica, Германия). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускорении напряжении 10 кВ.

На цифровых микрофотографиях идентифицировали локализацию кальцификатов, их структурные особенности, клеточное и неклеточное окружение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гетерогенный и многофакторный процесс кальцификации в атеросклеротических бляшках [6] приводит к различным морфологическим типам (паттернам) кальцификатов, представленным на рис. 1. Наиболее характерным типом являются крупные, плотные (компактные) гомогенные кальцификаты (рис. 1, а). Также встречаются обширные продольные гетерогенные очаги минерализации, предположительно образующиеся преимущественно в результате направ-

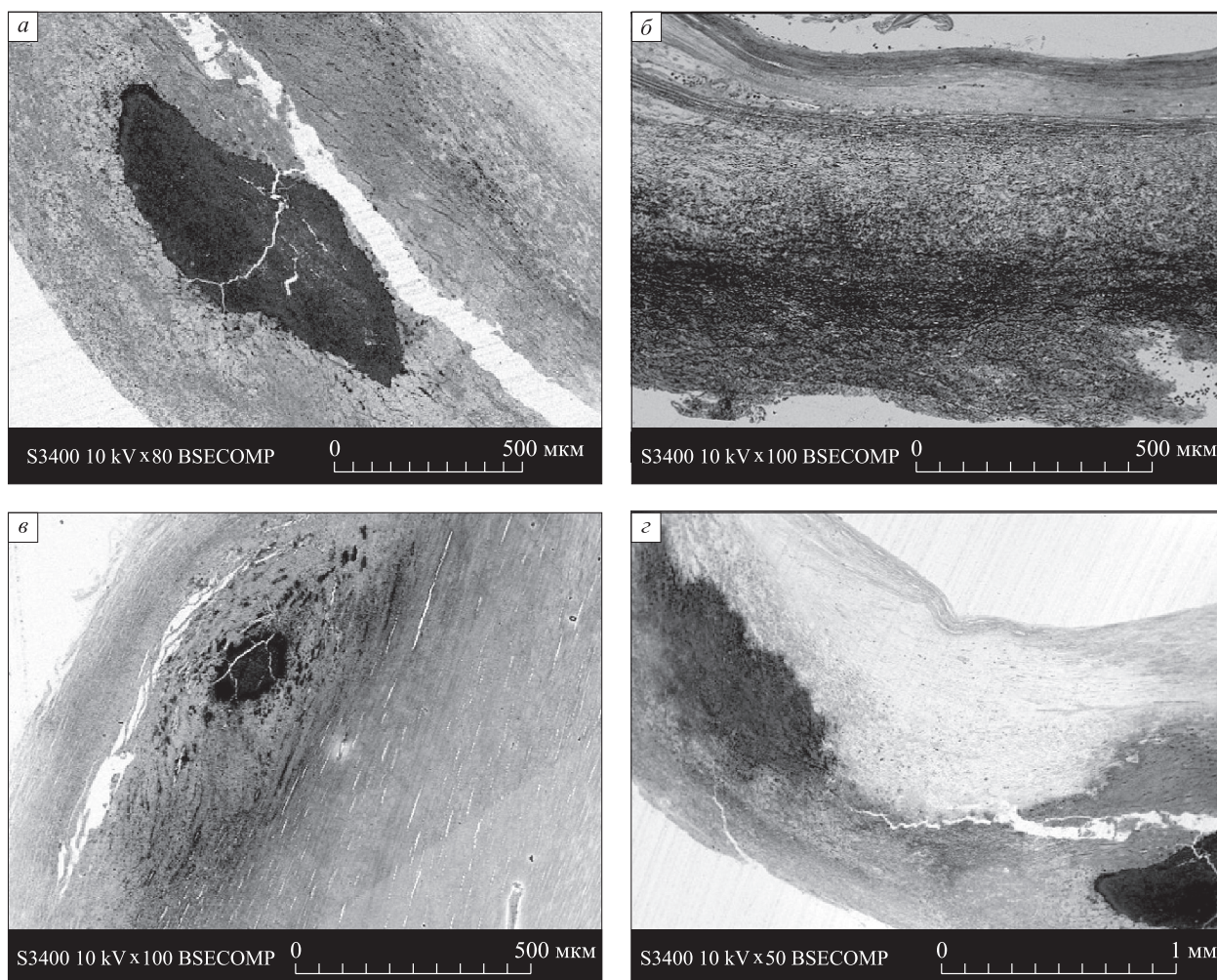


Рис. 1. Типы локализации, формы, размерности и стадии химической трансформации очагов кальцификации в атеросклеротических бляшках. *а* – крупный компактный однородный кальцификат с гладкими краями; *б* – обширный продольный гетерогенный кальцификат с сопутствующими микрокальцификатами; *в* – одновременное совместное присутствие плотных однородных (в центре), рыхлых гетерогенных (справа и снизу) макро- и микрокальцификатов (сверху и слева); *г* – находящиеся на расстоянии кальцификаты на ранней (слева) и поздней (справа) стадиях химической трансформации фосфата кальция (созревание кальцификата)

ленной дезинтеграции коллагеновых и эластических волокон вследствие действия матриксных протеаз (рис. 1, б). Логичным является сочетание обоих типов очагов кальцификации при возможном наличии микрокальцификатов (рис. 1, в). Кроме того, следует отметить постепенное созревание кальцификатов в результате последовательной химической трансформации фосфата кальция (рис. 1, г).

При этом следует отметить, что и однородные (рис. 2, а), и гетерогенные (рис. 2, б) макрокальцификаты с гладкими (ровными) краями характеризовались отсутствием или малым количеством макрокальцификатов в своем окружении,

в то время как их, как правило, было значительное количество вблизи однородных (рис. 2, в) и гетерогенных (рис. 2, г) макрокальцификатов с выраженно неровными краями. При этом количество микрокальцификатов постепенно уменьшалось по мере удаления от макрокальцификата (см. рис. 2, в, г). Неровность краев может быть обусловлена кальцификацией коллагеновых или эластиновых волокон (см. рис. 2, г).

При подборе настроек яркости и контрастности даже в структуре относительно однородных компактных кальцификатов наблюдалась некоторая неоднородность электронной плотности (более электронно-плотные очаги в сочета-

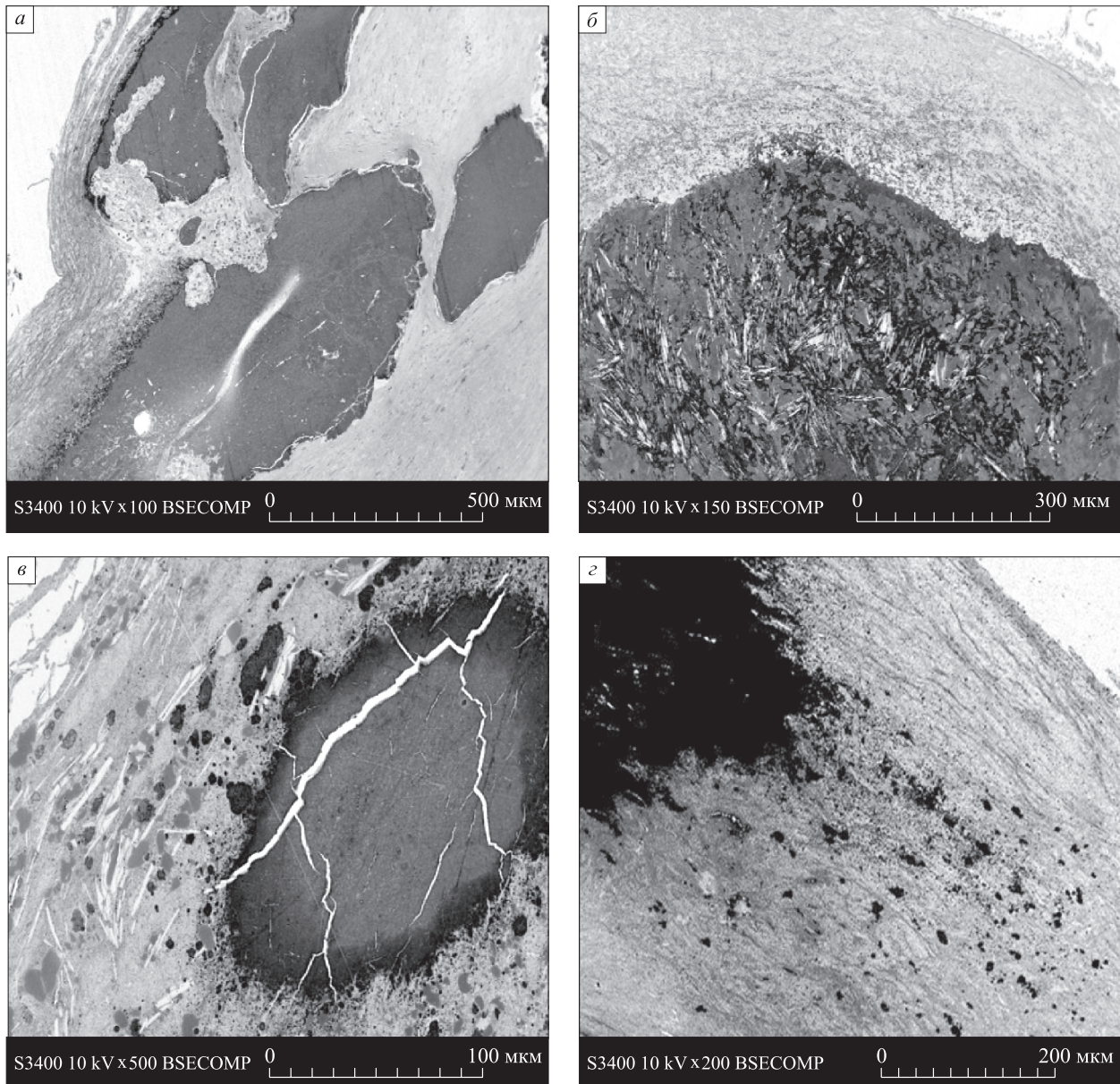


Рис. 2. Зависимость присутствия микрокальцификатов от формы краев макрокальцификатов. *а* – ряд крупных компактных гомогенных кальцификатов с ровными краями, отсутствие микрокальцификатов в окружающих тканях; *б* – крупный гетерогенный кальцификат, отсутствие микрокальцификатов в окружающих тканях; *в* – крупный компактный гомогенный кальцификат с неровными краями, многочисленные микрокальцификаты в окружающих тканях; *г* – крупный гетерогенный кальцификат с неровными краями, многочисленные микрокальцификаты в окружающих тканях

нии с менее электронно-плотными внутри тела кальцификата, рис. 3, *а* и *б* и края и тело кальцификата, рис. 3, *г*), что можно рассматривать как доказательство формирования кальцификатов путем оссификации (постепенного обызвествления ткани между микрокальцификатами, в итоге приводящего к интеграции отдельных микрокальцификатов в единый макрокальцификат)

с его параллельным созреванием вследствие фаз химической трансформации фосфата кальция. Стоит отметить, что внутри кальцификатов также встречались очаги интактной ткани с клетками (см. рис. 3, *г*).

Еще одним патоморфологическим доказательством оссификации является наличие близко расположенных групп кальцификатов раз-

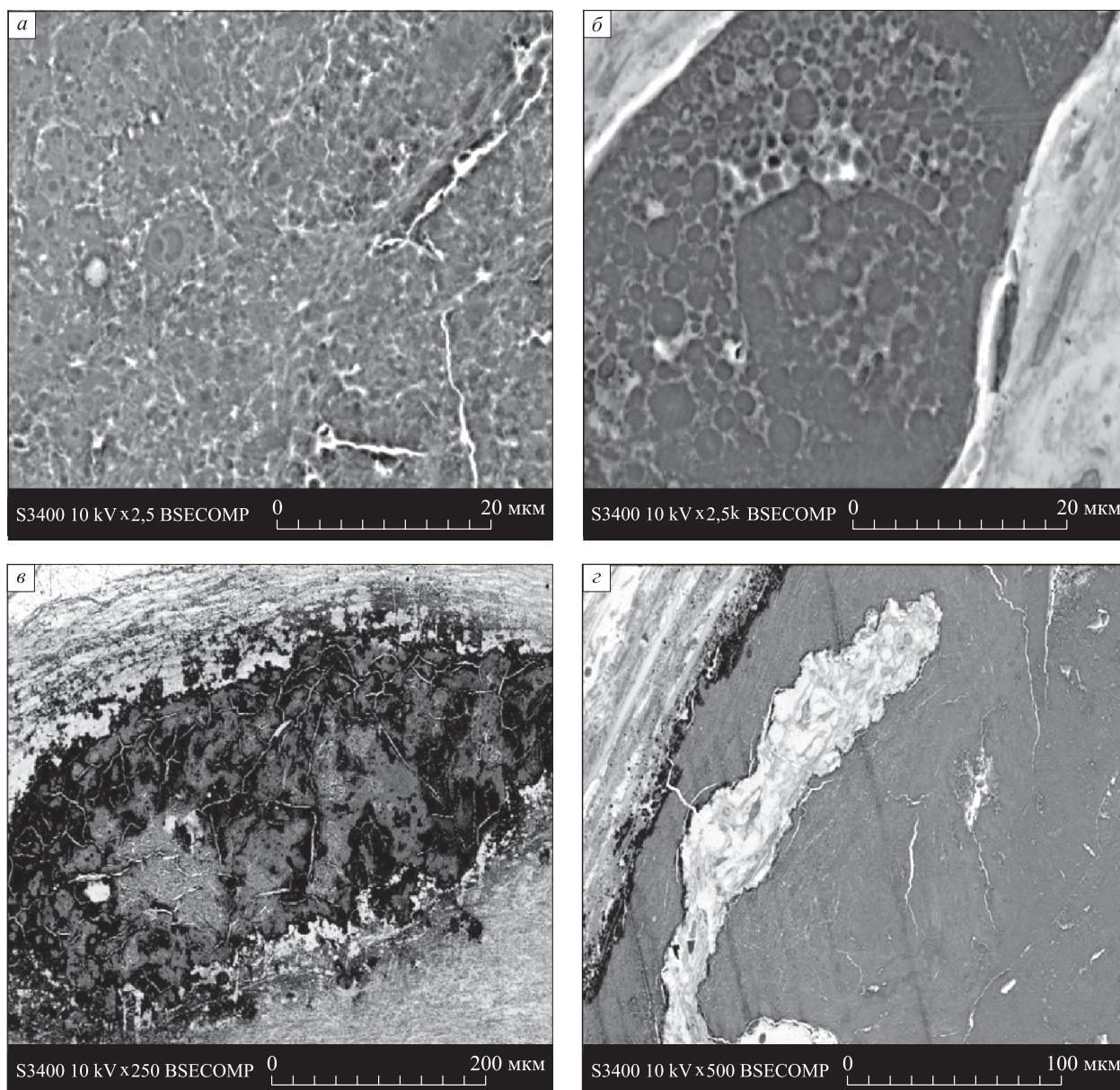


Рис. 3. Неоднородность структуры кальцификатов, выявляемая при оптимизации настроек яркости и контрастности. *а* – равномерная оссификация, отражаемая малой гетерогенностью электронной плотности; *б* – относительно равномерная оссификация с преобладанием компонента с высокой электронной плотностью; *в* – неравномерная оссификация с приблизительно равным соотношением компонентов с высокой и низкой электронной плотностью; *г* – выраженная гетерогенность электронной плотности между краем и телом кальцификата. В центре заметен очаг интактной ткани с небольшим количеством клеток

личной степени зрелости с явно отмечаемыми зарождающимися кальцификатами (рис. 4, *а*) или постепенно объединяющимися микрокальцификатами (рис. 4, *б*). Для компактных, постепенно подвергающихся оссификации кальцификатов, имеющих ровные и гладкие края, в завершающей стадии оссификации бывает характерна плотная соединительнотканная

оболочка (рис. 4, *в*). Напротив, обширные продольные кальцификаты, предположительно образующиеся по ходу коллагеновых и эластических волокон, никогда не имели плотной соединительнотканной оболочки, характеризующаясь неровными краями и постепенным переходом в некальцифицированные волокна (рис. 4, *г*).

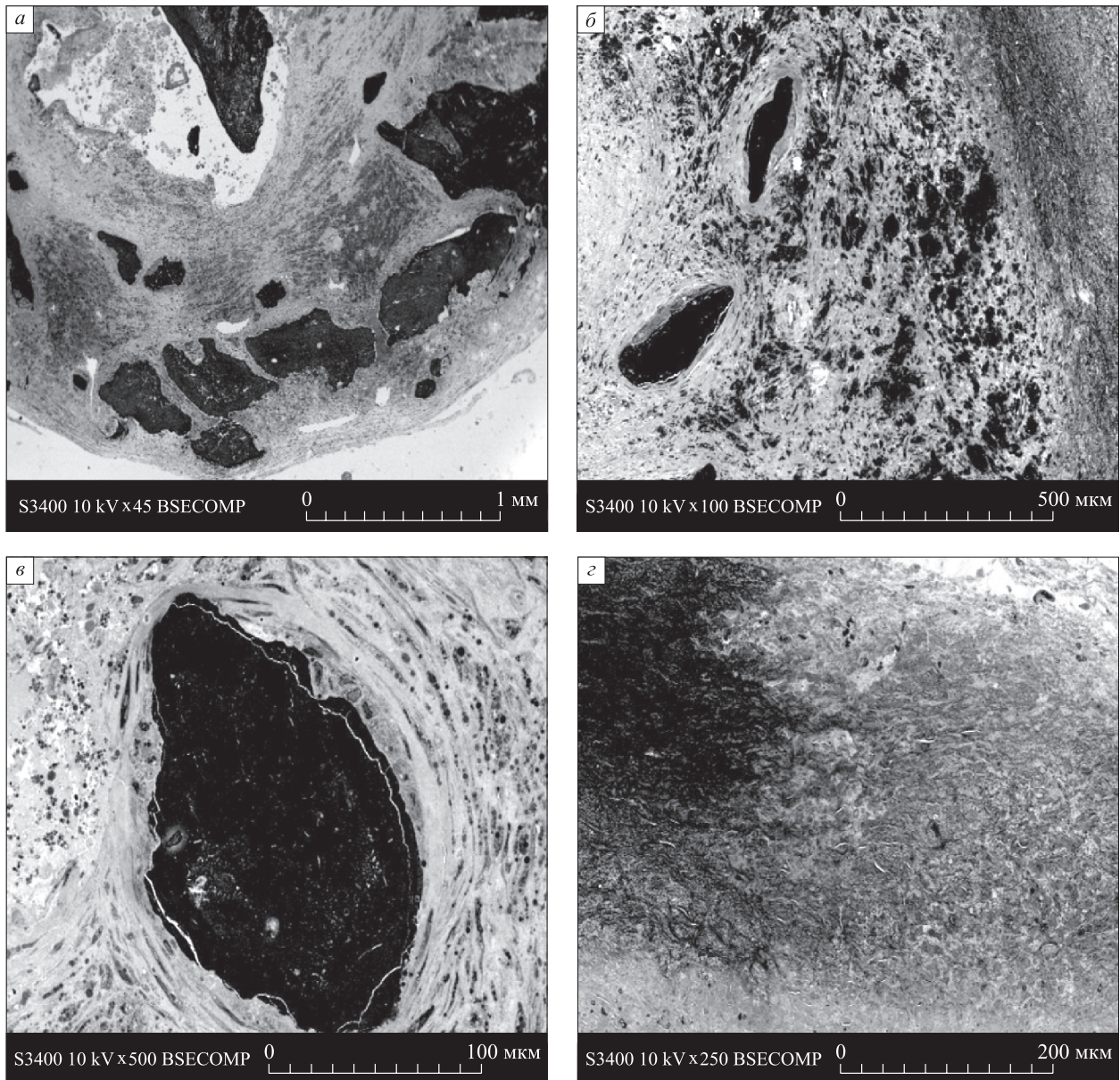


Рис. 4. Формирование кальцификатов путем оссификации. *а* — близко расположенные кальцификаты различной степени зрелости, включая зарождающиеся кальцификаты (в центре); *б* — постепенное слияние микрокальцификатов в кальцификаты большего размера; *в* — выраженная плотная соединительнотканная оболочка вокруг компактных макрокальцификатов с ровными краями в завершающей стадии оссификации; *г* — отсутствие соединительнотканной оболочки вокруг макрокальцификатов, образующихся по ходу коллагеновых и эластических волокон и постепенно переходящих в некальцифицированные волокна

Компактные кальцификаты часто имели неоднородное клеточное микроокружение, в том числе при наличии плотной соединительнотканной оболочки. Например, один из полюсов кальцификата мог быть окружен плотно прилегающими к поверхности фибробластами, а на другом полюсе присутствовало скопление макрофагов, имеющих в цитоплазме многочис-

ленные светлые вакуоли, указывающие на их пенистый фенотип (рис. 5, *а*). Такие кальцификаты независимо от наличия или отсутствия соединительнотканной оболочки обычно находились в составе рыхлой, подвергшейся частичной дезинтеграции, богатой клетками ткани, содержащей большое количество макрофагов с обильными электронно-плотными вакуоля-

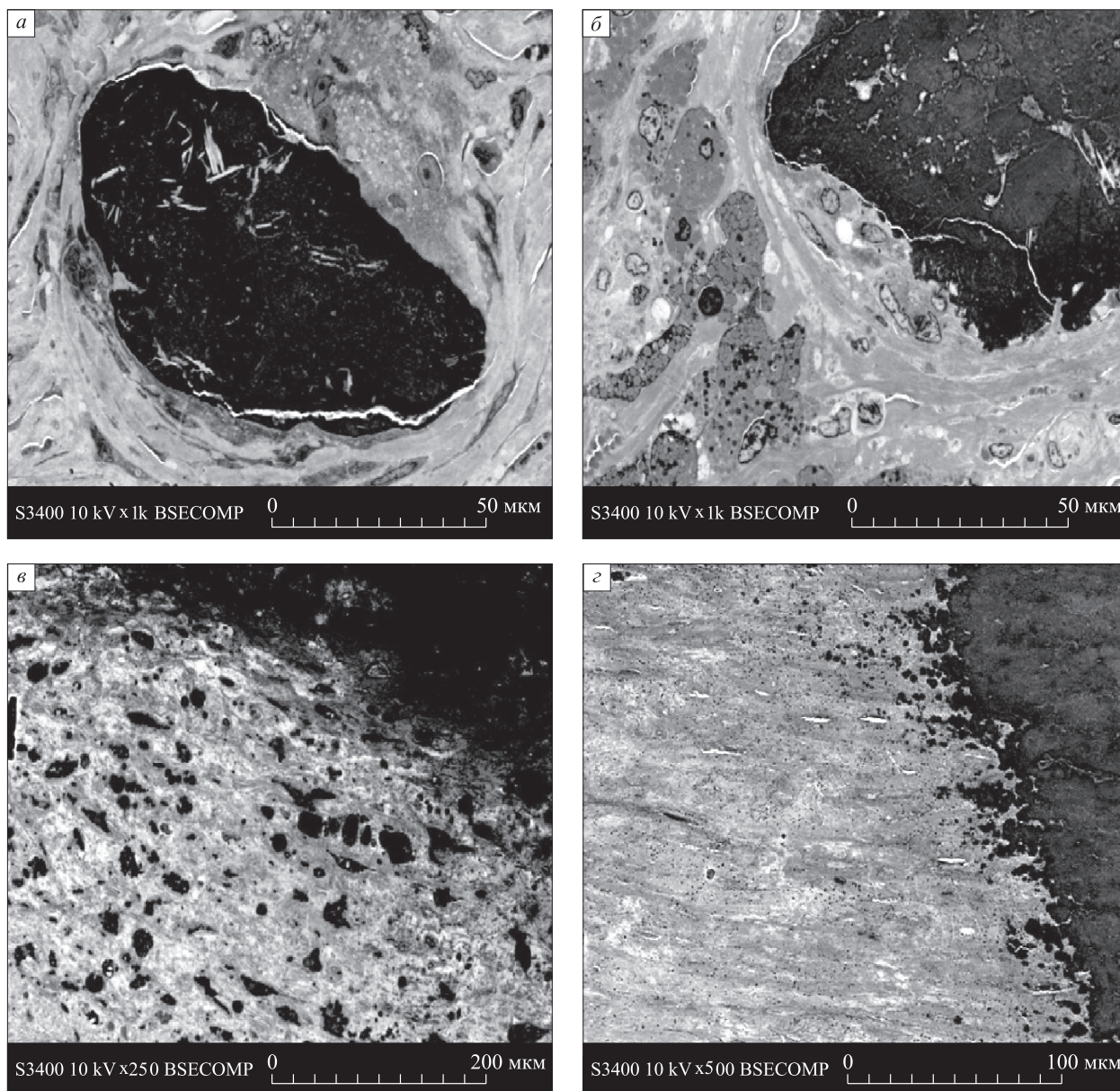


Рис. 5. Клеточное микроокружение кальцификатов. *а* – сочетание фибробластов соединительнотканной оболочки компактного гомогенного кальцификата (внизу) и пенистых клеток (сверху); *б* – пенистые клетки в составе рыхлой соединительной ткани вблизи компактного гомогенного кальцификата; *в* – отсутствие клеток вблизи продольного кальцификата по ходу коллагеновых волокон с большим количеством микрокальцификатов в окружающих тканях; *г* – отсутствие клеток вблизи продольного кальцификата по ходу коллагеновых волокон с малым количеством микрокальцификатов в окружающих тканях

ми в цитоплазме (рис. 5, б). В то же время формирующиеся в направлении коллагеновых и эластических волокон продольные обширные кальцификаты, как правило, практически не имели клеток в микроокружении независимо от количества и типа расположения микрокальцификатов вблизи их неровного края (рис. 5, в, г).

Новообразованные кровеносные сосуды атеросклеротических бляшек (*vasa plaquorum*) вблизи кальцификатов имели различную площадь и толщину стенок (рис. 6, а, б и в). В целом тонкостенные сосуды были представлены в большем количестве по сравнению с толстостенными и имели только слой эндотелиальных клеток в отличие от толстостенных, которые также со-

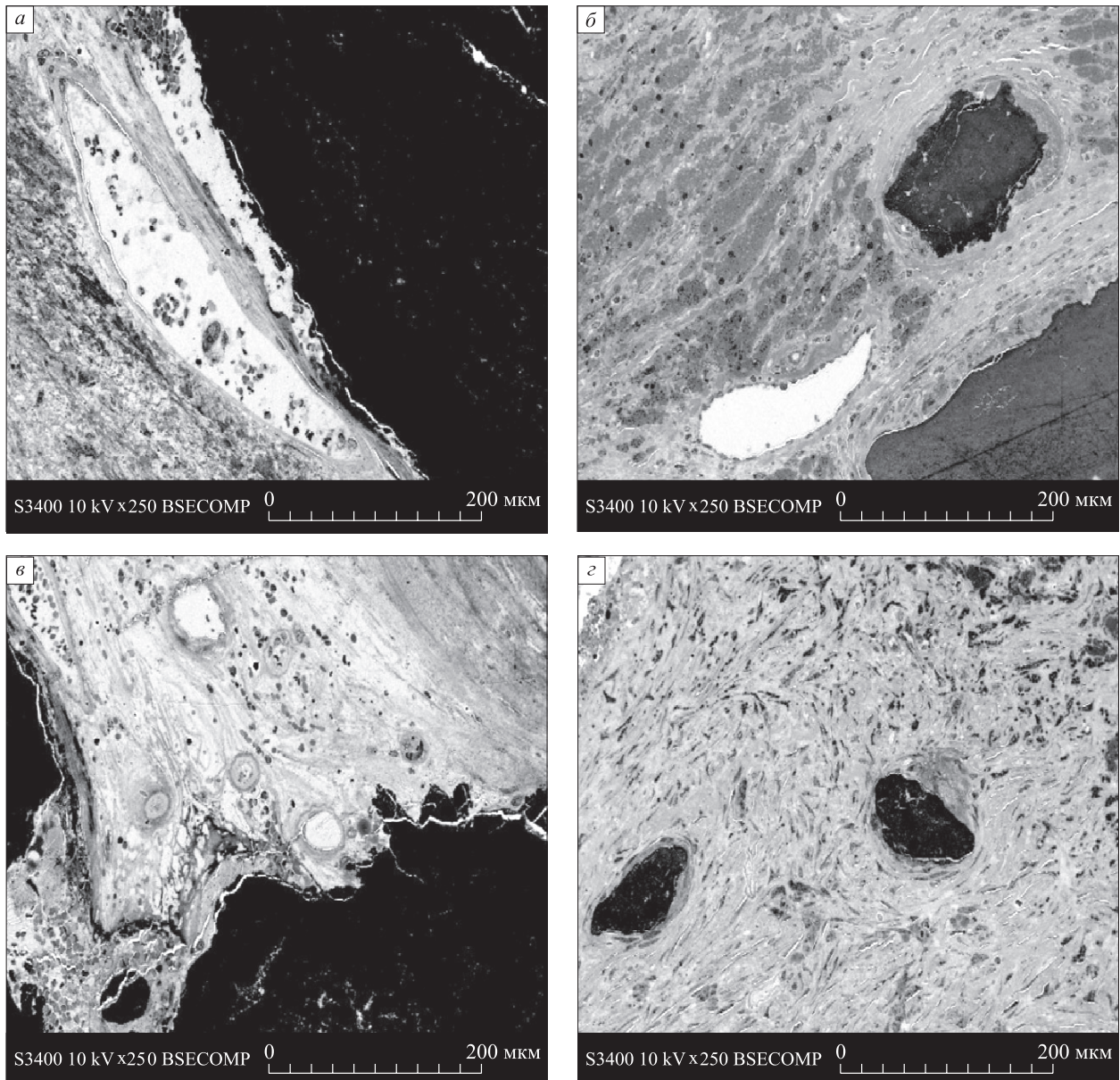


Рис. 6. Кровеносные сосуды вблизи кальциевых депозитов. *а* – крупный толстостенный сосуд в непосредственном контакте с компактным гомогенным макрокальцификатом; *б* – тонкостенный сосуд среднего размера в составе рыхлой соединительной ткани неподалеку от компактного гомогенного макрокальцификата; *в* – сосуды малого калибра с различной толщиной стенок вблизи компактного гомогенного макрокальцификата; *г* – отсутствие сосудов на большом расстоянии от компактного гомогенного макрокальцификата

держали в стенке сосуда соединительную ткань. Кроме того, окружающая кальцификаты ткань могла вообще не содержать сосудов (рис. *б*, *г*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Патоморфологический анализ атеросклеротических бляшек демонстрирует многообразие очагов кальцификации в их составе. В частно-

сти, можно выделить компактные гомогенные макрокальцификаты и располагающиеся вдоль коллагеновых и эластических волокон обширные продольные макрокальцификаты, а также микрокальцификаты, как правило, образующиеся возле макрокальцификатов с выражено неровным краем, независимо от их гомогенности. Большинство кальцификатов было неоднородным по электронной плотности, что может от-

ражать различные фазы химической трансформации фосфата кальция и процесс оссификации, заключающийся в постепенном разрастании и слиянии микрокальцификатов в макрокальцификат. Для компактных макрокальцификатов с ровными краями, в отличие от идущих по ходу коллагеновых и эластических волокон обширных продольных кальцификатов, в завершающей стадии оссификации характерна выраженная плотная соединительнотканная оболочка. При этом обращает на себя внимание то, что компактные макрокальцификаты с ровными краями независимо от наличия или отсутствия соединительнотканной капсулы находились в составе дезинтегрированной и богатой клетками ткани, содержащей большое количество пенистых клеток. Также микроокружение кальцификатов, как правило, содержало новообразованные кровеносные сосуды с разной площадью и толщиной стенок.

В настоящее время общепринято, что кальцификация играет важную роль в патогенезе атеросклероза и является одним из признаков прогрессирования атеросклеротической бляшки [6]. Доказано, что образование кальцификатов в атеросклеротических бляшках является сложным, длительным и многостадийным процессом [6]. Рассматриваются различные механизмы кальцификации, включающие потенцируемое перекисным окислением липидов и гема формирование значительного количества активных форм кислорода, патологическое повышение уровня ионов кальция и фосфора в микроокружении и дезинтеграцию экстрацеллюлярного матрикса выделяемыми макрофагами, сосудистыми гладкомышечными клетками и фибробластами протеазами (матриксными металлопротеиназами, дезинтегринами и металлопротеазами семейств ADAM и ADAMTS, катепсинами) [7–9]. Данные факторы в совокупности приводят к постепенному сдвигу фенотипа сосудистых гладкомышечных клеток с контрактильного на синтетический с последующим усилением секреции клетками протеаз и белков матрикса, и на остеогенный, следствием чего является активное выделение клетками внеклеточных везикул с большим содержанием кальция и фосфора [10, 11]. Именно внеклеточные везикулы, как и апоптотические тела и прочий образующийся в результате клеточной гибели дебрис, считаются основными центрами образования кальцификатов в атеросклеротических бляшках [12, 13]. Существенное влияние также оказывают и коморбидные патологические состояния у пациента (гипер- и дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек), ускоряющие развитие дисфункции эн-

дотелия, сосудистого воспаления и формирования неоинтимы, в сочетании приводящих к прогрессированию атеросклероза и формированию нестабильного фенотипа атеросклеротической бляшки [14, 15].

Необходимо отметить, что полученные данные, в частности одновременное присутствие структурно и химически различных кальцификатов в пределах одной и той же атеросклеротической бляшки, не противоречат гипотезе о существовании общего механизма ее кальцификации. Описанные типы кальцификатов могут представлять собой разные варианты и стадии процесса оссификации. На размеры, форму и структуру кальцификатов могут оказывать влияние продолжительность их формирования, особенности гемодинамических воздействий при кровотоке, состояние микроокружения (включая выраженность окислительного стресса и воспаления), уровень кровоснабжения в области формирования кальцификата, коморбидные патологические состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные патоморфологические данные, безусловно, не обладают абсолютной доказательностью в отношении механизмов образования кальцификатов в составе атеросклеротических бляшек, однако убедительно показывают многообразие форм кальцификации и процесс оссификации по аналогии с пороками нативных клапанов сердца и дисфункциями их биопротезов. Кроме того, полученные данные позволяют ожидать, что использованный методический подход в комплексе с другими методами (в частности, дезагрегацией атеросклеротических бляшек с дальнейшей проточной цитометрией и полнотранскриптомным секвенированием одиночных клеток), внесет свой вклад в понимание кальцификации при атеросклерозе и поможет идентифицировать терапевтические мишени с целью ее предотвращения и ингибирования.

Конфликт интересов. Авторы не имеют конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов, с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Akers E.J., Nicholls S.J., Di Bartolo B.A. Plaque calcification: Do lipoproteins have a role? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39 (10): 1902–1910. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311574
2. Durham A.L., Speer M.Y., Scatena M., Giachel- li C.M., Shanahan C.M. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (4): 590–600. doi: 10.1093/cvr/cvy010
3. Mukhamadiyarov R.A., Sevostyanova V.V., Shishko- va D.K., Nokhrin A.V., Sidorova O.D., Kutikhin A.G. Grinding and polishing instead of sectioning for the tissue samples with a graft: Implications for light and electron microscopy. *Micron.* 2016; 85: 1–7. doi: 10.1016/j.micron.2016.03.005
4. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Исследование нормальной и патологической микроскопической анатомии кровеносных сосудов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно- рассеянных электронах. *Фундам. и клин. медицина.* 2019; 4 (1): 6–14. doi: 10.23946/2500-0764-2019- 4-1-6-14
5. Мухамадияров Р.А., Кутихин А.Г. Оценка сосудов малого диаметра при нормальной микроанатомии и патологической неоваскуляризации с использо- ванием сканирующей электронной микроскопии в обратнорассеянных электронах. *Бiol. эксперим. биологии и медицины.* 2020; 169 (4): 514–520.
6. Yahagi K., Kolodgie F.D., Lutter C., Mori H., Rome- ro M.E., Finn A.V., Virmani R. Pathology of hu- man coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37 (2): 191–204. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306256
7. Hutcheson J.D., Blaser M.C., Aikawa E. Giving cal- cification its due: recognition of a diverse disease: a first attempt to standardize the field. *Circ. Res.* 2017; 120 (2): 270–273. doi: 10.1161/CIRCRESAHA. 116.310060
8. Boffa M.B., Koschinsky M.L. Oxidized phospholip- ids as a unifying theory for lipoprotein(a) and car- diovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (5): 305–318. doi: 10.1038/s41569-018-0153-2
9. Kostyunin A.E., Yuzhalin A.E., Ovcharenko E.A., Kutikhin A.G. Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical tri- als? *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019; 132: 189–209. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.05.016
10. Basatemur G.L., Jorgensen H.F., Clarke M.C.H., Bennett M.R., Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16 (12): 727–744. doi: 10.1038/s41569-019-0227-9
11. Allahverdian S., Chaabane C., Boukais K., Fran- cis G.A., Bochaton-Piallat M.L. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovasc. Res.* 2018; 114 (4): 540–550. doi: 10.1093/cvr/cvy022
12. Kapustin A.N., Chatrou M.L., Drozdov I., Zheng Y., Davidson S.M., Soong D., Furmanik M., Sanchis P., De Rosales R.T., Alvarez-Hernandez D., Shroff R., Yin X., Muller K., Skepper J.N., Mayr M., Reuteling- sperger C.P., Chester A., Bertazzo S., Schurgers L.J., Shanahan C.M. Vascular smooth muscle cell calci- fication is mediated by regulated exosome secretion. *Circ. Res.* 2015; 116 (8): 1312–1323. doi: 10.1161/ CIRCRESAHA.116.305012
13. Kapustin A.N., Shanahan C.M. Emerging roles for vascular smooth muscle cell exosomes in calcification and coagulation. *J. Physiol.* 2016; 594 (11): 2905– 2914. doi: 10.1113/JP271340
14. Nicoll R., Henein M. Arterial calcification: A new perspective? *Int. J. Cardiol.* 2017; 228: 11–22. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.099
15. Bakhshian N.A., Hutcheson J.D., Aikawa E. Extra- cellular vesicles as mediators of cardiovascular calci- fication. *Front. Cardiovasc. Med.* 2017; 4: 78. doi: 10.3389/fcvm.2017.00078

**STRUCTURE OF CALCIFICATES
IN HUMAN CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROTIC PLAQUES
BY MEANS OF BACKSCATTERED SCANNING ELECTRON MICROSCOPY**

R.A. Mukhamadiyarov, A.G. Kutikhin

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

Aim of the study was to investigate the atherosclerotic calcification employing our original technique of tissue staining, embedding, and backscattered scanning electron microscopy. **Materials and methods.** Atherosclerotic plaques excised during the carotid endarterectomy have been fixed in 10 % neutral phosphate buffered saline formalin for 24 hours, stained in 2 % osmium tetroxide for 60 hours and in alcoholic uranyl acetate for 5 hours with the subsequent epoxy resin embedding, grinding, polishing, lead citrate counterstaining for 7 minutes, sputter coating with carbon and backscattered scanning electron microscopy. We then analysed localisation, structure, and microenvironment of the calcium deposits. **Results.** Within the atherosclerotic plaques, we identified 3 distinct calcification morphologies: compact homogenous macrocalcifications, sheet-like heterogeneous macrocalcifications along the destructed collagen and elastin fibers, and microcalcifications around large calcium deposits with the sharp margins. However, even relatively homogenous compact macrocalcifications had uneven distribution of electron density. In conjunction with groups of mineral deposits of distinct calcium phosphate phases including nascent calcified loci, this testified to ongoing calcium phosphate maturation while multiple microcalcifications merging into the single macrocalcification indicated ossification. Compact ossifying macrocalcifications with smooth margins frequently had a dense connective tissue capsule. The microenvironment of calcium deposits was often characterised by leaky neovessels. **Conclusion.** Diversity of calcification morphologies and ossification in atherosclerotic plaques is similar to those observed in calcific aortic valve disease and bioprosthetic heart valve failure. Combined with atherosclerotic plaque disaggregation followed by flow cytometry and single-cell RNA sequencing, our technique may improve our understanding of atherosclerotic calcification and lead to the identification of appropriate therapeutic targets to prevent or retard this process.

Keywords: atherosclerosis, atherosclerotic plaques, calcification, ossification, biomineralisation, osteochondrogenic differentiation, electron microscopy.

*Статья поступила 2 мая 2020 г.
Принята к печати 9 июня 2020 г.*

**ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДОМИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ
МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ И СЫВОРОТКИ КРОВИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

**М.В. Кручинина¹, М.В. Паруликова¹, С.А. Курилович¹, А.А. Громов¹, М.В. Шашков²,
А.С. Соколова³, В.Н. Кручинин⁴**

*¹НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

*²ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 5*

*³ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9*

*⁴ФГБУН Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 13*

Цель работы — исследовать особенности состава жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с жировой болезнью печени алкогольного (АЖБП) и неалкогольного (НАЖБП) генеза для возможного использования в целях дифференциальной диагностики. Обследовано 80 мужчин ($51,8 \pm 3,9$ года) с АЖБП ($n = 28$) и НАЖБП ($n = 52$), а также 20 условно здоровых лиц. Исследование состава жирных кислот (ЖК) эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью хромато-масс-спектрометрической системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). Выявлены различия в уровнях и соотношении ЖК в сыворотке крови и мембранах эритроцитов у пациентов с АЖБП и НАЖБП. Повышенная этерификация жирных кислот, увеличение синтеза полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), усиливающих вызванные этанолом повреждения печени, значимая роль олеиновой и линолевой кислот ассоциированы с АЖБП. У пациентов с НАЖБП обнаружено повышение содержания потенциально липотоксичных насыщенных ЖК (маргариновой, стеариновой, арахидовой, пентадекановой) при снижении концентрации мононенасыщенных (пальмитолеиновой, элаидиновой, олеиновой). Уменьшение содержания докозагексаеновой $n-3$ ПНЖК на фоне компенсаторного увеличения уровня докозапентаеновой ЖК $n-6$ при дефиците $n-3$, повышенный расход $n-6$ ПНЖК предполагают дефектную десатурацию ненасыщенных ЖК и возрастание интенсивности процессов перекисного окисления длинноцепочечных ПНЖК, ассоциированное с окислительным стрессом, особенности, связанные с резистентностью к инсулину. Синтез триглицеридов обеспечивает защитный механизм от токсической аккумуляции свобод-

Кручинина Маргарита Витальевна — д-р мед. наук, в.н.с., лаборатория гастроэнтерологии, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Паруликова Марина Владимировна — врач-гастроэнтеролог, зав. гастроэнтерологическим центром ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», старший преподаватель отдела образования, НИИТПМ — филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Курилович Светлана Арсентьевна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией гастроэнтерологии, e-mail: kurilovich@yandex.ru

Громов Андрей Александрович — канд. мед. наук, с.н.с., руководитель группы исследования гемостаза лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: gromovcenter@rambler.ru

Шашков Михаил Вадимович — канд. хим. наук, аналитическая лаборатория, e-mail: shashkov@catalysis.ru

Соколова Анастасия Сергеевна — канд. хим. наук, н.с., лаборатория физиологически активных веществ, e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Кручинин Владимир Николаевич — канд. хим. наук, н.с., лаборатория эллипсометрии, e-mail: vladd.kruch@yandex.ru

© Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С., Кручинин В.Н., 2020

ных ЖК в печени. Установлены корреляции между уровнем ЖК фосфолипидов эритроцитов и компонентами метаболического синдрома, маркерами потребления алкоголя. Получены пилотные диагностические модели, позволяющие отличить пациентов с НАЖБП и АЖБП от здоровых лиц (AUC 0,892, чувствительность 0,82, специфичность 0,88 для НАЖБП; AUC 0,811, чувствительность 0,74, специфичность 0,80 для АЖБП), а также НАЖБП от АЖБП (AUC 0,790, чувствительность 0,73, специфичность 0,78). Жирно-кислотные профили мембран эритроцитов, сыворотки крови являются надежными биомаркерами нарушений в метаболизме липидов у пациентов с ЖБП различного генеза и перспективны с точки зрения дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, алкогольный, неалкогольный генез, жирные кислоты, эритроциты, сыворотка крови, диагностика.

Жировая болезнь печени (ЖБП) относится к числу весьма распространенных заболеваний с тенденцией к росту как в России (~37,3 %, данные DIREG 2, 2015), так и в странах Европы, США (20–33 %). Исследования, проведенные разными авторами, убедительно доказывают ключевую роль патологии печени в развитии и прогрессировании метаболического синдрома, атеросклероза [1]. Среди различных этиологических факторов, приводящих к развитию ЖБП, наиболее частыми следует считать алкоголь (алкогольная жировая болезнь печени – АЖБП) и метаболические (неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП) [2, 3]. Эпидемиологическое соотношение АЖБП/НАЖБП составляет (10–15):1. При пункционной биопсии по поводу диффузной патологии печени неалкогольный стеатогепатит обнаружен в 7–9 % [4].

При детальном анализе данных патологий прослеживается общность звеньев патогенеза АЖБП и НАЖБП, это, прежде всего, активация перекисного окисления липидов, окислительный стресс, поражение фосфолипидов мембран митохондрий, нарушение системного и клеточного звеньев липидного обмена. Также можно предположить «перекрест» предрасполагающих факторов: ожирения, инсулинрезистентности, гиперлипидемии, нарушения кишечного пищеварения. Течение и прогноз НАЖБП и АЖБП во многом определяют наличие общих факторов прогрессирования, но вместе с тем актуально выявление наиболее значимого пускового фактора, поскольку это определяет тактику ведения пациентов, акценты в терапии. Исследования Y. Jia et al. продемонстрировали более высокий потенциал прогрессирования в аденокарциному алкогольной жировой болезни печени по сравнению с неалкогольной [5]. Имеющиеся методы и подходы разграничения АЖБП и НАЖБП не позволяют в полной мере решить данную сложную проблему [2, 6]. Вместе с тем в связи с отличием этиологического фактора вероятно существование значимых различий в уровнях и соотношении метаболитов, в том числе липидных. Это определяет возможности разработки новых

способов дифференциальной диагностики АЖБП и НАЖБП с использованием липидома.

Цель работы – исследовать особенности состава ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с жировой болезнью печени АЖБП и НАЖБП для возможного использования в целях дифференциальной диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 мужчин ($51,8 \pm 3,9$ года) с АЖБП ($n = 28$) и НАЖБП ($n = 52$), а также 20 условно здоровых лиц. У всех пациентов по данным УЗИ брюшной полости выявлены признаки ЖБП, наличие которой подтверждено индексом NLFS (NAFLD liver fat score), превышавшим $-0,64$. Степень выраженности фиброза печени установлена методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 Echosens (Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4. Исследование состава ЖК эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью хромато-масс-спектрометрической системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США). Концентрацию ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец. Пробоподготовка, процесс определения, особенности методики исследования ЖК подробно представлены в работе [7].

Для сравнения между двумя независимыми группами применяли t-тест Стьюдента, t-тест Уэлча, тест Манна – Уитни и/или тест χ . Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена использовали для оценки корреляций между дискретными переменными. Оценка диагностической точности панелей показателей произведена с помощью ROC-анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины (протокол заседания № 122 от

29.11.2016). Все обследуемые дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Особенности проявлений ЖБП

Минимальная биохимическая активность процесса отмечена у 38 человек, умеренная — у 42. Лабораторные признаки цитолиза обнаружены у 43 % больных ЖБП, уровень сывороточных трансаминаз не превышал трех норм, при этом активность АлАТ была больше, чем активность АсАТ. У 38 % больных выявлено повышение активности щелочной фосфатазы (не более чем двукратное) и гамма-глутамилтранспептидазы. Гипербилирубинемия (преимущественно смешанная) в пределах 1,5 нормы имела место в 32 % случаев. Диспротеинемия различной степени выраженности наблюдалась у 18 % пациентов. Стадия болезни определялась на основании клинических, биохимических и инструментальных исследований. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография позволили верифицировать наличие гепатомегалии у всех пациентов, косвенно оценить степень фиброза печени у большинства обследуемых как умеренную (F2) (что впоследствии было подтверждено методом непрямого эластометрии); признаки формирования портальной гипертензии отсутствовали. Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров методом иммуноферментного анализа и/или ДНК и РНК вирусов методом полимеразной цепной реакции. Алкогольный генез стеатоза устанавливался по данным достоверно подтвержденного отсутствия или наличия систематического потребления алкоголя в настоящее время и в анамнезе (по данным стандартного опроса, в том числе с помощью CAGE-опросника, AUDIT).

У 59 (73,8 %) пациентов общей группы ЖБП представляла собой проявление метаболического синдрома. У 67,5 % больных выявлено абдоминально-висцеральное ожирение с индексом массы тела более 30 кг/м². Артериальная гипертензия II степени обнаружена у всех обследованных. Сахарный диабет 2 типа выявлен у 52,5 %, у 18,8 % отмечено нарушение толерантности к глюкозе. У 92,5 % больных было опре-

делено наличие инсулинрезистентности. Атерогенная дислипидемия наблюдалась у всех обследованных: в 15 % случаев — гиперлипидемия 2А, в 85 % — гиперлипидемия 2Б. У 83,8 % пациентов выявлена гиперурикемия.

Клинико-инструментальная характеристика групп представлена в таблице, из ее данных следует, что группы обследованных достоверно не различались по возрасту.

Таким образом, в группе пациентов с АЖБП поражение печени развилось на фоне многолетнего употребления алкоголя в неблагоприятном, в отношении соматических осложнений, стиле, отмечена большая биохимическая активность процесса, выраженность нестабильности мембран клеток. У больных с НАЖБП патология печени являлась проявлением метаболического синдрома, биохимическая активность диффузной патологии печени была минимальной, тем не менее в данной группе выявлен умеренный и выраженный фиброз (у большинства пациентов он находился на уровне F2-3).

Содержание ЖК в сыворотке крови

В сыворотке крови больных с НАЖБП процентное содержание миристиновой (C14:0), олеиновой (C18:1;c9), элаидиновой (C18:1;t9), C22:6/C22:5 *n*-6 ЖК, а также сумма мононенасыщенных ЖК, отношение *n*-6/*n*-3 были ниже, а процентное содержание стеариновой (C18:0), арахидиновой (C20:0), докодиеновой (C20:2 *n*-6), дигомо-γ-линоленовой (C20:3 *n*-6), арахидиновой (C20:4 *n*-6), эйкозапентаеновой (C20:5 *n*-3), докозапентаеновой (C22:5 *n*-3), докозагексаеновой (C22:6 *n*-3) ЖК, а также сумма *n*-3, C20:5 *n*-3 + C22:6 *n*-3 — выше, чем у здоровых ($p < 0,001-0,05$) (рис. 1, 2). У пациентов с АЖБП уровни сывороточных лауриновой (C12:0), пентадекановой (C15:0), линолевой (C18:2 *n*-6), сумма ненасыщенных ЖК (ННЖК), сумма *n*-6 полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), отношение *n*-6/*n*-3 оказались достоверно ниже, а докодиеновой (C20:2 *n*-6), эйкозапентаеновой (C20:5 *n*-3), докозапентаеновой (C22:5 *n*-3), докозагексаеновой (C22:6 *n*-3), сумма насыщенных ЖК (НЖК), сумма *n*-3 ПНЖК, C20:5 *n*-3 + C22:6 *n*-3 (ЕРА+DHA), отношение НЖК/ННЖК — выше, чем в группе сравнения (см. рис. 1, 2). При сравнении профиля сывороточных ЖК пациентов с ЖБП разного генеза установлено, что у больных с НАЖБП содержание миристиновой (C14:0), олеиновой (C18:1;c9), элаидиновой (C18:1;t9), эйкозапентаеновой (C20:5 *n*-3), суммы всех мононенасыщенных ЖК, суммы ПНЖК, отношения НЖК/ПНЖК достоверно меньше, чем у лиц с АЖБП,

Клинико-инструментальная характеристика групп обследуемых

Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 20	1-я группа (АЖБП), <i>n</i> = 28	2-я группа (НАЖБП), <i>n</i> = 52
1	2	3	4
Возраст, лет	54,7 ± 1,3	55,8 ± 2,1	57,9 ± 1,3
Проявления метаболического синдрома, <i>n</i> (%)	—	7 (25)	52 ^{^^} (100)
Нарушения углеводного обмена, <i>n</i> (%)	—	6 ^{^^} (21,4)	52 (100)
ИМТ, кг/м ²	24,2 ± 1,3	25,8 ± 1,0 ^{^^^}	34,2 ± 0,86 **
Окружность талии, см	91,0 ± 7,0	90,0 ± 10,0 ^{^^}	120,0 ± 10,0*
Избыточная масса тела, <i>n</i> (%)	—	7 ^{^^} (25)	52 (100)
Дислипидемии, <i>n</i> (%)			
ГЛП 2А	—	8 ^{^^} (28,6)	4 (7,7)
ГЛП 2Б	—	20 (71,4)	48 (92,3)
Курильщики, <i>n</i> (%)	1 (5)	19 (67,9) ^{****,^^^}	4 (7,7)*
Употребление алкоголя, <i>n</i> (%)	2 (10)	28 ^{****,^^^} (100)	5 (9,6)
Стаж употребления, лет	—	23,1 ± 1,7 ^{^^^}	3,62 ± 1,1
Недельная доза (в пересчете на чистый этанол), мл	13,4 ± 3,9	284,0 ± 20,0 ^{****,^^^}	16,3 ± 2,5
Степень фиброза печени (НЭМ), <i>n</i> (%)			
F2	—	21 (75)	37 (71)
F3	—	7 (25)	15 (29)
Нарушения ритма и проводимости сердца, <i>n</i> (%)	—	22 ^{^^^} (78,6)	15 (28,8)
Хроническая обструктивная болезнь легких, <i>n</i> (%)	—	10 [^] (35,7)	8 (15,3)
Инфекции мочевых путей, <i>n</i> (%)	—	11 (39,3)	16 (30,8)
Нарушения функции щитовидной железы, <i>n</i> (%)	—	5 ^{^^} (17,9)	21 (40,4)
Наличие артериальной гипертензии, <i>n</i> (%)	—	26 (92,9)	52 (100)
Признаки гипертрофии левого желудочка (индекс Соколова–Лайона > 38 мм и/или ИММЛЖ ≥125 г/м ²), <i>n</i> (%)	—	26 (92,9)	52 (100)
Продолжительность артериальной гипертензии, лет	—	8,3 ± 2,7	12,2 ± 3,5
Содержание общего холестерина, мг/дл	165,7 ± 6,3	215,1 ± 6,9 ^{**,^}	233,0 ± 9,3 ^{***}
Содержание холестерина ЛПВП, мг/дл	53,2 ± 1,4	49,6 ± 1,5 ^{**,^}	41,4 ± 1,7 ^{****}
Содержание холестерина ЛПНП, мг/дл	112,6 ± 2,0	147,5 ± 3,9 ^{**,^^}	169,3 ± 2,5 ^{***}
Содержание триглицеридов, мг/дл	145,5 ± 11,6	209,6 ± 21,5 ^{**,^^}	232,4 ± 12,2 ^{***}
Содержание глюкозы в крови натощак, ммоль/л	4,5 ± 1,1	6,62 ± 0,26 ^{**,^^}	7,10 ± 0,28 ^{***}
Индекс НОМА	2,1 ± 0,6	3,2 ± 0,8 ^{^^}	9,5 ± 1,0 ^{**}
Содержание общего белка, г/л	74,5 ± 0,9	73,1 ± 0,8	72,8 ± 0,7
Содержание альбумина, г/л	44,6 ± 0,8	42,5 ± 0,8	43,4 ± 0,6
Активность АлАТ, ЕД/л	14,2 ± 1,4	50,57 ± 5,6 ^{****,^^}	27,9 ± 2,6 ^{****}
Активность АсАТ, ЕД/л	12,7 ± 2,2	55,75 ± 7,7 ^{****,^^}	23,9 ± 1,5 ^{****}
Активность ГГТП, ЕД/л	15,3 ± 1,8	77,2 ± 11,1 ^{****,^^^}	40,8 ± 6,6 ^{***}
Активность щелочной фосфатазы, ЕД/л	124,2 ± 5,3	233,0 ± 16,3 ^{****,^^}	179,7 ± 6,6 ^{***}
Активность амилазы, ЕД/л	47,2 ± 5,1	64,8 ± 4,8	56,1 ± 7,6
Содержание общего билирубина, мкмоль/л	11,9 ± 0,9	18,6 ± 2,3 [^]	12,3 ± 0,8*
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л	3,6 ± 0,5	9,1 ± 1,9 ^{****,^^}	5,5 ± 0,3*
Тимолова проба, ед.	1,1 ± 0,9	4,7 ± 1,5 ^{**,^^}	3,5 ± 1,6
Содержание мочевой кислоты, мг/дл	167,7 ± 11,5	377,8 ± 18,8 ^{****,^^^}	331,7 ± 16,1 ^{*,^^^}
Содержание креатинина, мкмоль/л	57,7 ± 1,8	85,0 ± 2,4 ^{**}	76,8 ± 1,2*

Окончание таблицы

1	2	3	4
Содержание мочевины, ммоль/л	5,3 ± 1,8	6,2 ± 1,9*,^	7,3 ± 2,1
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л	10,3 ± 1,4	16,7 ± 1,9**,^^	16,9 ± 1,2
ОЖСС, мг/дл	59,7 ± 3,8	53,0 ± 3,0	66,9 ± 10,7
Количество эритроцитов, × 10 ¹² /л	4,59 ± 0,10	4,56 ± 0,10	4,54 ± 0,05
Уровень гемоглобина, г/л	145,6 ± 2,7	137,7 ± 2,0	140,9 ± 3,6
Цветовой показатель	0,94 ± 0,01	0,93 ± 0,02	0,89 ± 0,01
Количество ретикулоцитов, %	0,6 ± 0,05	1,7 ± 0,2***,^^	1,0 ± 0,04**
СОЭ, мм/ч	9,2 ± 1,6	16,4 ± 2,1***,^^	20,0 ± 1,4*
Количество тромбоцитов, × 10 ⁹ /л	246,6 ± 9,5	221,8 ± 10,8	212,6 ± 8,3
Количество лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	5,2 ± 0,29	6,80 ± 0,45	6,57 ± 0,30

Примечание. Непрерывные переменные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы сравнения (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$, **** – при $p < 0,0001$) и пациентов с НАЖБП (^ – при $p < 0,05$, ^^ – при $p < 0,01$, ^^ – при $p < 0,001$, ^^ – при $p < 0,0001$).

и, напротив, достоверно выше уровень пентадекановой (C15:0), арахидиновой (C20:0), арахидоновой (C20:4 $n-6$), суммы $n-6$ ПНЖК (см. рис. 1, 2).

Содержание ЖК в мембранах эритроцитов

В мембранах эритроцитов больных с НАЖБП относительное содержание лауриновой (C12:0), пентадекановой (C15:0), пальмитолеиновой (C16:1;9), олеиновой (C18:1;9), элаидиновой (C18:1;9), линолевой (C18:2 $n-6$), арахидоновой (C20:4 $n-3$), эйкозапентаеновой (C20:5 $n-3$), докозагексаеновой (C22:6 $n-3$), C22:6 $n-3$ /C22:5 $n-6$ (DNA/DPA $n-6$) ЖК, сумма ненасыщенных, моно-, полиненасыщенных, сумма $n-6$ ПНЖК, сумма $n-6$ /сумма $n-3$ были достоверно ниже, а маргариновой (C17:0), стеариновой (C18:0), арахидиновой (C20:0), сумма насыщенных ЖК, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК – достоверно выше, чем у здоровых людей (рис. 3, 4). У пациентов с АЖБП уровень эритроцитарных маргариновой (C17:0), олеиновой (C18:1;9), линолевой (C18:2 $n-6$), арахидоновой (C20:4 $n-6$), эйкозапентаеновой (C20:5 $n-3$), докозатетраеновой (C22:4 $n-6$), докозагексаеновой (C22:6 $n-3$) ЖК, сумма ненасыщенных, полиненасыщенных, сумма $n-6$ ПНЖК, сумма $n-6$ /сумма $n-3$ оказались достоверно ниже, а содержание пальмитиновой (C16:0), сумма НЖК, отношения НЖК/ННЖК и НЖК/ПНЖК – выше, чем в группе сравнения (см. рис. 3, 4). При сравнении профиля эритроцитарных ЖК пациентов с НАЖБП и АЖБП выявлено, что при НАЖБП достоверно

меньше, чем при АЖБП, содержание лауриновой (C12:0), пальмитолеиновой (C16:1;9), элаидиновой (C18:1;9) ЖК, и, напротив, выше, чем при АЖБП, уровни маргариновой (C17:0), стеариновой (C18:0), арахидиновой (C20:0), докозагексаеновой (C22:6 $n-3$), отношения НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК (см. рис. 3, 4).

Содержание этиловых эфиров ЖК фосфолипидов мембран эритроцитов (пальмитиновой, олеиновой, линолевой) у больных с АЖБП оказалось достоверно выше таковых у больных с НАЖБП и здоровых лиц ($p = 0,001-0,002$). Отношение DNA/DPA $n-6$ при НАЖБП было достоверно ниже таковых в контроле как для мембран эритроцитов, так и для сыворотки крови ($p < 0,001$) (рис. 5).

При проведении корреляционного анализа обнаружены ассоциации уровней ЖК в мембранах эритроцитов и сыворотке крови с проявлениями метаболического синдрома у пациентов с НАЖБП (рис. 6), потребления алкоголя у больных с АЖБП (рис. 7). Так, суммарное содержание ПНЖК в мембранах эритроцитов отрицательно коррелировало с окружностью талии, а соотношение DNA/DPA $n-6$ – с величиной индекса НОМА в группе с НАЖБП. Частота потребления алкоголя у пациентов с АЖБП оказалась обратносвязанной с уровнем эйкозапентаеновой кислоты в мембранах эритроцитов, а активность ГГТП – с содержанием линолевой кислоты. Получены прямые ассоциации недельной дозы потребляемого этанола с уровнем этиловых эфиров ЖК в мембранах эритроцитов.

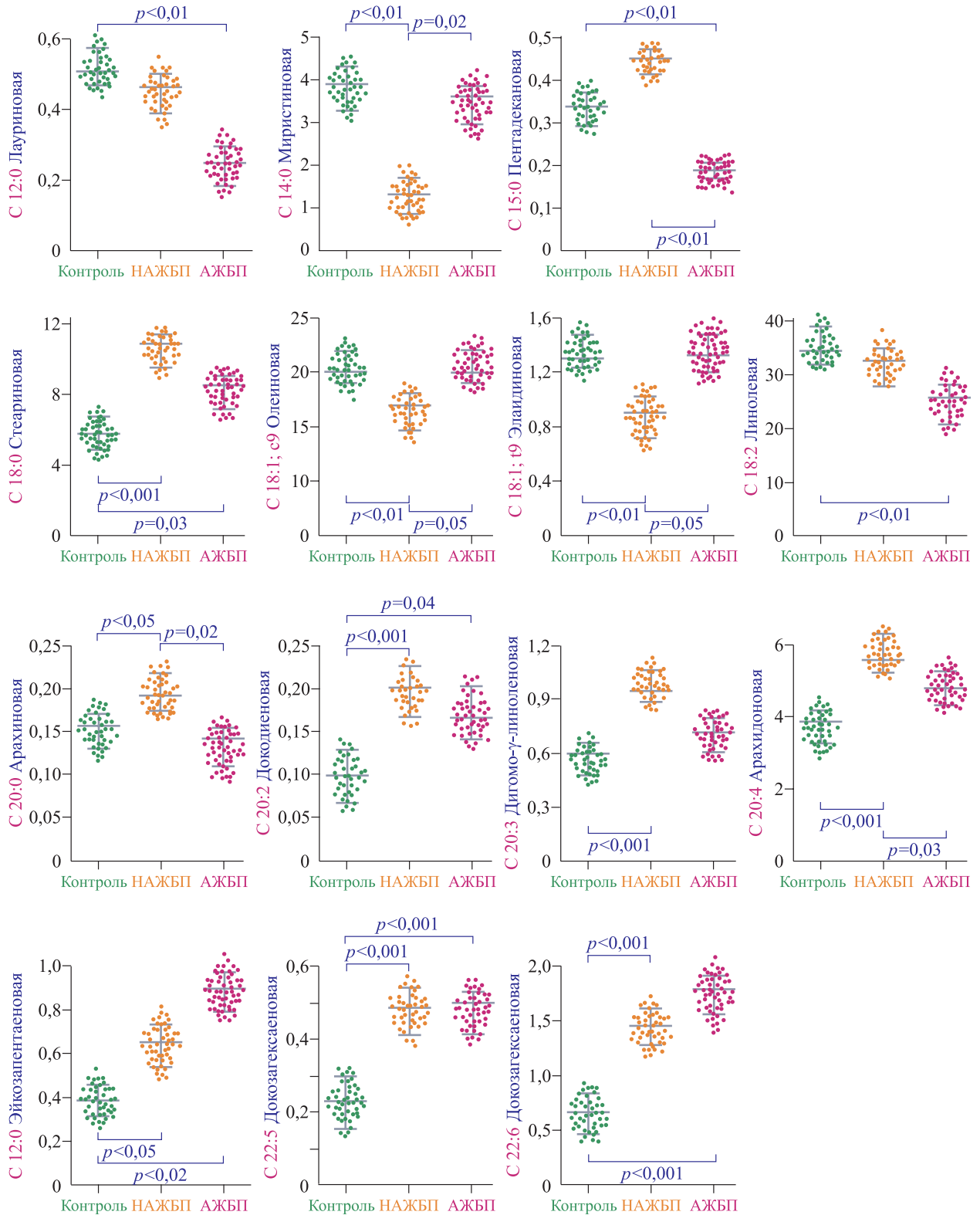


Рис. 1. Содержание отдельных ЖК в сыворотке крови пациентов с НАЖБП, АЖБП и в группе сравнения, %

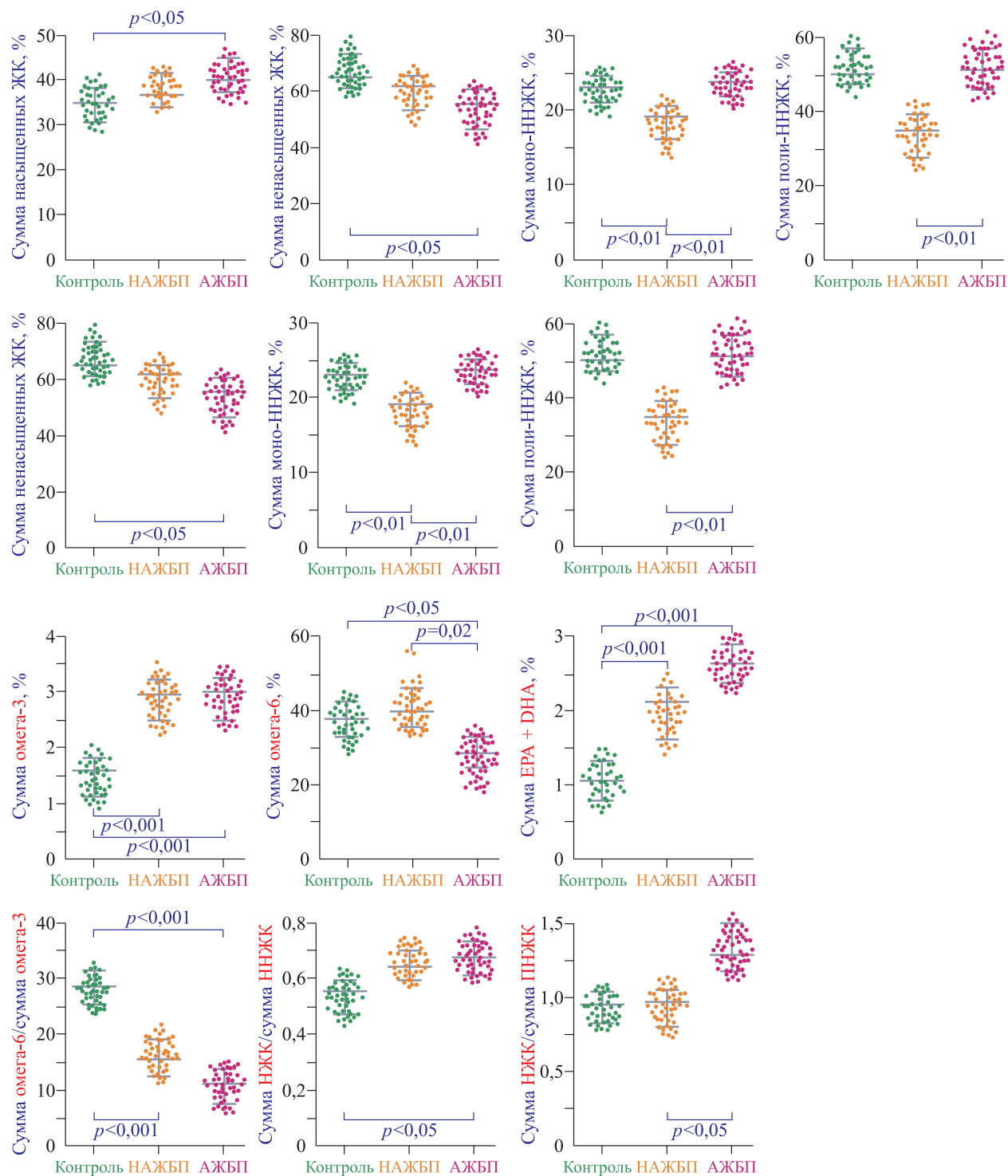


Рис. 2. Суммарные уровни ЖК в сыворотке крови пациентов с НАЖБП, АЖБП и в группе сравнения, %

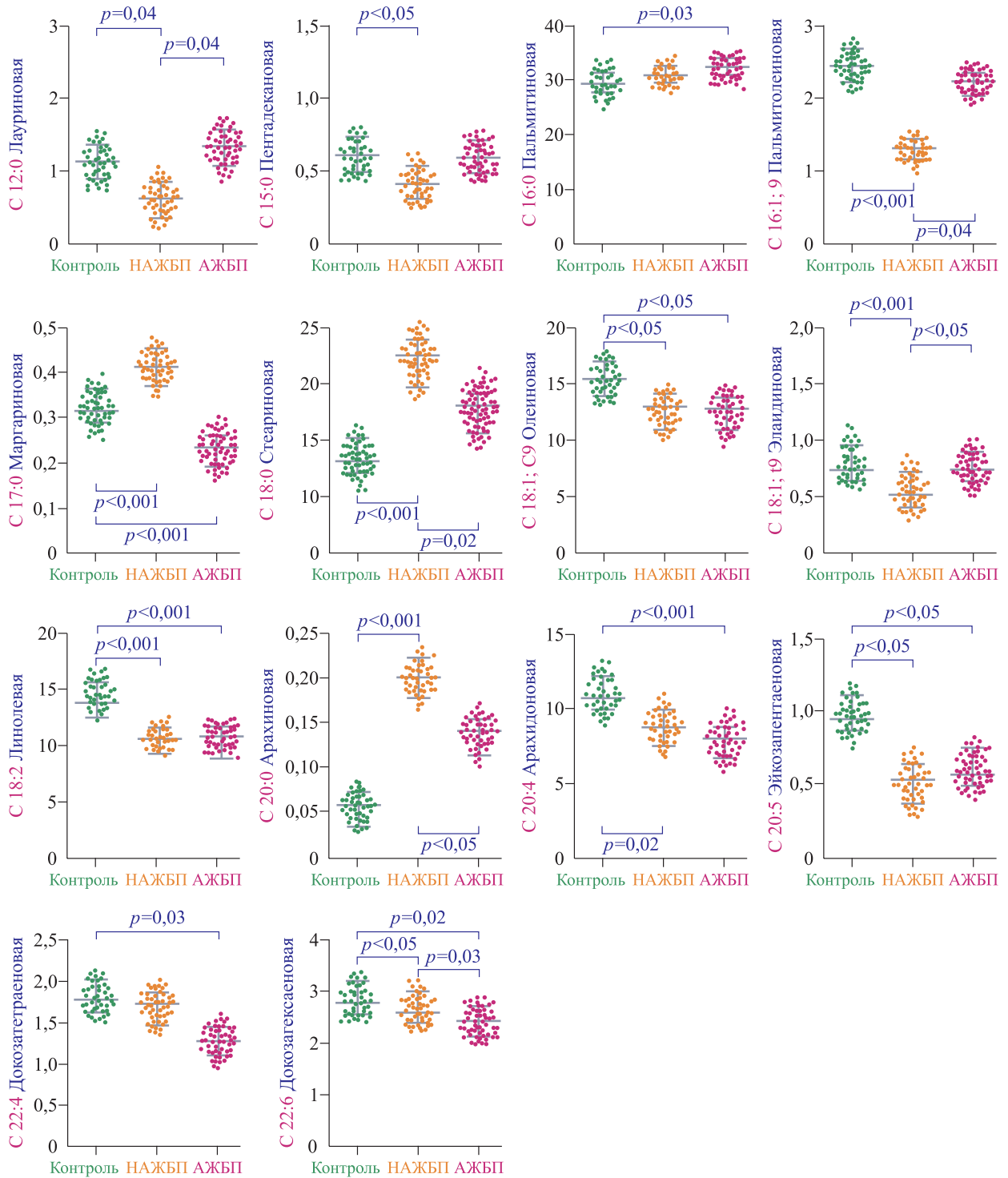


Рис. 3. Содержание отдельных ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП, АЖБП и в группе сравнения, %

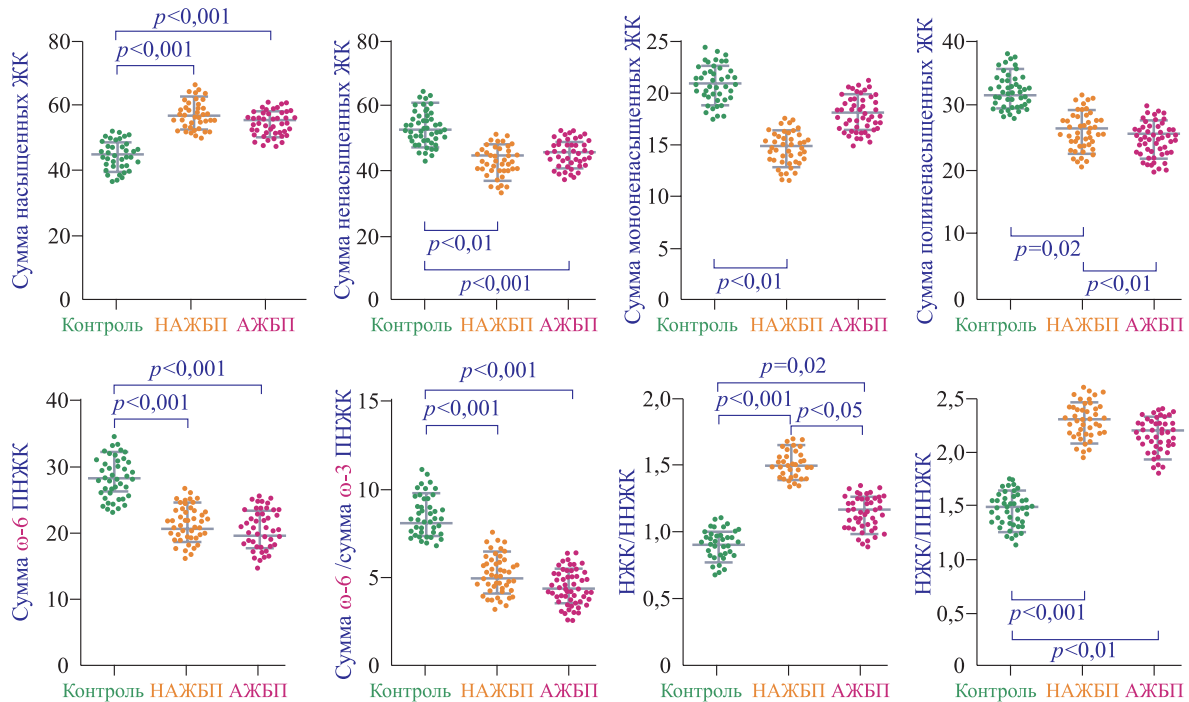


Рис. 4. Суммарные уровни ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП, АЖБП и в группе сравнения, %

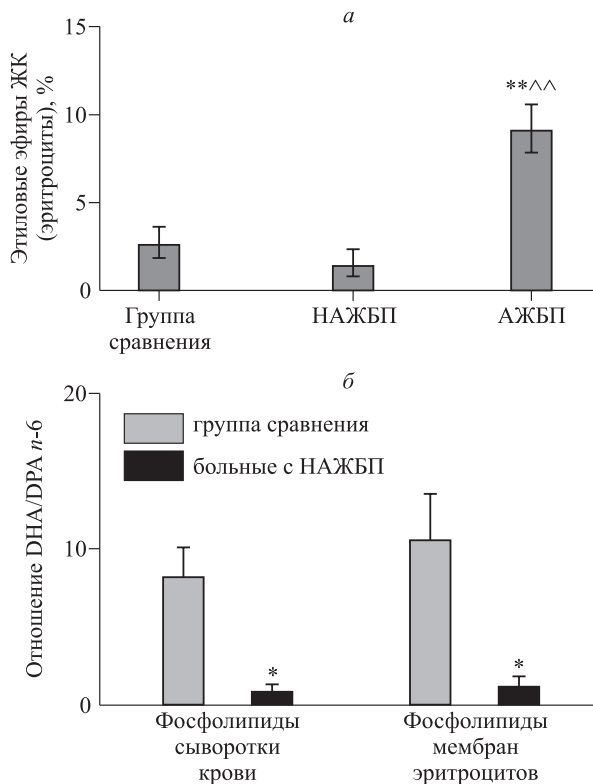


Рис. 5. Содержание этиловых эфиров ЖК мембран эритроцитов (а) и отношение DNA/DPA n-6 (б) у пациентов с НАЖБП, АЖБП и в группе сравнения

Выявленные дифференцирующие ЖК легли в основу создания пилотных «панелей», позволяющих отличить пациентов с АЖБП и НАЖБП от здоровых лиц, а также между собой. Проведенный ROC-анализ продемонстрировал их достаточную диагностическую точность: при различении больных НАЖБП и здоровых людей – AUC 0,892, чувствительность 0,82, специфичность 0,88; при дифференцировании пациентов с АЖБП и здоровых – AUC 0,811, чувствительность 0,74, специфичность 0,80; при различении НАЖБП и АЖБП – AUC 0,790, чувствительность 0,73, специфичность 0,78 (рис. 8). Панель 1, позволявшая различить пациентов с НАЖБП и здоровых людей, включала уровни ЖК сыворотки (C20:2 n-6, 20:3 n-6, 20:4 n-6, 22:5 n-3, 22:6 n-3, DNA/DPA n-6, сумма n-3, EPA+DNA, n-6/n-3) и ЖК мембран эритроцитов (C20:0, 18:1;t9, 16:1;9, DNA/DPA n-6, сумма n-6, n-6/n-3, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК). Панель 2, предполагавшая дифференцирование больных с АЖБП и здоровых лиц, состояла из ЖК сыворотки (C14:0, 22:5 n-3, 22:6 n-3, сумма n-3) и ЖК мембран эритроцитов (C14:0, 16:0, 18:0, 18:1;t9, C18:2 n-6, C20:4 n-6, сумма n-3, НЖК/ННЖК). Наконец, панель 3 для различения больных с НАЖБП и АЖБП включала сывороточные ЖК (C14:0, 15:0, 20:0, 20:4 n-6, сумма мононенасыщенных

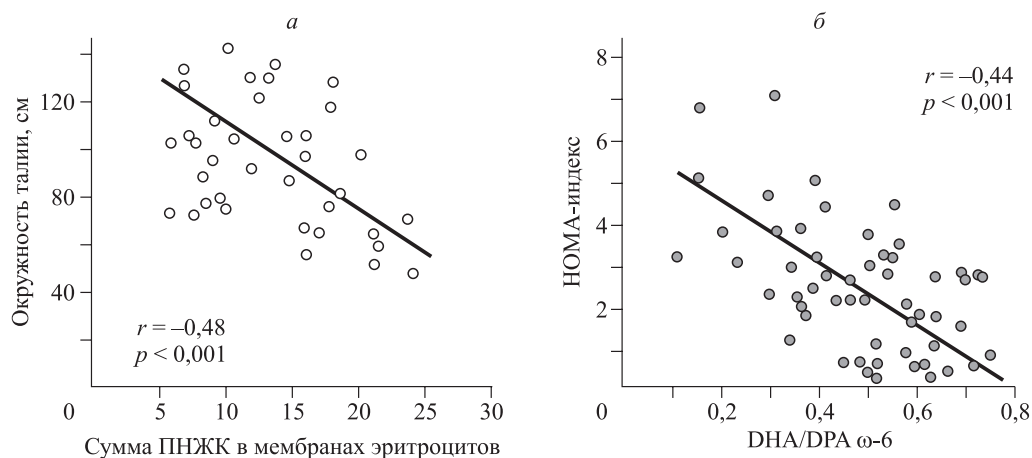


Рис. 6. Корреляция уровней ЖК с окружностью талии (а) и индексом НОМА (б) у пациентов с НАЖБП

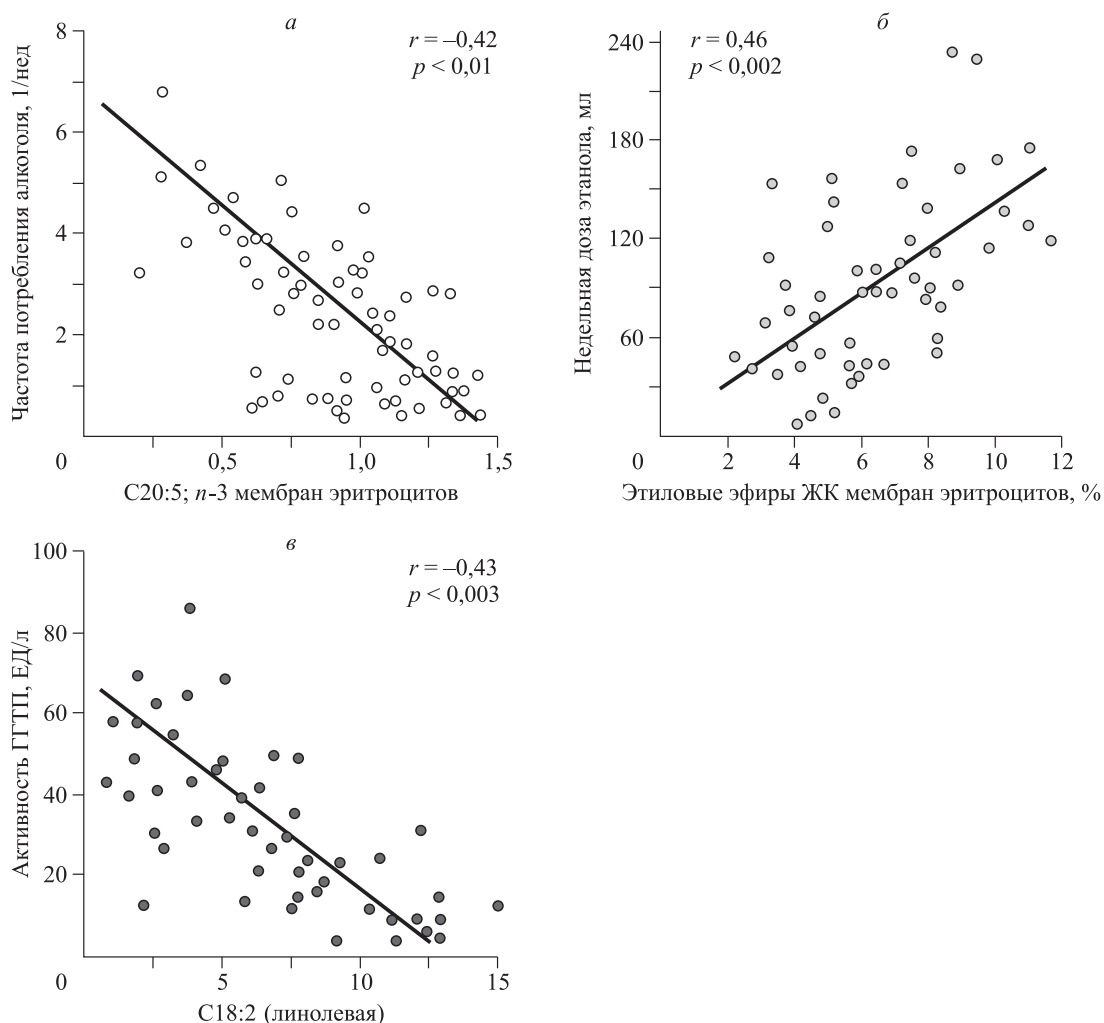


Рис. 7. Корреляция уровней ЖК с показателями потребления алкоголя: частотой (а), недельной дозой (б) и активностью ГГТП (в) у пациентов с АЖБП

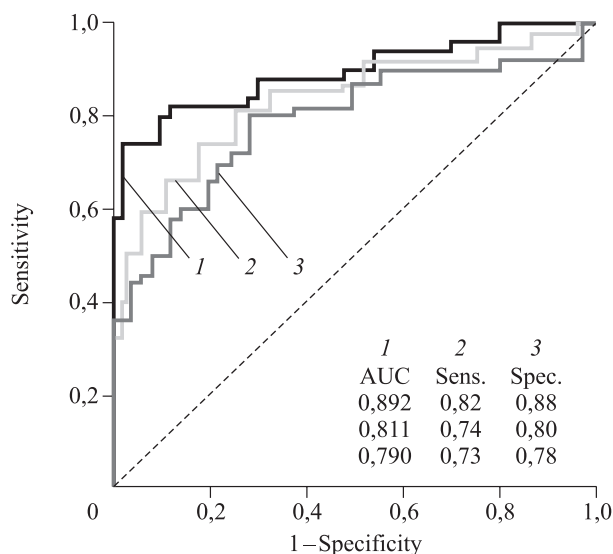


Рис. 8. Данные ROC-анализа для потенциальных биомаркеров по различению АЖБП, НАЖБП. Панель 1 – больные НАЖБП и здоровые лица, панель 2 – пациенты с АЖБП и здоровые люди, панель 3 – больные НАЖБП и АЖБП

ЖК, сумма ПНЖК, сумма $n-6$) и эритроцитарные ЖК (C18:0, 22:6 $n-3$, НЖК/ННЖК, НЖК/ПНЖК).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе параллельно исследованы уровни ЖК сыворотки крови и эритроцитов. Данный аспект имеет смысл, поскольку известно о взаимодействии и взаимообмене компонентов сыворотки и мембран эритроцитов между собой [8]. Состав ЖК сывороточных липидов считается надежным показателем, отражающим потребление ЖК в течение нескольких недель или месяцев [9, 10]. Изменения состава ЖК в эритроцитах происходят в более отдаленные сроки, чем в сыворотке крови [11]. Вместе с тем жирно-кислотный состав мембран эритроцитов считается более стабильным, чем жирно-кислотный состав сыворотки крови, в связи с большей зависимостью последнего от диетических привычек [11].

Установлено, что для ряда ЖК тренды к снижению или повышению уровней в сыворотке крови и эритроцитах совпадали. Так, для пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми людьми однонаправленно меньше и в сыворотке, и в мембранах эритроцитов была концентрация олеиновой, элаидиновой, соотношений C22:6/C22:5 $n-6$, $n-6/n-3$ и суммы мононенасыщенных ЖК и, напротив, больше содержание стеариновой ЖК. У больных с АЖБП в сыво-

ротке крови и мембранах эритроцитов оказались ниже по сравнению с контролем уровни линолевой, суммы ненасыщенных ЖК, суммы $n-6$, отношения $n-6/n-3$, при этом выше – сумма насыщенных ЖК, отношение НЖК/ННЖК. Сравнение пациентов с ЖБП разного генеза выявило низкое содержание элаидиновой ЖК в сыворотке крови и мембранах эритроцитов у пациентов с НАЖБП по сравнению с больными АЖБП и, напротив, – высокое содержание арахидиновой ЖК.

Вместе с тем ряд ЖК в обеих группах продемонстрировал противоположные тенденции для сыворотки крови и мембран эритроцитов. Так, у пациентов с НАЖБП уровень C20:4 $n-6$, C20:5 $n-3$, C22:6 $n-3$ в сыворотке крови оказался выше, а в мембранах эритроцитов – ниже, чем у здоровых лиц. У больных с АЖБП тот же тренд выявлен в отношении C20:5 $n-3$ и C22:6 $n-3$. Следует отметить, что перечень большей части ЖК, значимых для различения НАЖБП и АЖБП, для сыворотки крови и мембран эритроцитов отличался. Данное обстоятельство позволило создать пилотные диагностические модели, в которых одновременно использованы уровни ЖК сыворотки крови и мембран эритроцитов.

Различия в уровнях и соотношении ЖК у пациентов с АЖБП и НАЖБП, наблюдаемые в настоящем исследовании, могут быть обусловлены рядом обстоятельств. Прежде всего это связано с различными механизмами действия этиологических факторов, ведущих к развитию данных заболеваний. В процессе окисления алкоголя, при его хроническом потреблении (феномен «NAD-пары»), происходит повышенный синтез глицеро-3-фосфата, последствием чего является увеличение этерификации ЖК. В результате повышается синтез триглицеридов, нарушается окислительно-восстановительный потенциал гепатоцитов и возрастает накопление глицеро-3-фосфата в печени. В результате увеличения концентрации NADH в печени более интенсивно синтезируются ЖК и уменьшается их β -окисление митохондриями гепатоцитов. У пациентов с алкогольным поражением печени повышается содержание растворимой синтазы ЖК и ее лигандов, синтезируемых в гепатоцитах, клетках Купфера и полиморфно-ядерных клетках печени [3]. Под влиянием алкоголя приостанавливаются другие окислительные процессы, в том числе и расщепление ЖК. Скорость β -окисления ЖК снижается вследствие уменьшения активности карнитинпальмитилтрансферазы, локализованной на внутренней мембране митохондрий. Усиливается захват ЖК из плазмы за счет увеличения синтеза связывающего транспортного белка. Нарушается вклю-

чение триглицеридов в состав липопротеинов очень низкой плотности, что приводит к их накоплению в печени [2, 3].

Этанол при участии цитоплазматической эстеразы взаимодействует с длинноцепочечными ЖК, в основном пальмитиновой, олеиновой и линолевой, с образованием их эфиров, что подтверждается результатами настоящего исследования. Способность эфиров этих кислот удерживаться в связанном с белками состоянии значительно меньше, чем у неэтерифицированных ЖК. Последнее обеспечивает их массивное поступление в митохондрии с последующей деэтерификацией, где вновь образованные ЖК реализуют свой токсический эффект. Скорость синтеза этиловых эфиров ЖК весьма высока (около 40 нМ/г ткани в час), а их содержание в тканях сердца у лиц, погибших в состоянии острой алкогольной интоксикации, увеличено в 3–4 раза. Выявленная корреляция уровня этиловых эфиров с недельной дозой потребляемого этанола отражает их повышенный синтез в условиях алкоголизации высокими дозами этанола. Механизм токсического действия эфиров ЖК определяется их способностью ингибировать Na^+ , K^+ -АТФазу, угнетать дыхание митохондрий, активировать перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и разобщать окисление и фосфорилирование. Избыточное накопление ЖК в тканях при алкогольной интоксикации и нарушение их утилизации тканями из-за конкурентного влияния ацетата создают дополнительные благоприятные условия для их взаимодействия с этанолом [12].

Рядом исследователей показана роль отдельных ЖК в развитии АЖБП. Так, G. Chang et al. в модели на мышах продемонстрировали, что стеариновая кислота C18:0 в биосинтезе насыщенных ЖК является маркером алкогольного поражения печени [13]. Влияние этанола на печень может быть модулировано статусом питания. Так, если параллельно с этанолом мышам давали ПНЖК (кукурузное масло с линолевой ЖК), поражение печени у них было более выраженным, чем при добавлении в диету насыщенных ЖК [14]. Информация о том, что диетические НЖК оказывают защитное действие, тогда как пищевые ненасыщенные жиры усугубляют течение алкогольной болезни печени, подтверждена исследованиями [15–17]. Страны, где преобладают диеты с высоким содержанием насыщенных жиров, имеют более низкую частоту АЖБП в связи с меньшим количеством свободных радикалов из НЖК по сравнению с ненасыщенными [18]. Кроме того, НЖК и этанол стимулируют выделение адипонектина из жировых клеток, а адипонектин ответственен за

защитный эффект насыщенных жиров из-за его благоприятного влияния на метаболизм печеночных жиров и снижение уровня воспалительных цитокинов [18, 19].

Эндогенное и экзогенное обогащение *n*-3 ПНЖК способствует стимулируемому этанолом жировому липолизу за счет повышения активности фосфодиэстеразы 3В и уменьшения накопления цАМФ в адипоцитах. Это связано с активацией рецептора жирных кислот 4 и регуляцией передачи сигналов по пути Ca^{2+} /CaMKK β /AMPK, что в результате блокирует доставку ЖК из жировой ткани к печени, приводя к уменьшению вызванной этанолом дисфункции жировой ткани и повреждения печени [20]. Этанол вызывает деполяризацию митохондрий, которая стимулирует потребление кислорода, приводящее к закрытию анионных каналов наружных мембран митохондрий. Это ингибирует окисление митохондриальных ЖК и высвобождение АТФ, способствуя стеатозу и снижению содержания цитозольного АТФ: избыток ацетил-КоА блокирует β -окисление ЖК, а также усиливает синтез холестерина и тормозит скорость парциальных реакций цикла Кребса, приводя к еще большему депонированию жира в печени [21].

Детализируя эффекты алкоголя, С. Guo et al. показали, что этанол индуцировал биосинтез ЖК, в том числе ненасыщенных, содержание которых прямо коррелировало со стеатозом печени, вызванным этанолом. При этом повышенные уровни стеариновой, олеиновой и линолевой кислот были идентифицированы как биомаркеры АЖБП [22]. По данным A. Hasaba et al., насыщенная стеариновая кислота стимулирует синтез этилового эфира ЖК в клетках HepG2, подвергнутых воздействию этанола [23]. Ненасыщенная олеиновая кислота вызывает ЖБП посредством модуляции белка, связывающего регуляторный элемент стерола 1 [24]. Добавление в пищу линолевой кислоты провоцирует развитие алкогольного повреждения печени [25]. Таким образом, очевидно, что стеариновая, олеиновая и линолевая кислоты, которые являются мишенями для этанола, также могут функционировать в качестве регуляторов развития ЖБП. Кроме того, стеароил-КоА-десатураза может синтезировать олеиновую кислоту из стеариновой кислоты, а ее дефицит защищает от алкогольного повреждения печени, как было показано в модели на мышах [26]. В совокупности корреляции между активацией метаболических путей и фенотипическими изменениями, модуляцией метаболитов и нокаутом генов демонстрируют повышенный синтез ЖК, а биосинтез ненасыщенных ЖК является патологическим метаболическим путем в процессе развития АЖБП [22].

Выраженные изменения в содержании ННЖК у пациентов с АЖБП по данным настоящей работы, вероятно, отражают не только их повышенный синтез, но и нарушенное взаимодействие между компонентами сыворотки крови и мембран эритроцитов, как и снижение механизма обратной связи при их синтезе.

Свободные ЖК, концентрация которых обычно увеличена в плазме больных с НАЖБП, предположительно являются главным фактором, вносящим вклад в воспалительный ответ посредством загрузки Toll-подобных рецепторов и индукции NF- κ B-зависимой продукции воспалительных цитокинов, таких как, TNF- α и IL-6 [27].

Повышение уровня НЖК у пациентов с НАЖБП (маргариновой, стеариновой, арахисовой, пентадекановой) при снижении содержания мононенасыщенных (пальмитолеиновой, элаидиновой, олеиновой) по сравнению как со здоровыми людьми, так и с больными АЖБП, неслучайно. А.К. Leamy et al. показали, что НЖК инициируют клеточную дисфункцию при развитии липотоксичности у пациентов с НАЖБП [28]. Липолиз подкожной и висцеральной жировой ткани ассоциирован с возрастанием концентрации свободных ЖК в крови, что приводит к эктопическому накоплению жира в печени. При попадании в печень свободные ЖК распределяются по трем основным путям удаления липидов: β -окисление, синтез триглицеридов и синтез/ремоделирование фосфолипидов. В ходе митохондриального β -окисления ЖК постепенно расщепляются на двухуглеродные единицы ацетил-КоА, которые впоследствии используются для поддержания цикла трикарбоновых кислот.

Этерификация свободных ЖК в триглицериды и фосфолипиды обеспечивает альтернативный путь для удаления повышенных уровней свободных ЖК. Однако высокие концентрации НЖК предотвращают защитную секвестрацию в хранилища триглицеридов и/или β -окисление, вместо этого они направляются на включение в состав фосфолипидов. ННЖК легко включаются в инертные триглицериды, но избыток НЖК остается в значительной степени неэтерифицированным [29]. Повышенное насыщение фосфолипидов эндоплазматического ретикулума может нарушить целостность структуры его мембраны, что приводит к стимуляции путей передачи сигналов неструктурированных белков и нарушению функции митохондрий. Кроме того, при увеличении содержания НЖК нарушаются этапы цикла трикарбоновых кислот, сопровождаемая гиперпродукцией активных форм кислорода. Как стрессовые метаболические пути эндоплазмати-

ческого ретикулума, так и митохондриальная дисфункция активируют передачу сигналов JNK-стресса, что приводит к возможной апоптотической гибели клеток [28].

Эксперименты *in vitro* с различными типами клеток показали, что чрезмерное воздействие НЖК способствует экспрессии провоспалительных цитокинов, ухудшает передачу сигналов инсулина и стимулирует апоптоз, характеризуемый как нарушениями эндоплазматического ретикулума, так и окислительным стрессом [30–34]. N.M. Borradaile et al. [35] сообщили о быстром истощении запасов кальция эндоплазматического ретикулума в ответ на воздействие пальмитиновой кислотой, что указывает на нарушение активности кальциевой АТФазы мембран, которое ранее ассоциировали с повышенным насыщением фосфолипидных жирных ацильных цепей. Также показано, что пальмитат стимулирует экспрессию активированного p53 модулятора апоптоза посредством JNK1-зависимого механизма [36]. Напротив, мононенасыщенные ЖК способствуют усилению образования стеатотического триглицерида, но не инициируют апоптоз [32, 37].

Для объяснения того, как НЖК инициируют апоптоз в клетках печени, предложено несколько механизмов передачи сигналов, включая гиперпродукцию активных форм кислорода, стресс эндоплазматического ретикулума и усиление синтеза церамидов. В частности, передача сигналов церамидов может служить инициатором печеночного липоапоптоза из-за того факта, что они синтезируются *de novo* из пальмитата и стеарата и способствуют апоптозу в миоцитах [38]. Тем не менее исследования с использованием фармакологических и генетических вмешательств показали, что НЖК могут индуцировать апоптоз независимо от синтеза церамидов в различных типах клеток, включая СНО [37, 38], клетки рака молочной железы [30] и гепатомы H4ПЕС3 [29]. При этом предполагается, что другие механизмы, включающие стресс эндоплазматического ретикулума и накопление активных форм кислорода, могут преобладать в этих тканях.

Повышенная токсичность НЖК при НАЖБП может быть в значительной степени обусловлена тем фактом, что они менее эффективно этерифицируются в триглицериды. Острая липотоксичность НЖК обратно коррелирует с синтезом триглицеридов. Стеароил-КоА-десатураза-1 является ферментом, ответственным за эндогенную десатурацию НЖК, таких как пальмитиновая (C16:0) и стеариновая (C18:0), в их мононенасыщенные аналоги, пальмитолеиновую (C16:1) и олеиновую ЖК (C18:1) соответствен-

но [39, 40]. Изменение способности клеток к насыщению ЖК может резко изменить потенциальные липотоксические эффекты НЖК. Интересно, что модели *in vivo* прогрессирующего заболевания печени у грызунов продемонстрировали значительно подавленный уровень экспрессии стеароил-КоА-десатуразы-1 [41, 42], что свидетельствует о возможном нарушении этерификации НЖК в триглицериды, тем самым вызывая скомпрометированный и/или сниженный синтез последних в качестве триггера прогрессирования НАЖБП. В совокупности приведенные данные свидетельствуют о том, что синтез триглицеридов обеспечивает защитный механизм от токсической аккумуляции свободных ЖК в печени.

В целом литература последних лет указывает на диссоциацию между прогрессированием в сторону тяжелой ЖБП и повышенным образованием триглицеридов в печени. Хотя последнее, несомненно, служит ранним показателем метаболического стресса и заболеваний печени, оно, по-видимому, не является инициирующим фактором при неалкогольном стеатогепатите, а, скорее, служит защитным метаболическим механизмом для противодействия перегрузке свободными ЖК [43]. Триглицериды могут служить в качестве инертных форм хранения липидов для отвлечения ЖК от токсичных путей и, таким образом, защиты клетки от липоапоптотических эффектов. Также продемонстрировано, что степень насыщения ЖК оказывает сильное влияние на тенденцию клетки сохранять их в виде триглицеридов. При этом ненасыщенные ЖК более вероятно включаются в ТГ, а насыщенные направляются по другим метаболическим путям. Как только способность клетки направлять ЖК из других метаболических путей, ведущих к липотоксичности, в нейтральные триглицериды, уменьшается и/или чрезмерно возрастает, содержание ЖК в клетках увеличивается, что приводит к патологическому фенотипу, характерному для неалкогольного стеатогепатита.

По данным настоящего исследования, в мембранах эритроцитов пациентов с НАЖБП выявлен дефицит ПНЖК, особенно *n*-3 докозагексаеновой кислоты. Истощение *n*-3 ПНЖК в печени может способствовать развитию стеатоза посредством повышения экспрессии липогенных генов и ингибирования генов окисления ЖК, вызванных нарушениями при активации PPAR- α и/или снижения доступности стерол-регуляторного элемента, связывающего фактор транскрипции-1, что происходит в условиях низких уровней 20:5*n*-3, 22:5*n*-3 и 22:6*n*-3 и/или их окисленных производных [44, 45]. Эйкозаноидные метаболически активные производные из *n*-6 ПНЖК формируются в больших количествах,

чем таковые из *n*-3 ПНЖК [46], особенно в условиях изменения отношения *n*-6/*n*-3 ПНЖК [47], с последующим избыточным производством простагландинов и лейкотриенов, которые усиливают воспаление.

Сниженное содержание докозагексаеновой кислоты и величина отношения С22:6 *n*-3/С22:5 *n*-6 в мембранах эритроцитов и сыворотке крови по данным настоящего исследования косвенно отражают более высокие уровни докозапентаеновой кислоты *n*-6, в том числе в печени пациентов с НАЖБП, по сравнению с контролем. Известно, что печень не синтезирует значительные количества докозапентаеновой кислоты *n*-6, за исключением случаев дефицита *n*-3 ЖК [48], как это наблюдалось у подопытных животных [49–51] и детей [52, 53]. Эта обратная взаимосвязь между содержанием *n*-3 докозагексаеновой и *n*-6 докозапентаеновой кислот может быть объяснена с точки зрения индукции микросомальной *n*-6-специфической дельта-4 десатуразы, катализирующей биосинтез в печени С22:5*n*-6 из 22:4*n*-6, что вызывается низкими уровнями докозагексаеновой кислоты, которая обычно подавляет фермент [54, 55].

Хотя повышение концентрации *n*-6 докозапентаеновой кислоты при истощении докозагексаеновой ЖК может представлять собой компенсаторный механизм гомеостаза ЖК для поддержания уровня полиненасыщенных фосфолипидов, обеспечивающих адекватную текучесть мембран при дефиците *n*-3 ЖК [49, 51, 56], он, по-видимому, не в полной мере действует при НАЖБП, что подтверждает более низкое содержание общего количества ПНЖК, характерное для эритроцитов у пациентов с НАЖБП в нашей работе и по данным A. Elizondo et al. в печени [57] по сравнению с группой контроля.

Возникает вопрос, играют ли роль дополнительные факторы, регулирующие внутриклеточный метаболизм полиненасыщенных *n*-3 и *n*-6 ЖК, в изменениях в составе ПНЖК-композиций у пациентов с НАЖБП. Вероятно, они могут включать в себя: 1) возможное участие отдельных дельта 6-десатураз, специфичных для длины цепи ЖК [55], 2) изменения парциальных циклов деградации-ресинтеза для 20-, 22- и 24-углеродных ПНЖК [55] и/или 3) изменения экспрессии и активности дельта 6- и 5-десатураз [58] в условиях резистентности к инсулину и окислительного стресса в печени, лежащих в основе развития НАЖБП.

Исследования НАЖБП последних лет показали различное влияние отдельных классов ЖК на протеин NLRP3 инфламмасом, который может функционировать как сенсор для детекции метаболических сигналов опасности у пациен-

тов с НАЖБП. Y.H. Sui et al. показали, что пальмитиновая кислота C16:0 активирует воспаление и индуцирует сенсibilизацию к липополисахарид-индуцированному высвобождению IL-1 β в гепатоцитах [59]. Кроме того, C16:0 «запускает» высвобождение сигналов опасности от гепатоцитов, что зависит от активности каспазы. Напротив, *n*-3 ПНЖК подавляют как индуцированное липополисахаридами возбуждение, так и NLRP3-зависимую инфламматорную активацию в макрофагах и, что важно, *n*-3 ПНЖК предотвращают НАЖБП-индуцированные нарушения, такие как инсулинрезистентность, через ингибирование активации NLRP3 инфламмосом [59, 60].

Таким образом, выявлены различия в уровнях и соотношении ЖК в сыворотке крови и мембранах эритроцитов у пациентов с АЖБП и НАЖБП. Повышенная этерификация ЖК, увеличение синтеза ПНЖК, усиливающих повреждения печени, вызванные этанолом, значимая роль олеиновой и линолевой кислот ассоциированы с АЖБП. Повышение концентрации потенциально липотоксичных насыщенных ЖК у пациентов с НАЖБП (маргариновой, стеариновой, арахисовой, пентадекановой) при снижении моновенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой, элаидиновой, олеиновой), *n*-3 докозагексаеновой ПНЖК на фоне компенсаторного увеличения содержания *n*-6 докозапентаеновой ЖК при дефиците *n*-3, повышенный расход *n*-6 ПНЖК предполагают дефектную десатурацию ненасыщенных ЖК и усиление перекисного окисления длинноцепочечных ПНЖК, ассоциированного с окислительным стрессом, особенно, связанные с резистентностью к инсулину. Синтез триглицеридов обеспечивает защитный механизм от токсической аккумуляции свободных ЖК в печени. Корреляции, установленные между уровнем ЖК фосфолипидов эритроцитов и компонентами метаболического синдрома, маркерами потребления алкоголя, а также полученные пилотные диагностические модели, позволяющие различить пациентов с ЖБП и здоровых людей, больных с АЖБП и с НАЖБП, подтверждают, что жирно-кислотные профили мембран эритроцитов, сыворотки крови являются надежными биомаркерами нарушений в метаболизме липидов у пациентов с ЖБП различного генеза и перспективны с точки зрения дифференциальной диагностики.

Работа выполнена в рамках темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования

подходов к их диагностике, профилактике и лечению» ГЗ № 0324-2018-0001, рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Метаболический синдром. Ред. Г.Е. Ройтберг. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 984 с.
3. Walsh K., Alexander G. Alcoholic liver disease. *Postgrad. Med. J.* 2000; 76 (895): 280–286.
4. Вовк Е.И. Лечение неалкогольной жировой болезни печени в практике терапевта: Что? Где? Когда? *РМЖ: Рус. мед. журн.* 2011; 11: 1038–1046.
5. Jia Y., Ji P., Nguyen L., French B., Tillman B., French S. Different roles of epigenetic regulators and inflammasome in hepatocellular carcinoma tumorigenesis in patients with ASH vs. NASH. *Exp. Biol.* 2019; A67: 662–667.
6. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2011. 560 с.
7. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекуляр. онкологии.* 2018; 5 (2): 50–61.
8. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Наука, 2004. 202 с.
9. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public Health Nutr.* 2002; (5): 865–871.
10. Zeleniuch-Jacquotte A., Chajes V., Van Kappel A.L., Riboli E., Toniolo P. Reliability of fatty acid composition in human serum phospholipids. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54: 367–372.
11. Katan M.B., van Birgelen A., Deslypere J.P., Penders M., van Staveren W.A. Biological markers of dietary intake, with emphasis on fatty acids. *Ann. Nutr. Metab.* 1991; 35: 249–252.
12. Osna N.A., Donohue T.M., Jr., Kharbanda K.K. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res.* 2017; 38 (2): 7–21.
13. Guo C., Chend L., Huang J., Wang Y., Shi C., Gao J., Hong Y., Chen T., Qiu L. Aldose reductase inhibitor protects mice from alcoholic steatosis by repressing saturated fatty acid biosynthesis. *Chem. Biol. Interact.* 2018; 287: 41–48.
14. Fernando H., Bhopale K.K., Boor P.J., Shakeel Ansari G.A., Kaphalia B.S. Hepatic lipid profiling of deer mice fed ethanol using ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy: a dose-dependent subchronic study. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012; 264: 361–369.
15. Mezey E. Dietary fat and alcoholic liver disease. *Hepatology.* 1998; 28: 901–905.
16. Nanji A.A. Role of different dietary fatty acids in the pathogenesis of experimental alcoholic liver disease. *Alcohol.* 2004; 34: 21–25.
17. Kirpich I.A., Miller M.E., Cave M.C., Joshi-Barve S., McClain C.J. Alcoholic liver disease: update on the role of dietary fat. *Biomolecules.* 2016; 6: 1–12.

18. Griffith C.M., Schenker S. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Alcohol Res. Health*. 2006; 29 (4): 296–306.
19. Fernando H., Bhopale K.K., Kondraganti S.S., Kaphalia B., Ansari G. Alcohol-induced hepatic steatosis: A comparative study to identify possible indicator(s) of alcoholic fatty liver disease. *J. Drug Alcohol Res*. 2018; 7: 236040(5).
20. Wanga M., Zhanga X., Maa L., Fenga R., Yanb C., Sua H., Hea C., Kangc J.X., Liud B., Wan J. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate ethanol-induced adipose hyperlipolysis: A mechanism for hepatoprotective effect against alcoholic liver disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2017; 1863 (12): 3190–3201.
21. Zhong Z., Lemasters J.J. A Unifying hypothesis linking hepatic adaptations for ethanol metabolism to the proinflammatory and profibrotic events of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2018; 42 (11): 2072–2089.
22. Guo C., Ma J., Zhong Q., Zhao M., Hu T., Chen T., Qiu L., Wen L. Curcumin improves alcoholic fatty liver by inhibiting fatty acid biosynthesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2017; 328: 1–9.
23. Hasaba A., Cluette-Brown J.E., Laposata M. Stearic acid stimulates FA ethyl ester synthesis in HepG2 cells exposed to ethanol. *Lipids*. 2003; 38: 1051–1055.
24. Ziamajidi N., Khaghani S., Hassanzadeh G., Vardasbi S., Ahmadian S., Nowrouzi A., Ghaffari S.M., Abdirad, A. Amelioration by chicory seed extract of diabetes- and oleic acid-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) via modulation of PPAR α and SREBP-1. *Food Chem. Toxicol*. 2013; 58: 198–209.
25. Nanji A.A., French S.W. Dietary linoleic acid is required for development of experimentally induced alcoholic liver injury. *Life Sci*. 1989; 44: 223–227.
26. Lounis M.A., Escoula Q., Veillette C., Bergeron K.F., Ntambi J.M., Mounier C. SCD1 deficiency protects mice against ethanol-induced liver injury. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1861: 1662–1670.
27. Shi H., Kokoeva M.V., Inouye K., Tzameli I., Yin H., Flier J.S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J. Clin. Invest*. 2006; 116: 3015–3025.
28. Leamy A.K., Egnatchik R.A., Young J.D. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog. Lipid Res*. 2013; 52 (1): 165–174.
29. Noguchi Y., Young J.D., Aleman J.O., Hansen M.E., Kelleher J.K., Stephanopoulos G. Effect of anaplerotic fluxes and amino acid availability on hepatic lipoproteins. *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 33425–33436.
30. Hardy S., El-Assaad W., Przybytkowski E., Joly E., Prentki M., Langelier Y. Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells – A role for cardiolipin. *J. Biol. Chem*. 2003; 278: 31861–31870.
31. Turpin S., Lancaster G., Darby I., Febbraio M., Watt M. Apoptosis in skeletal muscle myotubes is induced by ceramides and is positively related to insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2006; 291: E1341–E1350.
32. Okere I., Chandler M., McElfresh T., Rennison J.H., Sharov V., Sabbah H.N., Tserng K.Y., Hoit B.D., Ernster P., Young M.E., Stanley W.C. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, and serum leptin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2006; 291: H38–H44.
33. Srivastava S., Chan C. Application of metabolic flux analysis to identify the mechanisms of free fatty acid toxicity to human hepatoma cell line. *Biotechnol. Bioeng*. 2008; 99: 399–410.
34. Pagliassotti M., Wei Y., Wang D. Saturated fatty acids induce cytotoxicity in hepatocytes via effects on the endoplasmic reticulum. *Obesity Res*. 2005; 13: A31–A35.
35. Borradaile N.M., Han X., Harp J.D., Gale S.E., Ory D.S., Schaffer J.E. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J. Lipid Res*. 2006; 47: 2726–2737.
36. Cazanave S.C., Mott J.L., Elmi N.A., Bronk S.F., Werneburg N.W., Akazawa Y., Kahraman A., Garrison S.P., Zambetti G.P., Charlton M.R., Gores G.J. JNK1-dependent PUMA expression contributes to hepatocyte lipoproteotoxicity. *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 26591–26602.
37. Listenberger L., Han X., Lewis S., Cases S., Farese R.V., Jr., Ory D.S., Schaffer J.E. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 3077–3082.
38. Listenberger L.L., Ory D.S., Schaffer J.E. Palmitate-induced apoptosis can occur through a ceramide-independent pathway. *J. Biol. Chem*. 2001; 276: 14890–14895.
39. Enoch H.G., Catala A., Strittmatter P. Mechanism of rat-liver microsomal steryl-CoA desaturase – Studies of substrate specificity, enzyme substrate interactions, and function of lipid. *J. Biol. Chem*. 1976; 251: 5095–5103.
40. Miyazaki M., Man W.C., Ntambi J.M. Targeted disruption of stearoyl-CoA desaturase 1 gene in mice causes atrophy of sebaceous and meibomian glands and depletion of wax esters in the eyelid. *J. Nutr*. 2001; 131: 2260–2268.
41. Li Z.Z., Berk M., McIntyre T.M., Feldstein A.E. Hepatic lipid partitioning and liver damage in non-alcoholic fatty liver disease – Role of stearoyl-CoA desaturase. *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 5637–5644.
42. Rizki G., Arnaboldi L., Gabrielli B., Yan J., Lee G.S., Ng R.K., Turner S.M., Badger T.M., Pitas R.E., Maher J.J. Mice fed a lipogenic methionine-choline-deficient diet develop hypermetabolism coincident with hepatic suppression of SCD-1. *J. Lipid Res*. 2006; 47 (10): 2280–2290.
43. Schaffer J.E. Lipotoxicity: when tissues overeat. *Cur. Opin. Lipidol*. 2003; 14: 281–287.
44. Clarke S.D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. I. Molecular mechanism for polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2001; 281: G865–G869.
45. Delarue J., Lefoll C., Corporeau C., Lucas D. n-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity. *Reprod. Nutr. Dev*. 2004; 44: 289–299.
46. Simopoulos A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed. Pharmacother*. 2002; 56: 365–379.

47. Leonard A.E., Pereira S.L., Sprecher H., Huang Y.S. Elongation of long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 2004; 43: 36–54.
48. Tinoco J., Babcock R., Hincenbergs I., Medwadowski B., Miljanich P. Linolenic acid deficiency: changes in fatty acid patterns in female and male rats raised on a linolenic acid deficient diet for two generations. *Lipids.* 1978; 13: 6–17.
49. Connor W.E., Neuringer M., Lin D.S. Dietary effects on brain fatty acid composition: the reversibility of n-3 fatty acid deficiency and turnover of docosahexaenoic acid in the brain, erythrocytes, and plasma of rhesus monkeys. *J. Lipid Res.* 1990; 31: 237–247.
50. Greiner R.S., Catalan J.N., Moriguchi T., Salem N.Jr. Docosapentaenoic acid does not completely replace DHA in n-3FA-deficient rats during early development. *Lipids.* 2003; 38: 431–435.
51. Moriguchi T., Loewke J., Garrison M., Catalan J.N., Salem N., Jr. Reversal of docosahexaenoic acid deficiency in the rat brain, retina, liver, and serum. *J. Lipid Res.* 2001; 42: 419–427.
52. Makrides M., Neumann M.A., Byard R.W., Simmer K., Gibson R.A. Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 60: 189–194.
53. Jamieson E.C., Farquharson J., Logan E.C., Farquharson J., Logan R.W., Howatson A.G., Patrick W.J., Weaver L.T., Cockburn F. Infant cerebellar gray and white matter fatty acids in relation to age and diet. *Lipids.* 1999; 34 (10): 1065–1071.
54. Infante J.P., Huszagh V.A. Analysis of the putative role of 24-carbon polyunsaturated fatty acids in the biosynthesis of docosapentaenoic (22:5n-6) and docosahexaenoic (22:6n-3) acids. *FEBS Lett.* 1998; 431: 1–6.
55. Sprecher H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. *Biochim. Biophys. Acta.* 2000; 1486: 219–231.
56. Lim S.Y., Hoshiba J., Salem N., Jr. An extraordinary degree of structural specificity is required in neural phospholipids for optimal brain function: n-6 docosapentaenoic acid substitution for docosahexaenoic acid leads to a loss in spatial task performance. *J. Neurochem.* 2005; 95: 848–857.
57. Elizondo A., Araya J., Rodrigo R., Poniachik J., Csendes A., Maluenda F., Diaz J.C., Signorini C., Sgherri C., Comporti M., Videla L.A. Polyunsaturated fatty acid pattern in liver and erythrocyte phospholipids from obese patients. *Obesity.* 2007; 15: 24–31.
58. Das U.N. A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor predisposing to the development of insulin resistance syndrome. Prostaglandins Leukot. *Essent. Fatty Acids.* 2005; 72: 343–350.
59. Sui Y.H., Luo W.J., Xu Q.Y., Hua J. Dietary saturated fatty acid and polyunsaturated fatty acid oppositely affect hepatic NOD-like receptor protein 3 inflammasome through regulating nuclear factor-kappa B activation. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (8): 2533–2544.
60. Csak T., Ganz M., Pespisa J., Kodys K., Dolganiuc A., Szabo G. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells. *Hepatology.* 2011; 54 (1): 133–144.

**FEATURES OF LIPIDOMIC PROFILE OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AND BLOOD SERUM
IN PATIENTS WITH FATTY LIVER DISEASE**

**M.V. Kruchinina¹, M.V. Parulikova¹, S.A. Kurilovich¹, A.A. Gromov¹, M.V. Shashkov²,
A.S. Sokolova³, V.N. Kruchinin⁴**

*¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

*²G.K. Boreskov Institute of Catalysis of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrent'ev av., 5*

*³N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrent'ev av., 9*

*⁴A.V. Rzhzanov Institute of Semiconductor Physics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrent'ev av., 13*

The aim of the work was to study the compositional features of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in patients with fatty liver disease of alcoholic (AFLD) and nonalcoholic (NAFLD) genesis for possible use for differential diagnosis. A total of 80 men (51.8 ± 3.9 years) with AFLD ($n = 28$) and NAFLD ($n = 52$), as well as 20 conditionally healthy individuals were examined. The composition of erythrocyte membrane and serum fatty acids (FA) was studied using a chromatography mass spectrometry system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA). Differences in levels and ratios of FA in blood serum and erythrocyte membranes were revealed in patients with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. Increased esterification of FA, increased synthesis of polyunsaturated (PUFA), enhancing liver damage caused by ethanol, a significant role of oleic and linoleic acids are associated with AFLD. Patients with NAFLD showed elevated levels of potentially lipotoxic saturated FA (margarine, stearic, arachinic, pentadecanoic) with a decrease in monounsaturated (palmitoleic, elaidic, oleic). A decrease in the content of docosahexaenoic $n-3$ PUFAs against the background of a compensatory increase in the level of docosapentaenoic FA $n-6$ with an omega-3 deficiency, increased consumption of omega-6 PUFAs suggest defective desaturation of unsaturated fatty acids and increased longchain PUFA peroxidation followed by oxidative stress, especially insulin resistance. The synthesis of triglycerides provides a protective mechanism against toxic accumulation of free FA in the liver. Correlation was established between the levels of FA erythrocyte phospholipids and components of the metabolic syndrome, markers of alcohol consumption. Pilot diagnostic models have been obtained that make it possible to distinguish patients with NAFLD and AFLD from healthy patients (AUC 0.892, sensitivity 0.82, specificity 0.88 for NAFLD; AUC 0.811, sensitivity 0.74, specificity 0.80 for ASFLD), as well as NAFLD from AFLD (AUC 0.790, sensitivity 0.73, specificity 0.78). FA profiles of erythrocyte membranes and blood serum are reliable biomarkers of disorders in lipid metabolism in patients with fatty liver disease of various genesis and are promising from the point of view of differential diagnosis.

Keywords: fatty liver disease, alcoholic, non-alcoholic genesis, fatty acids, red blood cells, blood serum, diagnostics.

*Статья поступила 10 апреля 2020 г.
Принята к печати 5 мая 2020 г.*

**АССОЦИИИ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА
И ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА МИОКАРДА
У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

**Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Д.А. Бородкина, Н.К. Брель, Е.Е. Бычкова,
Т.Б. Печерина, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, Е.И. Паличева, А.А. Кузьмина,
Е.В. Фанаскова, О.Л. Барбараш**

*ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Цель работы: определение ассоциации толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) с уровнем биологических маркеров и степенью фиброза миокарда через год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с висцеральным ожирением (ВО). **Материал и методы.** В исследование включено 88 пациентов с ИМ, которые затем были поделены на 2 группы: с ВО и без него. ВО и фиброз миокарда через год после ИМ измеряли магнитно-резистентной томографией. Сывороточные уровни коллагена I типа (COL1), C-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-терминального пропептида проколлагена III (PINP) на 1-е сутки ИМ и через один год определяли методом иммуноферментного анализа. Результаты проанализированы при помощи Statistica 6.1 и SPSS 17.0 for Windows. **Результаты.** При наличии ВО наблюдалось увеличение толщины ЭЖТ, развитие кардиофиброза через один год и повышение циркулирующих маркеров фиброза в остром периоде ИМ. Выявлена прямая корреляция толщины ЭЖТ и концентрации маркеров фиброза миокарда как на 1-е сутки ИМ, так и через год, а также процента кардиофиброза и COL-1, PICP, PINP, в 1-е сутки ИМ для обеих групп, через год после ИМ данная взаимосвязь сохранялась только у лиц с ВО ($r = 0,54$, $p = 0,01$; $r = 0,33$, $p = 0,00$; $r = 0,51$, $p = 0,01$). **Выводы.** Факт ВО у пациен-

Белик Екатерина Владимировна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: sionina.ev@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна — д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Дылева Юлия Александровна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Бородкина Дарья Андреевна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: alphea@mail.ru

Брель Наталья Кирилловна — м.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, e-mail: brel.n.k@mail.ru

Бычкова Евгения Евгеньевна — лаборант-исследователь лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Печерина Тамара Борзалиевна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, e-mail: pechtb@kemcardio.ru

Каретникова Виктория Николаевна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, e-mail: toril071@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич — д-р мед. наук, доцент, зав. отделом клинической кардиологии, e-mail: v_kash@mail.ru

Паличева Елена Ивановна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

Кузьмина Анастасия Александровна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: stusha76@mail.ru

Фанаскова Виктория Викторовна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, e-mail: fanaskova70@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна — чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор НИИ КПССЗ, e-mail: barb61@yandex.ru

© Белик Е.В., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Бородкина Д.А., Брель Н.К., Бычкова Е.Е., Печерина Т.Б., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Паличева Е.И., Кузьмина А.А., Фанаскова Е.В., Барбараш О.Л., 2020

тов с ИМ ассоциирован как с увеличением толщины ЭЖТ, развитием кардиофиброза через год после перенесенного ИМ, так и с повышением сывороточных уровней COL-1, P1CP и P11NP на 1-е сутки и через год после перенесенного ИМ. Кроме того, толщина ЭЖТ прямо пропорционально зависит от степени ВО, а уровни маркеров фиброза миокарда — от величины ЭЖТ, что позволяет рассматривать ЭЖТ в качестве дополнительного индикатора миокардиального фиброза.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, фиброз миокарда, циркулирующие маркеры фиброза миокарда, висцеральное ожирение.

Несмотря на достижения и успехи современной кардиологии, при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе ИБС, выявляется кардиофиброз, вызывающий функциональные и структурные изменения стенок предсердий и миокарда, что ведет к ухудшению проводимости и развитию фибрилляции предсердий [1–3]. Висцеральная жировая ткань (ВЖТ), особенно эпикардиальная (ЭЖТ), принимает непосредственное участие в развитии многих патологических процессов, в том числе в прогрессировании фиброза миокарда (ФМ) [4–7]. Известно, что при ФМ наблюдается повышенный синтез коллагена I (COL1) и III (COL3) типа при снижении их распада, в результате чего повышается жесткость миокарда [8, 9], а пропептиды проколлагена I (P1P) и III (P11P) типа могут служить достоверными маркерами синтеза и расщепления коллагена [10]. Проведенные ранее исследования демонстрируют, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдаются повышенные уровни P1CP и P11NP [11, 12]. Кроме того, известно, что увеличение доли соединительной ткани в миокарде, оцененной методом МРТ, всего лишь на 3 % взаимосвязано с увеличением риска краткосрочной смертности из-за развития сердечно-сосудистых осложнений на 50 % [13]. Однако при своевременном выявлении ФМ возможна терапевтическая коррекция и обратимость его развития, что объясняет необходимость его раннего выявления и оценки степени развития. В связи с чем определенный клинический интерес представляет изучение ассоциации ЭЖТ и циркулирующих маркеров фиброза миокарда со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного ИМ в зависимости от наличия висцерального ожирения.

Цель работы — изучение ассоциаций толщины эпикардиальной жировой ткани со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного ИМ и биологическими маркерами фиброза миокарда при наличии висцерального ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование, протокол которого был одобрен локальным этическим комитетом, вы-

полнено в ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Добровольное информированное согласие на участие подписано всеми пациентами и являлось обязательным условием для включения в исследование.

Обследовано 88 пациентов (23 женщины и 65 мужчин) в возрасте 58 (52; 63,7) лет, которые перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Диагноз ИМ был установлен в соответствии с критериями Всероссийского научного общества кардиологов (2007). При наличии типичного болевого синдрома длительностью более 15 минут, характерных ЭКГ-признаков, таких как подъем сегмента ST в двух или более последовательных отведениях, а также повышении тропонина Т, КФК и его МВ-фракции, пациенты включались в исследование. Исключались лица моложе 50 и старше 80 лет и с тяжелой коморбидной патологией (онкологическая, аутоиммунные и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, печеночная, почечная недостаточность, анемия).

Толщину жировой ткани абдоминальной области определяли методом МРТ на аппарате ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) при напряженности магнитного поля 1,5 Тесла. Применялись быстрые T1-взвешенные импульсные последовательности и следующие характеристики сканирования: время эхо (TE) 24 мс, время повтора (TR) 1000 мс, толщина среза 7 мм, матрица 256×256, угол наклона 90°. Срезы ориентированы по короткой оси левого желудочка (ЛЖ). Затем проводилось измерение слоя жировой ткани (ЖТ) от наружного края миокарда до висцерального листка перикарда по передней стенке правого желудочка (ЭЖТп, мм) и по задней стенке ЛЖ (ЭЖТл, мм). Получали изображения в формате DICOM, которые анализировали при помощи Segment version 2.0 R 4265 (рис. 1).

Для оценки процента ФМ спустя один год после ИМ выполнялось МРТ сердца на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) с введением контрастированием парамагнитным гадолиниевым контрастным препаратом (0,5 ммоль/мл) и напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Зоны кардиофиброза, характеризующиеся замедлением вымывания парамагнитного контраста из

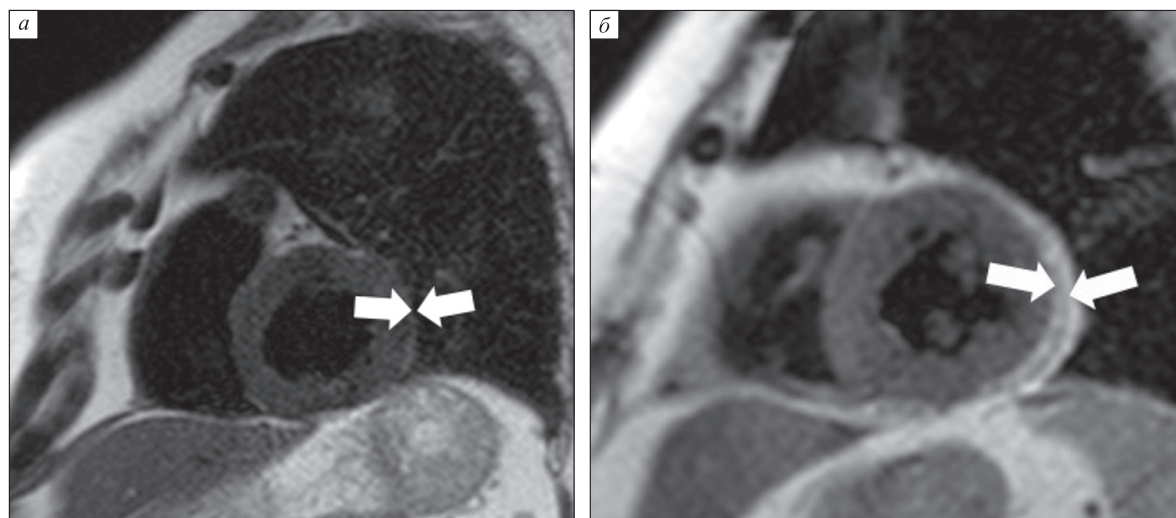


Рис. 1. Количественная оценка толщины эпикардиальной жировой ткани по передней стенке правого желудочка, а также толщины эпикардиальной жировой ткани по задней стенке левого желудочка. *а* – пациенты без висцерального ожирения, *б* – пациенты с висцеральным ожирением

Таблица 1

Клинико-анамнестические и антропометрические показатели пациентов с инфарктом миокарда, *n* (%)

Показатель	Пациенты с ВО, <i>n</i> = 59	Пациенты без ВО, <i>n</i> = 29	<i>p</i>
Возраст, лет	58,50 (53,0; 63,0)	56,0 (51,5; 63,5)	0,710
Пол/мужской	45 (76,27 %)	20 (68,97 %)	0,613
ИМТ, кг/м ²	28,7 (171; 39,1)	25,9 (18,3; 38,4)	0,005
Общая площадь абдоминального жира, см ²	541 (381; 725)	357 (253; 623)	0,00
ВЖТ, см ²	197 (145; 301)	108 (64; 124)	0,00
ПЖТ, см ²	316 (201; 501)	253 (159; 498)	0,00
ВЖТ/ПЖТ	0,62 (0,60; 0,72)	0,42 (0,24; 0,40)	0,00
АГ в анамнезе, <i>n</i> (%)	40 (67,80)	19 (65,52)	0,109
Курение, <i>n</i> (%)	29 (49,15)	16 (55,17)	0,207
Гиперхолестеролемия, <i>n</i> (%)	16 (27,11)	5 (17,21)	0,02
Отягощенный семейный анамнез по ИБС, <i>n</i> (%)	2 (3,39)	1 (3,45)	0,643
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%)	3 (5,08)	0	—
СД в анамнезе, <i>n</i> (%)	10 (16,95)	1 (3,45)	0,006
Клиника стенокардии до развития ИМ, <i>n</i> (%)	40 (67,80)	21 (72,41)	0,023
Клиника ХСН до развития ИМ, <i>n</i> (%)	47 (79,66)	24 (82,76)	0,02
Тип острого коронарного синдрома			
Q образующий ИМ с подъемом ST, <i>n</i> (%)	3 (5,08)	2 (6,90)	0,125
Q не образующий ИМ с подъемом ST, <i>n</i> (%)	56 (94,92)	27 (93,10)	0,18
Острая сердечная недостаточность			
I класс по Killip, <i>n</i> (%)	52 (88,14)	22 (75,86)	0,54
II класс по Killip, <i>n</i> (%)	7 (11,86)	2 (6,90)	0,034
III класс по Killip, <i>n</i> (%)	0	1 (3,45)	—
IV класс по Killip, <i>n</i> (%)	0	0	—

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ВЖТ – висцеральная жировая ткань; ВО – висцеральное ожирение; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Толщина эпикардального жира
левого и правого желудочка
у пациентов с инфарктом миокарда, Ме (Q1; Q3)

Параметр	Пациенты с ВО, <i>n</i> = 59	Пациенты без ВО, <i>n</i> = 29
ЭЖТл, мм	4,9 (2,6;9,6) ^a	2,8 (2,1;6,5)
ЭЖТп, мм	5,9 (3,5;10,5) ^a	4,1 (3,8;6,5)

^a $p < 0,05$ – между группами.

миокарда, визуализировали с помощью отсроченного сканирования через 6 минут после введения контраста, используя Т1-взвешенные импульсные последовательности с приведенными выше параметрами сканирования. Если обнаруживались рубцовые изменения миокарда, то процент кардиофиброза от общей массы миокарда вычислялся автоматически.

В зависимости от площади ВЖТ все пациенты разделены на две группы: с ВО (площадь ВЖТ более 130 см², *n* = 59) и без ВО (площадь ВЖТ менее 130 см², *n* = 29). Исследуемые группы не различались по частоте артериальной гипертензии, курения, отягощенной наследственности по ишемической болезни сердца (ИБС), возрасту и полу ($p > 0,05$). При этом лица с ВО характеризовались более частыми случаями гиперхолестеролемии и стенокардии до развития ИМ. ХСН, напротив, чаще регистрировалась у пациентов без ВО (табл. 1).

На 1-е сутки ИМ и через один год у всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию коллагена I типа (COL-1), С-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-терминального пропептида проколлагена III (PIINP) методом иммуноферментного анализа тест-системами фирмы Cloud-Clone Corp (Китай).

Для статистической обработки полученных данных использовали программы SPSS 17.0 for Windows и STATISTICA 9.1. Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивался при помощи теста Колмогорова–Смирнова. Независимые группы с отличным от нормального распределением признаков, сравнивали, используя U-критерий Манна–Уитни. Точный критерий Фишера с двусторонней доверительной вероятностью использовался для анализа различия частот в двух независимых группах. Для определения взаимосвязи между изучаемыми показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Полученные данные представлены в виде медианы (Ме) и 25-го и 75-го квартилей (Ме: Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У лиц с ВО толщина ЭЖТ левого и правого желудочков была больше в 1,75 и 1,43 раза соответственно, чем у пациентов без ВО (табл. 2).

Через год после перенесенного ИМ развитие кардиофиброза статистически значимо чаще регистрировалось у пациентов с ВО (27 % против 21 %, $p = 0,03$). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий процента кардио-

фиброза в исследуемых группах (10,1 % у пациентов с ВО и 12,9 % – у лиц без ВО, $p = 0,89$), у больных с ВО значительно чаще отмечался кардиофиброз менее 5 % миокарда (33,3 %, $n = 19$, $p = 0,021$), а у пациентов без ВО – поражение более 20 % площади миокарда (15,5 %, $n = 5$, $p = 0,014$) (рис. 2).

Повреждение миокарда на фоне острого ИМ при наличии ВО на госпитальном периоде характеризуется повышенными концентрациями ($p < 0,05$) COL-1 (29065 (14900; 41204) пг/мл), PICP (638 (423,5; 959,4) нг/мл) и PIINP (31431 (14761; 41984) пг/мл), что превышает уровни аналогичных показателей при отсутствии ВО в 2,2, 1,1 и 1,2 раза соответственно (13213 (6775; 19960) пг/мл, 595 (377,3; 881,3) нг/мл, 26000 (11986; 33964) пг/мл). Через год после ИМ отмечалось снижение концентрации COL-1 у пациентов обеих групп относительно острого пе-

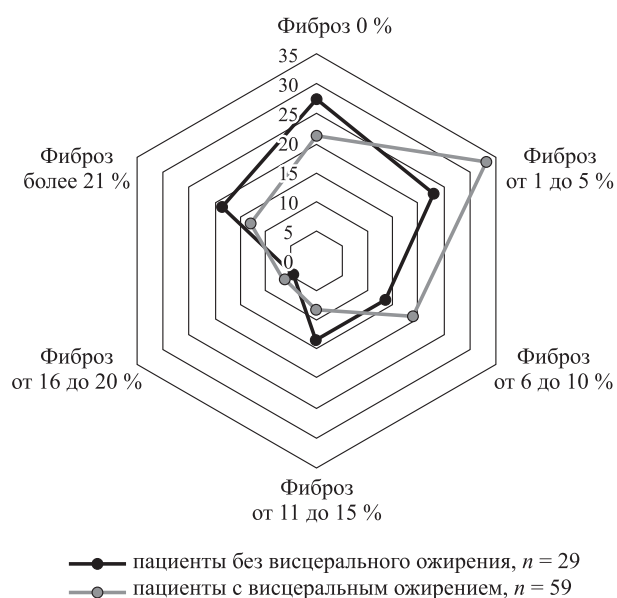


Рис. 2. Особенности распространения кардиофиброза у обследованных пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения

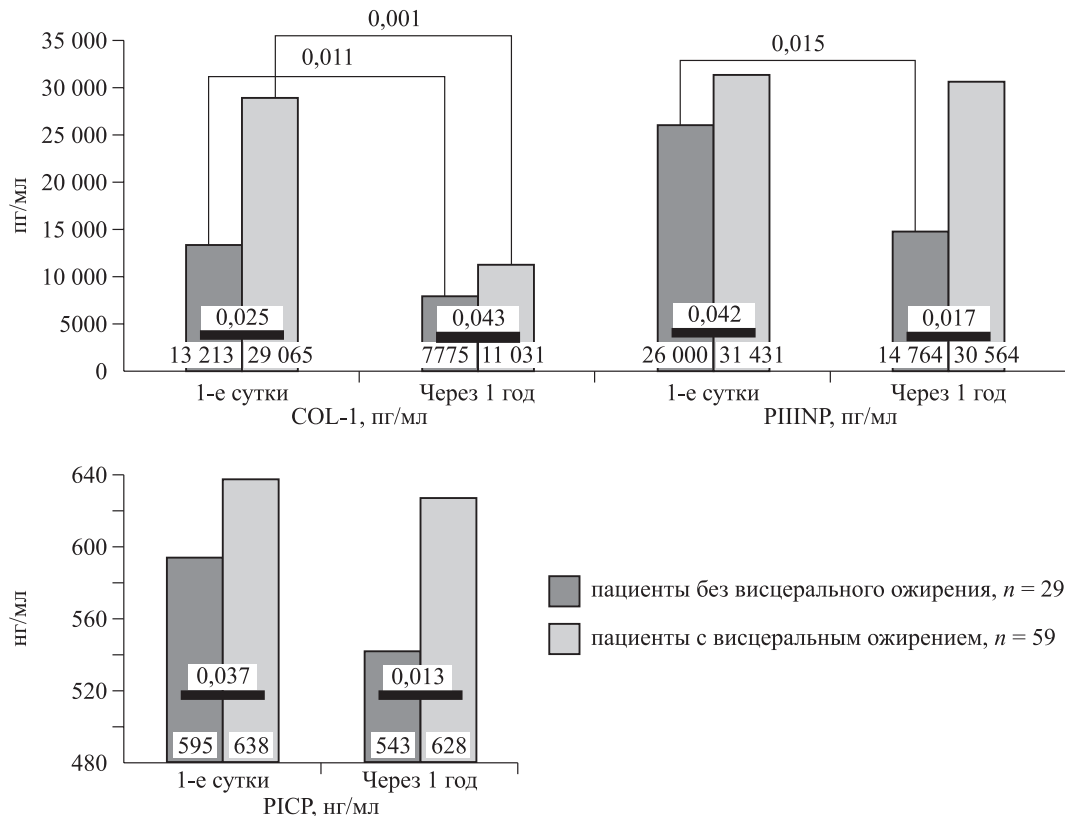


Рис. 3. Сывороточные концентрации COL-1, PIIINP и PISP у обследованных пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения

риода ИМ (в 1,7 раза у лиц без ВО (7775 (3871; 11695) пг/мл) и 2,7 раза при наличии с ВО (11031 (5389; 16121) пг/мл)), однако она продолжала оставаться выше у лиц с ВО в 1,4 раза. Концентрация PISP достоверно не изменялась за весь период наблюдения в исследуемых группах (628 (411; 898) нг/мл – при наличии ВО и 543 (378; 867) нг/мл – при его отсутствии), а содержание PIIINP снижалось в 1,8 раза только в группе пациентов без ВО (14764 (7358; 23041) пг/мл) (рис. 3).

Данные корреляционного анализа подтверждают наличие ассоциации между формированием кардиофиброза и исследуемыми параметрами. В группе пациентов с наличием ВО выявлена прямая корреляционная зависимость между площадью ВЖТ и ЭЖТ ЛЖ ($r = 0,26$, $p = 0,02$), ПЖ ($r = 0,26$, $p = 0,01$). Толщина ЭЖТ ЛЖ находилась в прямой связи с концентрацией биологических маркеров фиброза миокарда у пациентов с ВО: ЭЖТ ЛЖ – COL-1 (1-е сутки: $r = 0,73$, $p = 0,01$; через 1 год: $r = -0,84$, $p = 0,001$); ЭЖТ ЛЖ – PISP (1-е сутки: $r = 0,63$, $p = 0,01$; через 1 год: $r = 0,57$, $p = 0,03$) и ЭЖТ ЛЖ – PIIINP (1-е сутки: $r = 0,61$, $p = 0,03$; через 1 год: $r = 0,31$, $p = 0,01$).

Обнаружены прямые связи между процентом кардиофиброза и концентрациями COL-1, PISP, PIIINP в обеих группах пациентов на 1-е сутки ИМ (с ВО: $r = 0,29$, $p = 0,01$; $r = 0,63$, $p = 0,00$; $r = 0,64$, $p = 0,01$; без ВО: $r = 0,22$, $p = 0,03$; $r = 0,75$, $p = 0,01$; $r = 0,79$, $p = 0,01$). Через год после ИМ данная взаимосвязь сохранялась только для пациентов с ВО ($r = 0,54$, $p = 0,01$; $r = 0,33$, $p = 0,00$; $r = 0,51$, $p = 0,01$). Наличие ассоциации между концентрацией маркеров фиброза миокарда и величиной ВЖТ также было подтверждено данным корреляционным анализом: ВЖТ – COL-1 (1-е сутки: $r = 0,39$, $p = 0,01$; через 1 год: $r = 0,28$, $p = 0,04$); ВЖТ – PISP (1-е сутки: $r = 0,31$, $p = 0,01$; через 1 год: $r = 0,56$, $p = 0,03$) и ВЖТ – PIIINP (1-е сутки: $r = 0,21$, $p = 0,03$; через 1 год: $r = 0,26$; $p = 0,03$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ЭЖТ является особым видом висцеральной ЖТ и оказывает непосредственное влияние на прилегающий миокард посредством синтеза провоспалительных цитокинов и адипокинов, способствующих развитию и прогрессированию кардиофиброза, что в дальней-

шем ведет к развитию ХСН и ухудшению прогноза для данной категории больных. Считается, что ее толщина и активность взаимосвязаны с тяжестью поражения коронарных сосудов и толщиной миокарда ЛЖ [14, 15]. Кроме того, некоторые исследователи предполагают, что увеличение толщины ЭЖТ может говорить о наличии ВО, а также являться предиктором неблагоприятного прогноза развития осложнений при ИБС [16, 17]. В данном исследовании также продемонстрировано, что у пациентов с ВО толщина ЭЖТ как левого, так и правого желудочка была больше, чем у лиц без ВО, и развитие кардиофиброза через год после перенесенного ИМ чаще регистрировалось именно у данной категории больных.

В настоящее время продолжается активный поиск неинвазивных методов диагностики и оценки кардиофиброза, поскольку прижизненная биопсия миокарда, являющаяся «золотым стандартом», высокотравматична, сложна для рутинного применения в клинической практике и сопряжена с высоким риском осложнений. Считается, что основными типами коллагена в сердце являются коллаген типа I и III, которые составляют около 85 и 11 % соответственно коллагенового белка экстрацеллюлярного матрикса. В нормальных физиологических условиях данное соотношение довольно стабильно, однако при ФМ наблюдается накопление преимущественно коллагена I типа, что, помимо нарушения метаболизма самих кардиомиоцитов, препятствует нормальному проведению электрических сигналов по проводящей системе, способствуя возникновению нарушений проводимости и сократимости [18].

Известно, что образование коллагена I и III типов происходит из PICP и PINP — проколлагеновых предшественников. По строению коллаген I типа является трехспиральным белком, синтезирующимся в виде проколлагена типа I (PIP) в результате ферментативного отщепления С-терминального (PICP) и N-терминального (PINP) пропептидов. Образовавшаяся в результате такого отсоединения молекула коллагена I типа затем прикрепляется к растущей коллагеновой фибрилле, в то время как терминальные пропептиды PICP и PINP находятся во внеклеточной жидкости. Поскольку PICP обладает молекулярной массой около 100 кДа, а PINP обладает отрицательным зарядом и развернутой структурой, что препятствует их фильтрации через почечный фильтр в клубочках, считается, что уровень пропептидов коллагена в сыворотке крови не зависит от почечной фильтрации, и их метаболизм происходит посредством элиминации специфическими рецепторами печеночных

синусоидов из кровотока [19]. Таким образом, соотношение между содержанием PICP и PINP в сыворотке крови и между количеством коллагена, накапливающимся в экстрацеллюлярном матриксе, теоретически одинаково, на основании чего по уровню его пропептидов можно оценивать процессы синтеза коллагена I типа *in vivo* как в норме, так и при патологии.

Пропептиды проколлагена типа I и III (PIP и PIPP) являются маркерами синтеза и диссоциации коллагена, а продукты его расщепления потенциально могут являться перспективными маркерами ремоделирования миокарда, а также развития ХСН [20]. Так, многие авторы отмечают, что пациенты с метаболическими нарушениями и декомпенсированной ХСН характеризуются увеличенным уровнем PIPP, образующимся в процессе синтеза коллагена III типа и отражающего процессы фиброобразования и ремоделирования сердца. Кроме того, его высокий уровень является показателем повышенного риска смертности или повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, а также более тяжелого ее течения [21, 22].

Некоторые исследователи рассматривают PICP в качестве не только маркера повышенной экспрессии и активации синтеза коллагена, но и показателя процессов перестройки ЛЖ и реконструкции ЛП, а также независимого предиктора развития послеоперационной фибрилляции предсердий и трансформации рецидивирующей формы мерцательной аритмии в хроническую, который обладает высокой чувствительностью и специфичностью при диагностике тяжелого ФМ у лиц с АГ и гипертрофией миокарда ЛЖ [23]. Кроме того, PICP, вероятно, отражает нарушения метаболизма коллагена I типа, которые приводят к диастолической дисфункции у этих пациентов [24].

Продemonстрировано, что у лиц с ХСН и метаболическим синдромом процессы протекают интенсивнее, чем у пациентов без МС [25]. Некоторые исследователи показали повышение циркулирующих уровней PICP у пациентов с ХСН, большинство из которых были с систолической дисфункцией. Выявлены корреляции концентрации PICP с размерами ЛЖ, толщиной его стенок и временем изоволемиического расслабления [19, 26]. Полученные нами данные также могут являться подтверждением того, что при наличии ВО повреждение миокарда на фоне острого ИМ характеризуется более высокими концентрациями циркулирующих маркеров ФМ на госпитальном периоде, что согласуется с данными литературы [27–29]. Основываясь на полученных результатах, ЭЖТ может представлять собой потенциальную мишень для

терапевтического воздействия, а на основании обнаруженных прямых корреляциях ЭЖТ и маркеров фиброза миокарда можно предположить их возможное использование в качестве потенциальных маркеров при скрининге и диагностике развития ФМ. Однако выявленные повышенные уровни маркеров фиброза миокарда на 1-е сутки ИМ, скорее всего, являются результатом предшествующего безынфарктного периода, в котором пациенты подвергались экспозиции других миокардиофиброз-инициирующих коморбидных состояний (ВО, АГ, и др.), что требует проведения дальнейших исследований.

Ограничением настоящего исследования может являться отсутствие определения уровней воспалительных маркеров и матричных металлопротеиназ, которые, однако, были приведены в ранее опубликованных работах [30, 31]. Выявление порогового значения толщины ЭЖТ (мм) как предиктора фиброза миокарда у пациентов с ИБС выходит за рамки проведенной работы, но будет проведено в дальнейшем.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наличие ВО у пациентов с ИМ взаимосвязано с увеличением толщины ЭЖТ, развитием кардиофиброза через год после перенесенного ИМ, а также с повышенными концентрациями COL-1, P1NP, P1NP в остром периоде ИМ и через год после перенесенного ИМ. Кроме того, толщина ЭЖТ прямо пропорционально зависит от степени ВО, а уровни маркеров фиброза миокарда — от величины ЭЖТ, что позволяет рассматривать ЭЖТ в качестве дополнительного индикатора миокардиального фиброза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Platonov P.G., Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho S.Y. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J. Am. Coll.* 2011; 58 (21): 2225–2232.
- Aoki T., Fukumoto Y., Sugimura K., Oikawa M., Satoh K., Nakano M., Nakayama M., Shimokawa H. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure. Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circulat. J.* 2011; 75: 2605–2613.
- Azevedo C.F., Nigri M., Higuchi M.L., Pomerantz P.M., Spina G. S., Sampaio R. O., Tarasoutchi F., Grinberg M., Rochitte C.E. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J. Am. Coll.* 2010; 56: 278–287.
- Wu Y., Zhang A., Hamilton D.J., Deng T. Epicardial fat in the maintenance of cardiovascular health. *Methodist DeBakey Cardiovascular J.* 2017; 13 (1): 20–24.
- Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-Induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease. *Circulation. Res.* 2016; 118 (11): 1786–1807.
- Fox C.S., Massaro J.M., Hoffmann U., Pou K. M., Maurovich-Horvat P., Liu C.Y., Vasan R. S., Murabito J.M., Meigs J.B., Cupples L.A., D'Agostino R.B., O'Donnell C.J. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007; 116: 39–48.
- Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F., Amour J., Leprince P., Dutoir A., Clément K., Hatem S.N. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 795–805.
- Каретникова В.Н., Кашталов В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. *Терапевт. арх.* 2017; 89 (1): 88–93.
- Ma Y., Iyer R.P., Jung M., Czubyrt M.P., Lindsey M. Cardiac Fibroblast Activation Post-Myocardial Infarction: Current Knowledge Gaps. *Trends in Pharmacol. Sci.* 2017; 38 (5): 448–458.
- López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M.U., José G.S., Querejeta R., Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Am. Coll.* 2015; 65 (22): 2449–2456.
- An Z., Yang G., Zheng H., Nie W., Liu G. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis. *Open Life Sci.* 2017; 12: 337–344.
- Ellims A.H., Taylor A.J., Mariani J.A., Ling L., Iles L.M., Maeder M.T., Kaye D.M. Evaluating the utility of circulating biomarkers of collagen synthesis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation: Eur. J. Heart Failure.* 2014; 7: 271–278.
- Wong T.C., Piehler K., Meier C.G., Testa S.M., Klock A.M., Aneizi A.A., Shakesprere J., Kellman P., Shroff S.G., Schwartzman D.S., Mulukutla S.R., Simon M.A., Schelbert E.B. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation.* 2012; 126: 1206–1216.
- Gruzdeva O., Evgenya U., Dyleva Y., Borodkina D., Akbasheva O., Belik E., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Kashtalov V., Barbarash O. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fibrokinase indicator profiles post-myocardial infarction. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018; 17: 40.
- Rockey D.C., Bell P.D., Hill J.A. Fibrosis — a common pathway to organ injury and failure. *New Engl. J. Med.* 2015; 372: 1138–1149.
- Chang L., Milton H., Eitzman D.T., Chen Y.E. Paradoxical roles of perivascular adipose tissue in atherosclerosis and hypertension. *Circ. J.* 2013; 77 (1): 11–8.
- Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Елыкомов В.А., Гриценко О.В., Дашкова А.А., Трубина Е.В., Киселева Е.В. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12 (30): 4–9.

18. Jong S., Veen T., Bakker J., Vos M., Rijen H. Biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2011; 57: 522–535.
19. Löfsjögård J., Kahan T., Díez J., López B., González A., Edner M., Henriksson P., Mejhert M., Persson H. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure. *Cardiovascular. Med.* 2014; 6: 463–469.
20. Zannad F., Alla F., Dousset B., Perez A., Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation.* 2000; 102: 2700–2706.
21. Драпкина О.М., Черкунова Е.В. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (2): 231–237.
22. Ciccoira M., Rossi A., Bonapace S., Zanolli L., Golia G., Franceschini L., Caruso B., Marino P.N., Zardini P. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J. Card. Fail.* 2004; 10: 403–411.
23. Swartz M.F., Fink G.W., Sarwar M.F., Hicks G.L., Yu Y., Hu R., Lutz C.J., Taffet S.M., Jalife J. Elevated Pre-Operative Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Result in Post-Surgical Atrial Fibrillation. *J. Am. Coll.* 2012; 60 (18): 1799–1806.
24. Plaksej R., Kosmala W., Frantz S., Herrmann S., Niemann M., Störk S., Wachter R., Angermann C., Ertl G., Bijnens B., Weidemann F. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heart failure. *J. Hypertens.* 2009; 27 (12): 2483–2491.
25. Quilliot D., Alla F., Bohme P., Bruntz J-F., Hammedi M., Dousset B., Ziegler O., Zannad F. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2005; 29: 1321–1328.
26. Jiménez-Navarro M.F., Gómez-Doblas J.J., Cabrera-Bueno F., Cruz-Ocaña E., Rodríguez-Bailón I., Ruiz-Galdón M., Morell M., Molero E., Teresa-Galván E. Collagen Synthesis and Heart Failure. *Revista Española de Cardiología.* 2005; 58 (8): 975–978.
27. Lopez B., Querejeta R., González A., Sánchez E., Larman M., Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J. Am. Coll.* 2004; 43: 2028–2035.
28. Querejeta R., Varo N., López B., Larman M., Artinano E., Etayo J.C., Ubago J.L.M., Gutierrez-Stampa M., Emparanza J.I., Gil M.J., Monreal I., Mindan J.P., Díez J. Serum carboxy-terminal pro-peptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation.* 2000; 101: 1729–1735.
29. Lopez B., Gonzalez A., Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation.* 2010; 121: 1645–1654.
30. Gruzdeva O., Uchasova E., Dyleva Y., Karetnikova V., Brel N., Kokov A., Barbarash O., Borodkina D., Akbashaeva O. Relationship between epicardial and perivascular fatty tissue and adipokine/cytokine level in coronary artery disease patients. *PLoS One.* 2019; 14(6): e0208156.
31. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль матричных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Фундамент. и клин. медицина.* 2019; 4(2): 28–41.

ASSOCIATIONS OF EPICARDIAL FAT THICKNESS AND CIRCULATING MARKERS
OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

E.V. Belik, O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dileva, D.A. Borodkina, N.K. Brel, E.E. Bychkova, T.B. Pecherina,
V.N. Karetnikova, V.V. Kashtalap, E.I. Palicheva, A.A. Kuzmina, E.V. Fanaskova, O.L. Barbarash

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovyi bulvar, 6*

Aim: to determine the association of the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) with the level of biological markers and the degree of myocardial fibrosis one year after myocardial infarction (MI) in patients with visceral obesity (VO). **Materials and methods:** the study included 88 patients with MI who were then divided into 2 groups: with and without it. VO and myocardial fibrosis a year after MI were measured by magnetic resonance tomography (MRI). Serum levels of COL 1, PICP, PIIINP on the 1st day of MI and after 1 year were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The results were analyzed using Statistica 6.1 and SPSS 17.0 for Windows. **Results:** in the presence of VO, an increase in the thickness of EAT, development of cardiofibrosis after 1 year, and an increase in circulating markers of fibrosis in the acute period of MI were observed. A direct correlation was found between the thickness of EAT and the concentration of markers of myocardial fibrosis both on the 1st day of MI and after a year, as well as the percentage of cardiofibrosis and COL1, PICP, PIIINP, on the 1st day of MI for both groups, one year after MI this relationship persisted only in individuals with VO ($r = 0.54$, $p = 0.01$; $r = 0.33$, $p = 0.00$; $r = 0.51$, $p = 0.01$). **Conclusions:** the fact of VO in patients with MI is associated both with an increase in the thickness of ECT, the development of cardiofibrosis one year after MI, and with an increase in serum levels of COL 1, PICP and PIIINP on the 1st day and a year after the MI. In addition, the thickness of EAT is directly proportional to the degree of VO, and the levels of myocardial fibrosis markers depend on the value of EAT, this makes it possible to consider EAT as an additional indicator of myocardial fibrosis

Keywords: epicardial adipose tissue, myocardial fibrosis, circulating markers of myocardial fibrosis, visceral obesity.

*Статья поступила 19 марта 2020 г.
Принята к печати 18 июня 2020 г.*

АССОЦИИИ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА
И ПОТРЕБЛЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
В ПОПУЛЯЦИИ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Т.И. Батлук, Д.В. Денисова, И.П. Березовикова, С.К. Малютина

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – выявление ассоциаций потребления полифенольных соединений (ПФС) в целом, а также их индивидуальных классов с избыточной массой тела в популяции жителей г. Новосибирска. **Материал и методы.** В рамках Международного проекта HAPIEE в 2003–2005 гг. обследована популяционная выборка из 9360 человек (4266 мужчин и 5094 женщины) 45–69 лет. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Использовали классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997). Для анализа питания применяли полуколичественный частотный опросник Food Frequency Questionnaire (FFQ) и Европейскую базу Phenol-Explorer 3.6. **Результаты.** Шансы развития избыточной массы тела у женщин уменьшаются на 24 % при высоком потреблении ПФС в целом: отношение шансов (95%-й доверительный интервал) – 1,24 (1,01–1,53), $p = 0,048$. К снижению вероятности развития избыточной массы тела приводит высокое потребление фенольных кислот (у всей популяции – на 26 % (1,26 (1,11–1,44), $p < 0,001$), у женщин – на 57 % (1,57 (1,27–1,94), $p < 0,001$)), стильбенов (у всей популяции – на 21 % (1,21 (1,06–1,40), $p = 0,004$), у женщин – на 37 % (1,37 (1,11–1,7), $p = 0,003$)); для класса других ПФС шансы уменьшались в популяции на 30 % (1,3 (1,13–1,46), $p = 0,001$), у женщин на 50 % (1,5 (1,22–1,84), $p < 0,001$). **Заключение.** Высокое потребление ПФС в целом, в том числе фенольных кислот, стильбенов и класса других ПФС, уменьшает шансы развития избыточной массы тела в сибирской популяции.

Ключевые слова: полифенольные соединения, избыточная масса тела, популяция.

Избыточная масса тела (ИзбМТ) является одним из наиболее распространенных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза, во многих странах [1]. В сибирской популяции на долю ИзбМТ приходится 37,5 %, ожирения – 35 %, причем мужчины страдают ожирением в 2 раза реже, чем женщины [2].

В разных регионах мира активно изучаются вопросы, посвященные питанию как одному из основных факторов профилактики сердечно-со-

судистых заболеваний (ССЗ). Особое внимание уделено потреблению полифенольных соединений (ПФС) [3, 4] – природных веществ, представленных более чем 8000 разнообразных структур; их основные классы – флавоноиды, фенольные кислоты, лигнаны, стильбены и др. [5]. В ряде крупных исследований (HAPIEE, PREDIMED, WOBASZ II, HELENA) продемонстрирован протективный эффект потребления ПФС в отношении развития основных факторов риска ССЗ, включая ИзбМТ. Однако до

Батлук Татьяна Ивановна – аспирант, ORCID: 0000-0002-0210-2321, e-mail: novagirl@mail.ru

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, г.н.с., лаборатория профилактической медицины, ORCID: 0000-0002-2470-2133

Березовикова Ирина Павловна – д-р биол. наук, проф., в.н.с., научно-инновационный отдел, ORCID: 0000-0001-5897-7699

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466

сих пор нормы потребления ПФС не определены из-за противоречивости некоторых результатов исследований.

Цель исследования — выявление ассоциаций потребления ПФС в целом, а также их индивидуальных классов с ИзбМТ в популяции жителей г. Новосибирска возрастной группы 45–69 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эпидемиологическое исследование проведено на популяционной выборке лиц 45–69 лет в рамках Международного проекта НАРІЕЕ в 2003–2005 гг. Обследовано 9360 человек, из них 4266 мужчин и 5094 женщины, средний возраст (медиана (нижний квартиль — верхний квартиль)) — 58,2 (58–58,3) года, мужчин — 58,3 (58,1–58,5) года, женщин — 58,1 (57,8–58,2) года. Уровень общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли энзиматическим методом. Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычислена по формуле W.T. Friedewald (1972): $ОХС = (ТГ/5 + ХС ЛПВП)$. Потребление алкоголя оценивалось в перерасчете на чистый этанол. Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 (м^2)$. Использовали классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997): $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ — ИзбМТ, $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ —

ожирение. Для анализа питания использовали полуквалификационный частотный опросник — Food Frequency Questionnaire (FFQ), 141 наименование продуктов. Содержание ПФС и их классов оценивали с использованием Европейской базы Phenol-Explorer 3.6. Учитывали привычки питания населения, типично употребляемые продукты. Для статистического анализа использовался пакет SPSS, v-17.

Проведена проверка на нормальность распределения методом Колмогорова–Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое значение (М), 95 % доверительный интервал (ДИ); медиану (Ме) и интерквартильный размах (25 %, 75 %). Вариационные ряды двух независимых групп сравнивали с помощью критерия Манна — Уитни. Для оценки связи избыточной массы тела и потребления ПФС, а также их классов вычисляли величину отношения шансов (ОШ) в квартилях общего потребления ПФС — ОШ (95% ДИ) и использовали мультивариантные модели логистической регрессии. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для анализа потребления ПФС и выявления ассоциаций с ИзбМТ сформированы группы лиц с ее наличием и отсутствием, данные представлены в табл. 1 и 2. Показано, что для мужчин

Таблица 1

Потребление различных классов ПФС в группах мужчин и женщин с ИзбМТ и без нее

Содержание ПФС, мг	Мужчины				Женщины			
	без ИзбМТ, $n = 1653$		с ИзбМТ, $n = 2596$		без ИзбМТ, $n = 911$		с ИзбМТ, $n = 4164$	
	М (95 % ДИ)*	Ме [25 %; 75 %]	М (95 % ДИ)*	Ме [25 %; 75 %]	М (95 % ДИ)*	Ме [25 %; 75 %]	М (95 % ДИ)*	Ме [25 %; 75 %]
Сумма ПФС	1260,2 (1229,0–1291,3)	1116,1 [835,1; 1526,1]	1280,9 (1256,0–1305,7)	1127,6 [851,8; 1545,6]	1225,0 (1184,3–1265,7)	1098,6 [837,3; 1466,6]	1198,4 (1179,4–1217,3)	1060,0***,### [788,7; 1450,3]
Флавоноиды	851,1 (824,3–877,8)	702,9 [483,7; 1084,0]	865,2 (843,8–886,5)	713,0 [502,5; 1089,5]	854,3 (819,8–888,9)	734,4 [516,9; 1067,8]	842,7 (826,6–858,8)	703,9 [491,3; 1061,7]
Фенольные кислоты	271,0 (263,3–278,7)	256,6 [193,7; 318,2]	274,9 (268,7–281,0)	256,1 [189,0; 318,1]	244,6 (234,4–254,8)	215,6### [167,8; 288,2]	232,9 (228,2–237,7)	202,4***,### [147,3; 274,2]
Лигнаны	41,4 (40,1–42,7)	37,5 [25,2; 51,4]	46,8 (45,7–47,8)	40,9*** [28,6; 57,9]	49,0 (47,0–50,9)	42,6### [29,5; 61,3]	50,6 (49,6–51,5)	44,8# [31,1; 61,8]
Стильбены	7,3 (7,2–7,5)	6,8 [6,7; 7,8]	7,2 (7,0–7,4)	6,8 [6,7; 7,1]	7,1 (6,9–7,4)	6,8### [6,7; 7,1]	6,8 (6,6–6,9)	6,8*** [6,7; 7,0]
Другие ПФС	89,1 (87,6–90,6)	88,8 [70,5; 107,8]	86,7 (85,5–87,9)	86,5* [63,1; 107,1]	69,8 (67,8–71,7)	69,7### [47,8; 86,6]	65,2 (64,3–66,1)	60,1***,### [43,7; 83,9]

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные стандартизованы по возрасту; обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы лиц без ИзбМТ (* — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,01$, *** — при $p < 0,001$) и мужчин (## — при $p < 0,01$, ### — при $p < 0,01$).

Таблица 2

Потребление основных групп продуктов – источников ПФС в группах мужчин и женщин с ИзбМТ и без нее

Группа продуктов	Мужчины				Женщины			
	без ИзбМТ, n = 1653		с ИзбМТ, n = 2596		без ИзбМТ, n = 911		с ИзбМТ, n = 4164	
	М (95 % ДИ)*	Me [25 %; 75 %]	М (95 % ДИ)*	Me [25 %; 75 %]	М (95 % ДИ)*	Me [25 %; 75 %]	М (95 % ДИ)*	Me [25 %; 75 %]
Зерновые (без хлеба), г	75,0 (72,5–77,5)	67,4 [38,8; 103,6]	75,7 (73,8–77,7)	67,4 [38,8; 102,5]	78,8 (75,5–82,2)	67,4 [40,2; 103,6]	75,2 (73,6–76,7)	67,4* [38,1; 103,1]
Хлеб белый, г	94,7 (92,2–97,2)	112,5 [62,5; 150,0]	89,2 (87,2–91,2)	112,5*** [62,5; 150,0]	68,5 (65,3–71,8)	62,5*** [25,0; 112,5]	60,7 (59,2–62,2)	62,5***,### [10,7; 112,5]
Хлеб черный, г	35,4 (33,7–37,6)	10,7 [0,2; 62,5]	37,5 (35,8–39,2)	10,7 [1,6; 62,5]	33,4 (30,8–36,0)	10,7 [1,6; 62,5]	35,2 (34,0–36,4)	19,6 [1,6; 62,5]
Зернобобовые, г	37,6 (36,0–39,2)	28,7 [17,6; 51,7]	37,0 (35,7–38,3)	28,7 [15,5; 51,7]	42,6 (40,3–44,9)	28,7## [17,6; 57,3]	40,6 (39,5–41,7)	30,7*** [17,6; 51,7]
Овоши, г	417,8 (408,6–427,1)	388,5 [306,6; 481,4]	430,2 (422,8–437,6)	394,7* [317,7; 494,6]	414,3 (401,2–427,4)	376,7 [295,3; 489,4]	427,6 (421,5–433,7)	388,1* [310,7; 498,1]
Картофель, г	70,9 (68,7–73,1)	58,2 [45,0; 86,8]	69,2 (67,5–71,0)	58,2 [45,0; 86,8]	55,9 (53,4–58,4)	50,6*** [29,6; 80,7]	53,4 (52,2–54,6)	50,0*** [22,0; 80,7]
Фрукты и ягоды свежие, г	149,3 (141,1–157,4)	107,6 [56,1; 187,5]	184,8 (178,4–191,3)	131,3*** [73,2; 233,2]	210,9 (197,2–224,7)	176,0*** [85,8; 281,0]	231,2 (224,8–237,6)	167,6* [91,0; 288,1]
Сухофрукты и консервиро- ванные фрукты, г	9,4 (8,6–10,3)	4,4 [1,6; 8,2]	10,9 (10,3–11,6)	4,4*** [1,6; 13,8]	12,6 (11,3–14,0)	4,4*** [1,6; 13,8]	13,0 (12,4–13,7)	4,4* [1,6; 14,8]
Сладости, не включая сахар, г	128,5 (123,0–134,0)	106,8 [65,3; 162,7]	135,2 (130,8–139,6)	103,8 [62,2; 166,4]	128,5 (122,7–134,3)	109,7 [67,8; 171,3]	117,5 (114,8–120,2)	97,4***, # [60,3; 149,2]
Чай, мл	534,7 (520,8–548,6)	500,0 [500,0; 500,0]	523,2 (512,2–534,3)	500,0 [500,0; 500,0]	515,0 (498,2–531,9)	500,0 [500,0; 500,0]	486,8 (479,0–494,6)	500,0***, ###, # [500,0; 500,0]
Кофе, мл	199,8 (188,7–211,0)	85,7 [13,3; 200,0]	151,8 (142,9–160,7)	85,7*** [2,2; 200,0]	163,5 (151,0–176,0)	85,7 [2,2; 200,0]	139,4 (133,6–145,2)	85,7 [2,2; 200,0]
Алкоголь, мл	13,0 (12,0–13,9)	5,3 [1,2; 13,1]	12,7 (11,9–13,4)	5,3 [1,2; 12,5]	2,2 (2,0–2,5)	1,2*** [0,6; 2,2]	1,9 (1,8–2,0)	1,2 [0,6; 1,9]
Растительное масло, мл	23,1 (22,4–23,8)	17,0 [17,0; 42,5]	23,6 (23,1–24,2)	17,0 [17,0; 42,5]	24,6 (23,7–25,6)	17,0*** [17,0; 42,5]	25,7 (25,3–26,2)	17,0***, # [17,0; 42,5]

характерно высокое потребление фенольных кислот и класса других ПФС ($p < 0,001$) вне зависимости от наличия ИзбМТ. Женщины с нормальным ИМТ потребляли ПФС в целом, а также фенольные кислоты, другие ПФС и стильбены больше, чем женщины с ИзбМТ. Характеризуя гендерные различия в потреблении основных продуктов, следует отметить большее содержание в рационе питания мужчин белого хлеба ($p < 0,001$), картофеля ($p < 0,001$) и алкоголя ($p < 0,001$), женщин – зернобобовых ($p = 0,006$ и $p < 0,001$), свежих фруктов и ягод ($p < 0,001$), сухофруктов и консервированных фруктов ($p < 0,001$), растительного масла ($p = 0,008$ и $p < 0,001$) (см. табл. 2).

Для оценки риска развития ИзбМТ относительно потребления ПФС и их отдельных классов проведен анализ ОШ в квартилях общего потребления ПФС в целом и в индивидуальных классах. Шансы развития ИзбМТ у женщин уменьшаются на 24 % в квартиле высокого потребления ПФС в целом: ОШ 1,24 (95 % ДИ 1,01–1,53), $p = 0,048$. При высоком потреблении фенольных кислот у всей популяции вероятность уменьшается на 26 %: ОШ 1,26 (95 % ДИ 1,11–1,44), $p < 0,001$, у женщин – на 57 %: ОШ 1,57 (95 % ДИ 1,27–1,94), $p < 0,001$. В популяции вероятность развития ИзбМТ при высоком потреблении стильбенов уменьшается на 21 %: ОШ 1,21 (95 % ДИ 1,06–1,4), $p = 0,004$, у женщин – на 37 %: ОШ 1,37 (95 % ДИ 1,11–1,7), $p = 0,003$; для класса других ПФС риск уменьшается в популяции на 30 %: ОШ 1,3 (95 % ДИ 1,13–1,46), $p = 0,001$, у женщин на 50 %: ОШ 1,5 (95 % ДИ 1,22–1,84), $p < 0,001$.

При оценке риска методом логистической регрессии в трех мультивариантных моделях (модель 1 – ПФС (суммарное потребление и отдельные классы) и возраст; модель 2 – факторы риска ССЗ (содержание ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, артериальная гипертензия (АГ)), возраст и ПФС (суммарное потребление и отдельные классы); модель 3 – факторы риска ССЗ (АГ, ХС ЛПНП) и ПФС) установлено, что у мужчин высокое потребление класса других ПФС (в модели 1) связано со снижением риска ИзбМТ: ОШ 0,97 (95 % ДИ 0,95–0,99). У женщин с ИзбМТ обратно связано потребление фенольных кислот: ОШ 0,95 (95 % ДИ 0,91–0,99) – в модели 1; класса других ПФС: ОШ 0,95 (95 % ДИ 0,92–0,97) – в модели 1, ОШ 0,94 (95 % ДИ 0,92–0,97) – в модели 2, ОШ 0,94 (95 % ДИ 0,92–0,97) – в модели 3; стильбенов: ОШ 0,97 (95 % ДИ 0,95–0,98) – в модели 1, ОШ 0,96 (95 % ДИ 0,94–0,98) – в моделях 2 и 3; флавоноидов: ОШ 0,97 (95 % ДИ 0,95–0,98) – в модели 1 и ОШ 0,96 (95 % ДИ 0,94–0,98) в модели 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании изучены ассоциации между потреблением ПФС и ИзбМТ в популяции Сибири. Полученные результаты демонстрируют, что ПФС в целом и некоторые их классы влияют на снижение массы тела. Данные, полученные нами, совпадают с данными исследования PREDIMED trial, где обратные связи выявлены между уровнем ПФС в моче (высокое потребление ПФС) и массой тела (коэффициент регрессии $\beta = -1,004$; 95 % ДИ от $-1,634$ до $-0,375$, $p = 0,002$), ИМТ ($\beta = -0,320$; 95 % ДИ от $-0,541$ до $-0,098$, $p = 0,005$), окружностью талии ($\beta = -0,742$; 95 % ДИ от $-1,326$ до $-0,158$, $p = 0,013$) и отношением окружности талии к росту ($\beta = -0,408$; 95 % ДИ от $-0,788$ до $-0,028$, $p = 0,036$) [6]. Также наши результаты согласовывались с исследованием G. Grosso и соавторов (когорта NARIEE), в котором показано, что ИМТ и окружность талии значительно ниже в квартиле высокого потребления ПФС [3].

Существуют исследования, в которых доказан эффект высокого потребления флавоноидов [4, 5], но для сибирского региона таких связей не найдено. Более того, часто авторы рассматривают отдельные пищевые продукты (оливки, оливковое масло, красное вино, виноград, чай и др.), которые трудно сопоставлять с потреблением конкретного класса ПФС, так как в продуктах содержатся различные классы ПФС, а также различаются и методы проведения исследований. Например, в 12-недельном исследовании влияния потребления ПФС сухого цитрусового экстракта показатели окружности талии и бедер, абдоминального жира у исследуемых с ИзбМТ уменьшились по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$) [6]. Потребление апельсинового сока обратно влияло на ИМТ и окружность талии ($p < 0,05$) у обследуемых с ИзбМТ [7]. В метаанализе по изучению влияния зеленого чая на изменение массы тела авторы делали выводы о том, что потребление эпигаллокатехин галлата с кофеином оказывает небольшое положительное влияние на снижение массы тела и зависит от этнической принадлежности [8]. Однако в некоторых работах положительное действие ПФС не показано, например, в исследовании K. Diervens et al. установлено, что 12-недельное добавление зеленого чая к низкоэнергетической диете не влияет на показатели массы тела у женщин с ИзбМТ через 4 недели и далее через 3 месяца [9].

Таким образом, в литературе существуют многочисленные данные о влиянии потребления ПФС, в большей степени флавоноидов и их подклассов на уменьшение ИМТ и других показателей, связанных с избыточной массой тела, однако, по нашим данным, в сибирской

популяции на развитие избыточной массы тела влияли другие классы ПФС (фенольные кислоты, стильбены и класс других ПФС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень потребления ПФС в целом, а также фенольных кислот, стильбенов и класса других ПФС уменьшает шансы развития ИзбМТ в популяции.

Финансирование. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 19-013-00800.

ЛИТЕРАТУРА

- Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., AlBuhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwar P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durran A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Hussein A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagambe E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merriman T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Naghavi M., Naheed A., Nand D., Narayan K.M., Nelson E.L., Neuhouser M.L., Nisar M.I., Ohkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shiri R., Shiue I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Мустафина С.В., Малютина С.К., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Bobak M., Воевода М.И. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена, по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм*. 2015; 12 (4): 14–28. doi: 10.14341/omet2015414-28
- Fraga C.G., Croft K.D., Kennedy D.O., Tomás-Barberán F.A. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019; 10 (2): 514–528. doi: 10.1039/c8fo01997e
- Del Bo' C., Bernardi S., Marino M., Porrini M., Tucci M., Guglielmetti S., Cherubini A., Carrieri B., Kirkup B., Kroon P., Zamora-Ros R., Libersona N.H., Andres-Lacueva C., Riso P. Systematic review on polyphenol intake and health outcomes: is there sufficient evidence to define a health-promoting polyphenol-rich dietary pattern? *Nutrients*. 2019; 11 (6): 1355. doi: 10.3390/nu11061355
- Del Rio D., Rodriguez-Mateos A., Spencer J.P., Tognolini M., Borges G., Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 18 (14): 1818–1892. doi: 10.1089/ars.2012.4581
- Guo X., Tresserra-Rimbau A., Estruch R., Martínez-González M.A., Medina-Remón A., Fitó M., Corella D., Salas-Salvado J., Portillo M.P., Moreno J.J., Pi-Sunyer X., Lamuela-Raventós R.M. Polyphenol levels are inversely correlated with body weight and obesity in an elderly population after 5 years of follow up (the randomised PREDIMED study). *Nutrients*. 2017; 9 (5): 452. doi: 10.3390/nu9050452
- Grosso G., Stepaniak U., Micek A., Stefler D., Bobak M., Pajak A. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *Eur. J. Nutr.* 2017; 56 (4): 1409–1420. doi: 10.1007/s00394-016-1187-z
- Adriouch S., Kesse-Guyot E., Feuillet T., Touvier M., Olié V., Andreeva V., Hercberg S., Galan P., Fezeu L.K. Total and specific dietary polyphenol intakes and 6-year anthropometric changes in a middle-aged general population cohort. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2018; 42 (3): 310–317. doi: 10.1038/ijo.2017.227
- Marranzano M., Ray S., Godos J., Galvano F. Association between dietary flavonoids intake and obesity in a cohort of adults living in the Mediterranean area. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2018; 69 (8): 1020–1029. doi: 10.1080/09637486.2018.1452900
- Dallas C., Gerbi A., Elbez Y., Caillard P., Zamarra N., Cloarec M. Clinical study to assess the efficacy and safety of a citrus polyphenolic extract of red orange, grapefruit, and orange (Sinetrol-XPur) on weight management and metabolic parameters in healthy overweight individuals. *Phytother. Res.* 2014; 28 (2): 212–218. doi: 10.1002/ptr.4981
- Rangel-Huerta O.D., Aguilera C.M., Martín M.V., Soto M.J., Rico M.C., Vallejo F., Tomás-Barberán F., Pérez-de-la-Cruz A.J., Gil A., Mesa M.D. Normal or high polyphenol concentration in orange juice affects antioxidant activity, blood pressure, and body weight in obese or overweight adults. *J. Nutr.* 2015; 145 (8): 1808–1816. doi: 10.3945/jn.115.213660
- Hursel R., Viechtbauer W., Westerterp-Plantenga M.S. The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2009; 33 (9): 956–961. doi: 10.1038/ijo.2009.135
- Diepvens K., Kovacs E.M., Nijss I.M., Vogels N., Westerterp-Plantenga M.S. Effect of green tea on resting energy expenditure and substrate oxidation during weight loss in overweight females. *Br. J. Nutr.* 2005; 94 (6): 1026–1034. doi: 10.1079/bjn20051580

ASSOCIATIONS OF OVERWEIGHT AND POLYPHENOLS CONSUMPTION
IN THE POPULATION OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK

T.I. Batluk, D.V. Denisova, I.P. Berezovikova, S.K. Malyutina

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Aim of the study was to identify associations of polyphenolic compounds consumption in general and their individual classes with excess body weight in the population of Novosibirsk. **Material and methods.** In 2003–2005, in the frames of the HAPIEE international project «Determinants of cardiovascular diseases in Eastern Europe: a multicenter cohort study» the population sample aged 45–69 (9360 people, 4266 men and 5094 women, average age – 57.6 years) was examined in Novosibirsk. The calculation of body mass index (BMI) was carried out according to the formula: $BMI (kg / m^2) = weight (kg) / height^2 (m^2)$. The BMI classification of obesity was used (WHO, 1997). For the analysis of nutrition, we used a semi-quantitative frequency questionnaire – Food Frequency Questionnaire (FFQ) and the European database Phenol-Explorer 3.6. **Results.** The chance of developing overweight in women decreases by 24% with high polyphenols consumption in general: odds ratio (OR) 1.24 (confidence interval (CI) 1.01–1.53), $p = 0.048$. For a high consumption of phenolic acids in the whole population, the probability decreases by 26 %: OR 1.26 (CI 1.11–1.44), $p < 0.001$; in women – by 57 %: OR 1.57 (CI 1.27–1.94), $p < 0.001$. In a population, the probability of developing overweight with a high consumption of stilbenes decreases by 21 %: OR 1.21 (CI 1.06–1.4), $p = 0.004$, in women – by 37 %: OR 1.37 (CI 1.11–1.7), $p = 0.003$; for the class of other polyphenols, the chance decreased in the population by 30 %: OR 1.3 (CI 1.13–1.46), $p = 0.001$, in women by 50 %: OR 1.5 (CI 1.22–1.84), $p < 0.001$. **Conclusions.** High levels of polyphenols consumption in general, as well as phenolic acids, stilbenes, and the class of other polyphenols reduced the chance of overweight developing.

Keywords: polyphenols, overweight, population.

*Статья поступила 25 мая 2020 г.
Принята к печати 6 июня 2020 г.*

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200205

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕТЧАТКИ ГЛАЗА
ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕА.О. Диреев^{1,2}, И.В. Мунц¹, О.Н. Кулешова¹, Е.В. Маздорова²,
А.Н. Рябиков^{1,2}, С.К. Малютина^{1,2}¹ФГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52²НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель. В работе анализируются данные современной литературы (опубликованные с 2005 по 2020 г.) о поражении сетчатки при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и сахарном диабете. Повреждения сосудистого русла сетчатки и зрительного нерва в современном мире представляют актуальную проблему ввиду существенной распространенности, тяжести необратимых повреждений сетчатки, приводящих к инвалидизации, и в связи с коморбидностью с ССЗ. **Методы.** Выполнен поиск исследований по тематике работы с 2005 по 2020 г. Использовались электронные базы данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>) и зарубежных и отечественных журналов, посвященных кардиологии, терапии и офтальмологии. **Результаты.** Анализ литературы показал, что атеросклеротическое поражение микрососудистого русла сетчатки является достоверным фактором риска острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда и мозгового инсульта (МИ). Однако вопрос о тождественности атеросклеротических процессов, протекающих в сосудистом русле сетчатки и в периферических артериях, остается открытым. Гипертензивная ретинопатия (ГР) имеет убедительную связь с МИ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и смертностью от ишемической болезни сердца (ИБС), подтвержденную в крупных популяционных исследованиях ARIC и Rotterdam Study. Дискуссионным остается вопрос о прогностической значимости ГР в зависимости от ее степени. Имеются последовательные данные о связи ГР с ИБС и ХСН. Диабетическая ретинопатия (ДР) является нейроваскулярным осложнением сахарного диабета. В преимущественно клинических работах представлены свидетельства значения ДР как маркера риска МИ, диабетической периферической нейропатии, кардиальной автономной нейропатии, утолщения комплекса «интима-медия» каротидных артерий, микроальбуминурии. Ряд других крупных клинических работ не показал достоверной ассоциации ДР с МИ. Существенным недостатком изучения

Диреев Артем Олегович – аспирант очного обучения кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3801-6844>, e-mail: dr.direev@gmail.com

Мунц Инна Викторовна – аспирант очного обучения кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-3946>, e-mail: healy@mail.ru

Кулешова Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. кафедры офтальмологии

Маздорова Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0415-6478>, e-mail: mazdorova@mail.ru

Рябиков Андрей Николаевич – д-р мед. наук, проф., г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9868-855X>; WoS: J-4565-2018, e-mail: a_gyabikov@hotmail.com

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦИГ СО РАН; проф. кафедры терапии, проф. гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; eLibrary SPIN: 6780-9141; WoS: J-1651-2018, e-mail: smalyutina@hotmail.com

связи ДР с ССЗ является дефицит популяционных исследований по данной тематике. **Заключение.** Несмотря на современные методы диагностики и достаточно большое количество исследований сосудистого русла глаза и сетчатки, сведения об их связи с ССЗ остаются недостаточными и противоречивыми, что обусловлено ограниченным объемом выборок, вариабельностью оценок и сложностью патогенеза атеросклероза и ССЗ. Исследование ассоциаций ССЗ с патологией сетчатки в российской популяции с применением автоматических систем оценок микрососудистого русла предоставляет уникальную возможность преодоления ряда противоречивых аспектов и получения новых данных.

Ключевые слова: сетчатка глаза, глазное дно, атеросклероз, нейропатия, глазной ишемический синдром, окклюзия центральной артерии сетчатки, диабетическая ретинопатия, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности, на их долю приходится более 30 % смертей в мире [1]. Высокий показатель смертности мотивирует разработку более современных методов выявления рисков ССЗ. Одним из таких методов можно считать фотофиксацию сетчатки, которая может выполнять три функции. Во-первых, ее можно использовать как уточняющий инструмент в оценке риска ССЗ. Имеются данные, что добавление снимков сетчатки может положительно повлиять на индексы в классификациях существующих рискометров [2, 3]. Во-вторых, фотофиксация сетчатки может играть роль альтернативы существующим подходам оценки риска ССЗ в условиях ограниченных ресурсов. Использование смартфонов со специальными адаптерами для фотофиксации сетчатки удешевляет, а значит, делает доступнее стратификацию риска ССЗ в развивающихся странах. В-третьих, ее можно использовать как специальный скрининг-тест в поликлиниках общего профиля или даже оптических кабинетах.

Возможность выполнения прямой неинвазивной визуализации микрососудистого русла — уникальная особенность сетчатки. Общие анатомические и физиологические характеристики сосудов сетчатки, почек и сердца подтверждают потенциальную полезность оценки сетчатки в качестве канала для стратификации риска системных сосудистых заболеваний. Оценка сосудов сетчатки эволюционировала от офтальмоскопии, которая давала вариабельность оценки на уровне как внешнего, так и внутреннего контроля, до введения цифровой или оцифрованной фотофиксации сетчатки с большей воспроизводимостью и точностью данных [4].

Целью настоящего обзора послужило выполнение систематического обзора исследований, в которых оцениваются патологические изменения сетчатки при ССЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск опубликованных исследований по тематике работы с 2005 по 2020 г. По-

иск осуществлялся с использованием электронных баз данных Академии Google (<https://scholar.google.ru/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>), зарубежных и отечественных журналов, посвященных кардиологии («Кардиология», «Российский кардиологический журнал», «Кардиологический вестник», «Атеросклероз», «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»), офтальмологии («Вестник офтальмологии», «Офтальмология», «Клиническая офтальмология», «Новое в офтальмологии») и терапии («Терапевтический архив», «Клиническая медицина», «Профилактическая медицина», «Сахарный диабет»).

Использовали следующие ключевые слова для поиска: сетчатка глаза (eye retina), глазное дно (fundus), атеросклероз (atherosclerosis), нейропатия (neuropathy), глазной ишемический синдром (ocular ischemic disease), окклюзия центральной артерии сетчатки (occlusion of the central retinal artery), артериальная гипертензия (hypertension), ретинопатия (retinopathy), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular disease), диабетическая ретинопатия (diabetic retinopathy).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение сетчатки при атеросклерозе

Ведущей причиной поражений головного мозга, сосудов сердца и нижних конечностей является атеросклероз, развитие которого приводит к стенозированию артериального русла. Скрытое начало течения заболевания, задолго до его клинических проявлений, и наличие предшествующих факторов риска определяют целесообразность профилактических мер в отношении атеросклероза [5]. Атеросклеротическое поражение коронарных и интракраниальных сосудов находится в фокусе внимания медицинского сообщества ввиду тяжести урона, наносимого основными ССЗ — ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе инфарктом миокарда (ИМ) и мозговым инсультом (МИ) [6].

Вопросы профилактики ИМ и МИ среди прочих подходов актуализировали работы, по-

связанные исследованием микрососудистого русла сетчатки [7]. Сосуды сетчатки являются структурой, которая отражает микроваскулярное кровообращение, и показано их значение как прогностических маркеров атеросклероз-ассоциированных ССЗ [8–10]. Учитывая легкую доступность сосудов сетчатки к визуализации микроциркуляторного русла, появляется необходимость оценки, насколько характеристики капилляров сетчатки отражают сосудистое, в том числе капиллярное, русло всего организма.

Имеются данные, что процесс атеросклеротического поражения сонных артерий соответствует аналогичному процессу в сосудах сетчатки, так как анатомически последние являются ответвлением сонных артерий [11]. В одном из недавних исследований выполнена оценка связи сосудистой ретинопатии и атеросклеротического поражения сосудов конечностей, однако несмотря на четкие и уверенные ассоциации ретинопатии с ИБС и МИ авторы получили противоречивые результаты по связям ретинопатии с атеросклерозом периферических артерий [12].

Основным проявлением атеросклеротического поражения сосудистого русла сетчатки является глазной ишемический синдром (ГИС) — симптомокомплекс ишемических поражений артерий глаза и каротидных артерий, объединенный ввиду общности анатомии этих сосудов и протекающих в них патофизиологических процессов. Данный синдром чаще поражает мужчин старше 50 лет [13–15]. В основе патогенеза ГИС лежат два механизма: 1) разрыв атеросклеротической бляшки в стенозированной сонной артерии, приводящий к центральной эмболии и окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС), которая вызывает острую ишемию кровообращения артерии сетчатки, и 2) атеросклеротическое сужение сонных артерий, сопровождающееся общим уменьшением перфузии сосудов глаза, что приводит к хронической или острой ишемии сетчатки и зрительного нерва [15, 16].

Острые окклюзионные поражения ЦАС бывают двух видов: 1) окклюзия всего ствола артерии сетчатки и 2) окклюзия ветви центральной артерии сетчатки [17]. Пациенты с окклюзией ЦАС часто имеют повышенный риск сердечной и мозговой ишемии, и им показано обследование головного мозга на предмет срочного вмешательства [18, 19].

Данные, полученные в недавних популяционных исследованиях, подтверждают, что окклюзия ЦАС увеличивает риск острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ [20]. В исследовании принимали участие 4816 взрослых тайванцев: 688 человек с окклюзией ЦАС (группа ОЦАС) и случайная выборка, $n = 4128$, ко-

торая была сопоставима с основной группой по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемии, хронические болезни почек и фибрилляция предсердий). 37 пациентов в группе ОЦАС (5,38 %) и 138 человек контрольной группы (3,34 %) имели ОКС ($p = 0,0063$) в течение периода наблюдения, что привело к значительно более высокому риску ОКС в группе ОЦАС (отношение рисков (hazard ratio, HR) 1,67, 95%-й доверительный интервал (95 % confidence interval, 95 % CI) от 1,16 до 2,40). После коррективки на потенциально связанные факторы (конфаундеры) установлено, что HR для ОКС в группе ОЦАС был в 1,72 (95 % CI от 1,20 до 2,47) раза выше, чем в группе контроля. При стратификации по типу ОЦАС скорректированный HR для ОКС составил 3,57 (95 % CI от 2,09 до 6,10) для центральной подгруппы ОЦАС (таблица).

Окклюзия ЦАС повышает также риск ишемических поражений головного мозга, при этом сама окклюзия может развиваться до мозгового инсульта, параллельно ему или после [21, 22]. Из 1655 корейцев с ОЦАС в 2009–2010 гг. у 165 был МИ и/или острый ИМ (ишемический инсульт у 139, геморрагический инсульт у 13 и острый ИМ у 15 человек). Период наблюдения составлял 365 дней до и после возникновения ОЦАС. Относительный риск МИ и/или острого ИМ достиг максимума в течение 1–7 дней после возникновения ОЦАС, повышенный риск присутствовал в течение первых 30 дней, а также был существенно увеличен за 1–90 дней до возникновения ОЦАС. Субанализ только ишемического МИ показал сходные, увеличенные коэффициенты риска (см. таблицу).

Острые артериальные ишемии сетчатки (ЦАС, ветви ЦАС) необходимо признать тяжелыми состояниями глаз, отражающими повышенный риск последующей сердечной и цереброваскулярной ишемии. Все пациенты должны как можно быстрее получить обследование на предмет МИ, включая МРТ [23].

Учитывая прямые ассоциации атеросклеротического поражения сонных артерий с ГИС, помимо артерий сетчатки при атеросклерозе может нарушаться кровоснабжение и зрительного нерва в виде неартеритной переднеишемической оптической нейропатии (nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION). Патофизиология NAION остается плохо понятной и складывается из комбинации системных сосудистых факторов риска (атеросклероз) с местными факторами (на уровне диска зрительного нерва), приводящими к ишемии зрительного нерва. Предполагается, что сосудистый меха-

Связь патологических изменений сетчатки с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Выборка (количество, возраст)	Дизайн исследования	Независимая переменная		Зависимая переменная (исход)	OR/HR/RR (95 % CI)	p	Ссылка
1	2	3		4	5	6	7
n = 184, 35,1 (22,6– 47,8) года	СД1 Проспективное Когортное	Пролиферативная ДР		Нейропатия	OR=2,98 (1,18–7,51)	0,02	Karl- berg C., 2012 [4]
n = 4816, 61,55 ± 15,11 года	ОЦАС Клиническое Когортное	АТ	ОЦАС	ОКС	HR= 3,57 (2,09–6,10)	<0,05	Chang Y., 2015 [20]
			Окклюзия ветви ЦАС		HR=1,27 (0,81–1,99)	<0,05	
n = 1655, 61,6 ± 15,0 года	ОЦАС Клиническое	АТ	За 31–90 сут до ОЦАС	Острый ИМ + ишемический МИ + геморрагический МИ	RR=2,86 (1,66–4,93)	Н.д.	Park S., 2015 [21]
			За 1–30 сут до ОЦАС		RR=6,82 (4,01–11,60)		
			1–30 сут после ОЦАС		RR=14,0 (8,90–22,0)		
				Ишемический МИ	RR=21,50 (12,80–36,0)		
n = 1321, 67 (58– 76) лет	Лакунарный МИ Клиническое Кросс-секционное	ГР	Локальное сужение артериол	Лакунарный МИ	OR= 3,55 (1,77–7,12)	0,25	Lind- ley R.I., 2009 [41]
			Артериовенозное пережатие		OR=1,96 (1,19–3,24)	0,13	
			Усиленный рефлекс с артериол		OR=2,32 (1,42–3,79)	0,004	
n = 2967	ARIC Популяционное Когортное	ГР		Смертность от ИБС	HR=1,33 (1,02–1,83)	0,016	Liew G., 2009 [43]
n = 11612, 60,0 ± 5,6 года	Популяционное Когортное	ГР		ХСН	RR=1,96 (1,51–2,54)	<0,001	Wong T.Y., 2005 [44]
n = 100 616, 61,57 ± 9,7 года	СД2 Метаанализ	Содержание глюкозы в плазме крови натощак		ДР	OR=3,68 (1,01–13,4)	0,049	Zhao Q., 2019 [53]
				Смертность от всех причин	HR 1,28 (1,12–1,46)	0,000	
n = 45633, 64,5 года	СД2 Клиническое	ДР		Нейропатия	OR=2,96 (2,08–4,22)	<0,05	Kostev K., 2014 [62]
n = 600 34,8± 10,1 года (СД1), 58,7± 10,1 года (СД2)	СД1, СД2 Клиническое Кросс-секционное	ДР		Кардиальная автономная нейропатия	СД1: OR=1,13 (1,04–1,41)	0,01	Voul- gari C., 2011 [65]
					СД2: OR=1,24 (1,16–1,35)	0,008	
n = 2870, 58,5 ± 12,2 года	СД2 Клиническое Кросс-секционное	ДР		Утолщение комплекса «интима–медия» сонных артерий	Все: OR=0,078 (0,080–0,262)	<0,001	Li L., 2014 [67]
				Бляшки сонных артерий	Все: OR=1,72 (1,32–2,24) Женщины: OR=0,087 (0,058–0,334) Мужчины: OR=2,17 (1,54–3,5)	<0,001	
						0,005	

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7
$n = 50180$, $73,4 \pm 10,6$ года	СД2 Клиническое	ДР	Ишемический МИ	HR=1,11 (0,95–1,30)	0,204	Chou A., 2016 [70]
$n = 4803$, $37,4 \pm 11,8$ года	FNDS СД1 Клиническое	Тяжелая ДР	МИ	HR=3,0 (1,9–4,5)	<0,05	Hagg S., 2013 [71]
			Ишемический МИ	HR=2,7 (1,6–4,4)	<0,05	
			Геморрагический МИ	HR=3,9 (1,7–8,9)	<0,05	
$n = 824$, $57,8 \pm 4,9$ года	СД2 Клиническое	ДР	Смертность от ССЗ	HR=1,34 (0,98–1,83)	0,003	Juuti- lainen A., 2007 [72]
			Смертность от ИБС	HR=1,30 (0,86–1,96)	0,020	
		Пролиферативная ДР	Смертность от ССЗ	HR=3,17 (1,38–7,30)	<0,001	
			Смертность от ИБС	HR=4,98 (2,06–12,06)	<0,001	
			Смертность от всех причин	HR 1,28 (1,12–1,46)	0,000	

Примечание. Во все выборки входили лица обоего пола; ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities OR – отношение шансов (odds ratio); p – статистическая значимость; RR – относительный риск (relative risk); АТ – атеросклероз; ГР – гипертоническая ретинопатия; Н.д. – нет данных; СД1 – сахарный диабет 1 типа; СД2 – сахарный диабет 2 типа; FNDS – Finnish Diabetic Nephropathy Study.

низм NAION включает локализованный атеросклероз и острую недостаточную перфузию из коротких задних цилиарных артерий, а не тромбоз эмболию, как при окклюзии ЦАС [24, 25]. Однако согласно недавнему исследованию частота фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца схожа у пациентов с окклюзией ЦАС и с NAION несмотря на различие механизмов поражения. Таким образом, хотя NAION и не является эмболической болезнью, она имеет общие сосудистые факторы риска с облитерирующими нарушениями кровоснабжения сетчатки [26]. Большое количество исследований продемонстрировало связь передней ишемической оптической нейропатии с мужским полом, а также с множеством сосудистых факторов риска, включая дислипидемию, диабет, АГ, гиперкоагуляцию, анемию [27–29].

Поражение сетчатки при артериальной гипертензии

АГ – один из ведущих факторов риска смертности от ССЗ, ею страдают более 1 млрд человек. Старение создает предпосылки для увеличения распространения АГ, частота которой к 2025 г. достигнет около 1,5 млрд человек. Высокое артериальное давление (АД) – главная глобальная причина преждевременной смерти (в 2015 г. – почти 10 млн смертельных случаев).

АГ также главный фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и снижения когнитивных способностей в пожилом возрасте [30]. Кроме того, высокое АД оказывает сильное воздействие на сосудистое русло глаза, что приводит к тяжелым повреждениям сетчатки и зрительного нерва.

Гипертензивная ретинопатия (ГР), наиболее распространенное проявление АГ, развивается вследствие острого подъема и/или хронически высокого АД. В качестве маркеров гипертонического повреждения сетчатки, отражающих серьезность и продолжительность повышения АД, выступают разнообразные изменения сосудов сетчатки [30–33]. Клинические проявления повреждений сетчатки оценены в разных классификациях и разными авторами. Классической считается классификация Кита–Уодженера–Баркера (KWB) [34], выделяющая четыре уровня повреждений сетчатки: стадия 1 (сужение), стадия 2 (артериовенозные перекрестия), стадия 3 (кровоотечения и экссудаты) и стадия 4 (отек зрительного нерва). Несмотря на распространенность данная классификация имеет ряд недостатков, к которым можно отнести сложность в дифференцировке 1-й и 2-й стадий в практической деятельности. Более того, не обнаружено достоверной корреляции стадии ретинопатии с уровнем АД [31].

По этим причинам Р. Mitchell и Т.У. Wong в 2004 г. предложили упрощенную версию классификации, которая объединяла стадии 1 и 2 KWB [35]. Система оценки Митчелла–Вонга выделяет следующие типы ГР: легкий — общее сужение артериол, центральное сужение артериол, артериовенозные перекрестия, отражение стенки артериол (симптом медной или серебряной проволоки) или комбинация этих знаков; умеренный — кровотечения (в виде пятна или точки), микроаневризмы, твердые и мягкие экссудаты или комбинация этих знаков; злокачественный — признаки умеренной ретинопатии в сочетании с отеком диска зрительного нерва, наличие сильно повышенного АД (систолическое АД, равное или выше 180 мм рт. ст., и/или диастолическое АД, равное или выше 120 мм рт. ст.).

Появление оптической когерентной томографии (ОКТ) позволило предложить новую классификацию ГР с выделением легкой, умеренной, злокачественной без субретинального отека и злокачественной с субретинальным отеком. Авторы полагают, что установленные на основе ОКТ уровни ретинопатии лучше соотносятся с максимально скорректированной остротой зрения в отличие от классификации KWB [33].

Так как сетчатка представляет собой самую доступную структуру для изучения и визуализации микрососудистого русла организма, появление программных пакетов распознавания сосудов сетчатки, точное измерение диаметра сосуда, его извитость формируют новый поток данных, требующих надежной интерпретации, поскольку сетчатка может иметь высокий прогностический потенциал в части оценки рисков ССЗ.

Однако прогностическое значение оценки ГР у пациентов с АГ было подвергнуто сомнению [36]. На основании этого Европейское общество артериальной гипертензии (ESH) и Европейское общество кардиологов (ESC) в 2013 г. ставили под сомнение способности градирования 1-й и 2-й стадий ГР (по классификации KWB), так как возникала проблема внешней и внутренней воспроизводимости их оценки офтальмологами [37]. В пересмотренной в 2018 г. редакции рекомендаций ESH/ESC по менеджменту АГ [30] выявление ГР остается одним из главных диагностических критериев поражения органов-мишеней и указывает на прогноз.

Сосуды сетчатки и головного мозга имеют схожие эмбриологические, анатомические и физиологические признаки, таким образом, сетчатка — это «окно в мозг» [38, 39]. Кроме того, ряд популяционных исследований продемонстрировал корреляцию между изменениями сосудов сетчатки, с одной стороны, и деменцией и когнитивными нарушениями — с другой [39]. При-

знаки ГР, включающие артериовенозное пережатие, любая ретинопатия, а также ее компоненты были связаны с прогрессией лейкоареоза и мозговой капиллярной болезнью [40].

Другие исследования продемонстрировали, что определенные признаки ГР могут позволить установить типы МИ. Так, в многоцентровом изучении пациентов с острым МИ различные гипертонические признаки ретинопатии были связаны с определенными подтипами инсульта: сужение артериол сетчатки — с лакунарным инсультом, ретинальные кровоизлияния — с кровоизлияниями в мозг [41]. В кросс-секционном исследовании R.I. Lindley et al. проводилась оценка ассоциации острого лакунарного инсульта с картиной микрососудистого русла сетчатки. В нем принимал участие 1321 пациент в возрасте от 19 до 94 лет с острым ишемическим инсультом (31 % с лакунарным инсультом). После поправки на возраст, пол, место исследования, историю курения, АГ и СД у пациентов с лакунарным инсультом были более вероятны, чем у больных с другими подтипами инсульта, изменения микрососудов, фокальные сужения артериол, артериовенозное давление и усиленный рефлекс от стенки артериол (см. таблицу). В крупном популяционном исследовании Rotterdam Study [42] большой калибр венул сетчатки был связан с повышенным риском МИ (в частности, внутримозгового кровоизлияния) в популяции.

Если изменения капилляров сетчатки предшествуют развитию нарушений в капиллярах мозга, значит, мы можем установить звено, в котором могли бы быть приняты превентивные меры. Будущие исследования могли бы оценить полезность показателей, получаемых при исследовании сетчатки, в качестве индикатора потребности в более агрессивном сосудистом контроле факторов риска [40].

Значение оценки сосудов сетчатки не ограничивается головным мозгом. Показана связь ГР с другими ССЗ, включая увеличенный риск ИБС [43] и застойной ХСН [44]. В популяционном исследовании ARIC [43] ГР оценивалась как предиктор смертности от коронарных заболеваний в группе из 2967 человек, 199 из которых страдали СД2 (см. таблицу). За 12 лет 353 участника (11,9 %) скончались от ИБС. ГР наблюдалась у 57 (28,6 %) человек с СД2 и у 268 (9,7 %) без него. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска ретинопатия оставалась независимым предиктором смерти от ИБС как у людей с СД2 (HR = 2,21, 95 % CI от 1,20 до 4,05), так и у лиц без диабета (HR = 1,33, 95 % CI от 1,02 до 1,83). Т.У. Wong et al. [42] анализировали ГР с риском ХСН у 11612 участников когорты ARIC в возрасте от 49 до 73 лет.

Общая заболеваемость ХСН за 7 лет составила 5,4 % (492 случая). У больных ГР частота развития ХСН была выше, чем у пациентов без ретинопатии (соответственно 15,1 и 4,8 %, $p < 0,001$). После учета возраста, пола, расы, существовавшей ранее ИБС, среднего АД, СД2, уровня глюкозы и холестерина, курения, индекса массы тела и места исследования установлено, что наличие ГР увеличивает риск развития ХСН в 2 раза (см. таблицу).

В последнее время можно отметить ряд успехов в изучении ГР, в том числе фотофиксацию сосудистой сети сетчатки, последующий анализ изображений с помощью специального программного обеспечения, а также генетические исследования. Все вышеперечисленное позволяет не только пополнить знания о патофизиологических механизмах ГР, но и разработать новые методы лечения поражения органов-мишеней при АГ [45].

Поражение сетчатки при сахарном диабете

Распространенность СД2 по прогнозам увеличится с 463 млн случаев в 2019 г. до 642 млн к 2040, а это значит, что осложнения диабета станут еще более серьезной проблемой [46]. Одним из осложнений СД2 является ДР, распространенность и скорость прогрессирования которой у пациентов коррелирует с длительностью СД. ДР остается главной причиной предотвратимой слепоты у трудоспособного населения в развитых странах [47–49].

Общепризнанным долгое время являлось суждение, что в основе ДР лежит нарушение микроциркуляции в измененных капиллярах (микроангиопатия), однако увеличивается количество данных, свидетельствующих о нейродегенеративных процессах, предшествующих расстройству микроциркуляции [50, 51]. Таким образом, ДР может быть установлена и без наличия капиллярных нарушений. К примеру, Американская ассоциация диабета (ADA) определила ДР как нейроваскулярное осложнение диабета [52].

Клинические проявления диабетических повреждений сетчатки приведены в классификации ДР, принятой Общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» в 2019 г. [53] для применения в амбулаторной практике. В ней выделяют три стадии заболевания: 1) непролиферативная — микроаневризмы, мелкие интравитреальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги; 2) препролиферативная — присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интравитреальные микрососудистые анома-

лии, крупные ретинальные геморрагии; 3) пролиферативная — неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации.

Основными факторами риска развития ДР является продолжительность СД2, плохой гликемический контроль (высокий уровень гликированного гемоглобина, HbA1c) и наличие сопутствующей АГ. К факторам риска также можно отнести высокий индекс массы тела, беременность, а также хирургию катаракты [49]. Колебания содержания глюкозы в плазме крови также являются фактором, способным предсказать развитие и прогрессию ДР. Введение непрерывного контроля уровня глюкозы крови (фиксирующего ее профиль за многие дни) обеспечило возможность развивать метрики гликемического контроля, передающие ценную информацию, кроме того, подкрепляемую уровнем HbA1c. В недавнем систематическом обзоре и метаанализе Q. Zhao et al. обобщенно показали, что высокие колебания концентрации глюкозы в крови тесно связаны с риском ДР [54].

Существует доказанная прямая связь между уровнем глюкозы крови и прогрессией ДР. В исследовании UKPDS стабилизация содержания глюкозы привела к снижению на 39 % показаний к лазерной коагуляции сетчатки в случае СД2 [55]. Контроль гликемии среди людей с СД1 в исследовании Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) уменьшил риск новой ретинопатии на 76 % и прогрессии существующей на 54 % [56]. Новые данные гласят, что, удерживая уровень HbA1c ниже 7,6 %, можно предотвратить пролиферативную ДР в течение максимум 20 лет у пациентов с СД1 [57]. Несмотря на то что установлена связь между гликемическим контролем и прогрессией ДР, имеются и свидетельства ухудшения ДР на фоне быстрой стабилизации гликемии до нормальных значений. Ухудшение наблюдалось у 13,1 % из 711 пациентов с СД1, переведенных на интенсивное лечение (DCCT), по сравнению с 7,6 % из 728 пациентов на традиционном лечении [58]. Подобный феномен наблюдался и у пациентов с СД2 после быстрого улучшения уровня глюкозы крови, при переходе от таблетированных препаратов или только диеты к инсулинотерапии [59, 60].

Прогрессирование ДР, наблюдаемое в ранний период интенсивного гликемического контроля, проявляется увеличением мягких экссудатов, типичной особенностью ишемии сетчатки. Гипогликемия усиливает ишемию сетчатки [61],

поэтому можно предположить, что применение противодиабетических препаратов более низкой мощности с постепенным увеличением воздействия было бы оправданным с целью профилактики ухудшения течения ДР.

Диабетическая ретинопатия — один из самых важных системных индикаторов повреждения микроциркуляторного русла. Недавний систематический анализ представил доказательства связи между ДР и другими осложнениями диабета, а также микро- и макрососудистыми заболеваниями [62]. Хотя многие из этих ассоциаций были выявлены при единовременных и ретроспективных исследованиях, некоторые подтверждены в проспективных исследованиях, изучающих влияние традиционных и других факторов риска.

ДР связана с диабетической периферической нейропатией [63, 64] и сердечной автономной нейропатией [65, 66]. К. Kostev et al. [63] в своем ретроспективном анализе исследовали распространенность и факторы риска нейропатии у пациентов с СД2. В исследование включены данные выборки историй болезни 45 633 пациентов Германии и Великобритании. Распространенность диагностированной нейропатии составила 5,7 % (95 % CI 5,5–5,9 %) в Германии и 2,4 % (95 % CI 1,9–2,9 %) в Великобритании. В Германии факторами, независимо ассоциированными с нейропатией при пошаговой логистической регрессии, были возраст (> 70 лет: OR = 2,1; 95 % CI 1,6–2,8), ДР (OR = 3,0; 95 % CI 2,1–4,2), болезнь периферических артерий (OR = 1,9; 95 % CI 1,4–2,5), лечение инсулином (OR = 4,6; 95 % CI 3,5–6,2) и пероральными противодиабетическими препаратами (OR = 1,6; 95 % CI 1,2–2,0). В Великобритании к факторам риска отнесли мужской пол (OR = 1,4; 95 % CI 1,01–1,9), нефропатию (OR = 1,7; 95 % CI 1,2–2,5), болезнь периферических артерий (OR = 1,5; 95 % CI 1,1–2,1), гипотензивные средства (OR = 1,7; 95 % CI 1,1–2,5), лечение инсулином (OR = 2,1; 95 % CI 1,1–3,8) и таблетированными диабетическими препаратами (OR = 1,4; 95 % CI 1,01–1,8).

Интересные данные предоставили С. Voulgari et al. [66] по связи СД1 и СД2 с кардиальной автономной нейропатией (КАН). Всего было обследовано 600 пациентов (СД1, $n = 200$; СД2, $n = 400$), КАН диагностирована соответственно у 42,0 и 44,3 % больных СД1 и СД2. Мультивариантный логистический регрессионный анализ показал, что при СД1 риск (OR; 95 % CI) КАН ассоциировался с увеличением окружности талии (1,36; 1,01–2,02), систолического АД (1,16; 1,03–1,31), АГ (1,19; 1,03–1,36), курением (1,10; 1,12–1,40), содержанием глюкозы в плазме крови натощак (1,01; 1,00–1,01), HbA1c (1,69; 1,07–

2,76), наступлением пубертатного диабета (1,08; 1,03–1,24), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (1,01; 1,00–1,02), триглицеридов (1,58; 1,24–1,48), ДР (1,13; 1,04–1,41), периферической нейропатией (2,53; 1,07–2,99), скоростью клубочковой фильтрации (0,93; 0,87–0,99) и микроальбуминурией (1,24; 1,12–1,36). Тот же анализ при СД2 показал, что шансы КАН ассоциированы с аналогичными показателями — увеличением окружности талии (1,08; 1,00–1,39), систолического АД (1,06; 1,02–1,12), АГ (1,50; 1,24–2,03), курением (1,22; 1,14–1,49), длительностью СД2 (1,20; 1,09–1,34), уровнем глюкозы натощак (1,21; 1,12–1,31), HbA1c (1,25; 1,08–1,45), уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (1,35; 1,04–1,75), триглицеридов (1,30; 1,00–1,68), наличием ДР (1,24; 1,16–1,35), периферической нейропатии (1,79; 1,07–2,01), скоростью клубочковой фильтрации (0,96; 0,95–0,97) и микроальбуминурией (1,20; 1,14–1,36).

На сегодняшний день нет данных о связи нейродегенерации сетчатки с периферической нейропатией. Однако появились сведения о корреляции между потерей волокон внутреннего слоя сетчатки и уменьшением вегетативной регуляции [67]. Кроме того, L.X. Li et al. [68] указали на независимую связь ДР с признаками атеросклероза, а именно с увеличением толщины комплекса «интима-медия» (ТИМК) сонных артерий у мужчин и женщин с СД2 и с наличием каротидных бляшек у мужчин с СД2. В этом перекрестном исследовании приняли участие 2870 пациентов с СД2, в том числе 1602 мужчины в возрасте 15–90 лет и 1268 женщин в возрасте 17–88 лет. Артериосклеротическое поражение сетчатки и ДР выявлялись с помощью цифровой фотографии глазного дна с использованием стандартизированного протокола. Ретинальные микрососудистые аномалии (РМА) определялись как наличие артериосклеротического поражения сетчатки или ДР. Атеросклеротические поражения сонных артерий, включая ТИМК, атеросклеротические бляшки и стеноз (по данным ультразвукового доплерографического исследования) сравнивали у пациентов с РМА и без них. Величина ТИМК у мужчин и женщин, страдающих диабетом с РМА, была значительно больше, чем у пациентов без РМА, после учета возраста (соответственно $0,88 \pm 0,21$ и $0,77 \pm 0,20$ мм для мужчин, $p = 0,002$; $0,84 \pm 0,19$ и $0,76 \pm 0,21$ мм для женщин, $p = 0,002$). Распространенность каротидных бляшек также была заметно выше у больных с РМА после поправки на возраст (соответственно 54,3 и 23,9 % для мужчин, $p = 0,001$; 48,4 и 32,0 % для женщин, $p = 0,046$). При этом не наблюдалось существенных различий в распространенности каро-

тидных стенозов у мужчин или женщин с РМА и без них. После контроля множества связанных факторов среди лиц с СД2 РМА независимо ассоциировались с увеличением ТИМК у мужчин (коэффициент регрессии $\beta = 0,067$, 95 % CI 0,026–0,269, $p = 0,018$) и женщин ($\beta = 0,087$, 95 % CI 0,058–0,334, $p = 0,005$) и были тесно связаны с наличием бляшек сонных артерий (OR = 2,17, 95 % CI 1,54–3,05, $p = 0,001$) у мужчин (для женщин зависимость не была статистически значимой, OR = 1,38, 95 % CI 0,91–2,08, $p = 0,129$).

Также хорошо установлена связь АГ с ДР. UKPDS показало, что за 9 лет наблюдения в группе с контролируемым АД частота прогрессии ретинопатии и риск ухудшения остроты зрения снизились соответственно на 34 и 47 % по сравнению с группой, где не было коррекции АД [69]. В недавнем эпидемиологическом исследовании (13 473 участника) установлено, что АГ является независимым фактором риска и для ДР легкой или средней степени тяжести, и для ДР тяжелой степени [70].

Помимо микрососудистых (капиллярных) осложнений ДР связана и с макрососудистыми осложнениями, а именно с цереброваскулярными (геморрагическим и ишемическим МИ), сердечно-сосудистыми (атеросклерозом, ИБС) и осложнениями (трофические язвы нижних конечностей, диабетическая стопа) [61, 70–72]. Например, в клиническом исследовании A. Juutilainen et al. [73], в котором приняли участие 824 финна (425 мужчин и 399 женщин) с СД2, выявлены ассоциации ДР с риском ИБС и ССЗ. В мультивариантной модели Кокса отношения рисков (HR (95 % CI)) смертности от всех причин, ССЗ и ИБС у мужчин составили соответственно 1,34 (0,98–1,83), 1,30 (0,86–1,96) и 1,18 (0,74–1,89) для фоновой ДР, 3,05 (1,70–5,45), 3,32 (1,61–6,78) и 2,54 (1,07–6,04) для пролиферативной ДР, у женщин – соответственно 1,61 (1,17–2,22), 1,71 (1,17–2,51) и 1,79 (1,13–2,85) для фоновой ДР, 2,92 (1,41–6,06), 3,17 (1,38–7,30) и 4,98 (2,06–12,06) для пролиферативной ДР.

С другой стороны, в общенациональном исследовании Y. Chou et al. [71] в Тайване получены иные результаты. В работе изучался риск ишемического МИ у больных СД2 с микрососудистыми осложнениями и без них на основе Национальной базы данных медицинского страхования Тайваня (с данными о лицах, находившихся на обследовании и лечении с 01.01.96 по 31.12.11). Фибрилляция предсердий и СД2 были определены в качестве диагноза выписки; исключали получавших антитромботическую терапию препараты; конечной точкой был ишемический МИ. Из 50 180 пациентов с фибрилляцией предсердий и СД2 у большинства не было

микрососудистых осложнений (72,7 %), у 2,6 % выявлена ДР, у 8,4 % – диабетическая нефропатия и у 16,1 % – диабетическая нейропатия. Ишемический МИ произошел у 6003 пациентов с ежегодным риском 4,74 %. Частота ишемического МИ у пациентов с ДР, нефропатией или нейропатией (5,07, 4,77 или 5,20 на 100 человеко-лет) была выше, чем у лиц с СД2 без микрососудистых осложнений (4,65 на 100 человеко-лет). Однако после поправки на множественные факторы различия были незначимыми. Таким образом, в большой общенациональной группе лиц с фибрилляцией предсердий и СД2 риск ишемического МИ был одинаковым у пациентов с микрососудистыми осложнениями и без них. Это позволяет предположить, что стратификация риска МИ у этих пациентов не требует включения диабетической ретинопатии, нефропатии и нейропатии (см. таблицу).

Нужно отметить, что ДР, микроальбуминурия и периферическая нейропатия могут являться более весомыми предикторами ССЗ, чем классические факторы риска, такие как гиперхолестеринемия и АГ [74, 75]. Так, C. Karlberg et al. [75] изучали пролиферативную ретинопатию как маркер идиопатической нефропатии в клинической когорте жителей Финляндии и Дании с СД1, а также поперечные связи между нефропатией и ретинопатией у выживших пациентов в отдаленном периоде той же когорты. Обследовано 184 пациента в 1981–1982 гг. (исходный уровень) и в 2007–2008 гг. (последующее наблюдение). Оценивали ретинопатию (офтальмоскопия в начале исследования и цифровые фотографии глазного дна с девятью полями при последующем наблюдении) и нефропатию. Пролиферативная ретинопатия присутствовала у 15,8 % пациентов в начале исследования. При наблюдении пациенты с пролиферативной ретинопатией были более склонны к макроальбуминурии (соответственно 20,7 и 6,5 %), чем пациенты без пролиферативной ретинопатии в начале исследования. С поправкой на базовый возраст, пол, продолжительность СД, курение, содержание HbA1c, АД относительный риск нефропатии (микро- и макроальбуминурии, вместе взятые) составил 2,98 (95 % CI 1,18–7,51, $p = 0,02$) для пациентов с пролиферативной ретинопатией в начале исследования по сравнению с пациентами без таковой.

ВЫВОДЫ

1. Микрососудистое русло сетчатки является самым доступным методом визуализации капилляров и представляет возможности исследования риска ССЗ. По опубликованным данным, атеросклеротическое поражение микрососудистого

русла сетчатки служит фактором риска острого коронарного синдрома, ИМ и МИ. Однако вопрос тождественности атеросклеротических процессов в сосудистом русле сетчатки и в периферических артериях остается открытым.

2. Для ГР, являющейся распространенным осложнением АГ, показана убедительная и последовательная связь с МИ, ХСН и смертностью от ИБС. Дискутабельным остается вопрос о прогностической значимости ГР в зависимости от ее степени. Разброс данных в популяционных исследованиях ГР может быть связан с методологической вариабельностью оценок.

3. ДР представляет собой нейроваскулярное осложнение СД и служит системным индикатором повреждения микроциркуляторного русла. В клинических работах представлены свидетельства значения ДР как маркера риска МИ, диабетической периферической нейропатии, кардиальной автономной нейропатии, утолщения комплекса «интима-медия» каротидных артерий, микроальбуминурии, но в ряде других крупных клинических работ не получено достоверной ассоциации ДР с МИ. Существенным недостатком изучения связи ДР с ССЗ является дефицит популяционных исследований по данной тематике.

4. Несмотря на широкое применение современных методов диагностики и достаточно большое количество исследований сосудистого русла глаза и сетчатки, данные по их связи с ССЗ остаются недостаточными и противоречивыми, что обусловлено ограниченным объемом исследованных выборок и сложностью патогенеза атеросклероза, который имеет ряд общих патогенетических звеньев с АГ и СД2. Крупные новые исследования с применением визуализации сосудов сетчатки и автоматизированных систем обработки изображений целесообразны как для оценки прогностического значения поражения сетчатки, так и для профилактики прогрессирования поражения глаза как органа-мишени при распространенных ССЗ.

Финансирование. Исследование поддержано Российским научным фондом (проект № 14-45-00030) и Государственным заданием РАН (№ АААА-А17-117112850280-2).

ЛИТЕРАТУРА

- World Health Organization. Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth. World Health Organization, 2017.
- Ho H., Cheung C.Y., Sabanayagam C., Yip W., Ikram M.K., Ong P.G., Mitchell P., Chow K.Y., Cheng C.Y., Tai E.S., Wong T.Y. Retinopathy signs improved prediction and reclassification of cardiovascular disease risk in diabetes: a prospective cohort study. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 1–8. doi:10.1038/srep41492
- Cheung C.Y.L., Tay W.T., Ikram M.K., Ong Y.T., De Silva D.A., Chow K.Y., Wong T.Y. Retinal microvascular changes and risk of stroke: the Singapore Malay Eye Study. *Stroke*. 2013; 201344 (9): 2402–2408. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001738
- Wagner S.K., Fu D.J., Faes L., Liu X., Huemer J., Khalid H., Ferraz D., Korot E., Kelly C., Balaskas K., Denniston A. K., Keane P. A. Insights into systemic disease through retinal imaging-based ophthalmics. *Translat. Vision Sci. & Technol.* 2020; 9 (2): 6–6. doi: 10.1167/tvst.9.2.6
- Жданов В.С., Дробкова И.П., Галахов И.Е. Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза. *Кардиол. вестн.* 2015; 10 (1): 52–57. [Zhdanov V.S., Drobkova I.P., Galakhov I.E. Epidemiologicheskie i morfologicheskie issledovaniya ateroskleroza. *Cardiologicheskii vestnik*. 2015; 10 (1): 52–57 (In Russ.).]
- Ma Y.H., Leng X.Y., Dong Y. Xu W., Cao X.P., Ji X., Wang H.F., Tan L., Yu J.T. Association of MR-proadrenomedullin with cardiovascular risk factors and subclinical cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2013; 228 (2): 451–459. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.015
- Chandra A., Seidemann S.B., Claggett B.L., Klein B.E., Klein R., Shah A.M., Solomon S.D. The association of retinal vessel calibres with heart failure and long-term alterations in cardiac structure and function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur. J. Heart Failure*. 2019; 21 (10): 1207–1215. doi: 10.1002/ehf.1564
- Crosby-Nwaobi R., Heng L.Z., Sivaprasad S. Retinal vascular calibre, geometry and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmologica*. 2012; 228 (2): 84–92. doi: 10.1159/000337252
- Myers C.E., Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E., Gangnon R., Wong T.Y., Klein B.E.K. Determinants of retinal venular diameter: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2012; 119 (12): 2563–2571. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.038
- Klein R., Myers C., Knudtson M. Relationship of blood pressure and other factors to serial retinal arteriolar diameter measurements over time: the Beaver Dam Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (8): 1019–1027. doi: 10.1001/archophth.2012.560
- Sun R., Liu D., Zhou Q., Sun R., Liu D., Zhou Q. A review of the carotid artery stenosis and ocular ischemic disease from the perspective of integrative medicine. In *Integrative Ophthalmology*. Springer, Singapore, 2020. doi: 10.1007/978-981-13-7896-6
- Hafner J., Zierfuss B., Scherthaner G.H., Schmidt-Erfurth U. From the eye into the foot? *Atherosclerosis*. 2020; 294: 41–43. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.007
- Bertelli P.M., Pedrini E., Guduric-Fuchs J., Peixoto E., Pathak V., Stitt A.W., Medina R.J. Vascular regeneration for ischemic retinopathies: Hope from cell therapies. *Curr. Eye Res.* 2020; 45 (3): 372–384. doi: 10.1080/02713683.2019.1681004
- Elwood K.F., Taboada J.L., Wong R.W. Ocular ischemic syndrome with congenital absence of internal

- carotid artery. *J. VitreoRetinal Diseases*. 2020; 4 (1): 79–83. doi: 10.1177/2474126419866136
15. Sun R., Liu D., Zhou Q. A review of the carotid artery stenosis and ocular ischemic disease from the perspective of integrative medicine. *Integrative Ophthalmology*. Singapore: Springer, 2020. 133–136. doi: 10.1007/978-981-13-7896-6
16. Kang H.M., Choi J.H., Koh H.J., Lee S.C. Kang H.M., Choi J.H., Koh H.J., Lee S.C. Significant changes of the choroid in patients with ocular ischemic syndrome and symptomatic carotid artery stenosis. *PloS One*. 2019; 14 (10). doi: 10.1371/journal.pone.0224210
17. Hayreh S.S. Acute retinal arterial occlusive disorders. *Prog. in Retinal and Eye Res.* 2011; 30 (5): 359–394. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.001
18. Olsen T., Pulido J. On behalf of the American Academy of Ophthalmology referred Practice Pattern Retina/Vitreous Panel. Retinal and Ophthalmic Artery Occlusions Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology*. 2016; 124: 120–143. doi: 10.1177/2474126419866136
19. Bioussé V., Nahab F., Newman N.J. Management of acute retinal ischemia: follow the guidelines! *Ophthalmology*. 2018; 125 (10): 1597–1607. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.03.054
20. Chang Y.S., Chu C.C., Weng S.F., Chang C., Wang J.J., Jan R.L. The risk of acute coronary syndrome after retinal artery occlusion: a population-based cohort study. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (2): 227–231. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305451
21. Park S.J., Choi N.K., Yang B.R., Park K.H., Lee J., Jung S.Y., Woo S.J. Risk and risk periods for stroke and acute myocardial infarction in patients with central retinal artery occlusion. *Ophthalmology*. 2015; 122 (11): 2336–2343. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.07.018
22. Lee J., Kim S.W., Lee S.C., Kwon O.W., Kim Y.D., Byeon S.H. Co-occurrence of acute retinal artery occlusion and acute ischemic stroke: diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157 (6): 1231–1238. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.033
23. Sharma R.A., Newman N.J., Bioussé V. New concepts on acute ocular ischemia. *Curr. Opinion in Neurol.* 2019; 32 (1): 19–24. doi:10.1097/WCO.0000000000000634
24. Katz D.M., Trobe J.D. Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Curr. Opinion in Ophthalmol.* 2015; 26 (6): 458–463. doi: 10.1097/ICU.0000000000000199
25. Lee M.S., Grossman D., Arnold A.C., Sloan F.A. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: increased risk among diabetic patients. *Ophthalmology*. 2011; 118 (5): 959–963. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.054
26. Callizo J., Feltgen N., Pantenburg S., Wolf A., Neubauer A.S., Jurklics B., Wachter R., Schmoor C., Schumacher M., Junker B., Pielen A. Cardiovascular risk factors in central retinal artery occlusion: results of a prospective and standardized medical examination. *Ophthalmology*. 2015; 122 (9): 1881–1888. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.044
27. Giambene B., Sodi A., Sofi F., Marcucci R., Fedi S., Abbate R., Prisco D., Menchini U. Evaluation of traditional and emerging cardiovascular risk factors in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a case-control study. *Graefes Arch. for Clin. and Exp. Ophthalmol.* 2009; 247 (5): 693–697. doi: 10.1007/s00417-008-0981-6
28. Cestari D.M., Gaier E.D., Bouzika P., Blachley T.S., De Lott L.B., Rizzo J.F., Wiggs J.L., Kang J.H., Pasquale L.R., Stein J.D. Demographic, systemic, and ocular factors associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2016; 123 (12): 2446–2455. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.08.017
29. Hayreh S.S., Zimmerman M.B. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch. for Clin. and Exp. Ophthalmol.* 2008; 246 (7): 1029–1046. doi: 10.1007/s00417-008-0805-8
30. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E. A., Azizi M., Burnier M., Clement D., Coca A., De Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S., Kreutz R., Laurent S., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2019; 77 (2): 71–159. doi: 10.1080/08037051.2018.1527177
31. Cuspidi C., Sala C., Grassi G. Updated classification of hypertensive retinopathy: which role for cardiovascular risk stratification? *J. Hypertens.* 2015; 33 (11): 2204–2206. doi: 10.1097/HJH.0000000000000733
32. Ambresin A., Borruat F.X. Hypertension and the eye. *Rev. Med. Suisse*. 2015; 11 (499): 2366–2368. PMID: 26852552
33. Ahn S.J., Woo S.J., Park K.H. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Invest. Ophthalmol. & Visual Sci.* 2014; 55 (12): 7775–7785. doi: 10.1167/iovs.14-14915
34. Keith N.M. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am. J. Med. Sci.* 1974; 268: 336–345. doi: 10.1097/00000441-197412000-00004
35. Wong T.Y., Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *New Engl. J. Med.* 2004; 351 (22): 2310–2317. doi: 10.1056/NEJMra032865
36. van den Born B.J.H., Hulsman C.A.A., Hoekstra J.B.L., Schlingemann R.O., van Montfrans G.A. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ*. 2014; 348: g366. doi: 10.1136/bmj.331.7508.73
37. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., de Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Wood D.A. 2013 ESH/ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2014; 23 (1): 3–16. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
38. Spence J.D., Fraser J.A. Retinal vasculature: a window on the brain. *Hypertension*. 2013; 62 (4): 678–679. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01519
39. Heringa S.M., Bouvy W.H., van den Berg E., Moll A.C., Kappelle L.J., Biessels G.J. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive

- functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2013; 33 (7): 983–995. doi: 10.1038/jcbfm.2013.58
40. Hanff T. C., Sharrett A. R., Mosley T. H., Shibata D., Knopman D.S., Klein R., Klein B.E.K., Gottesman R.F. Retinal microvascular abnormalities predict progression of brain microvascular disease: an atherosclerosis risk in communities magnetic resonance imaging study. *Stroke.* 2014; 45 (4): 1012–1017. doi: 10.1161/strokeaha.113.004166
41. Lindley R.I., Wang J.J., Wong M.C., Mitchell P., Liew G., Hand P., Wardlaw J., de Silva D.A., Baker M., Roachchina E., Chen C., Hankey G.J., Chang H.M., Fung V.S., Gomes L., Wong T.Y. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (7): 628–634. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70131-0
42. Wieberdink R.G., Ikram M.K., Koudstaal P.J., Hofman A., Vingerling J.R., Breteler M. Retinal vascular calibers and the risk of intracerebral hemorrhage and cerebral infarction: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2010; 41 (12): 2757–2761. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.599084
43. Liew G., Wong T.Y., Mitchell P., Cheung N., Wang J.J. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart.* 2009; 95 (5): 391–394. doi: 10.1136/hrt.2008.146670
44. Wong T.Y., Rosamond W., Chang P.P., Couper D.J., Sharrett A.R., Hubbard L.D., Folsom A.R., Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 293 (1): 63–69. doi: 10.1001/jama.293.1.63
45. Liu Y., Yang J., Tao L., Lv H., Jiang X., Zhang M., Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open.* 2017; 7 (9): e016280. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016280
46. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 2019; Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
47. Antonetti D.A., Klein R., Gardner T.W. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. *Diabetes.* 2006; 55 (9): 2401–2411. doi: 10.1056/NEJMra1005073
48. Yau J.W.Y., Rogers S.L., Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., Chen S.-J., Dekker J.M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R.F., Kamran Ikram M., Kayama T., Klein B.E.K., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O'hare J.P., Wong T.Y. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012; 35 (3): 556–564. doi: 10.2337/dc11-1909
49. Wong T.Y., Cheung C.M.G., Larsen M., Sharma S., Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 1–16 doi: 10.1038/nrdp.2016.12
50. Simó R., Hernández C. European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR) Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25 (1): 23–33. doi: 10.1016/j.tem.2013.09.005
51. Simó R., Stitt A.W., Gardner T.W. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia.* 2018; 0061 (9): 1902–1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1
52. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., Sobrin L., Sun J.K., VanderBeek B.L., Wyckoff C.C., Gardner T.W. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017; 40 (3): 412–418. doi: 10.2337/dc16-2641
53. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2019. [Algoritmy spetsializirovanoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo, A.Yu. Maiorova. 9-i vypusk. M.: UP PRINT, 2019. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM221S1
54. Zhao Q., Zhou F., Zhang Y., Zhou X., Ying C. Fast-ing plasma glucose variability levels and risk of adverse outcomes among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet. Res. and Clin. Pract.* 2019; 148: 23–31. doi: 10.1016/j.diabres.2018.12.010
55. Prospective D.U.K. Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal.* 1998; 317 (7160): 703. PMID: PMC28659
56. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 1993; 329 (14): 977–986. doi: 10.1056/NEJM199309303291401
57. Nordwall M., Abrahamsson M., Dhir M., Fredriksson M., Ludvigsson J., Arnqvist H.J. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care.* 2015; 38 (2): 308–315. doi: 10.2337/dc14-1203
58. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 113: 874–886. doi: 10.1001/archophth.116.7.874
59. Henricsson M., Nilsson A., Janzon L., Groop L. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetic Med.* 1997; 14 (2): 123–131. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199708)14:8<709::AID-DIA426>3.0.CO;2-4
60. Roysarkar T.K., Gupta A., Dogra M.R., Dash R.J. Effect of insulin therapy on progression of retinopathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 1993; 115 (5): 569–574. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71452-7
61. Casson R.J., Wood J.P.M., Osborne N.N. Hypoglycaemia exacerbates ischaemic retinal injury in rats. *British J. Ophthalmol.* 2004; 88 (6): 816–820. doi: 10.1136/bjo.2003.024661
62. Pearce I., Simó R., Lövestam-Adrian M., Wong D.T., Evans M. Association between diabetic eye disease and other complications of diabetes: implications for care. A systematic review. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2019; 21 (3): 467–478. doi: 10.1111/dom.13550
63. Kostev K., Jockwig A., Hallwachs A., Rathmann W. Prevalence and risk factors of neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetes in primary care practices: a

- retrospective database analysis in Germany and UK. *Primary Care Diabetes*. 2014; 8 (3): 250–255. doi: 10.1016/j.pcd.2014.01.011
64. Lin I.C., Wang Y.H., Lin C.L., Chang Y.J., Lee S.H., Wang I.J. Diabetic polyneuropathy and the risk of developing diabetic retinopathy: a nationwide, population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93 (8): 713–718. doi: 10.1111/aos.12746
65. Huang C.C., Lee J.J., Lin T.K., Tsai N.W., Huang C.R., Chen S.F., Lu C.H., Liu R.T. Diabetic retinopathy is strongly predictive of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J. Diabet. Res*. 2016. doi: 10.1155/2016/6090749
66. Voulgari C., Psallas M., Kokkinos A., Argiana V., Katsilambros N., Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *J. Diabet. Complicat*. 2011; 25 (3): 159–167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001
67. Pemp B., Palkovits S., Howorka K., Pumprla J., Sacu S., Garhöfer G., Bayerle-Eder M., Schmetterer L., Schmidt-Erfurth U. Correlation of retinal neurodegeneration with measures of peripheral autonomic neuropathy in type 1 diabetes. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96 (7): e804–e810. doi: 10.1111/aos.13733
68. Li L.X., Li M.F., Lu J.X., Jia L.L., Zhang R., Zhao C.C., Ren Y., Tu Y.F., Shen Y., Liu F., Bao Y.Q., Jia W.P. Retinal microvascular abnormalities are associated with early carotid atherosclerotic lesions in hospitalized Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabet. Complicat*. 2014; 28 (3): 378–385. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.02.004
69. Prospective D.U.K. Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ: British Medical Journal*. 1998; 317 (7160): 703. PMC28659
70. Liu Y., Yang J., Tao L., Lv H., Jiang X., Zhang M., Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e016280. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016280
71. Chou A.Y., Liu C.-J., Chao T.-F., Wang K.-L., Tuan T.-C., Chen T.-J., Chen S.-A. Presence of diabetic microvascular complications does not incrementally increase risk of ischemic stroke in diabetic patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Medicine*. 2016; 95 (27). PMC5058804
72. Hägg S., Thorn L., Forsblom C., Stroke D.G. Different risk factor profiles for ischemic and hemorrhagic stroke in type 1 diabetes mellitus. *Stroke*. 2014; 45 (9): 2558–2562. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005724
73. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyörala K., Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care*. 2007; 30 (2): 292–299. doi: 10.2337/dc06-1747
74. Brownrigg J.R.W., Hughes C.O., Burleigh D., Karthikesalingam A., Patterson B.O., Holt P.J., Thompson M.M., de Lusignan S., Ray K.K., Hinchliffe R.J. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *The Lancet Diabet. Endocrinol*. 2016; 4 (7): 588–597. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30057-2
75. Karlberg C., Falk C., Green A., Sjølie A.K., Grauslund J. The role of lean process improvement in implementation of evidence-based practices in behavioral health care. *J. Behavior. Health Serv. Res*. 2015; 42 (4): 504–518. doi: 10.1007/s00592-011-0304-y

PATHOLOGICAL CHANGES OF THE EYE RETINA
AT CARDIOVASCULAR DISEASE AND DIABETES MELLITUS

A.O. Direev^{1,2}, I.V. Munts¹, O.N. Kuleshova¹, E.V. Mazdorova², A.N. Ryabikov^{1,2}, S.K. Malyutina^{1,2}

¹*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyy av., 52*

²*Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Objective. In this work we analyzed the current literature data about the retinal damage in cardiovascular diseases and diabetes mellitus (published from 2005 to 2020). The damage of retinal vascular bed and optic nerve represents a relevant problem in the modern world in view of the significant prevalence, severity of retinal irreversible damage leading to disability, and in relation to comorbidity with cardiovascular diseases (CVD). **Methods.** Publications on selected topic were analyzed from 2005 to 2020. The search was carried out using the electronic databases of the Google Academy (<https://scholar.google.com/>), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), eLIBRARY.ru (<https://www.elibrary.ru/>) and foreign and national journals devoted to cardiology, therapy and ophthalmology. **Results.** The analysis of literature showed that atherosclerotic lesion of the microvascular retinal bed is a significant risk factor for acute coronary syndrome myocardial infarction (MI) and stroke. However, the identity of atherosclerotic processes occurring in the retinal vascular bed and in the peripheral arteries remains open. A strong association was shown between hypertensive retinopathy (HR) has with MI, congestive heart failure (CHF) and CHD mortality in large-scale population-based studies such as ARIC and Rotterdam Study. The question of the predictive significance of GR, depending on its degree, remains debatable. There are consistent evidence on the association between HR and CHD and CHF. Diabetic retinopathy (DR) represents a neurovascular complication of diabetes. In predominantly clinical work, there is evidence of the significance of DR as a risk marker for Stroke, diabetics peripheral neuropathy, autonomic cardiac neuropathy, thickness of carotid intima-media, micro albuminuria. A number of other major clinical works has not shown a significant association between DR and stroke. A significant drawback of investigation of the relationship between DR and CVD is a lack of population studies on this topic. **Conclusions.** Despite the use of modern diagnostic methods and a fairly large number of studies of the eye vascular bed and retina, the data about their relationship with CVD remain scarce and contradictory, which is largely due to the limited size of the studied samples, the variability of the estimates, and a complexity of the pathway of atherosclerosis and CVD. The study of association between CVD and retinal pathology in the Russian population with using of automatic assessment of the microvascular bed provides a unique opportunity to solve some contradictory aspects and obtain new data.

Keywords: eye retina, fundus, atherosclerosis, neuropathy, eye ischemic syndrome, central retinal artery occlusion, diabetic retinopathy, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

Статья поступила 27 марта 2020 г.
Принята к печати 11 мая 2020 г.

**ПЕРИВАСКУЛЯРНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ И АТЕРОСКЛЕРОЗ:
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, Е.И. Паличева

*ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Настоящий обзор посвящен анализу данных по изучению эндокринной функции периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ), ее роли в синтезе и секреции гормонов адипоцитов — адипокинов (лептина, адипонектина, резистина). Отражены результаты исследований о возможных системных и локальных эффектах ПВЖТ. Продемонстрированы данные о фенотипической принадлежности ПВЖТ, особенностях ее эндокринной и паракринной функций. Про- и противовоспалительные агенты, выделяемые ПВЖТ, влияют на васкулярное здоровье и вовлечены в патогенетические механизмы развития атеросклероза. Обобщены современные данные о том, что ПВЖТ относится к особым типам жировой ткани с точки зрения как функциональности, происхождения, так и роли в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, провоцируемых ожирением. В целом ПВЖТ может рассматриваться в качестве перспективной фармакологической мишени для профилактики сердечно-сосудистых рисков, связанных с этими заболеваниями.

Ключевые слова: периваскулярная жировая ткань, белая жировая ткань, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания.

В 2015 г. по всему миру было зарегистрировано более 600 млн взрослых и более 100 млн детей с ожирением [1]. Избыточный вес и ожирение связаны со многими серьезными сопутствующими патологиями, наиболее опасными среди которых являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2 типа и некоторые виды рака [2]. Важно отметить, что более двух третей смертей, связанных с избыточным весом и ожирением, вызваны именно ССЗ, что подтверждает взаимосвязь этих патологических состояний [3]. Причиной развития большинства сопутствующих ожирению патологий является хроническое воспаление жировой

ткани (ЖТ). В настоящее время хорошо известно, что периваскулярная ЖТ (ПВЖТ) является эндокринным органом, как и все остальные жировые депо, продуцирующие биологически активные молекулы, среди которых как про-, так и противовоспалительные цитокины и адипокины [4]. Названные гистогормоны влияют на состояние сосудистой стенки, в том числе рассматриваются аспекты их участия в воспалительных механизмах атерогенеза. Имеются данные о том, что воспалительные процессы в периваскулярных жировых депо играют немаловажную роль в развитии атеросклероза, гипертонии, аневризмы аорты, артериальной жесткости и т.д. [5].

Бородкина Дарья Андреевна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6221-3509 eLibrary SPIN: 8666-3500, e-mail: alphea@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна — д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-7780-829X eLibrary SPIN: 4322-0963, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Белик Екатерина Владимировна — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3996-3325 eLibrary SPIN 5705-9143, e-mail: sionina.ev@mail.ru

Дылева Юлия Александровна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6890-3287 eLibrary SPIN: 2064-6262, e-mail: dyleva87@yandex.ru

Паличева Елена Ивановна — с.н.с. лаборатории исследования гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-5642-7746 eLibrary SPIN: 6437-3222, e-mail: palichevaelena@rambler.ru

ПВЖТ представляет собой жир, окружающий кровеносные сосуды и непосредственно прилегающий к сосудистой стенке. ПВЖТ долгое время рассматривалась исключительно как элемент, обеспечивающий только структурные потребности сосудистой стенки. Однако фенотипическая принадлежность ПВЖТ остается до конца не определенной. Для ПВЖТ характерно наличие свойств, позволяющих отнести ее к бурой ЖТ (БуЖТ), включая ее клеточную морфологию и экспрессию термогенных генов, характерных для бурых адипоцитов. Однако клетки ПВЖТ разных сосудов фенотипически неоднородны, и существуют значительные различия в филогенетическом происхождении ПВЖТ и других жировых депо. Является ли ПВЖТ классической БуЖТ, бежевой ЖТ или белой ЖТ (БеЖТ) с отличными друг от друга характеристиками, не ясно. В настоящем обзоре мы анализируем существующие данные о том, к какому типу ЖТ относится ПВЖТ с точки зрения как функциональности и филогенеза, так и роли в развитии ССЗ и воспаления, связанных с ожирением, а также возможность и перспективность фармакологического воздействия на нее.

ВИДЫ ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ИХ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, РОЛЬ В РАЗВИТИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Белая жировая ткань. БеЖТ составляет основную массу ЖТ у взрослых людей (10–20 % массы тела здорового человека). Она широко распространена по всему организму и расположена в основном в подкожных (ПЖТ) и окружающих внутренние органы областях (висцеральная жировая ткань, ВЖТ) [6]. БеЖТ хорошо известна как главный орган депонирования энергии в форме триацилглицеринов (ТГ), которые могут быть мобилизованы посредством липолиза в условиях повышенных энергозатрат. Липолиз инициируется связыванием норадренина с бета-адренергическими рецепторами. Это запускает образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), вторичного мессенджера, который активирует гормончувствительную липазу через протеинкиназу А, в результате чего из адипоцитов высвобождаются свободные жирные кислоты [7].

Морфологически белые адипоциты содержат одну большую липидную каплю, занимающую основную часть цитоплазмы, и периферическое ядро. БеЖТ также выполняет важные эндокринные функции, секретируя гормоны и цитокины, такие как лептин, адипонектин, фак-

тор некроза опухолей α (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Адипогенная дифференцировка белых адипоцитов регулируется несколькими известными факторами транскрипции, включая ССААТ/энхансер-связывающие белки С/ЕВР β и С/ЕВР δ , которые в свою очередь контролируют экспрессию активируемого пролифератором пероксисом рецептора γ (PPAR γ) и С/ЕВР α . Вместе С/ЕВР α и PPAR γ регулируют транскрипцию гена и способствуют дифференцировке адипоцитов во время позднего адипогенеза БеЖТ [8]. Белые адипоциты в основном развиваются после рождения, хотя между БеЖТ различий локализации существуют значительные различия.

Это было недавно продемонстрировано W. Wang et al., которые использовали индуцируемую систему адипоцитов, основанную на адипонектин-промоторе для отслеживания адипогенеза *in vivo* [9]. Исследованием установлено, что висцеральные адипоциты начинают развиваться постнатально тогда, как подкожные адипоциты инициируют дифференцировку в эмбрионе (начиная с эмбрионального дня E16). Последнее обнаружение также подтверждается другим исследованием, в котором проточная цитометрия и гистологический анализ выявили подкожную популяцию появляющихся на эмбриональный день E16.5 преадипоцитов, лишенных липидов, но позитивных по перилипину и адипонектину [10].

Бурая жировая ткань. БуЖТ играет решающую роль в выработке тепла через «не дрожащий термогенез» у новорожденных. Выработка тепла достигается посредством экспрессии митохондриального белка-1 (UCP-1), который разобщает тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование (синтез АТФ) [11]. Этот процесс приводит к увеличению теплопродукции, снижению синтеза АТФ и инициируется активацией рецепторов β -3-адренергических рецепторов (β 3-AR) и рецепторов аденозина A2A, экспрессированных на бурых адипоцитах [12]. В отличие от белых, бурые адипоциты содержат много мелких липидных капель, а также плотно упакованные митохондрии, необходимые для эффективного термогенеза, и сильно васкуляризованы, что вместе с большим количеством цитохромов в дыхательной цепи обуславливает их характерный бурый цвет.

Идентифицировано несколько факторов, которые регулируют развитие БуЖТ, таких как PPAR γ , коактиватор PPAR γ 1-альфа (PGC-1 α), орексин и костный морфогенный фактор 7 (BMP7) [13–15]. В настоящее время хорошо известно, что не только новорожденные, но и взрослые люди имеют депо БуЖТ, которая метаболически активна во время воздействия холода. БуЖТ у взрослых людей в основном встречается

ся в надключичной, шейной, периренальной и средостенной области. Интересно, что исследование у взрослых людей продемонстрировало снижение активности БуЖТ у лиц с ожирением и избыточным весом. Напротив, масса БуЖТ положительно коррелирует со скоростью метаболизма покоя [16]. При ожирении адипоциты межкапсулярной ВЖТ, по-видимому, принимают белый фенотип с повышенным накоплением липидов [17].

В последнее десятилетие становится все более очевидным, что адипоциты различных жировых депо производятся из клеток-предшественников различных линий. Это подтверждается данными о том, что зрелые адипоциты различных жировых депо появляются в разные периоды эмбриогенеза [10]. Функционально зрелые бурные адипоциты необходимы для поддержания температурного гомеостаза сразу при рождении и начинают развиваться примерно за 4 дня до рождения [18]. Таким образом, наличие активной БуЖТ у взрослых людей делает этот особый тип жира интересной целью для исследования и поиска новых терапевтических подходов в борьбе с ожирением.

Бежевая жировая ткань. В ответ на холодовое воздействие БеЖТ может принять фенотип БуЖТ в процессе, называемом браунинг. Во время браунинга появляются UCP-1-позитивные адипоциты с большим количеством митохондрий и многоклеточных липидных капель [19]. Эти так называемые бежевые, или brite (коричнево-белые), клетки также обладают рядом характерных маркеров, таких как CD137, Tbx1 и Cited-1 [20]. Способность к браунингу варьирует между различными хранилищами БеЖТ, при этом ПЖТ более подвержена браунингу, чем ВЖТ. Это, вероятно, связано главным образом с дифференциальной экспрессией домена PR, содержащего 16 (PRDM16), в ПЖТ и ВЖТ. PRDM16 имеет решающее значение для фенотипического браунинга классической БуЖТ [21]. Важно отметить, что абляция PRDM16 в адипоцитах нарушает браунинг ПЖТ при холодовом воздействии. Есть данные, что взаимопревращение адипоцитов возможно в обоих направлениях: белые адипоциты приобретают фенотип бежевых при воздействии холода и возвращаются к белому адипоцитоподобному состоянию после удаления холодового стимула [22].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗНЫХ ТИПОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ ЛОКАЛИЗАЦИИ

За последние годы проведено несколько исследований, сравнивающих ПВЖТ с другими жировыми тканями, такими как классические

БеЖТ и БуЖТ. Рядом авторов показано, что в зависимости от локализации ПВЖТ может напоминать БеЖТ или БуЖТ [23–25]. Торакальная периаортальная ЖТ морфологически похожа на БуЖТ с адипоцитами, которые имеют многоцветный вид и круглые ядра. Прямое сравнение экспрессии генов ПВЖТ грудного отдела аорты, интеркапсулярной БеЖТ и БуЖТ у мышей показало, что только 228 генов (т.е. 0,79 %) адипоцитов ПВЖТ грудного отдела аорты и классической БуЖТ значимы. Интересно отметить, что не выявлено существенных различий в уровнях экспрессии генов, которые обычно экспрессируются в классической БуЖТ, таких как *Cidea*, *Ucp-1* или *PPAR γ* . Кроме того, протеомный анализ показывает поразительное сходство экспрессии белков адипоцитами периаортальной ЖТ и классической БуЖТ, но не БеЖТ. Также, в отличие от БеЖТ, ПВЖТ грудного отдела аорты поддерживает фенотип, подобный БуЖТ, даже в отсутствие активирующих стимулов (например, холода). Кроме того, периваскулярные адипоциты не подвергаются значительному «отбеливанию» при употреблении пищи с высоким содержанием жира, что характерно для БуЖТ. Эти данные свидетельствуют о том, что с морфологической и функциональной точек зрения ПВЖТ грудного отдела аорты больше похожа на классический БуЖТ, чем бежевый жир и БеЖТ. Хотя по фенотипу ПВЖТ грудного отдела аорты может быть почти неотличим от БуЖТ, вопрос о том, является ли она классической БуЖТ, еще не решен.

Однако имеются данные, характеризующие ПВЖТ и как БеЖТ [26]. Это расхождение связано с анатомической локализацией ПВЖТ. В отличие от ПВЖТ грудного отдела аорты, ЖТ, окружающая брюшную аорту, по-видимому, похожа на БеЖТ. У тучных мышей ПВЖТ брюшного отдела аорты по строению похожа на адипоциты БеЖТ с одной крупной липидной каплей. Кроме того, мезентериальная ПВЖТ представлена адипоцитами с большими каплями липидов и низким уровнем экспрессии UCP-1.

Учитывая фенотипические различия между ПВЖТ, окружающими различные сосуды, вполне вероятно, что существуют также специфические различия в развитии ПВЖТ. Периваскулярный жир не разделяет миогенную линию классического бурого жира. Скорее, ПВЖТ имеет единого предшественника с гладкомышечными клетками сосудистой стенки. L. Chang et al. удалили главный регулятор адипогенеза PPAR γ в миоцитах сосудистой стенки путем скрещивания мышей SM22 α ^{CreKI/CreKI} и PPAR γ ^{flox/flox} [27]. Это привело к полной потере ПВЖТ, но никаких изменений в образовании ни БеЖТ, ни БуЖТ не произошло. Экспрессия SM22 α в мезенхи-

мальных клетках, ближайших к аорте во время раннего эмбриогенеза, может свидетельствовать о том, что формирование ПВЖТ начинается во время эмбрионального развития, которое отличает его от других ЖТ [28]. Однако для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Кроме того, адипоциты ПВЖТ грудного отдела аорты происходят от Myf5-негативных предшественников, что отличает их от интракапсулярных классических бурых адипоцитов. ПВЖТ грудного отдела по-разному развивается у мужчин и женщин: большинство адипоцитов этой области у женщин происходит из Pax3-позитивных предшественников, в то время как все адипоциты у мужчин возникают из Pax3-негативных клеток. В то же время 99–100 % всех межкапсулярных и подлопаточных коричневых адипоцитов лиц обоих полов получено из предшественников Pax3⁺ [29]. Эти данные показывают, что функциональные различия между ПВЖТ грудного отдела и БуЖТ ничтожны. Напротив, установлено, что ПВЖТ брюшного отдела напоминает БеЖТ. Поэтому ПВЖТ может быть классифицирована как четвертый тип ЖТ, который, по-видимому, отличается от БеЖТ, БуЖТ и бежевого жира.

Неоднозначным остается вопрос о фенотипической принадлежности ПВЖТ коронарных артерий. В отличие от парааортальных жировых депо, ПВЖТ коронарных артерий представлена не изолированным конгломератом БеЖТ или БуЖТ, а смесью белых и коричневых адипоцитов из-за экспрессии как коричневых (например, UCP-1), так и белых генов адипогенной программы. Схожие данные получены и для другого локального жирового депо ПВЖТ — почечных артерий [30].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

ПВЖТ представляет собой конгломерат различных типов клеток, включая адипоциты, преадипоциты и мезенхимальные стволовые клетки, встроенных в матрицу, которая интегрирует в сосудистую стенку и иннервируется симпатической нервной системой [31, 32]. У людей ПВЖТ непосредственно соприкасается с адвентицией большинства крупных артерий, за исключением сосудов головного мозга. Отсутствие фасции способствует формированию прямой паракринной связи между ПВЖТ и сосудистой стенкой и усиливает влияние адипоцитов на местное воспаление и тонус сосудов [33].

На сегодняшний день в нескольких исследованиях изучено влияние ПВЖТ коронарных сосудов на эндотелиальную функцию. Гипотеза «ответ на травму», связывающая эндотелиаль-

ную травму с развитием атеросклероза, была впервые предложена Россом в начале 1970-х годов [34]. В частности, предполагается, что эндотелиальная дисфункция является решающим этапом начала развития атерогенеза. Если она не подавляется, в конечном итоге циркулирующие лейкоциты мигрируют под эндотелиальный слой и затем стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток. В попытке связать ожирение с ССЗ показано, что некоторые адипокины способны ухудшать эндотелиальную функцию. ПВЖТ выделяет многочисленные адипоцитокины, которые влияют на сосуд с точки зрения как воспаления, так и сократимости. Про- и противовоспалительные факторы, высвобождаемые ПВЖТ, включают лептин, адипонектин, резистин, ФНО- α , MCP-1, TGF- β , ангиопозтин-подобный белок 2 (Angptl2) и ИЛ-6, и все из перечисленных, как известно, влияют на атерогенез по-разному [35]. В частности, лептин, резистин и ФНО- α уменьшают эндотелий-зависимую вазодилатацию (т.е. индуцируют эндотелиальную дисфункцию) [35–37]. Напротив, адипонектин ассоциируется с улучшением функции эндотелия и защитой сосудов [38]. Так, адипонектин стимулирует образование оксида азота (NO) в сосудистых эндотелиальных клетках и улучшает функцию эндотелия через пути, опосредованные эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Адипонектин также снижает выраженность окислительного стресса, дополнительно защищая эндотелий в условиях воспаления при ожирении. Важно отметить, что в то время как экспрессия лептина, резистина и ФНО- α усиливается с прогрессированием ожирения, экспрессия адипонектина значительно снижается [39]. Несмотря на приведенные ранее исследования, по-прежнему остаются вопросы о «патологической» связи между адипоцитокинами, полученными из ПВЖТ, и дисфункцией эндотелия.

Современные исследования сосредоточены на выявлении конкретных адипокинов и основных механизмов, с помощью которых ПВЖТ влияет на развитие ИБС при ожирении. В своих работах К.Н. Cheng et al. на примере пациентов с ИБС показали, что у лиц с ожирением экспрессия лептина адипоцитами ПВЖТ коронарных сосудов значительно превосходит таковую в адипоцитах лиц без ожирения [40]. Важно отметить, что коронарный эндотелий характеризовался снижением экспрессии рецепторов лептина, а обострение эндотелиальной дисфункции, провоцируемой ожирением, — ингибированием передачи сигналов лептина.

Дополнительные данные также подтверждают, что лептин-индуцированная эндотелиаль-

ная дисфункция опосредуется в основном через сигнальный путь, опосредованный протеинкиназой С-бета, который, как установлено G.A. Raupе et al., активируется при ожирении [41]. Снижение экспрессии адипонектина при ожирении в ПВЖТ коронарных сосудов также потенцирует воспаление коронарных артерий и эндотелиальную дисфункцию. A.S. Greenstein et al. показали, что секреция адипонектина в ПВЖТ увеличивала биодоступность NO и вызывала эндотелиально-зависимую вазодилатацию у здоровых пациентов, но этот эффект отсутствовал у пациентов с ожирением [42]. Образцы ПВЖТ коронарных артерий, полученные у пациентов с ИБС, демонстрировали выраженные атерогенные изменения в эндотелиальных клетках, включая повышенную адгезию моноцитарных клеток и повышенную экспрессию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1). Этот провоспалительный и проатерогенный эффект исчезал при введении адипонектина.

При проведении шунтирующих операций на коронарных артериях трансплантаты подкожной вены с ПВЖТ демонстрируют превосходную проходимость и лучше сохраненную интимальную, медиальную и адвентициальную архитектуру по сравнению с теми, у которых нет ПВЖТ, свидетельствуя о положительных эффектах ПВЖТ *in vivo* [43]. Лептин в ПВЖТ трансплантатов подкожной вены может вызывать релаксацию обходных каналов [44]. Поэтому выдвинуто предположение, что лептин, выделяемый ПВЖТ, может играть роль в сохранении «здорового трансплантата» путем снижения вазоспазма при заборе трансплантата, а также после его имплантации в коронарную сеть. Однако нет никаких доказательств причинно-следственной связи между лептином, полученным из ПВЖТ других депо, и характеристиками ПВЖТ-содержащих трансплантатов. Благотворное влияние ПВЖТ в этом отношении может быть опосредовано и другими вазоактивными молекулами, высвобождаемыми ПВЖТ. Показано, что PPAR γ является положительным регулятором экспрессии адипонектина в ПВЖТ [45]. Интересно, что уровень PPAR γ понижается в ПВЖТ у мышей с ожирением, вызванным несбалансированным питанием. Поэтому уменьшение концентрации PPAR γ может быть молекулярной основой для снижения экспрессии адипонектина в ПВЖТ на фоне ожирения. Секреция адипонектина адипоцитами ПВЖТ приводит к стимуляции β_3 -адренорецепторов, усилению продукции NO и активации протеинкиназы G (PKG) [46]. При ожирении синтез адипонектина снижается, следствием чего может быть десенситилизация β_3 -адренорецепторов, уменьшение продукции NO и активности PKG.

Резистин, продуцируемый ПВЖТ, непосредственно не влияет на развитие атеросклероза, но увеличивает экспрессию остеопонтина в гладкомышечных клетках [47], что, в свою очередь, может быть связано с их избыточной пролиферацией и рестенозом [48]. ФНО- α и ИЛ-6 могут ускорять атерогенез, однако данные о том, что ПВЖТ непосредственно влияет на образование неоинтимы через эти молекулы, отсутствуют. В гомеостатических условиях преобладает противовоспалительное действие ПВЖТ, а секреция провоспалительных паракринных агентов относительно низкая [49]. Впрочем при гипертриглицеридемии и ожирении возникает гиперпродукция провоспалительных хемокинов и инфильтрация макрофагами ЖТ как в грудном, так и в абдоминальном отделе аорты. При этом воспалительная реакция в ПВЖТ грудного отдела аорты менее выражена, чем в ПВЖТ брюшного отдела аорты, что подтверждает также то, что ПВЖТ грудного и брюшного отделов очень похожа на БеЖТ и БуЖТ соответственно [50].

ВОЗМОЖНОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АДИПОЗОПАТИИ ПЕРИВАСКУЛЯРНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Трудоемкость изучения возможностей медикаментозной и немедикаментозной коррекции метаболической активности ПВЖТ сопряжена с ее структурными особенностями и большим количеством высвобождаемых адипоцитокинов. При оценке подобного воздействия необходимо учитывать не только изменение толщины и структуры ПВЖТ, но и модулирование высвобождения медиаторов, продуцируемых ее клетками. Так, одной из предлагаемых целей коррекции является АМР-активируемая протеинкиназа (АМПК). Другой потенциальной терапевтической мишенью служит eNOS в ПВЖТ или повышенная чувствительность адипоцитов к норадреналину на фоне ожирения. Воспаление в ПВЖТ, по видимому, представляет собой центральный механизм формирования дисфункции кровеносных сосудов и проявляется в поражении сосудистой стенки. Метаболический потенциал ПВЖТ делает ее привлекательной фармакологической мишенью. В настоящее время рассматривается несколько препаратов, часто назначаемых пациентам с ССЗ, которые также могут оказывать благоприятное влияние при коррекции адипозопатии ПВЖТ.

Диета и физические нагрузки. На сегодняшний день не вызывает сомнений, что физические упражнения, сбалансированное питание и потеря веса являются первичными медиаторами в профилактике ССЗ при ожирении. Физиче-

ские упражнения усиливают продукцию адипонектина ПВЖТ за счет повышения активности АМПК (в зависимости от ее α -субъединицы) [51, 52]. Увеличивая экспрессию внутриклеточных медиаторов передачи сигналов адипонектина ($\alpha 1$ и $\alpha 2$), физические упражнения также повышают биодоступность NO и ослабляют спазм эндотелия [53, 54]. В.С. Voia et al. показали, что миокины, такие как ирисин и FGF-21, вырабатываемые при тренировке мышц, улучшают фенотип ПВЖТ за счет повышения чувствительности к инсулину и «браунинга» адипоцитов [55]. Потеря термогенной активности ПВЖТ снижает ее антиатерогенные свойства и протективные эндотелиальные эффекты [27], в то время как появление бежевых адипоцитов у мышей улучшает толерантность к глюкозе, снижает стеатоз печени и нормализует уровень адипонектина [56].

Статины. Несмотря на то что прямое влияние статинов на чувствительность адипоцитов к инсулину не доказано, липофильные препараты этой группы способны изменять экспрессию адипокинов и маркеров воспаления. Большинство исследований *in vitro*, проводившихся с использованием жировых клеток мышей 3T3-L1, показало, что симвастатин и аторвастатин уменьшают экспрессию лептина в первичных адипоцитах человека. Р. Singh et al. представили схожие результаты при культивировании адипоцитов белой ЖТ человека с аторвастатином или симвастатином [57]. Снижение экспрессии лептина объясняется способностью ингибиторов HMG-CoA-редуктазы воздействовать на белок ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase) клеточной мембраны адипоцита, после чего фермент перестает диффундировать в цитоплазму, где прекращается фосфорилирование сигнальных белков и блокируется транскрипция. Данное предположение основано на том, что статины повышают активность PPAR γ посредством активации ERK1/2 для уменьшения воспаления в других клетках, таких как моноциты и макрофаги [58]. Однако, согласно полученным нами данным, розувастатин независимо от концентрации не оказывал существенного влияния на экспрессию гена лептина и концентрацию свободного рецептора к лептину адипоцитами ПВЖТ. При этом в культуре регистрировалось увеличение содержания лептина при концентрации розувастатина 1 мкмоль/л, что сопровождалось повышением индекса свободного лептина. Вероятно, поэтому терапия низкими дозами статинов не всегда эффективна [59].

Статины могут усиливать выделение адипонектина адипоцитами ПВЖТ путем стимуляции пути eNOS-NO-cGMP-PKG [51]. Таким образом,

механизмы секреции адипонектина, индуцированного статинами, могут включать продукцию сосудистого NO. Теоретически высвобождение адипонектина ПВЖТ также может стимулироваться активаторами eNOS, растворимой гуанилатциклазы или PKG. Кроме того, показано, что правастатин усиливает экспрессию мРНК адипонектина [60]. В то же время симвастатин подавляет выработку адипонектина адипоцитами [45]. Аторвастатин усиливает сосудорасширяющий эффект ПВЖТ аорты у крыс за счет увеличения синтезируемого ею H_2S [46]. Таким образом, влияние статинов на биосинтез адипоцитокинов и их роль во взаимодействиях между ЖТ и сосудистой стенкой требуют дальнейшего исследования.

Метформин. Существует тесная взаимосвязь между резистентностью к инсулину и метаболической активностью ЖТ, поэтому обнаружение механизмов, позволяющих повлиять на периферическую резистентность к инсулину в сосудистой стенке и ПВЖТ, может помочь в ее преодолении. В частности, регуляция метаболизма ПВЖТ способна улучшить микрососудистую дисфункцию и общую чувствительность к инсулину. Показано, что ряд препаратов, которые в настоящее время используются в качестве сенситизаторов инсулина, в том числе метформин, влияют на метаболическую активность ПВЖТ. Обработка *in vitro* ПВЖТ грудного отдела аорты крысы активаторами АМПК (5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибозидом, салицилатом, метформином, ресвератролом, диосгенином) снижает выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и MCP-1) и увеличивает активность противовоспалительных молекул (адипонектин и PPAR γ) в ПВЖТ [61, 62]. Это связано с улучшением фосфорилирования eNOS и протекторной функцией ПВЖТ.

Метформин является наиболее распространенным препаратом первой линии для лечения сахарного диабета 2 типа из бигуанидов. Пероральное введение метформина влияет на метаболические пути в печени и кишечнике, обеспечивая его гипогликемические свойства [63]. Употребление фруктозы крысами приводит к нарушению регуляции экспрессии адипоцитокинов в плазме и ПВЖТ, что сопровождается сосудистой дисфункцией. Пероральное введение крысам метформина с фруктозой и ресвератролом улучшает профили адипоцитокинов, повышает активность АМПК и экспрессию SIRT1 в адипоцитах и, кроме того, восстанавливает фосфорилирование липазы ПВЖТ и ацилхолин-индуцированную вазодилатацию. Через АМПК-зависимые и -независимые пути метформин влияет на глюконеогенез в печени, поглощение глюко-

зы, гликолиз и синтез гликогена [63]. АМРК представляет собой серин-треониновую протеинкиназу, участвующую в регуляции метаболизма: транспорт глюкозы, митохондриальная функция, окисление жирных кислот и воспаление [64]. АМРК имеет важное значение для поддержания функционального состояния сердечно-сосудистой системы, поскольку активация фермента оказывает противовоспалительный эффект посредством усиления продукции ИЛ-10 и подавления синтеза ФНО- α и ИЛ-6. Таким образом, активация АМРК в ПВЖТ может рассматриваться как антиатерогенный фактор.

Глюкагоноподобный пептид 1. Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой многофункциональную сигнальную молекулу для множества тканей-мишеней с широким спектром эффектов [65]. Что касается потенциальной роли ГПП-1 в биологии ЖТ, то не ясно, способна ли она выделять ГПП-1 или экспрессировать рецепторы ГПП-1. Однако ГПП-1 и агонисты его рецептора, по-видимому, имеют множество непосредственных эффектов на биологию адипоцитов, начиная от снижения накопления липидов до стимуляции адипогенеза [66]. Кроме того, агонисты рецептора ГПП-1 регулируют экспрессию адипонектина и способствуют поляризации макрофагов по альтернативному пути [65]. Конкретные эффекты ГПП-1 на ПВЖТ и возможность его участия во взаимодействиях между ПВЖТ и сосудистой стенкой еще предстоит установить.

Таким образом, наши знания о функции ПВЖТ в отношении здоровья и атеросклеротического поражения сосудов приобретают все более отчетливые очертания. Но, будучи достаточно гетерогенной ЖТ, способной выделять огромное количество биологически активных веществ и кардинально изменять свою структуру и функции при развитии адипозопатии, ПВЖТ, безусловно, в дальнейшем станет перспективной темой исследований. Возможно, самый захватывающий аспект ПВЖТ — возможности терапевтической коррекции ее функции. Разработка лекарственного средства, которое может уменьшить или предотвратить вредное воздействие ПВЖТ при ССЗ, может быть столь же значительным, как разработка статинов для коррекции дислипидемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afshin A., Forouzanfar M.H., Reitsma M.B. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362
2. Chen Y., Pan R., Pfeifer A. Fat tissues, the bright and the dark sides. *Pflugers Arch.* 2016; 468: 1803–1807. doi: 10.1007/s00424-016-1884-8
3. Hildebrand S., Stümer J., Pfeifer A. PVAT and Its Relation to Brown, Beige, and White Adipose Tissue in Development and Function. *Front. Physiol.* 2018; 9: 70. doi: 10.3389/fphys.2018.00070
4. Britton K.A., Fox C.S. Perivascular adipose tissue and vascular disease. *Clin. Lipidol.* 2011; 6: 79–91. doi: 10.2217/clp.10.89
5. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л. В., Барбараш О.Л. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? *Пробл. эндокринологии.* 2017; 62 (6): 33–39. doi: 10.14341/probl201662633-39
6. Chen Y., Pan R., Pfeifer A. Regulation of brown and beige fat by microRNAs. *Pharmacol. Ther.* 2017; 170: 1–7. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.10.004
7. Duncan R.E., Ahmadian M., Jaworski K., Sarkadi-Nagy E., Sul H.S. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu. Rev. Nutr.* 2007; 27: 79–101. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734
8. Hudak C.S., Sul H.S. Pref-1, a gatekeeper of adipogenesis. *Front. Endocrinol.* 2013; 4: 79. doi: 10.3389/fendo.2013.00079
9. Wang W., Kissig M., Rajakumari S., Huang L., Lim H., Won K.-J., Seale P. Ebf2 is a selective marker of brown and beige adipogenic precursor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 14466–14471. doi: 10.1073/pnas.1412685111
10. Hong K.Y., Bae H., Park I., Park D.-Y., Kim K.H., Kubota Y., Cho E.-S., Kim H., Adams R.H., Yoo O.-J., Koh G.Y. Perilipin⁺ embryonic preadipocytes actively proliferate along growing vasculatures for adipose expansion. *Development.* 2015; 142: 2623–2632. doi: 10.1242/dev.125336
11. Pfeifer A., Hoffmann L.S. Brown, beige, and white: the new color code of fat and its pharmacological implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 207–227. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010814-124346
12. Gnad T., Scheibler S., von Kügelgen I. Scheele C., Kilić A., Glöde A., Hoffmann L.S., Reverte-Salisa L., Horn P., Mutlu S., El-Tayeb A., Kranz M., Deuther-Conrad W., Brust P., Lidell M.E., Betz M.J., Enerbäck S., Schrader J., Yegutkin G.G., Müller C.E., Pfeifer A. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. *Nature.* 2014; 516: 395–399. doi: 10.1038/nature13816
13. Tseng Y.H., Kokkotou E., Schulz T.J., Huang T.L., Winnay J.N., Taniguchi C.M., Tran T.T., Suzuki R., Espinoza D.O., Yamamoto Y., Ahrens M.J., Dudley A.T., Norris A.W., Kulkarni R.N., Kahn C. R. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature.* 2008; 454: 1000–1004. doi: 10.1038/nature07221
14. Hondares E., Rosell M., Diaz-Delfin J. Olmos Y., Monsalve M., Iglesias R., Villarroja F., Giral M. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) induces PPAR gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha) gene expression and contributes to thermogenic activation of brown fat involvement of PRDM16. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 43112–43122. doi: 10.1074/jbc.M111.252775

15. Cohen P., Levy J.D., Zhang Y., Frontini A., Kolodin D.P., Svensson K.J., Lo J.C., Zeng X., Ye L., Khandekar M.J., Wu J., Gunawardana S.C., Banks A.S., Camporez J.P., Jurczak M.J., Kajimura S., Piston D.W., Mathis D., Cinti S., Shulman G.I., Seale P., Spiegelman B.M. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 2014; 156: 304–316. doi: 10.1016/j.cell.2013.12.021
16. van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., Smulders N.M., Drossaerts J.M.A.F.L., Kemerink G.J., Bouvy N.D., Schrauwen P., Teule G.J. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1500–1508. doi: 10.1056/NEJMoa0808718
17. Shimizu I., Aprahamian T., Kikuchi R., Shimizu A., Papanicolaou K.N., MacLauchlan S., Maruyama S., Walsh K. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 2099–2112. doi: 10.1172/JCI71643
18. Xue B., Rim J.S., Hogan J.C., Coulter A.A., Koza R.A., Kozak L.P. Genetic variability affects the development of brown adipocytes in white fat but not in interscapular brown fat. *J. Lipid Res.* 2007; 48: 41–51. doi: 10.1194/jlr.M600287-JLR200
19. Lo K.A., Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes. *Biosci. Rep.* 2013; 33: 711–719. doi: 10.1042/BSR20130046
20. Harms M., Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 2013; 19: 1252–1263. doi: 10.1038/nm.3361
21. Seale P., Bjork B., Yang W.L., Kajimura S., Chin S., Kuang S., Scimé A., Devarakonda S., Conroe H.M., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Rudnicki M.A., Beier D.R., Spiegelman B.M. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*. 2008; 454: 961–967. doi: 10.1038/nature07182
22. Rosenwald M., Perdikari A., Rülcke T., Wolfrum C. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15: 659–667. doi: 10.1038/ncb2740
23. Gálvez-Prieto B., Bolbrinker J., Stucchi P., de Las Heras A.I., Merino B., Arribas S., Ruiz-Gayo M., Huber M., Wehland M., Kreutz R., Fernandez-Alfonso M.S. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system components between white and brown perivascular adipose tissue. *J. Endocrinol.* 2008; 197: 55–64. doi: 10.1677/JOE-07-0284
24. Police S.B., Thatcher S.E., Charnigo R., Daugherty A., Cassis L.A. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm formation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 1458–1464. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.192658
25. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.* 2014; 3:e000582. doi: 10.1161/JAHA.113.000582
26. Omar A., Chatterjee T.K., Tang Y.L., Hui D.Y., Weintraub N.L. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34: 1631–1636. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303030
27. Chang L., Villacorta L., Li R., Hamblin M., Xu W., Dou C., Zhang J., Wu J., Zeng R., Chen Y.E. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*. 2012; 126: 1067–1078. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.104489
28. Li H., Wang Y.P., Zhang L.N., Tian G. Perivascular adipose tissue-derived leptin promotes vascular smooth muscle cell phenotypic switching via p38 mitogen-activated protein kinase in metabolic syndrome rats. *Exp. Biol. Med.* 2014; 239: 954–965. doi: 10.1177/1535370214527903
29. Sanchez-Gurmaches J., Hung C.M., Sparks C.A., Tang Y., Li H., Guertin D.A. PTEN loss in the Myf5 lineage redistributes body fat and reveals subsets of white adipocytes that arise from Myf5 precursors. *Cell Metab.* 2012; 16: 348–362. doi: 10.1016/j.cmet.2012.08.003
30. Eringa E.C., Bakker W., van Hinsbergh V.W. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. *Vasc. Pharmacol.* 2012; 56: 204–209. doi: 10.1016/j.vph.2012.02.003
31. Chatterjee T.K., Stoll L.L., Denning G.M., Harrelson A., Blomkalns A.L., Idelman G., Rothenberg F.G., Neltner B., Romig-Martin S.A., Dickson E.W., Rudich S., Weintraub N.L. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: Influence of high-fat feeding. *Circ. Res.* 2009; 104: 541–549. doi: 10.1161/circresaha.108.182998
32. Bulloch J.M., Daly C.J. Autonomic nerves and perivascular fat: Interactive mechanisms. *Pharmacol. Ther.* 2014; 143: 61–73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.02.005
33. Ross R., Glomset J.A. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*. 1973; 180: 1332–1339. doi: 10.1126/science.180.4093.1332
34. van Dam A.D., Boon M.R., Berbée J.F., Rensen P.C., van Harmelen V. Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 816: 82–92. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.03.051
35. Beltowski J., Wojcicka G., Marciniak A., Jamroz A. Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin-induced hypertension. *Life Sci.* 2004; 74: 2987–3000. doi: 10.1016/j.lfs.2003.10.029
36. Dick G.M., Katz P.S., Farias M., Morris M.I., James J., Knudson J.D., Tune J.D. Resistin impairs endothelium-dependent dilation to bradykinin, but not acetylcholine, in the coronary circulation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006; 291: H2997–H3002. doi: 10.1152/ajpheart.01035.2005
37. Zhang H., Park Y., Wu J., Chen X., Lee S., Yang J., Dellsperger K.C., Zhang C. Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009; 116: 219–230. doi: 10.1042/cs20080196
38. Beltowski J., Jamroz-Wisniewska A., Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2008; 8: 7–46. doi: 10.2174/187152908783884920
39. Greif M., Becker A., von Ziegler F., Lebherz C., Lehrke M., Broedl U.C., Tittus J., Parhofer K., Becker C., Reiser M., Knez A., Leber A.W. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. *Arterioscler.*

- Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29: 781–786. doi: 10.1161/atvbaha.108.180653
40. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.-H., Hsieh C.-C., Chiu C.-C., Voon W.-C., Sheu S.-H., Lai W.-T. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2008; 32: 268–274. doi: 10.1038/sj.ijo.0803726
41. Payne G.A., Borbouse L., Kumar S., Neeb Z., Al-loosh M., Sturek M., Tune J.D. Epicardial perivascular adipose-derived leptin exacerbates coronary endothelial dysfunction in metabolic syndrome via a protein kinase C-beta pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 1711–1717. doi: 10.1161/atvbaha.110.210070
42. Greenstein A.S., Khavandi K., Withers S.B., Sonoyama K., Clancy O., Jeziorska M., Laing I., Yates A.P., Pemberton P.W., Malik R.A., Heagerty A.M. Local inflammation and hypoxia abolish the protective anticontractile properties of perivascular fat in obese patients. *Circulation*. 2009; 119: 1661–1670. doi: 10.1161/circulationaha.108.821181
43. Kopjar T., Dashwood M.R. Endoscopic versus “No-Touch” saphenous vein harvesting for coronary artery bypass grafting: a trade-off between wound healing and graft patency. *Angiology*. 2016; 67: 121–132. doi: 10.1177/0003319715584126
44. Dashwood M.R., Dooley A., Shi-Wen X., Abraham D.J., Dreifaldt M., Souza D.S.R. Perivascular fat-derived leptin: a potential role in improved vein graft performance in coronary artery bypass surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12: 170–173. doi: 10.1510/icvts.2010.247874
45. Khan T., Hamilton M.P., Mundy D.I., Chua S.C., Scherer P.E. Impact of simvastatin on adipose tissue: pleiotropic effects *in vivo*. *Endocrinology*. 2009; 150: 5262–5272. doi: 10.1210/en.2009-0603
46. Wojcicka G., Jamroz-Wisniewska A., Atanasova P., Chaldakov G.N., Chylińska-Kula B., Bętkowski J. Differential effects of statins on endogenous H₂S formation in perivascular adipose tissue. *Pharmacol. Res.* 2011; 63: 68–76. doi: 10.1016/j.phrs.2010.10.011
47. Синицкий М.Ю., Понасенко А.В., Груздева О.В. Генетический профиль и секретом адипоцитов висцеральной и подкожной жировой ткани у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Компл. пробл. сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 3: 155–165.
48. Shimizu I., Aprahamian T., Kikuchi R. et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J. Clin. Invest.* 2014; 124: 2099–2112. doi: 10.1172/JCI1643E
49. Padilla J., Jenkins N.T., Vieira-Potter V.J., Laughlin M.H. Divergent phenotype of rat thoracic and abdominal perivascular adipose tissues. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2013; 304: R543–R552. doi: 10.1152/ajpregu.00567.2012
50. Weston A.H., Egner I., Dong Y., Porter E.L., Heagerty A.M., Edwards G. Stimulated release of a hyperpolarizing factor (ADHF) from mesenteric artery perivascular adipose tissue: involvement of myocyte BKCa channels and adiponectin. *Br. J. Pharmacol.* 2013; 169: 1500–1509. doi: 10.1111/bph.12157
51. Withers S.B., Simpson L., Fattah S., Werner M.E., Heagerty A.M. cGMP-dependent protein kinase (PKG) mediates the anticontractile capacity of perivascular adipose tissue. *Cardiovasc. Res.* 2013; 101 (1): 130–137. doi: 10.1093/cvr/cvt229
52. Kroller-Schon S., Jansen T., Hauptmann F., Schüler A., Heeren T., Hausding M., Oelze M., Viollet B., Keaney J.F., Wenzel P., Daiber A., Münzel T., Schulz E. alphaAMP-activated protein kinase mediates vascular protective effects of exercise. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32: 1632–1641. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.243980
53. Fentz J., Kjobsted R., Kristensen C.M., Hingst J.R., Birk J.B., Gudiksen A., Foretz M., Schjerling P., Viollet B., Pilegaard H., Wojtaszewski J.F. AMPKalpha is essential for acute exercise-induced gene responses but not for exercise training-induced adaptations in mouse skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2015; 309: E900–E914. doi: 10.1152/ajpendo.00157.2015
54. Cao S., Li B., Yi X., Chang B., Zhu B., Lian Z., Zhang Z., Zhao G., Liu H., Zhang H. Effects of exercise on AMPK signaling and downstream components to PI3K in rat with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012; 7: e51709. doi: 10.1371/journal.pone.0051709
55. Boa B.C., Yudkin J.S., van Hinsbergh V.W., Bouskela E., Eringa E.C. Exercise effects on perivascular adipose tissue: endocrine and paracrine determinants of vascular function. *Br. J. Pharmacol.* 2017; 174: 3466–3481. doi: 10.1111/bph.13732
56. Min S.Y., Kady J., Nam M., Rojas-Rodriguez R., Berkenwald A., Kim J.H., Noh H.-L., Kim J.K., Cooper M.P., Fitzgibbons T., Brehm M.A., Corvera S. Human 'brite/beige' adipocytes develop from capillary networks, and their implantation improves metabolic homeostasis in mice. *Nat. Med.* 2016; 22: 312–318. doi: 10.1038/nm.4031
57. Singh P., Zhang Y., Sharma P., Covassin N., Soucek F., Friedman P.A., Somers V.K. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes. *Physiol. Rep.* 2018; 6 (2). doi: 10.14814/phy2.13566
58. Yano M., Matsumura T., Senokuchi T., Ishii N., Murata Y., Taketa K., Motoshima H., Taguchi T., Sonoda K., Kukidome D., Takuwa Y., Kawada T., Brownlee M., Nishikawa T., Araki E. Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ. Res.* 2007; 25: 100 (10): 1442–1451. doi: 10.1161/01.RES.0000268411.49545.9c
59. Дылева Ю.А., Груздева О.В., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю., Сотников А.В., Козырин К.А., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Экспрессия гена и содержание адипонектина в жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Биомед. химия*. 2019; 65 (3): 239–244. doi: 10.18097/pbmc20196503239
60. Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*. 2010; 215: 1–8. 79. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.036
61. Sun Y., Li J., Xiao N., Wang M., Kou J., Qi L., Huang F., Liu B., Liu K. Pharmacological activation of AMPK ameliorates perivascular adipose/endothelial dysfunction in a manner interdependent on AMPK and SIRT1. *Pharmacol. Res.* 2014; 89: 19–28. doi: 10.1016/j.phrs.2014.07.006.

62. Chen Y., Xu X., Zhang Y., Liu K., Kou J. Diosgenin regulates adipokine expression in perivascular adipose tissue and ameliorates endothelial dysfunction via regulation of AMPK. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 155: 155–165. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.005
63. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017; 60: 1577–1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
64. Zhang C.S., Li M., Ma T., Zong Y. Metformin activates AMPK through the lysosomal pathway. *Cell Metab.* 2016; 24: 521–552. doi: 10.1016/j.cmet.2016.09.003
65. Vendrell J., Bekay R., Peral B., Garcha-Fuentes E., Megia A., Macías-González M., Real J.M., Jiménez-Gómez Y., Escoté X., Pachón G., Simó R., Selva D.M., Malagón M.M., Tinahones F.J. Study of the Potential Association of Adipose Tissue GLP-1 Receptor with Obesity and Insulin Resistance. *Endocrinology.* 2011; 152: 11 (1): 4072–4079, doi: 10.1210/en.2011-1070
66. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2016; 27: 427–438. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.017

PERIVASCULAR ADIPOSE TISSUE AND ATHEROSCLEROSIS: PHENOTYPIC FEATURES AND THERAPEUTIC POTENTIAL

D.A. Borodkina, O.V. Gruzdeva, E.V. Belik, Yu.A. Dyleva, E.I. Palicheva

*Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6*

This review is devoted to the analysis of data on the study of the endocrine function of perivascular adipose tissue (PVAT), its role in the synthesis and secretion of adipocyte hormones — adipokines (leptin, adiponectin, resistin). The results of studies on the possible systemic and local effects of PVAT are reflected. Demonstrated data on the phenotypic affiliation of PVAT, the features of its endocrine and paracrine functions. Pro- and anti-inflammatory agents secreted by PVAT affect vascular health and are involved in the pathogenetic mechanisms of the development of atherosclerosis. This review summarizes current evidence that PVAT refers to special types of adipose tissue, in terms of both functionality, origin, and role in the development of cardiovascular diseases caused by obesity. In general, PVAT can be considered as a promising pharmacological target for the prevention of cardiovascular risks associated with these diseases.

Keywords: perivascular adipose tissue, white adipose tissue, inflammation, cardiovascular disease.

*Статья поступила 24 марта 2020 г.
Принята к печати 15 мая 2020 г.*

COVID-19 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Я.В. Полонская, Е.В. Каштанова, Е.М. Стахнёва, Е.В. Садовский, Ю.И. Рагино

*НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

На начало июня 2020 г. в мире выявлено более 7 млн человек с COVID-19 – новой коронавирусной инфекцией, распространившейся по всему миру, более 400 тысяч человек умерло. В России количество заболевших превысило 470 000 человек, погибло более 5900 [https://covid19-2020.info/]. Все больше исследователей сообщают о высокой вероятности развития инфекции и неблагоприятном течении болезни у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что обуславливает необходимость изучения влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. Дан анализ публикаций за 2020 г. из баз данных PubMed, Google Scholar и E-library, посвященных этому вопросу.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, COVID-19, коронавирус.

В конце декабря 2019 г. в Китае обнаружен коронавирус нового типа, который был причиной необъяснимых случаев пневмонии [1, 2]. 30 января 2020 г. эпидемия COVID-19 была объявлена ВОЗ чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (PHEIC) [3]. 11 февраля 2020 г. ВОЗ официально назвала заболевание, вызванное новым коронавирусом, COVID-19 [4].

На начало июня 2020 г. в мире выявлено более 6,5 млн человек с COVID-19, более 380 тысяч человек умерло. Смертность от коронавируса в мире в среднем составляет 5,7 %. В России количество заболевших превысило 470 000 человек, погибло более 5900 [5]. Все больше исследователей сообщают о высокой вероятности развития инфекции и неблагоприят-

ном течении болезни у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что обуславливает необходимость изучения влияния SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему. В данной статье приводится анализ публикаций за 2020 г. из баз данных PubMed, Google Scholar и E-library, посвященных этому вопросу. Для поиска использовались следующие термины: COVID-19, коронавирус, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА COVID-19

Клиническая картина COVID-19 разнообразна – от бессимптомных или легких форм до тяжелой пневмонии и смерти. Клиническая картина COVID-19 отличается в разных странах и меняется со временем. Если в начале панде-

Полонская Яна Владимировна – д-р биол. наук, с.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: elekstanova@yandex.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, с.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: stahneva@yandex.ru

Садовский Евгений Викторович – м.н.с., лаборатория клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: sadovskij.e.v.83@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, e-mail: ragino@mail.ru

мии пневмония являлась наиболее часто регистрируемой клинической картиной в исследованиях из материкового Китая, на втором месте регистрировалась лихорадка и кашель и/или боль в горле (которые также могут быть возможными симптомами пневмонии), то в Гонконге, Японии, Сингапуре и Южной Корее наиболее часто отмечаемым симптомом уже была лихорадка [6], по мере совершенствования диагностических систем стали выявлять бессимптомных носителей COVID-19. Выделяют три степени инфекционного процесса [7]: 1) бессимптомное носительство — на рентгенограмме отсутствуют патологические изменения, респираторных симптомов практически нет; 2) острое респираторное заболевание — компьютерная томография не выявляет патологию, но есть выраженные симптомы респираторного заболевания; 3) пневмония с рентгенологическим проявлением заболевания. Из 44 000 китайских пациентов у 81 % были только легкие симптомы заболевания, в то время как у 14 % развивались тяжелые симптомы, а у 5 % — очень тяжелые [8].

По данным разных источников средний возраст заболевших составлял от 47 до 66 лет.

Большая часть заболевших — мужчины, которые в разных исследуемых группах составляют от 51 до 73 % [9–25]. Смертность достигает 16 % от числа выявленных больных и различается по разным странам, что может быть обусловлено разными принципами взятия анализа для выявления заболевания. В среднем на июнь 2020 г. смертность в мире составляет 5,22 % [5]. В ряде исследований показано, что особенно тяжело заболевание протекает у пожилых пациентов и у больных с сопутствующими заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистой системы. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с выявленным COVID-19, по данным разных авторов, представлена в табл. 1.

Среди пациентов с сопутствующими ССЗ отмечается более высокий уровень смертности [26]. При анализе 3200 пациентов, умерших в Италии, выявлено, что наиболее частой сопутствующей патологией была гипертония (73,8 %), ИБС (30,1 %), мерцательная аритмия (22 %). Острая сердечная недостаточность наблюдалась в 10,4 % случаев [27]. По данным D. Wang et al. [12], среди пациентов с тяжелым течением COVID-19

Таблица 1

Распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с выявленным COVID-19

Авторы	Количество пациентов	АГ, %	ССЗ, %	СН, %
Arentz M.Y. et al. [9]	21		42,9	
Huang C. et al. [1]	41	15	15	
Yang X. et al. [10]	52		10	
Liu K. et al. [11]	137	9,5	7,3	
Wang D. et al. [12]	138	31,2	14,5	
Zhang J.J. et al. [13]	140	30	5	
Mo P. et al. [14]	155	23,9	9,7	
Guo T. et al. [15]	187	32,6	35,3	
Zhou F. et al. [16]	191	30	8	
Chen T. et al. [17]	274	34	8	0,4
Wang L. et al. [18]	339	40,8	14,2	
Shi S. et al. [19]	416	30,5	10,6	4,1
J.Lian et al. [20]	788	16	1	
Guan W. et al. [21]	1099	14,9	2,5	
Guan W.J. et al. [22]	1590	16,8	53,7	
Mancia G. et al. [23]	2303	54,2	23,9	5,1
Mehra M.R. et al. [24]	8910	26,3	11,3	2,1
Reynolds H.R. et al. [25]	12594	34,6	10,2	6,2

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, СН — сердечная недостаточность.

гипертонию имели 58 %, аритмию — 44 %, заболевания сердца — 25 %. При исследовании умерших пациентов из Уханя у 60 % отмечалась аритмия, почти у 45 % — острая сердечная недостаточность [28]. По данным Т. Chen et al. [29], у умерших пациентов АГ встречалась в 48 % случаев, тогда как у выздоровевших — в 24 %, ССЗ — в 14 % против 4 %.

Авторы метаанализа 6 исследований с общим числом пациентов более 1500 выявили, что у пациентов с тяжелым течением заболевания, которое требовало перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, АГ и ССЗ регистрировались соответственно в два и три раза чаще, чем у лиц с тяжелым течением в обычной палате [30]. При проведении метаанализа, включающего 8 исследований и 46 248 пациентов [31], получено следующее отношение шансов для тяжелой формы заболевания: АГ—2,36; ССЗ—3,42. Таким образом, гипертония и сердечно-сосудистые заболевания могут быть факторами риска для пациентов с тяжелыми формами COVID-19, тем не менее остается в значительной степени неясным, является ли повреждение органов и тканей у пациентов с COVID-19 прямым или косвенным следствием вирусной инфекции.

БИОМАРКЕРЫ ВЛИЯНИЯ КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Миокардиальное повреждение при COVID-19 может быть бессимптомным и обнаруживается только при проведении ряда лабораторных исследований по оценке биомаркеров, показывающих влияние COVID-19 на сердечно-сосудистую систему. Например, уровни сердечного тропонина были выше 99 перцентили у 8–12 % пациентов с COVID-19, а у пациентов в критическом состоянии, особенно у пациентов с сопутствующими ССЗ, — в 23–33 % случаев [1, 10, 12, 15, 16, 19, 32, 33]. Исследование С. Chen et al. [34] показало, что среди группы пациентов с COVID-19 наблюдается повышение уровня тропонина и N-концевых уровней про-Мозгового натрийуретического пептида (NT-ProBNP), указывающего на повреждение миокарда. В других исследованиях продемонстрировано, что у больных в тяжелом состоянии развивались повреждение миокарда (23 %) и кардиомиопатия (33 %) [10, 35]. В исследовании Н. Hui et al. [36] значительное повышение сердечного тропонина I отмечено у тяжелых (33,3 %) и критических (100,0 %) пациентов. По данным Т. Guo et al. [15], смертность пациентов с нормальным уровнем тропонина и отсутствием ССЗ в анамнезе

составила 7,62 %, в то время как у пациентов с наличием ССЗ и высоким уровнем тропонина — 69,44 %. Уровень тропонина в плазме крови продемонстрировал высокую положительную корреляцию с уровнем С-реактивного белка и NT-proBNP. У пациентов с более высоким уровнем тропонина заболевание протекало в более тяжелой форме: чаще наблюдались аритмии и требовалась искусственная вентиляция легких. Авторы пришли к выводу, что повреждение миокарда достоверно ассоциировано с летальным исходом COVID-19, в то время как прогноз у пациентов с основным ССЗ, но без повреждений миокарда, относительно благоприятен. Повреждение миокарда связано с сердечной дисфункцией и аритмиями. Воспаление может быть потенциальным механизмом повреждения миокарда.

По данным большинства исследований, повышенный уровень тропонина играет прогностическую роль в отношении внутрибольничной летальности. Определение биомаркеров некроза миокарда у пациентов с COVID-19 может дать прогностическую информацию для оценки прогрессирования заболевания и предотвращения развития нежелательных явлений.

По данным D. Wang et al. [12], у пациентов с более тяжелой формой заболевания был более высокий уровень лейкоцитов и нейтрофилов, а также более высокие уровни D-димера, креатинкиназы, мочевины и креатинина, количество лимфоцитов снижено. Как предположили авторы, нейтрофилия может быть связана с цитокиновым штормом, вызванным вирусной инвазией, а активация свертывания крови — с длительной воспалительной реакцией.

Цитокиновый шторм — гипервоспалительная реакция с выраженной продукцией цитокинов — одна из основных причин не только пневмонии, но и острой сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений и полиорганной недостаточности. Стойкое повышение маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, ферритин, Д-димер, ассоциировано с серьезными осложнениями, высокой смертностью и повреждением миокарда. Избыточное воспаление — причина сердечной дисфункции и коагулопатии, у пациентов с COVID-19 при цитокиновом шторме быстро развиваются миокардит, острая сердечная недостаточность и кардиогенный шок [1, 15, 16, 19, 37–40].

Уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерферон- γ , хемоаттрактантный белок-1, колоние-стимулирующий фактор гранулоцитов, воспалительный белок-макрофагов 1 α , фактор некроза

опухоли- α) значительно повышен у пациентов с COVID-19, что связано с прогрессированием заболевания [41].

По данным W.J. Guan et al. [42], уровень D-димера был повышенным у пациентов с COVID-19, причем у пациентов с тяжелым течением заболевания он был выше, чем у пациентов с легкой формой заболевания. Метаанализ G. Lippi et al. [43], который включал 4 исследования, показал такие же результаты. Исследование Du. Yingzhen et al. [44] показало, что средний уровень D-димера у умерших составил 5,159 мкг/мл, а у 70,6 % пациентов D-димер был выше чем 1 мкг/мл, что также соответствовало исследованию F. Zhou et al. [45]. Количественный показатель фермента оставался на одном уровне у выживших, в то время как у умерших пациентов наблюдался его рост в геометрической прогрессии за неделю до наступления летального исхода [46].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ COVID-19 НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Острые и хронические сердечно-сосудистые осложнения пневмонии встречаются часто и возникают в результате различных механизмов, таких как ишемия, системное воспаление и патоген-опосредованное поражение (табл. 2). Пандемия COVID-19 показала необходимость

изучения влияния коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему как в период заболевания, так и в отдаленный период, необходимость устранения пробелов в знаниях в ходе исследований.

Коронавирус SARS-CoV-2 проникает в клетку, связываясь с цинковой пептидазой АПФ-2, которая экспрессируется как в легких, так и в сердце и в эндотелии сосудов [47–49]. АПФ-2 может оказывать противоположные эффекты при COVID-19. Высокий уровень АПФ-2 может увеличивать восприимчивость к COVID-19 и способствовать более тяжелому клиническому течению заболевания за счет более высокой вирусной нагрузки на клетки [50–55]. С другой стороны, уровень АПФ-2 уменьшается при инфицировании SARS-CoV-2, что может усиливать неблагоприятные эффекты ангиотензина II, приводя к повреждению сердца и/или легких, острому респираторному дистресс-синдрому и другим осложнениям COVID-19 [56–58].

После инвазии и репликации коронавируса происходит прямое повреждение клеток организма, которые высвобождают в большом количестве провоспалительные цитокины: фактор некроза опухоли- α , гранулоцитарный колоние-стимулирующий фактор, интерлейкины, эндотелиальный фактор адгезии, интерферон и другие. В результате иммунная система гиперактивируется, что ведет к «цитокиновому шторму»,

Таблица 2

Механизмы влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему

Авторы	Количество пациентов	Дизайн исследования	Механизм	Результаты
Shi S. et al. [19]	416	Ретроспективное	Воспаление, эндотелиальная дисфункция, вирусное повреждение, гиперкоагуляция	Повышение риска миокардиального повреждения
Zhou F. et al. [16]	191	Ретроспективное	Вирусное повреждение, воспаление, гиперкоагуляция	Повышение риска миокардиального повреждения
Guo T. et al. [15]	187	Ретроспективное	Вирусное повреждение, воспаление, гипоксемия, эндотелиальная дисфункция	Повышение риска миокардиального повреждения
Klok F. et al. [64]	184	Ретроспективное	Воспаление, гипоксемия, гиперкоагуляция	Повышение риска тромботических осложнений
Wang D. et al. [12]	138	Ретроспективное	Воспаление, гипоксемия, вирусное повреждение	Повышение риска повреждения миокарда и аритмии
Varga Z. et al. [65]	3	Посмертное	Вирусное повреждение, воспаление, вазоконстрикция	Эндотелит, вирусные включения в эндотелии, миокардиальная ишемия

повреждению кардиомиоцитов, нестабильности атеросклеротической бляшки, а значит, предрасполагает к сердечно-сосудистым событиям [59, 60]. Вызываемая поражением легких гипоксия ведет к накоплению в крови метаболитов и свободных радикалов, что повышает нагрузку на сердечно-сосудистую систему, приводя к декомпенсации состояния пациентов с хроническими сердечными заболеваниями, что объясняет более тяжелое течение COVID-19 у таких пациентов [61]. Также вазоспазм, аритмия, нарушения перфузии миокарда, внезапная сердечная смерть могут быть следствием стресс-индуцированного, в ответ на вирусную нагрузку, выброса в кровь катехоламинов [62].

Еще одним механизмом влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему является тромботическое звено гемостаза. По данным N. Tang et al. [63], среди умерших пациентов 71,4 % отвечали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развившегося на фоне COVID-19.

Пандемия COVID-19 показала необходимость изучения влияния коронавирусной инфекции на сердечно-сосудистую систему как в период заболевания, так и в отдаленный период, необходимость устранения пробелов в знаниях в ходе исследований. Очевидно, что в дальнейшем будет появляться все больше актуальной информации, соответствующей принципам доказательной медицины, на основании которой будут сформированы новые рекомендации по ведению пациентов.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

- Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497–506.
- Carlos W.G., Dela Cruz C.S., Cao B., et al. Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2020; 201: P7–P8.
- WHO. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019 – nCoV) [online]. (2020). Available: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it) 2
- <https://covid19-2020.info/>
- Gaythorpe K., Imai N., Cuomo-Dannenburg G., et al. With support from other volunteers from the MRC Centre. et al. Symptom progression of COVID-19. Imperial College London (11-03-2020). doi: <https://doi.org/10.25561/77344>
- Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012
- Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020; 41: 145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- Arentz M.Y., Klaff L., Lokhandwala S., et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020; doi: 10.1001/jama.2020.4326
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Liu K., Fang Y.Y., Deng Y., et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020; 133: 1025–1031.
- Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y., et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14238.
- Mo P., Xing Y., Xiao Y., et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa270
- Guo T., Fan Y., Chen M., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368:m1091.
- Wang L., He W., Yu X., et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infection*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
- Shi S., Qin M., Shen B., et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Lian J., Jin X., Hao S., et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin. Infect. Dis.* 2020; pii: ciaa242. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Guan W.J.N.Z., Hu Y., Liang W.H., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Guan W., Ph D., Liang W., et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China:

- A Nationwide Analysis. *Eur. Respir. J.* 2020. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
23. Mancía G., Rea F., Ludergrani M., Apolone G., Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2006923
24. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D. and Patel A.N. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2007621
25. Reynolds H.R., Adhikari S., Pulgarin C., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
26. Du R.-H., Liang L.-R., Yang C.-Q. et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur. Res.* 2020; 55 (4). doi: 10.1183/13993003.00524-2020 11
27. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy Report based on available data on March 20th, 2020 https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
28. Yingzhen Du, Lei Tu, Pingjun Zhu, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study AJRCCM Articles in Press. Published April 03, 2020 as 10.1164/rccm.202003-0543OC Copyright © 2020 by the American. www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.202003-0543OC
29. Chen T. Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Br Med J.* 2020;1091(March): m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
30. Yang J., Zhao F.L. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020; (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
31. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
32. Inciardi R.M.A.M., Lupi L., Cani D.S., et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388
33. Wei J.F., Huang F.Y., Xiong T.Y. et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317007
34. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020; 5: 1–3. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z. 4\
35. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1612–1614. doi: 10.1001/jama.2020.4326. 6
36. Hui H., Zhang Y., Yang X. et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. 2020: 2020.02.24.20027052. 8
37. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 420–422.
38. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417–1418.
39. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T., Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
40. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
41. Liu J., Li S., Liu J., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv. 2020 2020.02.16.20023671
42. Guan W. J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. MedRxiv. doi: 10.1101/2020.02.06.20020974
43. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2020. [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
44. Yingzhen Du, Lei Tu, Pingjun Zhu, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study AJRCCM Articles in Press. Published April 03, 2020 as 10.1164/rccm.202003-0543OC.
45. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020.
46. Zheng Y.Y., Ma Y., Zhang J., et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020, doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
47. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* March 5, 2020; doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [epub ahead of print]
48. Tikellis C., Thomas M.C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int. J. Pept.* 2012; 2012: 256294-256294. doi: 10.1155/2012/256294
49. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* March 3, 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
50. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C., Averill D.B., Brosnihan K.B., Tallant E.A., Diz D.I. Gallagher P.E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005; 111: 2605–2610.
51. Zisman L.S., Keller R.S., Weaver B., Lin Q., Speth R., Bristow M.R. Canver C.C. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation.* 2003; 108: 1707–1712.
52. Ishiyama Y., Gallagher P.E., Averill D.B., Tallant E.A., Brosnihan K.B. Ferrario C.M. Upregulation of angio-

- otensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004; 43: 970–976.
53. Epelman S., Tang W.H., Chen S.Y., Van Lente F., Francis G.S., Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52: 750–754.
54. Ohtsuki M., Morimoto S.I., Izawa H., Ismail T.F., Ishibashi-Ueda H., Kato Y., Horii T., Isomura T., Suma H., Nomura M., Hishida H., Kurahashi H. and Ozaki Y. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2010; 145: 333–334.
55. Sama I.E.R.A., Santema B.T., van Goor H., ter Maaten J.M., Cleland J.G.F., Rienstra M., Friedrich A.W., Samani N.J., Ng L.L., Dickstein K., Lang C.C., Filippatos G., Anker S.D., Ponikowski P., Metra M., van Veldhuisen D.J., Voors A.A. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur. Heart J.* 2020, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373
56. Guo J., Huang Z., Lin L. Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9: e016219.
57. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., Crackower M.A., Fukamizu A., Hui C.C., Hein L., Uhlig S., Slutsky A.S., Jiang C., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436: 112–116.
58. Raiden S., Nahmod K., Nahmod V., Semeniuk G., Pereira Y., Alvarez C., Giordano M., Geffner J.R. Nonpeptide antagonists of AT1 receptor for angiotensin II delay the onset of acute respiratory distress syndrome. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 303: 45–51.
59. Hui D.S.C., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2019; 33 (4): 869–889. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.001
60. Azhar E.I., Hui D.S.C., Memish Z.A., et al. The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis. Clin. North Am.* 2019; 33 (4): 891–905. doi: 10.1016/j.idc.2019.08.001
61. Li G., Fan Y., Lai Y., et al. Coronavirus infections and immune responses. *Med. Virol.* 2020; 92 (4): 424–32. doi: 10.1002/jmv.25685
62. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017; 39 (5): 529–539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
63. Tang N., Li D., Wang X., et al. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14768
64. Klok F.A., Kuip M., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
65. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395: 1417–1418.

COVID-19 AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Ya.V. Polonskaya, E.V. Kashtanova, E.M. Stakhneva, E.V. Sadowski, Yu.I. Ragino

Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

At the beginning of June 2020, more than 7 million people were identified worldwide with COVID-19, a new coronavirus infection that has spread around the world, more than 400 thousand people have died. In Russia, the number of cases exceeded 470 000 people, and more than 5900 died [https://covid19-2020.info/]. More and more researchers report a greater likelihood of infection and adverse disease course in people with cardiovascular diseases, which makes it necessary to study the effect of SARS-CoV-2 on the cardiovascular system. This article provides an analysis of the publications for the year 2020 from the databases of PubMed, Google Scholar, and E-library on this issue.

Keywords: cardiovascular diseases, COVID 19, coronavirus.

Статья поступила 11 июня 2020 г.
Принята к печати 26 июня 2020 г.

