

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2021

Основан в 2004 г.

Том 17

№ 1

НОВОСИБИРСК
2021

«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: aeroscler0z@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ
по делам печати, телерадиовещания и средств
массовых коммуникаций за серий
ПИ¹ ФС77–75466 от 5 апреля 2019 г.

Периодичность: 4 раза в год

Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых
научных изданий и журналов, рекомендаемых ВАК для публикации основных научных результатов докторских 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.

Редактор *И. А. Абрамова*

Оператор электронной верстки *Р. С. Аверков*

Подписано в печать 27.04.2021.

Выход в свет 29.04.2021. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 9,6. Усл. печ. л. 10,7. Тираж 150 экз.

Заказ № 10. Цена свободная. 16+

Издательство

ООО «ТИПОГРАФИЯ АНДРЕЯ ХРИСТОЛЮБОВА»
630083, Новосибирск, Большевистская ул.,
131, к. 6, пом. 160.
Тел: +7(383) 209-12-47
E-mail: zakaz@tahr.st
Отпечатано

в ООО «ТИПОГРАФИЯ АНДРЕЯ ХРИСТОЛЮБОВА»

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., профессор (Новосибирск)

С. К. Малютина — 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. Черняевский — 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. Барбараи — 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. Каиштапан — 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. Сергеенко — 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. Ашилов — д. м. н. (Бишкек, Киргизия)

М. Бобак — профессор (Лондон, Великобритания)

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

А. Л. Катапано — 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 (Л.вен, Бельгия)

Я. Туомилемто — профессор (Хельсинки, Финляндия)

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

Дж. Чэпмен — профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон — профессор (Фэрбенкс, США)

УШЕЛ ИЗ ЖИЗНИ ВЫДАЮЩИЙСЯ РОССИЙСКИЙ УЧЕНЫЙ, ВРАЧ-ТЕРАПЕВТ, АКАДЕМИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ОСНОВАТЕЛЬ ИНСТИТУТА ТЕРАПИИ СО РАМН ЮРИЙ ПЕТРОВИЧ НИКИТИН

Коллектив Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН выражает соболезнования родным и близким по поводу смерти известного российского ученого, академика РАН, доктора медицинских наук, Заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного ветерана СО РАН, почётного профессора Университета Аляски (США), почётного члена Российского научного общества терапевтов, почётного кардиолога России, почётного профессора Новосибирского государственного медицинского университета, главного редактора журнала «Атеросклероз», основателя Института терапии СО РАМН и бывшего его директора (1981–2003 гг.) Юрия Петровича Никитина.

Ю.П. Никитин родился 23 августа 1928 года в г. Красноярске. В 1950 году он окончил Новосибирский медицинский институт. Работал врачом-терапевтом городской больницы г. Новокузнецка (1950–1953). Затем — ассистентом, доцентом кафедры терапии Новокузнецкого института усовершенствования врачей (1953–1968). В г. Новосибирске Ю.П. Никитин организовал факультет повышения квалификации врачей с много-профильной кафедрой терапии при Новосибирском государственном медицинском университете (1968 г.). С 1968 по 2003 годы Юрий Петрович заведовал этой кафедрой. С 1970 по 1980 годы он был одновременно проректором по научной работе НГМУ, с 1980 по 1990 год — заместителем председателя Президиума СО РАМН.

В 1981 году Ю.П. Никитин создал Институт терапии СО РАМН и возглавлял его по 2003 год. Приказом Министра здравоохранения СССР (№ 976 от 21.09.81 г.) кафедра терапии ФПК НГМУ была объединена с Институтом терапии СО РАМН. Таким объединением была продемонстрирована высокая продуктивность во всех сферах (наука, образование, лечебная деятельность) за период совместной работы (1981–93 гг.).

Юрий Петрович был опытным организатором научных исследований и практического здравоохранения. Под его руководством была создана кардиологическая служба в Новосибирске и области, впервые в СССР были открыты кардиологические кабинеты.

Научные исследования Ю.П. Никитина относятся к разным разделам медицины:



кардиология, гематология, клиническая биохимия, генетика и другие. Им была создана одна из ведущих научных школ в России по проблемам атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний.

Никитин Ю.П. был одним из ведущих ученых по разработке проблем северной медицины, им были созданы лаборатории Института терапии на Чукотке и в Магадане. Работы Никитина Ю.П. известны и признаны за рубежом — он представлял отечественную науку на 90 международных научных форумах. Он автор более 850 научных публикаций, в т.ч. 19 монографий, 7 учебников, 12 российских методических рекомендаций для врачей, 6 патентов РФ.

Никитин Ю.П. был членом консультативного Совета международного Союза по приполярной медицине, Европейского и международных обществ кардиологов, ангиологов, международной сердечной федерации, а также входил в состав правления ряда российских научных обществ: терапевтов (вице-президент этого общества), кардиологов, геронтологов, был членом редколлегии и редакционных советов 12 Российских медицинских журналов. В 2004 Ю.П. Никитин основал российский научно-практический журнал «Атеросклероз». Он являлся главным редактором этого журнала с 2004 г.

Никитин Ю.П. внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных врачебных кадров. Под его руководством было выполнено и защищено 120 диссертаций, из них 33 — докторские.

Под руководством Ю.П. Никитина в Новосибирске выполнялись программа ВОЗ «MONICA» и международный проект «HAPIEE», осуществлялось сотрудничество с научными учреждениями США, Бельгии, Англии, Нидерландов. Продолжалась работа по грантам Российских Фондов Фундаментальных и гуманитарных исследований (РФФИ и РГНФ).

За период 2014–2020 гг. Ю.П. Никитин организовал и участвовал в актуальных

научных исследованиях, посвященных изучению ассоциации структурных изменений ахиллова сухожилия с ИБС и атерокальцинозом аортокоронарного артериального сегмента, и изучению ассоциаций содержания белка Клото в крови с ИБС и кальцинозом артериальной стенки. Оба исследования имеют высокую научную новизну. В 2016 году под его редакцией вышла монография «Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)», в которой суммированы результаты научной деятельности Института по эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний в регионе. В 2018 году под его редакцией вышла монография, посвященная многолетним результатам научно-исследовательских работ Института терапии на Чукотке.

Ученики, коллеги и коллектив Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН глубоко скорбят, это огромная утрата для всех. Вклад Юрия Петровича Никитина в развитие науки и здравоохранения России и г. Новосибирска бесценен. Светлая память об Учителе и Учёном навсегда сохранится в наших сердцах.

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2021

Научно-практический журнал

Том 17, №1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Иванова А.А., Малютина С.К., Новоселов В.П., Родина И.А., Хамович О.В., Максимов В.Н.

Ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772, rs4700290 с внезапной сердечной смертью 7

Кочергина А.М., Барбара О.Л.

Динамика показателей артериального давления у пациентов с сахарным диабетом после планового чрескожного коронарного вмешательства 12

Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Рагино Ю.И., Латынцева Л.Д., Веретюк В.В., Старичкова А.А.

Уровни маркерных лизосомальных гидролаз у женщин с ишемической болезнью сердца в зависимости от возраста и уровня половых гормонов 21

Стрюкова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Иваношук Д.Е., Рагино Ю.И., Полонская Я.В., Мурашов И.С., Волков А.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Валеев Э.С., Максимов В.Н., Каштанова Е.В.

Анализ полиморфизма гена f5 у мужчин с коронарным атеросклерозом с использованием метода полноэкзонного секвенирования 29

Розуменко А.А., Поляков Л.М.

Липидный и эндокринный статус участников продолжительных лыжных переходов в Арктике 38

Нестерец А.М., Сорокин О.В., Нефедова Ж.В., Кайнара В.Г., Панасенко Л.М., Максимов В.Н.

Эффективность проведения кардиобиоуправления у здоровых подростков и подростков с эссенциальной гипертензией 44

Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Сазонова О.В., Малютина С.К.

Кардиометаболические факторы риска у лиц с ожирением и риск развития сахарного диабета 2 типа в 12-летнем проспективном исследовании 52

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ложкина Н.Г., Мукарамов И.Р.

Факторы, ассоциированные с постинфарктным ремоделированием миокарда 62

Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Звонкова А.В.

Актуальные аспекты стабильной ишемической болезни сердца. Исследование ISCHEMIA: прорыв или сдержанный оптимизм в подходах к лечению. Ишемия миокарда при необструктивном поражении коронарных артерий (INOCA) 70

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Информационное письмо № 2

О Всероссийской Конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины» 78

Информационное письмо о IX Съезде кардиологов Сибирского федерального округа

«Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины» 82

ATHEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2021

Research and Practical Journal

Volume 17, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Ivanova A.A., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Rodina. I. A., Khamovich O.V., Maximov V.N.

Association of single-nucleotide polymorphisms rs10867772, rs4700290 with sudden cardiac death 7

Kochergina A.M., Barbarash O.L.

Dynamics of blood pressure indicators in patients with diabetes mellitus after planned percutaneous coronary intervention 12

Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Ragino Yu.I., Latyntseva L.D., Veretyuk V.V., Starichkova A.A.

Levels of marker lysosomal hydrolases in women with coronary heart disease depending on age and sex hormone level 21

Striukova E.S., Shakhtshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Ragino Yu.I., Polonskaya Ya.V., Murashov I.S., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Valeev E.S., Maksimov V.N., Kashtanova E.V.

Analysis of f5 gene polymorphism in men with coronary atherosclerosis using whole exome sequencing 29

Rozumenko A.A., Polyakov L.M.

Lipid and endocrine status of participants of long ski crossings in the Arctic 38

Nesterets A.M., Sorokin O.V., Nefedova Z.V., Kainara V.G., Panasenko L.M., Maksimov V.N.

Efficiency of conducting cardiobiofeedback in healthy adolescents and adolescents with essential hypertension 44

Mustafina S.V., Vinter D.A., Rymar O.D., Scherbakova L.V., Sazonova O.V., Malutina S.K.

Cardiometabolic risk factors in obese individuals and the risk of incident diabetes mellitus in 12-year prospective study 52

REVIEWS

Lozhkina N.G., Mukaramov I.R.

Factors associated with post-infarction myocardial remodeling 62

Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O., Zvonkova A.V.

Current aspects of stable ischemic heart disease. ISCHEMIA study: breakthrough or constant optimism in approaches to treatment. Myocardial ischemia in non-obstructive coronary arteries (INOCA) 70

INFORMATION ABOUT UPCOMING CONFERENCES

Information letter No. 2

About the All-Russian Conference with international participation «Fundamental aspects of atherosclerosis: scientific research to improve the technologies of personalized medicine» 78

Information letter about the IX Congress of Cardiologists of the Siberian Federal District

«Solving urgent problems of cardiology for personalized medicine» 82

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-7-11

АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ RS10867772, RS4700290 С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ

А. А. Иванова¹, С. К. Малютина¹, В. П. Новоселов², И. А. Родина³,
О. В. Хамович³, В. Н. Максимов¹

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

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

³ГБУЗ НСО Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы
630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

Целью исследования является верификация ассоциации с внезапной сердечной смертью (ВСС) однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772 и rs4700290, найденных в качестве возможных новых молекулярно-генетических маркеров ВСС по результатам полногеномного аллелотипирования на образцах пулевированной ДНК. **Материал и методы.** Дизайн исследования — «случай–контроль». Группа ВСС сформирована с использованием критерииев ВСС Европейского общества кардиологов из банка ДНК внезапно умерших жителей Октябрьского района г. Новосибирска (n=437, средний возраст 53,1±9,0 года, 73,5% мужчин). Контрольная группа (n=405, средний возраст 53,2±9,2 года, 70,0% мужчин) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банка ДНК участников проектов MONICA и HAPIEE. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе ВСС и венозной крови в контрольной группе. Генотипирование выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Не обнаружено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs10867772 и rs4700290 между группой ВСС и контрольной группой ($p>0,05$), в том числе при разделении групп по полу и возрасту. **Заключение.**

Иванова Анастасия Андреевна — канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Малютина Софья Константиновна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

Новоселов Владимир Павлович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой судебной медицины Лечебного факультета, e-mail: sme.ngmu@mail.ru

Родина Ирина Александровна — канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы», 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д.134, e-mail: ziza76@bk.ru

Хамович Олеся Викторовна — канд. мед. наук, врач-судебно-медицинский эксперт, e-mail: hamovicholesya@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik11@mail.ru

По результатам проведенного исследования не подтверждена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772 и rs4700290 с ВСС.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, однонуклеотидный полиморфизм, rs10867772, rs4700290, полногеномное аллелотипирование.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) продолжает оставаться одной из крупномасштабных проблем здоровья и здравоохранения [1]. В США ВСС является лидирующей причиной смертности от сердечно-сосудистой патологии. И несмотря на успехи в профилактике ВСС, ее высокая частота остается неизменной [2]. В Российской Федерации около 50% лиц, умирающих по причине сердечно-сосудистых заболеваний, погибает вследствие ВСС [3]. Около 40% случаев ВСС у лиц моложе 35 лет остаются необъясненными (ВСС, возникшая вследствие нарушения ритма) [4]. Существует большое количество факторов риска развития ВСС, в том числе генетические. При этом стратификация риска ее возникновения несовершенна, особенно для лиц с клинически бессимптомной сердечно-сосудистой патологией [1]. Поэтому исследование молекулярно-генетических маркеров ВСС с целью включения их в будущие рискометры ВСС представляется актуальным и целесообразным. Успешное внедрение генетического тестирования в клиническую практику может способствовать диагностике наследственных сердечно-сосудистых заболеваний, идентификации групп высокого риска ВСС, своевременному проведению профилактических мероприятий и снижению ее частоты [5].

Целью исследования является верификация ассоциации с ВСС однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772 и rs4700290, найденных в качестве возможных новых молекулярно-генетических маркеров ВСС по результатам полногеномного аллелотипирования на образцах пулированной ДНК [6]. Проведение подобного рода подтверждающего исследования является необходимым этапом выявления новых молекулярно-генетических маркеров, полученных с помощью современных методов молекулярно-генетического исследования (полноэхомное секвенирование, полногеномное секвенирование, полногеномное ассоциативное исследование), выполняемых для исключения ложноположительных результатов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн верифицирующего исследования построен по принципу «случай–контроль». Группа ВСС ($n=437$, средний возраст $53,1\pm9,0$ года, 73,5% мужчин) сформирована из архивного анонимного банка ДНК (1999–2014 гг.) внезапной смерти. В него включены образцы ДНК внезапно умерших жителей Октябрьского района г. Новосибирска, судебно-медицинское исследование которых проведено на базе ГБУЗ НСО «Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы». ДНК выделена из ткани миокарда методом фенол-хлороформной экстракции. Группа ВСС сформирована с использованием критериев ВСС Европейского общества кардиологов [7]. Основные патолого-анатомические диагнозы включенных в нее лиц — острая коронарная недостаточность и острая недостаточность кровообращения. Из группы исключены лица с патолого-анатомическими диагнозами — инфаркт миокарда, дилатационная/гипертрофическая кардиомиопатия, а также находящиеся в состоянии алкогольного/наркотического опьянения. Контрольная группа ($n=405$, средний возраст $53,2\pm9,2$ года, 70,0% мужчин) подобрана по полу и возрасту к группе ВСС из банков ДНК живых на момент проведения исследований жителей того же района города, участников международных исследований MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovascular disease) и HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) (методика подбора примерно 1:1).

ДНК в банке ДНК участников проектов MONICA и HAPIEE выделена методом фенол-хлороформной экстракции из венозной крови. Генотипирование групп по однонуклеотидным полиморфизмам rs10867772, rs4700290 выполнено методом ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов по авторским протоколам в полиакриламидном геле.

Для генотипирования по rs10867772 использовали праймеры 5'- AAAGAACTTT-CAGTTATGCTTACCC-3' (F) и 5'- AGGGCT-GAATTATAGTAAAATTTCG-3' (R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала: Трис-HCl

(pH 9,0) 75 мМ, (NH4)2SO4 20мМ, Tween-20 0,01%, 4,0 мМ MgCl₂, по 0,8 мМ каждого праймера, 0,2 мМ смеси dNTP, 2 мкг ДНК, одну единицу активности Таq-ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Новосибирск). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °C 30 с, отжиг праймеров 52 °C 30 с и элонгацию 72 °C 40 с. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы TaqI («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 233 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 233 п.н., при TT генотипе — продукты 210 п.н. и 23 п.н., при гетерозиготном генотипе TA — все перечисленные продукты (233, 210 и 23 п.н.).

Для генотипирования по rs4700290 использовали праймеры 5'-AAGTATAAGGGTGACGAA-3' (F) и 5'-GAGGTATCTGTTTCTCAAGCG-3' (R). Смесь для ПЦР объемом 25 мкл включала 12,5 мкл реакционной смеси БиоМастер LR HS-ПЦР-Color (2×) (ООО «БИОЛАБМИКС», Новосибирск), по 0,4 мМ каждого праймера, 2 мкг ДНК. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95 °C 30 с, отжиг праймеров 48 °C 30 с и элонгацию 72 °C 20 с. Рестрикцию выполняли с 10 единицами активности рестриктазы AspLE I («СибЭнзим», Новосибирск). Размер продукта амплификации 212 п.н. После проведения рестрикции при генотипе AA детектировался продукт 212 п.н., при GG генотипе — продукты 191 и 21 п.н., при гетерозиготном генотипе AG — все перечисленные продукты (212 п.н., 191 п.н., 21 п.н.).

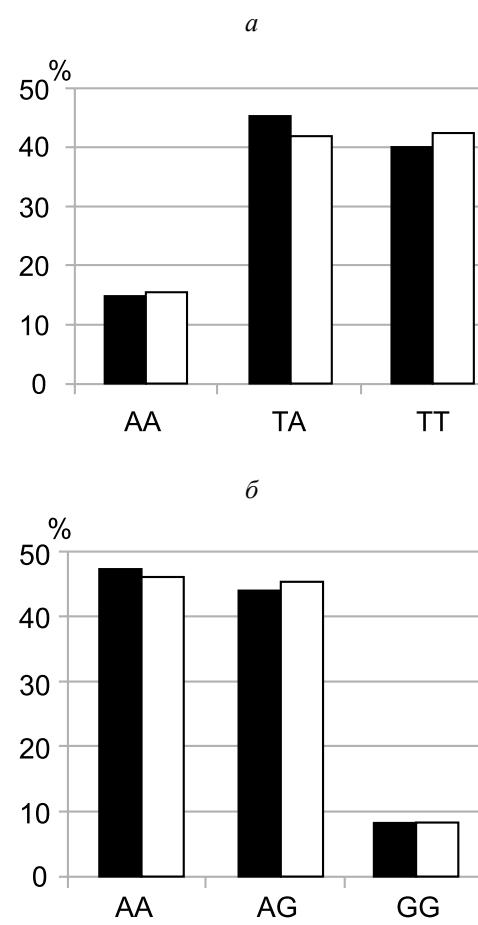
С использованием критерия χ^2 оценено соответствие частот генотипов равновесию Харди — Вайнберга в контрольной группе. Сравнение групп по частотам генотипов и аллелей выполнено с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырехпольных таблиц применен точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Относительный риск ВСС по конкретному аллелю или генотипу вычислен как отношение шансов с использованием точного двустороннего критерия Фишера и критерия χ^2 по Пирсону. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ терапии

и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» (протокол № 99 от 27.09.2016).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдаемые частоты генотипов однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772 и rs4700290 в контрольной группе соответствуют ожидаемым согласно равновесию Харди — Вайнберга ($\chi^2=3,6$ и 1,3 соответственно). Не обнаружено статистически значимых различий по частотам генотипов и аллелей rs10867772 и rs4700290 между группой ВСС и контрольной группой ($p>0,05$) (рисунок а, б), в том числе при разделении групп по полу и возрасту.



Частоты генотипов и аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772 (а) и rs4700290 (б) в группе ВСС (черные столбики) и контрольной группе (белые столбики)

ОБСУЖДЕНИЕ

Однонуклеотидные полиморфизмы rs10867772 и rs4700290 найдены как возможные новые молекулярно-генетические маркеры ВСС по результатам проведенного полногеномного аллелотипирования на образцах пулированной ДНК. В отношении ассоциации с ВСС данные полиморфизмы исследованы впервые в мире.

Полиморфизмы rs10867772 и rs4700290 локализованы в межгенных участках хромосом. Однонуклеотидный полиморфизм rs10867772 (g.84172144T>A) расположен на 9-й хромосоме. Частота его редкого аллеля А для европейской популяции составляет около 0,36 [8]. Наиболее близко к полиморфизму rs10867772 расположен ген TLE1 (TLE family member 1, transcriptional corepressor), для которого связь с сердечно-сосудистой патологией не изучалась [9], но была исследована корреляция с сахарным диабетом 2 типа, гипергликемией, инсулиновой резистентностью [10, 11]. Однонуклеотидный полиморфизм rs4700290 (g.57762048A>G) локализован на 5-й хромосоме, частота его редкого аллеля G для европейской популяции составляет около 0,34 [12]. Полиморфизм расположен между генами PLK2 (polo like kinase 2) и GAPT (GRB2 binding adaptor protein, transmembrane) [13, 14]. Киназа Plk2 индуцирует апоптоз и гибель клеток в ответ на ишемическое/реперфузионное повреждение во время операций на сердце [15], выступает в качестве координатора клеточной пролиферации и дифференцировки в отношении кардиальных клеток-предшественников [16].

По результатам верифицирующего исследования не подтверждена ассоциация полиморфизмов rs10867772 и rs4700290 с ВСС. Ранее эти полиморфизмы не были исследованы в отношении ассоциации с какой-либо патологией человека, поэтому сопоставить полученные данные с результатами других исследований не представляется возможным. Нами установлено, что однонуклеотидные полиморфизмы rs10867772 и rs4700290 не являются молекулярно-генетическими маркерами ВСС, несмотря на их возможную связь с ВСС, выявленную по данным полногеномного аллелотипирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного верифицирующего исследования не подтверждена ассоциация однонуклеотидных полиморфизмов rs10867772 и rs4700290 с ВСС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность академику РАН Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать контрольную группу на материале когорт НАПИЕ и MONICA.

Исследования выполнены при поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

ЛИТЕРАТУРА

- Morin D.P., Homoud M.K., Estes N.A.M. 3rd. Prediction and Prevention of sudden cardiac death. Card. Electrophysiol. Clin., 2017; 9 (4): 631–638. doi: 10.1016/j.ccep.2017.07.012
- Jazayeri M.A., Emert M.P. Sudden cardiac death: who is at risk? Med. Clin. North Am., 2019; 103 (5): 913–930. doi: 10.1016/j.mcna.2019.04.006
- Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные Рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Апр. внутр. медицины, 2013; (4): 5–15. doi: 10.20514/2226-6704-2013-0-4-5-15
- Skinner J.R., Winbo A., Abrams D., Vohra J., Wilde A.A. channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. Heart Lung. Circ., 2019; 28 (1): 22–30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007
- Stallmeyer B., Dittmann S., Schulze-Bahr E. Genetische Diagnostik zur Vermeidung des plötzlichen Herzstodes. Internist (Berl.), 2018; 59 (8): 776–789. doi: 10.1007/s00108-018-0462-x.
- Бабенко В.Н., Максимов В.Н., Кулакова Е.В., Сафонова Н.С., Воевода М.И., Рогаев Е.И. Полногеномный анализ пулированных выборок ДНК когорт человека. Вавил. журн. Генетики и селекции, 2014. Т. 186, № 4–2. С. 847–855.
- Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekval T.M., Spaulding C., van Veldhuisen D.J. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital

- Cardiology (AEPC). Eur. Heart J., 2015; 36 (41): 2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
8. rs10867772. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs10867772 (21 December 2020)
9. TLE1 TLE family member 1, transcriptional corepressor [Homo sapiens (human)]. dbGene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7088> (24 December 2020)
10. Huopio H., Cederberg H., Vangipurapu J., Hakkarainen H., Pääkkönen M., Kuulasmaa T., Heinonen S., Laakso M. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. Eur. J. Endocrinol., 2013; 169 (3): 291–7. doi: 10.1530/EJE-13-0286
11. Armour S.L., Anderson S.J., Richardson S.J., Ding Y., Carey C., Lyon J., Maheshwari R.R., Al-Jahdami N., Krasnogor N., Morgan N.G., MacDonald P., Shaw J.A.M., White M.G. Reduced expression of the co-regulator TLE1 in type 2 diabetes is associated with increased islet α -cell number. Endocrinology., 2020; 161 (4): bqaa011. doi: 10.1210/endocr/bqaa011
12. rs4700290. dbSNP. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?do_not_redirect&rs=rs4700290 (21 December 2020)
13. PLK2 polo like kinase 2 [Homo sapiens (human)]. dbGene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10769> (24 December 2020)
14. GAPT GRB2 binding adaptor protein, transmembrane [Homo sapiens (human)]. dbGene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/202309> (24 December 2020)
15. Zhao D., Shun E., Ling F., Liu Q., Warsi A., Wang B., Zhou Q., Zhu C., Zheng H., Liu K., Zheng X. Plk2 Regulated by miR-128 induces ischemia-reperfusion injury in cardiac cells. Mol. Ther. Nucleic Acids., 2020; 19: 458–467. doi: 10.1016/j.omtn.2019.11.029
16. Mochizuki M., Lorenz V., Ivanek R., Della Verde G., Gaudiello E., Marsano A., Pfister O., Kuster G.M. Polo-like kinase 2 is dynamically regulated to coordinate proliferation and early lineage specification downstream of yes-associated protein 1 in cardiac progenitor cells. J. Am. Heart Assoc., 2017; 6 (10): e005920. doi: 10.1161/JAHA.117.005920

ASSOCIATION OF SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS RS10867772, RS4700290 WITH SUDDEN CARDIAC DEATH

A.A. Ivanova¹, S.K. Malyutina¹, V.P. Novoselov², I.A. Rodina³, O.V. Khamovich³, V.N. Maximov¹

¹ 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

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52
³ 630087, Novosibirsk, Nemirovich-Danchenko str., 134

The aim of the research is to verify the association with sudden cardiac death (SCD) of single nucleotide polymorphisms rs10867772 and rs4700290, identified as new molecular genetic markers of SCD in the own genome-wide pooled allelotyping. **Material and methods.** Case-control study. The SCD group is formed using the criteria of the European Society of Cardiology from the DNA bank of suddenly deceased residents of the Oktyabrsky district of Novosibirsk ($n = 437$, average age — 53.1 ± 9.0 years, men — 73.5%, women — 26.5%) The control group ($n = 405$, average age 53.2 ± 9.2 years, men — 70.0%, women — 30.0%) is formed from the DNA bank of participants of MONICA and HAPIEE projects. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue in the SCD group and venous blood in the control group. Genotyping was performed by the PCR-RFLP method. **Results.** No statistical significance was found in allele and genotype frequencies of rs10867772 and rs4700290 between groups, even in separating in sex and age ($p > 0.05$). Conclusion. Single nucleotide polymorphism rs10867772 and rs4700290 are not associated with SCD.

Keywords: sudden cardiac death, single nucleotide polymorphism, rs10867772, rs4700290, genome-wide allelotyping.

Статья поступила 25.12.20
Принята к печати 17.02.21

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-12-20

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА**А. М. Кочергина, О. Л. Барбара***ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6*

Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска. Несмотря на наличие широкого выбора антигипертензивных препаратов, согласно данным эпидемиологических исследований, эффективный контроль АГ демонстрируют чуть более 20% пациентов. Недостижение целевых значений артериального давления (АД) определяет высокую вероятность развития сердечно-сосудистых событий, что справедливо и для пациентов, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ). Цель работы — оценить динамику АД у пациентов со стабильной ИБС и сахарным диабетом (СД) в зависимости от факта выполнения ЧКВ. **Материал и методы.** Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний как проспективное, открытое, не сравнительное. Включено 75 пациентов со стабильной ИБС и СД 2 типа, регулярно принимающих терапию на протяжении не менее чем одного месяца до начала участия в настоящем исследовании. Большая часть пациентов (45 человек, 60%) представлена лицами мужского пола. Средний возраст составил $52,64 \pm 6,96$ года. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 44 человека (58,81%), реваскуляризацию миокарда — 46 (61,33%), острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторную ишемическую атаку — 5 (6,66%). Все пациенты по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД) на первом визите имели среднесуточное АД более 130/80 мм рт. ст. Участники исследования разделены на две группы: 43 пациента имели на момент включения в исследование показания для выполнения планового ЧКВ, у 32 человек показания для реваскуляризации отсутствовали. Группы не имели достоверных различий по клинико-анамнестическим характеристикам, закономерные различия отмечены в отношении ранее перенесенной реваскуляризации (46,51 и 81,25% соответственно, $p=0,0022$) и по шкале SYNTAX (14,4 [3,0; 34,0] и 6,1 [0,0; 28,5] балла соответственно, $p=0,0001$). На протяжении четырех визитов (1 визит, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев) проводилось СМАД с использованием комплекса «БиПиЛАБ». **Результаты.** Исходно по показателям СМАД группа без предполагаемого ЧКВ имела большую вариабельность систолического АД (САД) в дневное время, более высокое среднее ДАД в ночное время, большее значение индекса времени гипертензии ДАД в ночное время. Через один месяц наблюдения (для группы с ЧКВ — один месяц после процедуры) отмечены достоверные различия по

Кочергина Анастасия Михайловна — канд. мед. наук, ассистент кафедры кардиологии и ССХ КемГМУ, научный сотрудник НИИ КПССЗ, отдела мультифокального атеросклероза, ORCID 0000-0003-3998-7028, e-mail: noony88@mail.ru

Барбара Ольга Леонидовна — чл.-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и ССХ КемГМУ, директор НИИ КПССЗ, ORCID 0000-0002-4642-3610

величине среднедневного САД и ДАД, индексу времени гипертензии ДАД в дневное время, средненочному значению САД. Пациенты, перенесшие реваскуляризацию, имели более низкие показатели СМАД. Сохранились ранее описанные различия в отношении средненочного ДАД и индекса времени гипертензии вочные часы. Через три месяца наблюдения группы статистически значимо различались только по величине средненочного САД и ДАД, на момент окончания исследования (шесть месяцев наблюдения) — по величине средненочного ДАД. **Заключение.** Пациенты, подвергнутые ЧКВ, на протяжении одного месяца после процедуры имеют тенденцию к нормализации (по сравнению с группой без перенесенной реваскуляризации) показателей АД, однако с течением времени происходит «ускользание» эффекта. Вероятнее всего, краткосрочное улучшение показателей АД обусловлено лишь временным улучшением приверженности к лечению после перенесенной инвазивной процедуры.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность, суточное мониторирование давления, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, чрескожное коронарное вмешательство.

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет около 30–45% и сохраняется во всем мире независимо от уровня дохода с тенденцией к увеличению с возрастом. По оценкам экспертов, к 2025 году число людей с гипертонией увеличится на 15–20%, достигнув почти 1,5 млрд [1]. Сочетание АГ и сахарного диабета (СД) — наиболее распространенная коморбидная патология среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1], определяющая высокий риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [2]. При этом целевые значения артериального давления (АД) определены как менее 140/90 мм рт. ст. Для пациентов с СД, получающих антигипертензивную лекарственную терапию, целевая величина офисного систолического АД (САД) составляет 130 мм рт. ст. и ниже при условии хорошей переносимости [3].

Несмотря на то что АГ по своей распространенности среди пациентов с ИБС максимальна и стремится к 100%, а антигипертензивная терапия располагает широким спектром препаратов и их комбинаций, стоит признать качество контроля АД неудовлетворительным. Особенно важно решение вопроса о повышении приверженности к достижению целевого уровня АД у пациентов с ИБС, подвергнутых реваскуляризации миокарда, в том числе чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). Целевая величина АД для пациентов перед плановой реваскуляризацией в актуальных рекомендациях не регламентирована, однако ряд исследований демонстрирует, что «жесткий» контроль АД, в том числе пульсового, перед плановым ЧКВ приводит к улучшению отдаленных результатов вмешательства, а сам показатель пульсового давления может быть

рассмотрен в качестве предиктора для оценки прогноза [4]. Таким образом, контроль АД в пред- и постоперационном периоде является важным фактором, ассоциированным с прогнозом у пациентов с ЧКВ. Большинство исследований показали, что у больных со стабильной ИБС и СД 2 типа, независимо от вида выполненной реваскуляризации, имеется худший прогноз послеоперационного периода по сравнению с пациентами без диабета. С учетом вышесказанного, мероприятия по достижению целевых значений модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска приобретают повышенную важность [5]. Этот факт определил целевую группу для проведения настоящего исследования.

Цель работы — оценить динамику показателей АД у пациентов со стабильной ИБС и СД в зависимости от факта выполнения ЧКВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний как проспективное, открытое, не сравнительное. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 7 от 26.04.2018). Отбор участников исследования проводился в рамках амбулаторного визита к кардиологу для определения тактики дальнейшего ведения и оценки показаний к реваскуляризации миокарда. Все участники подписали информированное согласие. Включено 75 пациентов с АГ в сочетании со стабильной ИБС и СД 2 типа, регулярно принимающих терапию на протяжении не менее чем одного месяца до начала настоящего исследования.

Первичная оценка суточного мониторирования артериального давления (СМАД)

выполнялась не позднее чем за две недели до предполагаемого ЧКВ. Большая часть пациентов 45 (60%) представлена лицами мужского пола. Средний возраст составил $52,64 \pm 6,96$ года. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 44 человека (58,81%), реваскуляризацию миокарда (не менее чем за 12 недель до начала участия в исследовании) — 46 (61,33%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) либо транзиторную ишемическую атаку (ТИА) — 5 (6,66%). Все пациенты, по данным СМАД, на первом визите имели среднесуточное АД более 130/80 мм рт. ст.

Участники исследования разделены на две группы: 43 человека имели показания для выполнения планового ЧКВ, 32 пациента не имели показаний к реваскуляризации. На момент включения в исследование больные принимали терапию, представленную в табл. 1. Следует признать, что максимальное количество пациентов в обеих группах принимали антитромбоцитарные препараты (монотерапия ацетилсалициловой кислотой, монотерапия клопидогрелем, двойная антитромбоцитарная терапия), бета-блокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны. Все пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни, питанию и физической

активности, а также назначение медикаментозной терапии в соответствии с актуальными рекомендациями. При недостижении целевого АД лицам обеих групп было рекомендовано усиление антигипертензивной терапии. Группы не имели достоверных различий по клинико-анамнестическим характеристикам, закономерные достоверные различия отмечены в отношении ранее перенесенной реваскуляризации (табл. 2). На протяжении четырех визитов (1 визит — начало участия в исследовании, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев (для группы ЧКВ — через 1, 3 и 6 месяцев после вмешательства соответственно) помимо рутинного физикального осмотра и опроса проводилось СМАД с использованием комплекса «БиПиЛАБ».

Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), нижнего (Q25) и верхнего (Q75) квартилей (Me [Q25; Q75]), определение различий между двумя независимыми группами проводилось с помощью критерия Манна — Уитни. Уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы были сопоставимы по большинству клинико-анамнестических характеристик (см. табл. 2). Средние значения по шкале Syntax

Таблица 1

Принимаемая терапия у обследованных на момент включения в исследование, n (%)

Показатель	Общая группа (n=75)	Выполнялось ЧКВ (n=43)	Не выполнялось ЧКВ (n=32)	p
Кардиоактивная терапия				
Ацетилсалициловая кислота	61 (81,33)	35 (81,39)	26 (81,25)	0,987
Ингибитор P2Y12-рецепторов	33 (44)	15 (34,88)	18 (56,25)	0,065
Бета-блокаторы	70 (99,33)	39 (90,69)	31 (96,87)	0,288
Статины	71 (94,66)	39 (90,69)	32 (100)	0,076
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	44 (58,66)	24 (55,81)	20 (62,5)	0,560
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	26 (34,66)	14 (32,55)	12 (37,5)	0,655
Блокаторы кальциевых каналов	49 (65,33)	26 (60,46)	23 (71,87)	0,304
Петлевые диуретики	18 (24)	9 (20,93)	9 (28,12)	0,470
Спиронолактон	14 (21,53)	7 (16,27)	7 (21,87)	0,538
Триметазидин	7 (9,33)	4 (9,30)	3 (9,37)	0,991
Терапия сахарного диабета				
Диета	2 (2,66)	1 (2,32)	1 (3,12)	0,831
Пероральные сахароснижающие препараты	53 (70,66)	31 (72,09)	22 (68,75)	0,753
Инсулин	20 (26,66)	11 (25,58)	9 (28,12)	0,805

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Общая группа (n=75)	Выполнялось ЧКВ (n=43)	Не выполнялось ЧКВ (n=32)	p
Возраст, лет	62,6 [43,0; 75,0]	63,8 [46,0; 75,0]	61,1 [43,0; 72,0]	0,090
Количество мужчин, n (%)	45 (60)	24 (55,81)	21 (65,62)	0,390
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	44 (58,66)	24 (55,81)	20 (62,50)	0,746
ЧКВ или аортокоронарное шунтирование ранее, n (%)	46 (61,33)	20 (46,51)	26 (81,25)	0,002
ОНМК или ТИА, n (%)	5 (6,66)	4 (9,30)	1 (3,12)	0,288
Индекс массы тела, кг/м ²	32,7 [23,2; 48,3]	33,2 [23,7; 47,8]	31,9 [23,2; 48,3]	0,277
Активное курение, n (%)	8 (10,66)	4 (9,30)	4 (12,50)	0,657
Фибрилляция предсердий, n (%)	13 (17,33)	7 (16,27)	6 (18,75)	0,779
Показатель по шкале SYNTAX, баллов	11,8 [0,0; 34,0]	14,4 [3,0; 34,0]	6,1 [0,0; 28,5]	0,000
Содержание креатинина, мкмоль/л	59,5 [14,0; 121,0]	55,8 [14,0; 121,0]	67,1 [44,1; 86,2]	0,133
Содержание гликированного гемоглобина, %	7,9 [5,6; 12,3]	8,0 [5,6; 11,3]	8,0 [5,9; 12,3]	0,849

оказались выше в группе лиц, имеющих показания к ЧКВ на момент включения в исследование, что ожидаемо, так как группа без показаний к реваскуляризации перенесла ее ранее.

Исходно по показателям СМАД группа без ЧКВ имела большую вариабельность САД в дневное время, более высокие значения ДАД и индекса времени гипертензии ДАД в ночное время. Подробные данные о показателях СМАД представлены в табл. 3. Такого рода различия связаны, по-видимому, с большей приверженностью пациентов к терапии, формирующейся в процессе подготовки к плановому ЧКВ.

Через месяц наблюдения во всех группах наблюдалась положительная тенденция. Наиболее яркую динамику продемонстрировали пациенты, подвергнутые ЧКВ. Так, через один месяц после процедуры выявлено достоверное снижение САД и ДАД в дневное и ночное время, пульсового давления, а также показателя «нагрузки» давлением — индекса времени гипертензии в течение суток, последний уменьшался наиболее выраженно (табл. 3). При этом через один месяц наблюдения (для группы с ЧКВ — один месяц после процедуры) между группами отмечены достоверные различия по величине среднедневного САД и ДАД, индексу времени гипертензии ДАД в дневное время, средненочному САД.

Сохранились ранее описанные различия в отношении средненочного ДАД и индекса времени гипертензии вочные часы (показатели выше в группе пациентов без ЧКВ). На момент окончания исследования (шесть месяцев наблюдения) группы имели различия лишь по величине среднедиастолического давления вочные часы, которое было больше у пациентов без ЧКВ.

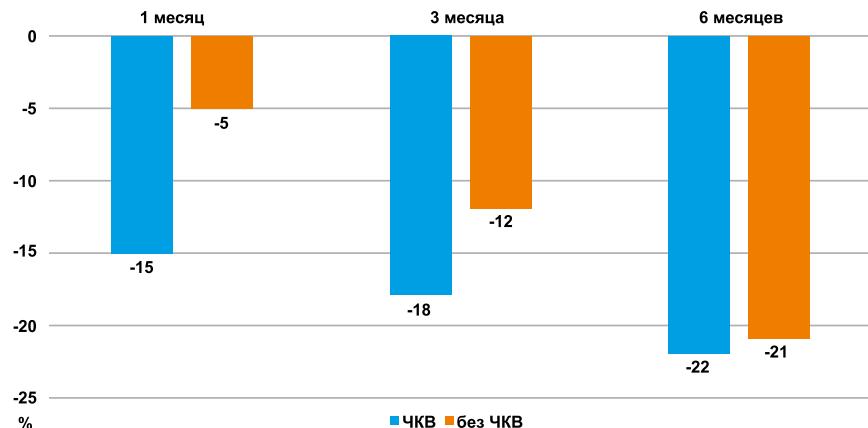
Через три месяца наблюдения в группе лиц с ЧКВ регистрировали дальнейшее снижение САД и ДАД, индекса времени гипертензии САД в дневное время. При этом имелась тенденция к повышению показателей СМАД в очные часы. В группе без вмешательства отмечалось достоверное уменьшение индекса времени гипертензии САД в дневное и очное время ($p=0,03$). Статистически значимые различия между группами наблюдались только по величине средненочного САД и ДАД (показатели выше в группе пациентов без ЧКВ) (см. табл. 3).

На момент окончания исследования (6 месяцев наблюдения) группы имели различия лишь по величине среднедиастолического давления в очные часы, которое было больше у пациентов без ЧКВ. При этом у пациентов с ЧКВ продолжали демонстрировать снижение величина САД в дневное время, индекс времени гипертензии САД в дневное и очное

Таблица 3

*Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления
в течение 6 месяцев наблюдения*

Показатель	Визит 1		р	Визит 2 (1 месяц)		р	Визит 3 (3 месяца)		р	Визит 4 (6 месяцев)		р
	ЧКВ +	ЧКВ -		ЧКВ +	ЧКВ -		ЧКВ +	ЧКВ -		ЧКВ +	ЧКВ -	
САД днем, мм рт. ст.	142,6 [127; 158]	147,5 [136; 163]	0,26	127,0 [115; 136]	142,1 [124; 161]	0,02	124,1 [116; 133]	135,5 [125; 144]	0,15	120,6 [110; 129]	126,2 [113; 136]	0,23
ДАД днем, мм рт. ст.	80,1 [75; 86]	81,6 [77; 87]	0,32	73,9 [70; 77]	78,4 [71; 83]	0,04	71,6 [67; 74]	77,3 [69; 81]	0,11	72,1 [66; 74]	77,1 [70; 85]	0,07
Индекс времени гипертензии САД днем, %	54,2 [20; 87]	58,4 [31; 87]	0,68	27,1 [7; 38]	47,0 [11; 78,5]	0,06	21,81 [4; 31]	33,9 [12; 48]	0,29	17,9 [5; 20]	24,9 [2; 55]	0,96
Индекс времени гипертензии ДАД днем, %	26,2 [4; 50]	37,2 [13; 57]	0,07	12,0 [2; 16]	27 [12; 45]	0,009	17,3 [5; 27]	28,7 [5; 35]	0,47	14,0 [6; 15]	18,2 [4; 34]	0,86
Вариабельность САД днем	15,9 [14; 19]	17,9 [15; 21]	0,04	15,3 [12; 18]	16,6 [14; 18]	0,18	14,9 [13; 17]	16,2 [15; 20]	0,20	15,2 [13; 16]	14,7 [14; 16]	0,83
Вариабельность ДАД днем	12,3 [10; 14]	12,7 [9; 15]	0,40	10,7 [8; 14]	12,7 [10; 15]	0,07	11,9 [9; 13]	10,9 [9; 13]	0,46	11,7 [10; 15]	10,9 [10; 12]	0,61
САД ночью, мм рт. ст.	138,1 [118; 155]	146,6 [128; 166]	0,14	106,6 [106; 136]	121,8 [122; 155]	0,004	109,0 [109; 135]	122,4 [127; 149]	0,04	115,3 [103; 123]	123,5 [116; 138]	0,15
ДАД, ночь, рт. ст.	74,3 [65; 84]	79,5 [73; 87]	0,02	68,4 [62; 72]	75,2 [69; 81]	0,01	68,7 [63; 71]	77,3 [69; 81]	0,01	67,7 [63; 70]	74,5 [67; 80]	0,03
Индекс времени гипертензии САД ночью, %	62,2 [15; 100]	69,1 [43; 100]	0,51	32,1 [2; 60]	58,4 [39; 78]	0,008	30,5 [8; 55]	45,3 [15; 80]	0,13	25,8 [4; 40]	38,6 [24; 55]	0,14
Индекс времени гипертензии ДАД ночью, %	41,6 [9; 71]	58,9 [32; 83]	0,02	9,1 [8; 11]	45,5 [17; 66]	0,01	21,7 [5; 34]	44,5 [11; 79]	0,11	21,3 [7; 29]	41,7 [22; 69]	0,02
Вариабельность САД ночью	13,3 [10; 15]	13,7 [10; 15]	0,68	12,4 [10; 15]	13,9 [13; 15]	0,21	10,1 [10; 15,5]	13,7 [12; 15]	0,87	12,4 [10; 15]	13,5 [10; 17]	0,31
Вариабельность ДАД ночью	9,7 [8; 12]	10,1 [9; 11]	0,49	9,1 [8; 11]	10,7 [8; 12]	0,05	10,1 [7; 12]	9,1 [7; 11]	0,47	9,1 [7; 11]	10,6 [9; 13]	0,11
Пульсовое АД, мм рт. ст.	61,5 [50; 74]	59,5 [48; 68]	0,86	53,8 [41; 65]	61,4 [48; 71]	0,22	51,6 [40; 61]	56,7 [46; 70]	0,40	47,2 [38; 55]	49,0 [44; 51]	0,64



Динамика (в процентах) САД в дневное время, мм рт. ст.

время, САД и ДАД в ночное время, а у пациентов без вмешательства появилась тенденция к достоверному уменьшению индекса времени гипертензии САД в течение суток. Динамика показателей САД в дневное время представлена на рисунке.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее эффективным способом, улучшающим исходы хронических неинфекционных заболеваний, является повышение приверженности к терапии [6, 7], которое превосходит эффективность мероприятий по созданию новых методов лечения [7]. Увеличение приверженности пациентов с ИБС к медикаментозному лечению и достижению целей вторичной профилактики является трудной задачей в кардиологии. В частности, известно, что больные после перенесенного инфаркта миокарда не принимают назначенное лечение в 80% случаев [8]. Несколько более высокой, но тем не менее недостаточной приверженностью характеризуются пациенты с АГ. В течение года отмечено снижение частоты приема антигипертензивной терапии (с 73,2% через три месяца после визита к врачу до 45,2% через 12 месяцев, $p<0,01$) и ее эффективности (соответственно с 51,9 до 41,4%, $p<0,01$) [9].

Особую актуальность проблема повышения приверженности к выполнению рекомендаций врача имеет у пациентов, подвергаемых ЧКВ. Низкая комплаентность способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений, снижая эффективность высокотехнологичных вмешательств. С одной стороны, пациент после ЧКВ должен строго следовать рекомендациям по приему двойной антитромбоцитарной терапии для

профилактики тромбоза стента, с другой, отдаленные результаты реваскуляризации миокарда напрямую связаны с эффективностью вторичной профилактики атеросклероза [10]. Исследования, проводимые в нашем центре, продемонстрировали, что пациенты перед плановым ЧКВ имеют низкую приверженность к оптимальной медикаментозной терапии. Только 50% пациентов перед плановыми ЧКВ принимают ее в полном объеме, при этом лишь 5,2% демонстрируют достижение целевых значений АД, частоты сердечных сокращений, уровня общего холестерина в крови [11].

Результаты настоящего исследования также показали неудовлетворительный контроль АД у пациентов со стабильной ИБС, в том числе во время подготовки к ЧКВ. В этот период пациенты хотя и отличались более низкими значениями показателей СМАД, в отличие от пациентов без планируемого вмешательства, однако САД в дневные часы в этой группе составляло 142 мм рт. ст., курили 9,3%, средний индекс массы тела равнялся 33,18 кг/м², уровень гликированного гемоглобина — 7,96%.

Наблюдение за пациентами после ЧКВ позволило прийти к выводу о том, что в ближайший месяц после вмешательства они демонстрируют более значимое снижение АД. Пациенты контрольной группы (не подвергаемые плановому ЧКВ) имели хуже показатели СМАД во всех периодах оценки. Однако регулярное наблюдение кардиолога и за этой группой пациентов сопровождалось снижением основных характеристик АД, оцененных посредством СМАД. Следует отметить, что принципиальным отличием условий проведения настоящего исследования от

реальной клинической практики явились лишь более частые визиты к кардиологу (4 раза в течение 6 месяцев) для оценки эффективности антигипертензивной терапии. В итоге уже к третьему месяцу наблюдения достоверность различий нивелировалась по всем показателям СМАД кроме средненочного САД и ДАД.

Влияние АД на исходы ЧКВ показано в ретроспективном анализе историй болезни 796 пациентов, ранее перенесших коронарное вмешательство и госпитализированных повторно в связи с рецидивом ангинозных болей. В зависимости от наличия или отсутствия признаков рестеноза в стенте (оценеваемого как стеноз $\geq 50\%$) пациенты были разделены на две группы. За уровень нормального АД принималось значение $<140/90$ мм рт. ст. Результаты исследования показали, что нормальный уровень АД при выполнении планового ЧКВ ассоциирован с меньшим риском рестенозов [4].

Схожие выводы сделаны на основании оценки результатов ЧКВ у 10876 пациентов со стабильной ИБС. Исследование продемонстрировало, что сочетание высокого САД и низкого ДАД перед ЧКВ отражает возрастание исходного риска неблагоприятных событий. У этой группы пациентов также была более высокая смертность и неблагоприятные сердечные исходы. Напротив, среди лиц с высоким ДАД в сочетании с низким САД летальность была меньше [12].

Согласно методическим рекомендациям Министерства здравоохранения РФ, количество посещений кардиолога пациентами с АГ составляет не менее двух раз в год, при неосложненном ЧКВ нормативная кратность посещений равняется двум в течение первых 6 месяцев, далее — 1–2 раза в год с последующим снятием с учета по поводу операции и переводом в другую диспансерную группу по рекомендации врача-кардиолога [13]. Вместе с тем клинические рекомендации Министерства Здравоохранения РФ 2020 г. обозначают кратность осмотра как «каждые 4–6 месяцев». Можно предположить, что установленная частота посещения кардиолога недостаточна для поддержания приверженности пациентов и должна быть пересмотрена. Результаты настоящего исследования показывают, что более частые визиты к врачу способствуют улучшению показателей АД вне зависимости от факта выполнения реваскуляризующей процедуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ИБС демонстрируют недостаточно высокую приверженность к назначенному лечению, что препятствует достижению целевых значений АД. Лица, подвергнутые ЧКВ, на протяжении одного месяца после процедуры имеют достоверную тенденцию к нормализации (по сравнению с группой без перенесенной реваскуляризации) показателей АД, однако с течением времени происходит «ускользание» эффекта. Эффективной мерой по повышению приверженности и достижению целей вторичной профилактики может стать изменение подходов к диспансерному наблюдению пациентов со стабильной ИБС в пользу увеличения кратности визитов к врачу.

ЛИТЕРАТУРА

- Williams B, Mancia G, Spiering W, AgabitiRosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). J. Hypertens., 2018; 36 (10): 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940
- Чазова И. Е., Шестакова М. В., Жернакова Ю. В., Маркова Т. Н., Мазурина Н. В., Ежов М. В., Миронова О. Ю., Литвин А. Ю., Елфимова Е. М., Блинова Н. В., Сухарева О. Ю., Аметов А. С., Ахмеджанов Н. М., Кисляк О. А., Кухарчук В. В., Недогода С. В., Небиридзе Д. В., Медведева И. В., Мкртумян А. М., Подзолков В. И. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями и сахарным диабетом 2-го типа. Систем. гипертензии, 2020; 17 (1): 7–45. doi: 10.26442/2075082X.2020.1.200051
- Черняева М. С., Остроумова О. Д. Целевые уровни артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Артериал. гипертензия, 2020; 26 (1): 15–26. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-1-15–26

4. Warren J., Nanayakkara S., Andrianopoulos N., Brennan A., Dinh D., Yudi M., Clark D., Ajani A.E., Reid C.M., Selkirk L., Shaw J., Hiew C., Freeman M., Kaye D., Kingwell B.A., Dart A.M., Duffy S.J. Impact of pre-procedural blood pressure on long-term outcomes following percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (22): 2846–55. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.493
5. Кочергина А. М., Хорлампенко А. А. Плановое чрескожное коронарное вмешательство у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: риски и новые способы управления. *Сах. диабет*, 2019; 22 (2): 151–158. doi: 10.14341/DM9827
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003. 211 p. Available at https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en
7. Бунова С. С., Жернакова Н. И., Скирденко Ю. П., Николаев Н. А. Приверженность лекарственной терапии, модификации образа жизни и медицинскому сопровождению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2020; 19 (6): 2665. doi: 10.15829/1728-8800-2020-2665
8. Седых Д. Ю., Петров Г. П., Каштапов В. В. Различия приверженности к терапии у пациентов с первичным и повторным инфарктом миокарда. *Комплекс. пробл. серд.-сосуд. заболеваний*, 2018; 7 (4): 15–25. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-4-15-25
9. Гапон Л. И., Самойлова Е. П., Бессонов И. С., Гультиева Е. П., Бердинских С. Г. Приверженность медикаментозной терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (10): 69–71. doi: 10.26442/20751753.2020.10.200253
10. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
11. Леонова В. О., Кочергина А. М., Барбараши О. Л. Клинический портрет пациента перед плановым чрескожным коронарным вмешательством в условиях реальной практики. *Кардиология*, 2020; 60 (4): 31–35. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
12. Tocci G., Barbato E., Coluccia R., Modestino A., Pagliaro B., Mastromarino V., Giovannelli F., Berni A., Volpe M. Blood pressure levels at the time of percutaneous coronary revascularization and risk of coronary in-stent restenosis. *Am. J. Hypertens.*, 2016; 29 (4): 509–518. doi: 10.1093/ajh/hpv131
13. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Ред. С. А. Бойцов, А. Г. Чучалин. М., 2014. 112 с.

DYNAMICS OF BLOOD PRESSURE INDICATORS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AFTER PLANNED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

A. M. Kochergina, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd, 6

Arterial hypertension (AH) is a common modifiable cardiovascular risk factor. Despite the wide choice of antihypertensive drugs, according to epidemiological studies, just over 20% of patients demonstrate effective control of hypertension. Failure to achieve the target values of blood pressure (BP) determines a high probability of developing cardiovascular events, which is also true for patients undergoing percutaneous coronary interventions (PCI). However, there is evidence that individuals who have undergone PCI show a higher percentage of achieving the target blood pressure levels. Aim of the study was to evaluate the dynamics of blood pressure indicators in patients with stable coronary artery disease (CAD) and diabetes mellitus, depending on the fact of performing PCI. **Material and methods.** The study was conducted at federal state budgetary scientific institution research institute of complex issues of cardiovascular diseases as a prospective, open, not comparative. The study included 75 patients with stable CAD and type 2 diabetes who regularly received therapy for at least 1 month prior to the start of participation in this study. The majority of patients 45 (60%) are represented by males. The median age was 52.64 ± 6.96 years. 44 patients (58.81%) had a

history of myocardial infarction, and 46 patients (61.33%) had previously undergone myocardial revascularization, history of stroke had 5 patients (6.66%). All patients according to the daily blood pressure monitoring at the 1st visit had average daily blood pressure values above 130/80 mmHg. Participants were divided into 2 groups: 43 patients had indications for routine PCI at the time of inclusion in the study, 32 patients had no indications for revascularization. The groups did not have significant differences in clinical and anamnestic characteristics, and regular significant differences were noted in relation to previously undergone revascularization (46.51 and 81.25%, respectively, $p=0.0022$) and the SYNTAX Score (14.39 ± 9.20 and 6.13 ± 8.28 , respectively, $p=0.0001$). During 4 visits (1 visit, 1 month, 3 months, 6 months), ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed using the BiPiLAB system. **Results.** Initially according ABPM parameters group without the alleged PCI had greater variability in systolic blood pressure (SBP) in the daytime, higher values of mean diastolic blood pressure (DBP) at night, more time index of hypertension DBP at night. After 1 month of follow-up (for the group with PCI 1 month after the procedure), there were significant differences in the average daily SBP and DBP, the index of the time of hypertension DBP in the daytime, and the average daily SBP. Patients who underwent revascularization had lower ABPM values. The previously described differences in the night time DBP and the index of hypertension time at night were preserved. After 3 months of follow-up, significant differences were observed only in the indicators of night time SAD and DBP. At the end of the study (6 months of follow-up), the groups had differences only in the indicators of mean diastolic pressure at night. **Conclusion.** Patients who underwent PCI for 1 month after the procedure have a significant tendency to normalize (compared to the group without revascularization) blood pressure indicators. However, over time, the effect «escapes». Most likely, the short-term improvement in blood pressure is due to a temporary improvement in treatment adherence after an invasive procedure.

Keywords: arterial hypertension, adherence, daily blood pressure monitoring, coronary heart disease, diabetes mellitus, percutaneous coronary intervention.

Статья поступила 24.02.21
Принята к печати 28.03.21

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-21-28

УРОВЕНЬ МАРКЕРНЫХ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ГИДРОЛАЗ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ**О. В. Цыганкова^{1,2}, Н. Е. Евдокимова², Ю. И. Рагино², Л. Д. Латынцева², В. В. Веретюк¹,
А. А. Старичкова¹**¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52² НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии
и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Цель исследования — оценить сывороточную концентрацию трех маркерных лизосомальных гидролаз (катепсина D, кислой фосфатазы (КФ) и кислой ДНКазы (кДНКазы)) у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (T), возраста и изучить их ассоциации с антропометрическими показателями, гликемией, инсулинемией и индексом HOMA-IR, биомаркерами атеросклероза. В исследование включено 285 женщин в возрасте 35–65 лет (медиана возраста составила 54,4 года (25 и 75% процентили — соответственно 43,2 и 61,3 года), перенесших инфаркт миокарда не ранее 30 дней до обследования. Пациентки разделялись на первую и вторую возрастные группы (соответственно 35–55 и 56–65 лет), а также на группы в соответствии с содержанием половых гормонов: ФСГ \geq и <30 мМЕ/мл и T \geq и <3 нмоль/л. По результатам сравнительного и корреляционного анализа у женщин 35–65 лет при уровне ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл концентрация катепсина D была больше ($p<0,05$), чем у пациенток с содержанием ФСГ <30 мМЕ/мл, а у женщин 35–55 лет был выше и уровень КФ ($p=0,025$). Ассоциации высокого уровня андрогена с лизосомальной гиперферментемией продемонстрированы лишь во второй возрастной группе, где при содержании T ≥ 3 нмоль/л регистрировалась более высокая концентрация всех трех лизосомальных энзимов. При многофакторном анализе в обеих

Цыганкова Оксана Васильевна — д-р мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID0000-0003-0207-7063, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Евдокимова Наталья Евгеньевна — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID0000-0003-3772-1058, e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Латынцева Людмила Дмитриевна — канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением клиники НИИТПМ, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии, ORCID0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Веретюк Варвара Васильевна — ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ORCID0000-0002-1530-3106, e-mail: varvara.veretyuk@gmail.com

Старичкова Анастасия Алексеевна — лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, e-mail: nasyua94@mail.ru

возрастных группах подтверждается прямое воздействие периодов пери- и постменопаузы на выраженность лизосомальной ферментемии и, соответственно, негативный эффект на стабильность лизосомальных мембран. Так, уровень ФСГ прямо определял концентрацию КФ и кардиотропного катепсина D. Содержание кДНКазы у женщин с ИБС 56–65-и лет было положительно взаимосвязано с показателями, определяющими инсулин0-глюкозный гомеостаз: гликемией ($p<0,001$), индексом HOMA-IR ($p<0,001$). Подобные ассоциации трех маркерных лизосомальных ферментов продемонстрировали первоочередной вклад уровня $\text{ФСГ} \geq 30 \text{ мМЕ/мл}$ в повышение концентрации лизосомальных гидролаз у женщин с ИБС 35–65 лет и сопряженность кДНКазы с процессами, реализуемыми посредством инсулино-резистентности.

Ключевые слова: женщины, ишемическая болезнь сердца, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон, катепсин D, кислая фосфатаза, кислая ДНКаза.

ВВЕДЕНИЕ

Роль лизосом в клеточном метаболизме сложно переоценить. Помимо участия в клеточном клиренсе и секреции, они вносят свой вклад в основополагающие биологические процессы, такие как репарация, клеточный гомеостаз, энергетический обмен, иммунный ответ, деление, старение клеток и процессы атерогенеза [1]. На сегодняшний день количество известных лизосомальных ферментов стремится к 100. Содержащиеся в интерстициальных клетках, макрофагах и лейкоцитах крови кислая фосфатаза (КФ), катепсин D и другие окислительно-восстановительные ферменты лизосом вносят существенный вклад в их высокую бактерицидную активность. Катепсин D — повсеместно экспрессирующийся лизосомальный фермент, его высокий уровень обнаружен в кардиомиоцитах и ассоциирован с увеличением риска коронарных событий. Кислая дезоксирибонуклеаза (кДНКаза) сосредоточена в матриксе лизосом и, частично, в ядре клетки, ее биологическая роль заключается в достижении баланса между белок-синтетическими процессами и внутриклеточным протеолизом, вплоть до запрограммированной клеточной гибели — апоптоза [2].

Важнейшая роль лизосомальных гидролаз в процессах воспаления любого генеза, в том числе асептического, на сегодняшний день является неоспоримой [3]. Лизосомальные энзимы можно отнести к локальным медиаторам воспаления (по В. Н. Титову), однако далее эти ферменты, при наличии этиологического фактора или уже без него, за счет увеличения содержания в крови продолжают процессы альтерации и деструкции, запускающие цепную самоподдерживающуюся флогогенную реакцию, определяющую, в том числе, процессы атерогенеза [4]. Учитывая особую роль лизосом как чувствительных

индикаторов внутриклеточного метаболизма, поиск эффективных методов коррекции их катаболической активности, способных замедлить или даже предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом половых, возрастных особенностей, особенно актуален для Российской Федерации и других стран с высокой кардиоваскулярной смертностью [5]. Ограниченнное число публикаций, посвященных гендерным, эндокринным и возрастным аспектам, ассоциированным с плазменной концентрацией лизосомальных гидролаз при сердечно-сосудистой патологии, в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), обуславливает необходимость их детального изучения.

Цель исследования — оценить содержание в сыворотке крови маркерных лизосомальных гидролаз (катепсина D, КФ и кДНКазы) у женщин с ИБС в зависимости от уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), возраста и изучить их ассоциации с антропометрическими показателями, гликемией, инсулинемией и индексом HOMA-IR, биомаркерами атеросклероза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 285 женщин в возрасте 35–65 лет, медиана возраста составила 54,4 года (25 и 75% процентили — соответственно 43,2 и 61,3 года). Все пациентки перенесли инфаркт миокарда (ИМ) не менее чем за 30 дней до включения в исследование. Женщины подразделялись на первую и вторую возрастные группы (соответственно 35–55 и 56–65 лет), а также на группы в соответствии с содержанием половых гормонов: $\text{ФСГ} \geq 30 \text{ мМЕ/мл}$ и $T \geq 3 \text{ нмоль/л}$ при двукратном определении. Уровень половых гормонов измеряли методом иммуноферментного анализа. Учитывая известную вариабельность,

концентрацию половых гормонов определяли дважды: у женщин с сохранным менструальным циклом на 3–5 день в двух различных циклах, у женщин в менопаузе — с интервалом 20–30 дней. В исследование не были включены пациентки, имеющие в анамнезе некоронарогенные заболевания миокарда, перенесенный острый коронарный синдром или операции по реваскуляризации миокарда менее четырех недель до обследования, стенокардию напряжения IV функционального класса (ФК), вторичную артериальную гипертензию, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, тяжелую печеночную или почечную недостаточность (хроническая болезнь почек стадии ЗБ — 5), декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания (включая сахарный диабет 2 типа), алкогольную и наркотическую зависимость, прием препаратов, содержащих половые гормоны или влияющих на их обмен.

Дизайн исследования: обсервационное одновременное сравнительное. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией; протокол его проведения одобрен Комитетом по этике ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол № 4 от 06.03.2012).

Медиана возраста первого ИМ составила 53,3 года (25 и 75% процентили — соответственно 44,8 и 62,5 года), повторный ИМ верифицирован в 20,4% случаев (58 человек), хирургическая реваскуляризация миокарда проводилась в 35,4% случаев (101 человек). Медиана длительности ИБС составила 4,6 года (25 и 75% процентили — соответственно 1,1 и 6,6 года): до 5 лет — у 58,4% женщин, от 5 до 10 лет — у 25,7%, от 10 до 20 лет — у 15%, более 20 лет — у 0,9%. В клинической структуре ИБС превалировала стабильная стенокардия напряжения I–II ФК, которая имела место у 76,9% пациенток 35–55 лет и 78,7% в возрасте 56–65 лет, стенокардия напряжения III ФК встречалась у 2,6% пациенток первой возрастной группы и у 5,3% — второй возрастной группы, отсутствие ангинозных болей зарегистрировано соответственно в 20,5 и 16% случаев.

Пациенткам проведена антропометрия, учитывались индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). У обследованных были взяты образцы сыворотки крови натощак для измерения параметров липидного

спектра (содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ)), уровня глюкозы и инсулина. Состояние инсулино-резистентности оценивали путем вычисления индекса НОМА-IR, степень окислительной модификации ЛПНП — посредством определения концентрации в них малонового диальдегида (МДА) флуорометрическим методом. Уровень фибриногена, фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ 1- β) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) измеряли методом иммуноферментного анализа для оценки степени цитокинового ответа. Содержание С-реактивного белка определяли с высокой чувствительностью (вчСРБ) иммунотурбидиметрическим методом, активность маркерных лизосомальных гидролаз (катепсины D, КФ и кДНКазы) — в сыворотке крови, взятой из локтевой вены, спектрофотометрическим методом.

Описание количественных признаков при нормальном распределении значений выполнено с помощью среднего арифметического \pm стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (25; 75 процентили). Характер распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Значимость различий количественных признаков в сравниваемых группах оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерия Манна — Уитни (при распределении, отличном от нормального). Для анализа ассоциаций признаков использовали корреляционный и многофакторный ковариационный анализ. Парциальный корреляционный анализ проводили для стандартизации по росто-весовым показателям. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность лизосомальных ферментов плазмы крови обследованных имела отличное от нормального распределение, поэтому для статистической обработки переменных использовались непараметрические методы. Сравнительный анализ показал, что у пациенток 35–55 лет активность катепсина D и КФ была выше при ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл, чем при его нормальных значениях, а у больных старшей возрастной группы — всех трех маркерных лизосомальных гидролаз (табл. 1). В группе пациенток с ФСГ

Таблица 1

Активность лизосомальных ферментов сыворотки у женщин с ИБС в зависимости от возраста и уровней ФСГ (Ме (25 и 75% процентили))

Группа (ФСГ, мМЕ/мл)		Активность лизосомальных ферментов, мкмоль/л/ч		
		Катепсин D	КФ	κДНКаза
35–55 лет	1. ФСГ <30 n=29	1,64 (1,36; 2,29)	27,4 (20,8; 37,0)	43,4 (41,7; 49,0)
	2. ФСГ ≥30 n=49	2,34 (1,68; 2,45) p₁₋₂=0,009	47,3 (22,1; 58,0) p₁₋₂=0,025	42,1 (38,3; 47,4) p₁₋₂=0,387
56–65 лет	3. ФСГ <30 n=18	1,63 (1,37; 1,85) p₁₋₃=0,577	24,3 (20,8; 34,0) p₁₋₃=0,488	37,2 (32,3; 46,6) p₁₋₃=0,002
	4. ФСГ ≥30 n=189	1,79 (1,58; 2,23) p₂₋₄=0,060 p₃₋₄=0,014	31,5 (24,6; 37,8) p₂₋₄=0,023 p₃₋₄=0,001	43,7 (38,2; 49,7) p₂₋₄=0,808 p₃₋₄=0,004

<30 мМЕ/мл активность κДНКазы был выше в первой возрастной группе, чем во второй ($p=0,002$), а при ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл — активность КФ (см. табл. 1).

При проведении парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела обнаружено, что у больных ИБС женщин 35–55 и 56–65 лет прямые ассоциации концентрации ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл с активностью катепсина D ($r=0,410$, $p=0,009$ и $r=0,241$, $p=0,003$, соответственно) высокодостоверны. Также не зависела

от роста и массы тела прямая связь содержания ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл с активностью КФ у женщин с ИБС 35–55 лет ($r=0,476$, $p=0,001$). У женщин второй возрастной группы сохранялась прямая ассоциация ФСГ <30 мМЕ/мл с активностью κДНКазы ($r=0,375$, $p=0,002$).

Аналогично изложенному выше, проведен сравнительный анализ активности лизосомальных гидролаз у пациенток с имеющейся ИБС в зависимости от возраста и концентрации Т (Табл. 2). У женщин первой возрастной группы

Таблица 2

Активность лизосомальных ферментов сыворотки у женщин с ИБС в зависимости от возраста и концентрации тестостерона (Ме (25 и 75% процентили))

Группы (Т, нмоль/л)		Лизосомальные ферменты, мкмоль/л/ч		
		Катепсин D	Кислая фосфатаза	κДНКаза
35–55 лет	1. Т <3 n=42	1,23 (1,16; 1,36)	20,8 (18,3; 22,8)	43,4 (40,1; 49,8)
	2. Т ≥3 n=36	1,32 (1,22; 1,38) p₁₋₂=0,576	22,3 (18,6; 25,4) p₁₋₂=0,672	50,4 (42,3; 54,2) p₁₋₂=0,128
56–65 лет	3. Т <3 n=136	1,63 (1,41; 1,97) p₁₋₃<0,001	24,8 (21,6; 36,4) p₁₋₃<0,001	39,3 (36,3; 46,6) p₁₋₃=0,562
	4. Т ≥3 n=71	1,91 (1,87; 1,95) p₂₋₄=0,003 p₃₋₄=0,053	27,7 (24,4; 30,0) p₂₋₄=0,042 p₃₋₄=0,398	58,3 (52,9; 63,4) p₂₋₄=0,047 p₃₋₄=0,003

активность лизосомальных гидролаз существенно не различалась в зависимости от гипо-нормоандрогенов. Во второй возрастной группе активность кДНКазы была в 1,5 раза выше при содержании Т ≥ 3 нмоль/л, чем при нормальном уровне Т ($p=0,003$). При референсных значениях Т активность катепсина D и КФ была значимо выше у пациенток 56–65 лет, чем у более молодых. У женщин с Т ≥ 3 нмоль/л показатели всех лизосомальных гидролаз были выше в 56–65 лет по сравнению с первой возрастной группой ($p<0,05$). Описанные закономерности были значимы при проведении парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела ($p<0,05$).

У женщин с ИБС 35–55 лет в многофакторном анализе выявлен ряд прямых связей. На активность катепсина D и КФ влияла концентрация ФСГ ($p<0,001$) и ХС ЛПНП ($p<0,001$ – $0,01$). Активность катепсина D зависела также от содержания ФНО- α ($p=0,018$), КФ — от уровня ОХС ($p=0,025$), ТГ ($p=0,036$) и МДА-30 ($p=0,041$). По результатам многофакторного анализа у пациенток второй возрастной группы все выявленные ассоциации носили прямой характер. Примечательно, что активность катепсина D и КФ определялись не только концентрацией ФСГ ($p<0,001$ – $0,05$), как у пациенток в 35–55 лет, но и уровнем Т ($p<0,001$), при сохранении связей с атерогенными компонентами липидограммы (содержание ОХС, ТГ, $p<0,01$) и нелипидными биомаркерами атерогенеза (с концентрацией ФНО- α для катепсина D и уровнем МДА для КФ, $p<0,05$). С помощью многофакторного анализа определено влияние липидных, гуморальных и метаболических факторов на активность кДНКазы. Показано, что у женщин 35–55 лет она зависела лишь от ОТ ($p=0,006$), тогда как у женщин 56–65 лет — от гликемии ($p<0,001$), индекса НОМА-IR ($p<0,001$), содержания ТГ ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,001$) и уровня вчСРБ ($p=0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение активности лизосомальных гидролаз у женщин с эстрогендефицитом в обеих возрастных группах отражает значимость этого фактора как дестабилизатора мембран лизосом, что противоречит некоторым литературным сведениям о каталитической роли эстрадиола в процессах клеточной аутофагии [6], но объяснимо с позиций наличия стабилизирующих мембранны лизосом свойств эндогенного эстрадиола

у женщин [7]. Возможно, что эффект эстрогенов модулируется в зависимости от гуморального «окружения» клетки [8]. Более высокая активность КФ при содержании ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в группе 35–55 лет, чем у пациенток более старшего возраста, может отражать раннее вовлечение КФ в процессы перекисного окисления липидов и атерогенез с последующей «энзимопатией потребления» [9].

Новизной нашего исследования явились данные о взаимосвязи гиперандрогенов у больных ИБС женщин 56–65 лет с высокой активностью кДНКазы — такая закономерность описана впервые и в литературе не встречается. Зависимость активности КФ от липидных параметров, а именно содержания ОХС и ТГ, у женщин 35–55 лет с имеющейся ИБС может быть обусловлена структурными изменениями в липидном компоненте мембран лизосом, увеличивающими их проницаемость [4].

Отражая ферментную гетерогенность различных тканей, катепсин D как ключевой энзим кардиомиоцитов зависит от содержания ФНО- α , свидетельствуя о дестабилизирующем влиянии на лизосомы миокарда повышенной экспрессии данного цитокина, что является прогностически неблагоприятным фактором [10]. Ассоциация активности КФ и уровня МДА обусловлена тем, что при ишемическом повреждении миокарда в патологический процесс вовлекается прежде всего не кардиомиоцит, а соединительнотканые структуры сердца и клетки «первого эшелона» периферической крови — нейтрофилы, которые активно мигрируют в миокард и являются главным фактором в воспалительном процессе любого генеза за счет своих мощных кислородзависимых и кислороднезависимых (лизосомальные ферменты) биоцидных механизмов, находящихся в тесном взаимодействии [11].

Выявленная нами лизосомомобилизирующая роль гиперандрогенов у женщин с ИБС 35–55 лет также представляет научный интерес, поскольку литературные источники, отражающие связь уровня андрогенов у женщин с сывороточной активностью лизосомальных гидролаз при различной соматической патологии, в том числе кардиоваскулярной, крайне разнородны и противоречивы. Так, в исследовании Д. Zhao et al. высокий уровень тестостерона у женщин в постменопаузе ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Данное положение подтверждают С. А. Penn et al., продемонстрировав независимую связь между содержанием коронарного кальция и гиперандрогенией у женщин 40–75 лет [13]. В то же время M. K. Ng et al. установили, что андрогены усиливают экспрессию генов, связанных с атеросклерозом, в том числе ответственных за высокую сывороточную активность лизосомальных гидролаз у мужчин, однако не доказали этот эффект у женщин [14]. И наконец, результаты Роттердамского исследования, включавшего 2878 женщин в пери- и постменопаузе с гиперандрогенией, не показали взаимосвязи высокого уровня андрогенов с риском сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Обращает на себя внимание, что активность кДНКазы в обеих возрастных группах пациенток зависела не от уровня половых стероидов, а от дисметаболических характеристик, прямо или опосредованно участвующих в формировании инсулино-резистентности и эндотелиальной дисфункции, что имеет принципиальное значение в патогенезе ИБС у женщин [16]: в 35–55 лет — от ОТ, в 56–65 лет — от гликемии, индекса HOMA-IR, содержания ТГ, ИМТ и концентрации вчСРБ. Последний, учитывая выраженность процессов субклинического воспаления при различных нарушениях углеводного обмена, оказывает значительный вклад в повышение проницаемости лизосомальных мембран, вплоть до их деградации [17]. Акселерация прогрессивного клеточного «старения» при нарушениях углеводного обмена, опосредованная процессами аутофагии и апоптоза, обусловлена ключевой ролью кДНКазы. Наличие положительных ассоциаций активности этой эндонуклеазы с гликемией и индексом HOMA-IR демонстрирует взаимосвязь процессов катаболизма с различными вариантами нарушений углеводного обмена, вплоть до программируемой клеточной гибели [18].

ВЫВОДЫ

У больных ИБС женщин как в 35–55, так и в 56–65 лет при содержании ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл активность катепсина D выше ($p<0,05$), чем у пациенток с нормальным уровнем ФСГ, а у женщин первой возрастной группы была больше и активность КФ ($p=0,025$), отражая негативное воздействие периодов пери- и постменопаузы на стабильность лизосомальных мембран.

Воздействие гиперандрогении на лизосомальную ферментемию выражено меньше: лишь в 56–65 лет уровень Т ≥ 3 нмоль/л сопровождался более высокой активностью кДНКазы в сравнении с пациентками с нормальным содержанием Т сыворотки ($p=0,003$). Влияние возраста как фактора, дестабилизирующего лизосомальные мембранны, проявлялось как в группе женщин с высоким уровнем Т, так и при его нормальных значениях.

У пациенток с ИБС 35–65 лет в многофакторном анализе прямое влияние на активность КФ и катепсина D сыворотки оказывал уровень ФСГ ($p<0,001$ – $0,05$). Активность кДНКазы у женщин с ИБС 56–65 лет положительно взаимосвязана с показателями, определяющими инсулино-глюкозный гомеостаз (гликемией ($p<0,001$), индексом HOMA-IR ($p<0,001$)), отражая роль данной эндонуклеазы в патологических процессах, реализуемых через механизмы инсулино-резистентности.

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем № АА-АА-А17-117112850280-2 и № 0541-2014-0004.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ballabio A., Bonifacino J. S. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2020; 21 (2): 101–118. doi: 10.1038/s41580-019-0185-4
2. Hoes M. F., Tromp J., Ouwerkerk W., Bomer N., Oberdorf-Maass S.U., Samani N.J., Ng L.L., Lang C.C., van der Harst P., Hillege H., Anker S.D., Metra M., van Veldhuisen D.J., Voors A.A., van der Meer P. The role of cathepsin D in the pathophysiology of heart failure and its potentially beneficial properties: a translational approach. *Eur. J. Heart Fail.*, 2020; 22 (11): 2102–2111. doi: 10.1002/ejhf.1674
3. Rozenfeld P., Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122 (3): 19–27. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.004
4. Ahmad F., Leake D. S. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages. *J. Lipid Res.*, 2019; 60 (1): 98–110. doi: 10.1194/jlr.M088245
5. Цыганкова О. В., Федорова Е. Л., Бондарева З. Г., Рагино Ю. И. Ишемическая болезнь

- сердца у женщин. Особенности факторов риска и клинического течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. Сердце: журнал для практикующих врачей, 2010; (1): 23–32.
6. Wei Y., Huang J. Role of estrogen and its receptors mediated-autophagy in cell fate and human diseases. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2019; 191: 105380. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105380
 7. Azcoitia I., Barreto G.E., Garcia-Segura L.M. Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences. *Front. Neuroendocrinol.*, 2019; 55: 100787. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100787
 8. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И., Платонов Д.Ю., Пустоветова М.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. *Атеросклероз*, 2014; 10 (1): 44–55.
 9. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2014; (1): 17–24
 10. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail. Rev.*, 2018; 23 (5): 733–758. doi: 10.1007/s10741-018-9716-x
 11. Puhl S.L., Steffens S. Neutrophils in post-myocardial infarction inflammation: Damage vs. resolution? *Front. Cardiovasc. Med.*, 2019; 6: 1–25. doi: 10.3389/fcvm.2019.00025
 12. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D., Ndumele C.E., Lima J.A., Allison M.A., Shah S.J., Bertoni A.G., Budoff M.J., Post W.S., Michos E.D. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (22): 2555–2566. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.083
 13. Penn C.A., Chan J., Mesaros C., Snyder N.W., Rader D.J., Sammel M.D., Dokras A. Association of serum androgens and coronary artery calcium scores in women. *Fertil. Steril.*, 2019; 112 (3): 586–593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.024
 14. Ng M.K., Quinn C.M., McCrohon J.A., Nakhla S., Jessup W., Handelsman D.J., Celermajer D.S., Death A.K. Androgens up-regulate atherosclerosis-related genes in macrophages from males but not females: molecular insights into gender differences in atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42 (7): 1306–1313. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.002
 15. Meun C., Franco O.H., Dhana K., Jaspers L., Muka T., Louwers Y., Ikram M.A., Fauser B.C.J.M., Kavousi M., Laven J.S.E. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018; 103 (4): 1622–1630. doi: 10.1210/jc.2017-02421
 16. Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г., Стариков А.А., Латынцева Л.Д. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья*, 2013; 8 (4): 50–59
 17. Vivot K., Pasquier A., Goginashvili A., Ricci R. Breaking bad and breaking good: β-cell autophagy pathways in diabetes. *J. Mol. Biol.*, 2020; 432 (5): 1494–1513. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.030
 18. Sims-Robinson C., Bakeman A., Rosko A., Glasser R., Feldman E.L. The role of oxidized cholesterol in diabetes-induced lysosomal dysfunction in the brain. *Mol. Neurobiol.*, 2016; 53 (4): 2287–2296. doi: 10.1007/s12035-015-9207-1

LEVELS OF MARKER LYSOSOMAL HYDROLASES IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON AGE AND SEX HORMONE LEVEL

O. V. Tsygankova^{1,2}, N. E. Evdokimova², Yu. I. Ragino², L. D. Latyntseva², V. V. Veretyuk¹, A. A. Starichkova¹

¹ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny 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

Aim of the study was to evaluate the serum concentrations of three marker lysosomal hydrolases (cathepsin D, acid phosphatase (AP) and acid DNase (aDNAase)) in women with coronary heart disease (CHD) depending on the level of follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone (T), age and find if those parameters associated with anthropometric parameters, glycemia, insulinemia and HOMA-IR index, biomarkers of atherosclerosis. The study included 285 women aged 35–65 years (median age was 54.4 years (25% and 75% percentiles — 43.2 and 61.3 years, respectively) who had had myocardial infarction no earlier than 30 days before the examination. Patients were divided into the following age groups: 35–55 and 56–65 years (first and second age groups, respectively), and into groups according to the levels of sex hormones: FSH \geq and <30 mIU/mL and testosterone \geq and <3 nmol/L. Results of comparative and correlation analyzes demonstrates that in women 35–65 years old with FSH \geq 30 mIU/mL, the levels of cathepsin D are higher ($p < 0.05$) than in patients with FSH <30 mIU/mL, and in women 35–55 years old, the content of AP was also higher ($p=0.025$). Associations of a high level of androgen with lysosomal hyperenzymemia were demonstrated only in the second age group, where at a level of T \geq 3 nmol/L, higher values of all three lysosomal enzymes were recorded. Multivariate analysis in both age groups is confirmed direct impact of peri- and postmenopausal periods on the levels of lysosomal enzymemia and, accordingly, a negative effect on the state of lysosomal membranes. Thus, FSH levels directly determined the concentrations of AP and cardiotropic cathepsin D. The levels of aDNAase in women with CHD of 56–65 years of age were positively correlated with indicators that determine insulin-glucose homeostasis: glycemia ($p < 0.001$), HOMA-IR index ($p < 0.001$). Such associations of three marker lysosomal enzymes demonstrate the primary contribution of FSH \geq 30 mIU/mL to an increase in the concentration of lysosomal hydrolases in women with CHD 35–65 years old and the correlation of aDNAase with the processes triggered by insulin resistance.

Keywords: women, coronary heart disease, follicle-stimulating hormone, testosterone, cathepsin D, acid phosphatase, acid DNase.

Статья поступила 14.12.20
Принята к печати 23.12.20

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-29-37

АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА F5 У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Е. В. Стрюкова¹, Е. В. Шахтшнейдер^{1, 2}, Д. Е. Иваношук^{1, 2}, Ю. И. Рагино¹, Я. В. Полонская¹, И. С. Мурашов³, А. М. Волков³, А. В. Кургузов³, А. М. Чернявский³, Э. С. Валеев², В. Н. Максимов¹, Е. В. Каштанова¹

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

² ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика
Е. Н. Мешалкина» Минздрава России
630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Фактор V, кодируемый геном F5, является проокоагулянтным фактором свертывания крови, который усиливает выработку тромбина, центрального фермента, преобразующего фибриноген

Стрюкова Евгения Витальевна — аспирант, младший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических, ORCID ID0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Шахтшнейдер Елена Владимировна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ИИТПМ — ФИЦ ИЦиГ СО РАН; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; e-mail: shakhtshneyder@bionet.nsc.ru, ORCID ID0000-0001-6108-1025,

Иваношук Динара Евгеньевна — научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ИИТПМ — ФИЦ ИЦиГ СО РАН; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики ФГАОУВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; ORCID0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara@bionet.nsc.ru

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, проф., рук. . ORCID ID0000-0002-4936-8362. e-mail: ragino@mail.ru

Полонская Яна Владимировна — д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID ID0000-0002-3538-0280 e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru,

Мурашов Иван Сергеевич — научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ORCID ID0000-0002-3712-1258 e-mail: ivmurashev@gmail.com

Волков Александр Михайлович — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией патоморфологии, ORCID ID0000-0001-9697-7091, e-mail: iren167@yandex.ru,

Кургузов Алексей Витальевич — научный сотрудник центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID ID0000-0003-1345-2199, e-mail: aleksey_kurguzov@mail.ru,

Чернявский Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий центром хирургии Аорты, коронарных и периферических артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, e-mail: amchern@mail.ru, тел.: +7(383) 3280066 ORCID ID0000-0001-9818-8678

Валеев Эмиль Салаватович — студент, Новосибирский государственный университет (НГУ), Институт Медицины и Психологии им. Зельмана (ИМПЗ), ORCID0000-0003-3480-3963, e-mail: emil@bionet.nsc.ru

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно — генетических исследований терапевтических заболеваний ORCID ID0000-0002-7165-4496. e-mail: medik11@mail.ru

Каштанова Елена Владимировна — канд. биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний. ORCID ID0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru.

© Стрюкова Е. В., Шахтшнейдер Е. В., Иваношук Д. Е., Рагино Ю. И., Полонская Я. В., Мурашов И. С., Волков А. М., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Валеев Э. С., Максимов В. Н., Каштанова Е. В., 2021

в фибрин, что приводит к образованию тромба. Ген *F5* локализован на хромосоме 1q24.2 и состоит из 25 экзонов. Существуют различные варианты в гене *F5*, приводящие к резистентности активированного протеина С (АПС) (устранение места расщепления АПС в факторах V и Va), что может вызывать артериальные и венозные тромбозы. Целью настоящего исследования — выполнить анализ вариантов гена *F5* у пациентов с диагнозом «коронарный атеросклероз» без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса (ФК), подтвержденным данными коронароангиографии, с использованием метода полноэкзонного секвенирования. **Материал и методы.** Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России. В исследование включены 30 мужчин 40–70 лет с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома, со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК. Пациенты поступали на операцию коронарного шунтирования, в ходе которой по интраоперационным показаниям была проведена эндартериектомия из коронарных артерий. Полноэкзонное секвенирование выполнено с использованием набора SureSelectXT Human All Exon v.6 + UTR на приборе Illumina NextSeq 500 (США). **Результаты.** У 30 пациентов в гене *F5* обнаружено 28 однонуклеотидных полиморфизмов. У пациентов с коронарным атеросклерозом rs9332701 гена *F5* встречается в 3,33 раза чаще, а rs6027 — в 1,67 раза, чем в популяции. Полиморфизм rs184663825 обнаружен в 3,33% случаев, в то время как его встречаемость в популяции составляет 0,05%. Для вариантов rs6034 и rs144979314 показано возможное повреждающее действие на белковый продукт. **Заключение.** Однонуклеотидные полиморфизмы rs9332701, rs6027, rs184663825, rs6034, rs144979314 гена *F5* являются объектом интереса для включения в генетические панели анализа факторов риска развития коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: ген *F5*, фактор V, rs9332701, rs6027, rs184663825, rs6034, rs144979314, коронарный атеросклероз.

Фактор V, кодируемый геном *F5*, является прокоагулянтным фактором свертывания крови, который усиливает выработку тромбина. Последний представляет собой фермент, преобразующий фибриноген в фибрин, что приводит к образованию тромба. Фактор V синтезируется как неактивный фактор, циркулирующий в плазме, а небольшое количество тромбина в месте раны активирует его путем ограниченного протеолиза. Этот активированный фактор V (фактор Va) затем служит кофактором в протромбиназном комплексе, который расщепляет протромбин, чтобы генерировать больше тромбина.

Тромбин (связанный с тромбомодулином на поверхности эндотелиальных клеток) может замедлять собственную выработку по принципу отрицательной обратной связи. Он делает это путем преобразования протеина С в активированный протеин С (АПС) — протеазу, которая действует как мощный природный антикоагулянт. АПС разрушает активированный фактор Va (и активированный фактор VIIa, на более раннем этапе в каскаде коагуляции), в конечном счете снижая выработку тромбина. АПС

использует белок S в качестве кофактора во всех своих реакциях расщепления [1].

Ген *F5* локализован на 1q24.2 и состоит из 25 экзонов [2]. Существуют различные мутации в гене *F5*, приводящие к АПС-резистентности (устранении места расщепления АПС в факторах V и Va): фактор V Cambridge (замена Arg306 на треонин) [3], фактор V Nara (замена Trp1920 на аргинин) [4], фактор V Ливерпуль (замена Ile359 на треонин) [5, 6], фактор V Бонн (замена Ala512 на валин) [7].

Наиболее часто встречается лейденовская мутация фактора V (FVL) — результат единственной точечной мутации rs6025 в гене фактора V (1691 G>A), которая приводит к замене Arg506 на глутамин (R506Q). FVL — аутосомно-доминантная, и 99% людей ее носителей гетерозиготны по этому варианту. Остальные (1%) являются гомозиготами или крайне редкими случаями компаунд-гетерозигот по FVL — вариант по другому аллелю *F5*, который вызывает дефицит фактора V, в результате чего FVL является его единственной доступной формой в циркуляции [8–11]. Эти пациенты, по-видимому,

более склонны к тромбозам, чем гетерозиготные родственники с одним только FVL [12–14].

Примерно у 5% гетерозигот FVL будут тромбоэмбolicкие события в течение жизни. Причины высокой вариабельности фенотипа не до конца понятны. Это может быть частично объяснено существованием других наследственных тромбофилий или генетических модификаторов, еще не полностью изученных в настоящее время. Гетерозиготность по FVL является наиболее распространенной наследственной тромбофилией у европеоидов с венозной тромбоэмболией (ВТЭ). Из 121 мужчины с ВТЭ, участвовавших в исследовании Physicians' Health Study, примерно 12% были гетерозиготными по FVL [15]. У 31 мужчины старше 60 лет с ВТЭ FVL присутствовал в 26% случаев (8 человек). В общей популяции без личного анамнеза ВТЭ исследование с участием 1690 неродственных лиц из Европы выявило распространенность FVL около 4%, а у 356 человек из Канады она составила около 5% [16]. В исследовании, включавшем 4047 мужчин и женщин, и исследовании здоровья женщин (оба в США), обнаружены следующие частоты гетерозиготности FVL [17]: европейцы — 5,3%, латиноамериканцы — 2,2%, коренные американцы — 1,2%, афро-американцы — 1,2%, американцы азиатского происхождения — 0,45%.

Связь между мутациями *F5* и артериальной тромбоэмболией остается спорной, и исследования по данному вопросу касаются в основном FVL. В исследовании Physicians' Health Study, в котором приняли участие почти 15 000 условно здоровых мужчин, FVL был одинаково распространен среди пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом в качестве контроля [15]. Другие небольшие исследования (<1000 пациентов) также не обнаружили ассоциации FVL и ИМ [18–22]. Однако выполненный в 2006 г. метаанализ выявил увеличение риска развития ишемической болезни сердца при наличии FVL, так же как и метаанализ 2010 г., включающий более 66 000 случаев ИМ у пациентов в возрасте до 45 лет и более 91 000 человек в контрольной группе (соответственно отношение шансов 1,17, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 1,08–1,28) [23] и 1,66, 1,15–2,38) [24]. У небольших групп пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой FVL ассоциируется с повышенным риском, особенно у молодых людей, женщин и курильщиков [22, 25–27].

Цель настоящего исследования — выполнить анализ вариантов гена *F5* у пациентов с диагнозом «коронарный атеросклероз» без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса (ФК), подтвержденным данными коронароангиографии, с использованием метода полноэкзонного секвенирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (научный руководитель работы — д-р мед. наук, чл.-корр. РАН Ю.И. Рагино) и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России; научный руководитель работы — д-р мед. наук, проф. А.М. Чернявский), одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений. До включения в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

В исследование вошли 30 мужчин 40–70 лет с коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома, со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК. Пациенты поступали в клинику ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России на операцию коронарного шунтирования, в ходе операции по интраоперационным показаниям им проведена эндартеректомия из коронарных артерий. Полученный материал эндартеректомии был поперечно разделен на фрагменты, содержащие атеросклеротические бляшки для проведения гистологических исследований. Гистологический анализ фрагментов интимы/меди коронарных артерий после стандартной окраски гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизона проводился на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus (Zeiss AG, Германия) с цифровым фотовыходом.

Критериями исключения пациентов из исследования были ИМ давностью менее шести месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Геномная ДНК выделена из лейкоцитов венозной крови путем экстракции фенолхлороформом [28]. Качество анализируемой ДНК оценивали с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies Inc., США). Обогащение и подготовка библиотек выполнялись с использованием набора SureSelectXT Human All Exon V6 +UTR (Agilent Technologies Inc.), готовые библиотеки анализировали с использованием платформы Illumina Nextseq 500 (Illumina, США). Анализ данных секвенирования включал картирование данных на геном человека версии GRCh38 с помощью программы Burrow-Wheeler Alignment tool (BWA v.0.7.17) (<http://biobwa.sourceforge.net/>). Покрытие при экзомном секвенировании составляло не менее 50 прочтений с качеством $70 < Q < 100$. После биоинформационной обработки проведен поиск вариантов. Интерпретация данных, полученных методом

секвенирования, выполнена в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики [29].

Проведен анализ литературных данных выявленных вариантов в исследуемых генах (PubMed, HGMD), оценка частоты встречаемости в базах данных 1000genomes (<http://www.internationalgenome.org/>) и gnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). Выявленные варианты в изученных генах тестированы *in silico* с помощью программы PolyPhen-2 с целью предсказания возможного функционально значимого эффекта (<http://genetics.bwh.harvard.edu/ph2/>).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 30 пациентов в гене *F5* обнаружено 28 однонуклеотидных вариантов (Таблица 1). Ряд вариантов представлен синонимичными заменами rs6037, rs6036, rs6015,

Таблица 1

Варианты гена *F5* у пациентов с коронарным атеросклерозом в Западной Сибири

Номер однонуклеотидного варианта	Позиция на хромосоме (GRCh38.p12)	Вариант	Частота редкого аллеля (GnomAD)
1	2	3	4
rs9332701	chr1:169515529	p.Met2148Thr	G=0,03
rs6037	chr1:169544345	p.Thr642=	T=0,07
rs6036	chr1:169546488	p.Glu572=	T=0,07
rs6015	chr1:169550656	p.Asn460=	G=0,07
rs6033	chr1:169552615	p.Met413Thr	G=0,07
rs200583841	chr1:169526042	c.5600–25T>C	G=0,001
rs6027	chr1:169514323	p.Asp2222Gly	C=0,06
rs2227243	chr1:169514524	c.6529–65A>G	G=0,04
rs6013	chr1:169518583	c.6194–20C>T	T=0,04
rs9332639	chr1:169524657	c.5788+180T>C	G=0,06
rs1800595	chr1:169541110	p.His1327Arg	C=0,06
rs6018	chr1:169542640	p.Asn817Thr	G=0,06
rs9332609	chr1:169540245	c.4796+49A>C	G=0,06
rs6024	chr1:169542801	p.Glu763=	C=0,06
rs184663825	chr1:169586275	p.Ala38Thr	A=0,0005
rs6035	chr1:169552611	p.Lys414=	C=0,09
rs12139696	chr1:169546687	c.1612–95T>C	G=0,08
rs145706683	chr1:169518602	c.6194–39A>G	C=0,0005
rs182046835	chr1:169520505	c.6193+15T>C	G=0,0001
rs6034	chr1:169529782	p.Leu1749Val	C=0,003
rs6011	chr1:169530940	p.Thr1685Ser	C=0,003
rs140984709	chr1:169547152	c.1612–560G>A	T=0,07
rs6010	chr1:169530972	p.Gly1674=	C=0,09
rs9332608	chr1:169540880	p.Pro1404Ser	A=0,08
rs41272457	chr1:169542165	p.Pro975=	A=0,02
rs144979314	chr1:169542868	p.Asn741Ser	C=0,002
rs6023	chr1:169559146	c.730+7C>T	A=0,06
rs202118934	chr1:169582408	c.250+23T>A	T=0,0006

rs6024, rs6035, rs6010, rs41272457 и «вероятно доброкачественными» заменами rs6033, rs1800595, rs6018, rs6011, rs9332608. Определены 11 вариантов, расположенных в инtronах гена *F5*: rs200583841, rs2227243, rs6013, rs9332639, rs9332609, rs12139696, rs145706683, rs182046835, rs140984709, rs6023, rs202118934. Rs6025 — FVL — у пациентов с коронарным атеросклерозом в нашем исследование не выявлена. Все обнаруженные варианты находились в гетерозиготном состоянии.

При анализе с использованием программного обеспечения прогнозирования структуры белка PolyPhen-2 для вариантов rs9332701 (p.Met2148Thr), rs6027 (p.Asp2222Gly), rs184663825 (p.Ala38Thr) показана высокая

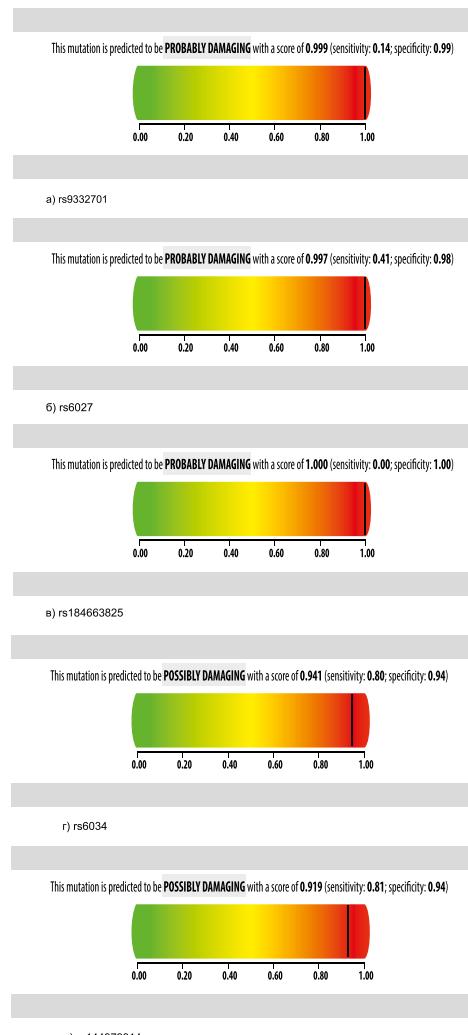


Рис.1

Результаты анализа вариантов гена *F5*
с использованием PolyPhen-2

вероятность повреждающего действия на белковый продукт (score 0,999, 0,997 и 1,000 соответственно, рисунок). Rs6027 в базе данных ClinVar отмечена как «доброкачественная» в отношении ассоциации с развитием тромбофилии, обусловленной FVL, ассоциация данного варианта с другими фенотипами не выявлена. У одного из обследованных пациентов с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях определен редкий «вероятно патогенный» вариант rs184663825 с частотой редкого аллеля A=0,0005 по данным базы gnomAD.

Для вариантов rs6034 (p.Leu1749Val) и rs144979314 (Asn741Ser) показано возможное повреждающее действие на белковый продукт (score 0,941 и 0,919 соответственно, см. рисунок). Вариант rs6034 определен у одного из пациентов с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, частота редкого аллеля в популяциях составляет C=0,003 по данным базы gnomAD. Вариант rs144979314 (Asn741Ser) с частотой редкого аллеля C=0,002 обнаружен у одного обследованного с наличием стабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

У лиц с коронарным атеросклерозом вариант rs9332701 гена *F5* встречается в 3,33, а rs6027 — в 1,67 чаще, чем в популяции. Частота редкого аллеля rs184663825 у пациентов с коронарным атеросклерозом составляет 3,33%, в то время как в популяции по данным базы gnomAD — 0,05%. Частота редких аллелей rs6034 и rs144979314 не отличалась от популяционной. Однонуклеотидный вариант rs6027 находится в неравновесии по сцеплению с алльельными вариантами rs6015, rs6033, rs6036, rs6037 (r^2 0.88 D'1.000) и rs6018 и rs6024 (r^2 1.00 D'1.000) гена *F5*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования ассоциации вариантов гена *F5* (за исключением лейденовской мутации) с такими клиническими проявлениями, как венозные и артериальные тромбозы, являются малочисленными.

Гетерозиготы по rs9332701 имеют на 25% ниже уровень фактора V в плазме крови и ассоциированы с активированным частичным тромбопластиновым временем независимо от FVL [30, 31]. Кроме того, в исследовании Lu-Chen

Weng et al. данный показатель был достоверно ассоциирован с однонуклеотидными полиморфизмами, которые находятся в области *F5* на хромосоме 1q23 (rs9332701 и rs2239852) [32]. Генотип CC rs9332701 связан с уменьшением содержания фактора V (79 Ед/дл), генотипы CT и TT — с повышением (в среднем на 7,7 и 13,6 Ед/дл соответственно) [33]. У 11 пациентов с недостаточностью фактора V вариант rs9332701 выявлен в трех случаях (три сестры) [34]. По данным исследования O. Segers et al., rs9332701 у гетерозигот по FVL, но не у родственников без FVL, увеличивал нормализованный коэффициент чувствительности АПС на основе протромбиназы, который является маркером риска ВТЭ и модулируется общими однонуклеотидными полиморфизмами *F5*, влияющими на соотношение содержания дефектного (мутация FVL) и нормального вариантов фактора V [35].

Полиморфизм rs6027 гена *F5* был предсказан как повреждающий; в ряде исследований показано, что он связан с дефицитом фактора V [36, 37]. По данным работы T. Yamazaki et al., мутация Asp2194Gly (rs6027) гена *F5* играет ключевую роль в нарушении секреции измененного фактора V, препятствуя его транспорту из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи. Установлено, что повреждающий эффект мутации Asp2194Gly является доминирующим среди четырех изученных мутаций (Met385Thr, His1299Arg, Met1736Val и Asp2194Gly) [38]. В исследовании, проведенном в Пакистане, сообщается об ассоциации варианта *F5* p.Asp2222Gly (rs6027) с преэклампсией [39]. В некоторых российских работах [40, 41] у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST изучен вариант rs6027 гена *F5*, однако статистической значимости не обнаружено.

В литературе не встречаются данные об ассоциации редких вариантов rs184663825, rs6034, rs144979314 гена *F5* с клиническими фенотипами, включая венозные и артериальные тромбозы. Для оценки их функциональной значимости требуются дальнейшие исследования, в том числе для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и коагулопатиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК выявлено пять однонуклеотидных вариантов (rs9332701, rs6027, rs184663825, rs6034 и rs144979314) гена *F5*, которые могут приводить к нарушению функции фактора V и являются объектом интереса для включения их в генетические панели анализа факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для проверки их функциональной значимости требуются дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ НШ-2595.2020.7.

Благодарности

Авторы благодарят заведующего сектором геномных механизмов онтогенеза ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН», в.н.с., канд. биол. наук Фишмана В.С. за помощь в проведении биоинформационного анализа. Авторы благодарят пациентов за участие в этом исследовании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Neuenschwander P.F. Coagulation cascade: Factor V. In: Encyclopedia of Respiratory Medicine, Four-Volume Set, Elsevier Inc.; 2006: 490–494. doi: 10.1016/B0-12-370879-6/00083-1
2. NCBI. *F5* coagulation factor V [Homo sapiens (human)] — Gene — NCBI. Gene. 2016.
3. Williamson D., Brown K., Luddington R. et al. Factor V cambridge: A new mutation (Arg306→Thr) associated with resistance to activated protein C. *Blood*, 1998; 91 (4): 1140–1144. doi: 10.1182/blood.v91.4.1140
4. Nogami K., Shinozawa K., Ogiwara K. et al. Novel FV mutation (W1920R, FVNara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FVLeiden. *Blood*, 2014; 123 (15): 2420–2428. doi: 10.1182/blood-2013-10-530089

5. Steen M., Norstrom E.A., Tholander A.L. et al. Functional characterization of factor V–Ile359Thr: A novel mutation associated with thrombosis. *Blood*, 2004; 103 (9): 3381–3387. doi: 10.1182/blood-2003-06-2092
6. Mumford A.D., McVey J.H., Morse C.V. et al. Factor V I359T: a novel mutation associated with thrombosis and resistance to activated protein C. *Br.J. Haematol.*, 2003; 123 (3): 496–501. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04624.x
7. Pezeshkpoor B., Castoldi E., Mahler A. et al. Identification and functional characterization of a novel F5 mutation (Ala512Val, FVBonn) associated with activated protein C resistance. *J. Thromb. Haemost.*, 2016; 14 (7): 1353–1363. doi: 10.1111/jth.13339
8. Reitsma P.H., Bernardi F., Doig R.G. et al. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 update. *Thromb. Haemost.*, 1995; 73 (5): 876–889. doi: 10.1055/s-0038-1653885
9. Simioni P., Scudeller A., Radossi P. et al. «Pseudo homozygous» activated protein C resistance due to double heterozygous factor V defects (Factor V Leiden mutation and type I quantitative factor V defect) associated with thrombosis: Report of two cases belonging to two unrelated kindreds. *Thromb. Haemost.*, 1996; 75 (3): 422–426. doi: 10.1055/s-0038-1650290
10. Zehnder J.L., Jain M. Recurrent thrombosis due to compound heterozygosity for factor V Leiden and factor V deficiency. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1996; 7 (3): 361–2. doi: 10.1097/00001721-199604000-00012
11. Guasch J.F., Lensen R.P.M., Bertina R.M. Molecular characterization of a type I quantitative factor V deficiency in a thrombosis patient that is «pseudo homozygous» for activated protein C resistance. *Thromb Haemost*, 1997; 77 (2): 252–257. doi: 10.1055/s-0038-1655948
12. Simioni P., Castoldi E., Lunghi B. et al. An underestimated combination of opposites resulting in enhanced thrombotic tendency. *Blood*, 2005; 106 (7): 2363–2365. doi: 10.1182/blood-2005-04-1461
13. Brugge J.M., Simioni P., Bernardi F. et al. Expression of the normal factor V allele modulates the APC resistance phenotype in heterozygous carriers of the factor V Leiden mutation. *J. Thromb. Haemost.*, 2005; 3 (12): 2695–2702. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01634.x
14. Duckers C., Simioni P., Tormene D. et al. Factor V Leiden pseudo-homozygotes have a more pronounced hypercoagulable state than factor V Leiden homozygotes. *J. Thromb. Haemost.*, 2011; 9: 864–867. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04205.x
15. Ridker P.M., Hennekens C.H., Lindpaintner K. et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor v and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*, 1995; 332 (14): 912–917. doi: 10.1056/nejm199504063321403
16. Lee D.H., Henderson P.A., Blajchman M.A. Prevalence of factor V Leiden in a Canadian blood donor population. *CMAJ*, 1996; 155 (3): 285–289.
17. Ridker P.M. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women. *JAMA*, 1997; 277 (16): 1305. doi: 10.1001/jama.1997.03540400055031
18. Biasiutti F.D., Merlo C., Furlan M. et al. No association of APC resistance with myocardial infarction. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1995; 6 (5): 456–459. doi: 10.1097/00001721-199507000-00013
19. Kontula K., Ylikorkala A., Miettinen H. et al. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischaemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb. Haemost.*, 1995; 73 (04): 558–560. doi: 10.1055/s-0038-1653820
20. Longstreth W.T., Rosendaal F.R., Siscovick D.S. et al. Risk of stroke in young women and two prothrombotic mutations: Factor V Leiden and prothrombin gene variant(G20210A). *Stroke*, 1998; 29 (3): 577–580. doi: 10.1161/01.STR.29.3.577
21. Cushman M., Rosendaal F.R., Psaty B.M. et al. Factor V Leiden is not a risk factor for arterial vascular disease in the elderly: Results from the Cardiovascular Health Study. *Thromb. Haemost.*, 1998; 79 (5): 912–915. doi: 10.1055/s-0037-1615092
22. Juul K., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R. et al. Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*, 2002; 100 (1): 3–10. doi: 10.1182/blood-2002-01-0111
23. Ye Z., Liu E.H.C., Higgins J.P.T. et al. Seven haemostatic gene polymorphisms in coronary disease: Meta-analysis of 66 155 cases and 91 307 controls. *Lancet*, 2006; 367 (9511): 651–658. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68263-9
24. Mannucci P.M., Asselta R., Duga S. et al. The association of factor V Leiden with myocardial infarction is replicated in 1880 patients with premature disease. *J. Thromb. Haemost.*, 2010; 8 (10): 2116–2121. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03982.x

25. Lalouschek W., Schillinger M., Hsieh K. et al. Matched case-control study on factor V Leiden and the prothrombin G20210A mutation in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack up to the age of 60 years. *Stroke*, 2005; 36 (7): 1405–1409. doi: 10.1161/01.STR.0000170635.45745.b8
26. Rosendaal F.R., Siscovick D.S., Schwartz S.M. et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*, 1997; 89 (8): 2817–2821. doi: 10.1182/blood.v89.8.2817
27. Becker S., Heller C., Groppe F. et al. Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet*, 1998; 352 (9142): 1756–1757. doi: 10.1016/s0140-6736(05)79830-5
28. Sambrook J., Russell D. W. Purification of Nucleic Acids by Extraction with Phenol: Chloroform. *Cold Spring Harb. Protoc.*, 2006; 2006 (1): pdb. prot4455. doi: 10.1101/pdb.prot4455
29. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 2015; 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
30. Scanavini D., Girelli D., Lunghi B. et al. Modulation of factor V levels in plasma by polymorphisms in the C2 domain. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004; 24 (1): 200–206. doi: 10.1161/01.ATV.0000109750.34073.f6
31. Tang W., Schwienbacher C., Lopez L.M. et al. Genetic associations for activated partial thromboplastin time and prothrombin time, their gene expression profiles, and risk of coronary artery disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 2012; 91 (1): 152–162. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.05.009
32. Weng L.C., Cushman M., Pankow J.S. et al. A genetic association study of activated partial thromboplastin time in European Americans and African Americans: The ARIC Study. *Hum. Mol. Genet.*, 2015; 24 (8): 2401–2408. doi: 10.1093/hmg/ddu732
33. Suhre K., Arnold M., Bhagwat A.M. et al. Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome. *Nat. Commun.*, 2017; 8 (1): 1–14. doi: 10.1038/ncomms14357
34. Al-Numair N.S., Ramzan K., Saleh M. et al. First description of the molecular and clinical characterization of hereditary factor V deficiency in Saudi Arabia. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 2019; 30 (5): 224–232. doi: 10.1097/MBC.0000000000000828
35. Segers O., Simioni P., Tormene D. et al. Genetic modulation of the FVLeiden/normal FV ratio and risk of venous thrombosis in factor V Leiden heterozygotes. *J. Thromb. Haemost.*, 2012; 10 (1): 73–80. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04546.x
36. Cutler J.A., Patel R., Rangarajan S. et al. Molecular characterization of 11 novel mutations in patients with heterozygous and homozygous FV deficiency. *Haemophilia*, 2010; 16 (6): 937–942. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02330.x
37. Vos H.L. Inherited defects of coagulation factor V: The thrombotic side. *J. Thromb. Haemost.*, 2006; 4: 35–40. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01572.x
38. Yamazaki T., Nicolaes G.A.F., Sørensen K.W. et al. Molecular basis of quantitative factor V deficiency associated with factor V R2 haplotype. *Blood*, 2002; 100 (7): 2515–2521. doi: 10.1182/blood.V100.7.2515
39. Khidri F.F., Waryah Y.M., Ali F.K. et al. MTHFR and F5 genetic variations have association with preeclampsia in Pakistani patients: A case control study. *BMC Med. Genet.*, 2019; 20 (1): 163. doi: 10.1186/s12881-019-0905-9
40. Пат. 2502474РФ. Способ генетической диагностики неблагоприятных исходов у больных в течение одного года после острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST. О.Л. Барбара, М.В. Зыков, Е.В. Кулиш и др. Опубл. 27.12.2013.
41. Толмачева А.А., Рагино Ю.И., Максимов В.Н. и др. Способ определения риска развития инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с использованием генетических маркеров. Пат. 2019129933 РФ. Опубл. 17.01.2020.

ANALYSIS OF *F5* GENE POLYMORPHISM IN MEN WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS USING WHOLE EXOME SEQUENCING

E. S. Striukova¹, E. V. Shakhtshneider^{1,2}, D. E. Ivanoshchuk^{1,2}, Yu. I. Ragino¹, Ya. V. Polonskaya¹, I. S. Murashov³, A. M. Volkov³, A. V. Kurguzov³, A. M. Chernyavsky³, E. S. Valeev², V. N. Maksimov¹, E. V. Kashtanova¹

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

² Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education «Novosibirsk State University»

³ The Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center named academician E. N. Meshalkin» of the Ministry of Health of the Russian Federation
630055, Novosibirsk, Rechkunovskaya str., 15

Factor V, encoded by the *F5* gene, is a procoagulant blood clotting factor that increases the production of thrombin, the central enzyme that converts fibrinogen to fibrin, which leads to the formation of a blood clot. The *F5* gene is localized to 1q24.2 chromosome and consists of 25 exons. There are various mutations in the *F5* gene that lead to resistance of activated protein C (APC) (elimination of the APC cleavage site in factor V and factor Va), which can lead to arterial and venous thrombosis. The aim of the present study was to analyze variants of the *F5* gene in patients diagnosed with coronary atherosclerosis without acute coronary syndrome with stable functional class II–IV angina pectoris, confirmed by coronary angiography data, using the method of whole exome sequencing. **Material and methods.** The study was conducted in the framework of the Program of joint research work IIPM — branch of the ICG SB RAS and the FSBI «Research Institute of Circulation Pathology named after E. N. Meshalkin» Ministry of Health of Russian Federation. The study included 30 men aged 40–70 years with coronary angiography-verified coronary atherosclerosis, without ACS, with stable angina pectoris of the II–IV FC. Patients were admitted for coronary bypass surgery, and endarterectomy from the coronary artery (s) was performed during the operation according to intraoperative indications. Whole exome sequencing (SureSelectXT Human All Exon v.6+UTR) was carried out on an Illumina NextSeq 500 instrument (USA). **Results.** In 30 patients, 29 single-nucleotide variants were found in the *F5* gene. In patients with coronary atherosclerosis, rs9332701 of the *F5* gene is 3.33 times more common, and rs6027 is 1.67 times more common than in the population. And rs184663825 was found in 3.33% of cases, while its occurrence in the population is 0.05%. For variants rs6034 and rs144979314, a possible damaging effect on the protein product is shown. **Conclusion.** The single-nucleotide variants rs9332701, rs6027, rs184663825, rs6034, rs144979314 of the *F5* gene are of interest for inclusion in the genetic panels for the analysis of risk factors for the development of acute coronary syndrome.

Keywords: *F5* gene, factor V, rs9332701, rs6027, rs184663825, rs6034, rs144979314, coronary atherosclerosis.

Статья поступила 18.02.21
Принята к печати 02.03.21

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-38-43

ЛИПИДНЫЙ И ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС УЧАСТНИКОВ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫХ ЛЫЖНЫХ ПЕРЕХОДОВ В АРКТИКЕ**А. А. Розуменко, Л. М. Поляков***НИИ биохимии, ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

В работе представлен липидный и эндокринный статус у спортсменов — участников двух арктических лыжных переходов. Цель исследования — изучение основных показателей липидного обмена, содержания кортизола и инсулина у спортсменов в условиях длительных лыжных переходов в Арктике. **Материал и методы.** Проведено обследование спортсменов — участников двух лыжных полярных экспедиций. **Результаты.** После лыжных переходов у спортсменов выявлено значительное снижение в сыворотке крови концентрации суммарной фракции липопротеинов низкой и очень низкой плотности, а также сдвиг липопротеинового спектра крови в сторону увеличения содержания липопротеинов высокой плотности за счет подфракции второго типа. Динамика концентрации свободных жирных кислот в крови участников лыжных переходов в условиях Арктики носила разнонаправленный характер, выражаящийся в повышении уровня свободных жирных кислот по сравнению с исходным в тренировочном походе и в снижении показателя на всех этапах похода к Северному полюсу относительной недоступности. В условиях тренировочного похода обнаружено увеличение концентрации кортизола в крови, а также содержания инсулина после окончания похода. В процессе похода к Северному полюсу относительной недоступности выявлено значительное уменьшение уровня кортизола в крови по сравнению с исходным подготовительным периодом, а также отсутствие значимых изменений в содержании инсулина на всех этапах перехода.

Ключевые слова: сыворотка крови, липидный обмен, липопротеины, кортизол, инсулин, Арктика, лыжные переходы.

Адаптация человека к экстремальным экологическим условиям северных территорий РФ, состояние его здоровья и работоспособность между собой тесно связаны. Это делает необходимым развитие целого направления здравоохранения — приполярной и арктической медицины. Поэтому в центре внимания должны стоять человек и система обеспечения его жизнедеятельности в экстремальных и субэкстремальных условиях существования. В этой связи следует отметить, что Арктика

открывает уникальную возможность для изучения изменений, протекающих в организме человека, находящегося под влиянием ряда неблагоприятных климатогеографических и социальных факторов.

На человека в высоких широтах действует комплекс экстремальных факторов, включающий низкие температуры, сильные ветры, контрастный фотопериодизм, радиационные, гравитационные и геомагнитные явления, психосоциальные факторы, особенности химического состава воды,

Розуменко Александр Анатольевич — канд. биол. наук, e-mail: alexandr.rozumenko@gmail.com
Поляков Лев Михайлович* — д-р. мед. наук, проф., ORCID 0000-0001-5905-8969, e-mail: plm@niibch.ru

воздуха, почвы, изменения характера питания. Адаптация человека к неблагоприятным факторам сопровождается перестройкой всех видов обмена веществ: белкового, жирового, углеводоводного, макро- и макроэлементного. Масштаб происходящих в организме человека перестроек позволил выделить особенный метаболический тип — «полярный», или «северный», который связан с переходом на новый уровень энергообеспечения, необходимый для проживания человека в экстремальных условиях высоких широт [1–7].

Обследование групп лиц, находящихся в экстремальных условиях высоких широт, дает обширную информацию для понимания эндокринно-метаболических взаимоотношений, происходящих в организме. Несомненный интерес в этом плане представляют научные экспедиции, участники которых выполняют интенсивную физическую нагрузку. Поэтому целью настоящего исследования являлось изучение основных параметров липидного обмена, содержания в крови кортизола и инсулина у спортсменов в условиях длительных лыжных переходов в Арктике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлены результаты двух лыжных походов в условиях Арктики.

1. Выполнено обследование участников лыжного похода в районе г. Воркуты. Период проведения похода — январь–февраль 1985 г., продолжительность — 17 дней, протяженность — 450 км; количество участников — 20, возраст — 30–35 лет. Проводилось трехкратное обследование группы: фоновое по месту сбора в г. Москве, в середине похода на 10-й день и непосредственно после окончания похода.

2. Проведено обследование 11 спортсменов в процессе лыжного перехода в период полярной ночи по следующему маршруту: дрейфующая станция «Северный полюс-26» — Северный полюс относительной недоступности — дрейфующая станция «Северный полюс-27». Период проведения похода — январь–февраль 1986 г., продолжительность — 38 дней, протяженность — 700 км. Проводилось трехкратное обследование: перед началом похода (г. Москва), в середине похода на 20-й день и в первые два дня после окончания похода на дрейфующей станции «Северный полюс-27».

Забор крови проводили из локтевой вены натощак после ночного голодания. Разделение фракций липопротеинов сыворотки крови

выполняли с использованием диск-электрофореза в полиакриламидном геле [8]. Процентное соотношение фракций липопротеинов определяли путем элюирования участков диск-электрофореграмм 0,05%-м раствором тритона X-100 с последующим спектрофотометрическим измерением оптической плотности элюатов [9]. Концентрацию суммарных фракций липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности измеряли турбидиметрическим методом [10], концентрацию свободных жирных кислот — по методу Данкомба [11]. Содержание кортизола и инсулина определяли с использованием наборов СТЕРОН-К-125-И и РИО-ИНС-ПГ-125-И.

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем вычисления среднего арифметического значения (M), стандартной ошибки среднего значения (m) и представляли в виде $M \pm m$. Для сравнения двух групп по одному признаку использовали t -критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В целях подготовки для запланированного длительного многокилометрового лыжного перехода в период полярной ночи к Северному полюсу относительной недоступности спортсмены провели 17-дневный лыжный тренировочный поход в районе г. Воркуты протяженностью 450 км в условиях круглосуточного воздействия темноты. Показатели липопротеинового спектра сыворотки крови, содержания свободных жирных кислот, кортизола и инсулина в динамике тренировочного лыжного похода представлены в табл. 1.

Параметры показателей липидного обмена характеризовались снижением содержания в сыворотке крови суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, а также сдвигом спектра липопротеинов в сторону увеличения уровня ЛПВП за счет подфракции ЛПВП-2. Обращает на себя внимание повышение концентрации свободных жирных кислот и кортизола во время тренировочного похода, а также повышение содержания инсулина после его окончания (в 1,8 раза).

В отличие от тренировочного 17-дневного лыжного похода, поход к Северному полюсу относительной недоступности продолжался 38 дней, а его протяженность составила более 700 км. Показатели липопротеинового спектра

Таблица 1

Липопротеиновый спектр сыворотки крови, содержание свободных жирных кислот, кортизола и инсулина в динамике тренировочного лыжного похода у спортсменов в районе г. Воркуты

Показатель (содержание)	До похода 1	В походе (10-й день) 2	После похода (17-й день) 3	p
ЛПОНП, %	1,1±0,5	1,5±0,3	1,3±0,3	p>0,05
ЛПНП, %	45,8±5,9	34,2±4,3	42,7±3,2	p ₁₋₂ <0,05
ЛПВП-2, %	25,3±3,1	37,4±3,0	33,8±6	p ₁₋₂ <0,02 p ₂₋₃ <0,02
ЛПВП-3, %	27,7±3,4	26,9±2,0	22,2±1,7	—
ЛПОНП+ЛПНП, мг/100 мл	809±79	507±32	583±29	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₃ <0,02
СЖК, ммоль/л	0,25±0,02	0,41±0,04	0,13±0,01	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 p ₁₋₃ <0,01
Кортизол, нмоль/л	388,5±30,7	524,5±35,0	367,4±33,5	p ₁₋₂ <0,01 p ₂₋₃ <0,01
Инсулин, пмоль/л	66,7±4,8	74,4±5,8	118,6±16,2	p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,05

Примечание: СЖК –свободные жирные кислоты.

Таблица 2

Липопротеиновый спектр сыворотки крови, содержание свободных жирных кислот, кортизола и инсулина в сыворотке крови у спортсменов в процессе лыжного перехода в период полярной ночи к Северному полюсу относительной недоступности

Показатель (содержание)	До похода 1	В походе 2	Сразу после похода 3	p
ЛПОНП, %	1,6±0,7	1,6±0,3	0,4±0,2	p ₁₋₃ <0,05
ЛПНП, %	31,8±2,6	25,4±2,2	30,0±4,5	p ₁₋₂ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
ЛПВП-2, %	30,5±2,1	44,9±2,5	42,0±3,1	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,05
ЛПВП-3, %	36,0±1,5	28,1±1,6	27,5±2,3	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
ЛПОНП+ ЛПНП, мг/100 мл	722±85	462±50	526±62	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,05
СЖК, ммоль/л	0,36±0,04	0,21±0,01	0,23±0,04	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05
Кортизол, нмоль/л	663,4±66,1	374,3±88,2	498,6±51,2	p ₁₋₂ <0,01
Инсулин, пмоль/л	84,88±21,68	95,91±9,31	98,16±13,34	—

сыворотки крови, содержания свободных жирных кислот, кортизола и инсулина представлены в табл. 2.

Основные показатели липидного обмена у спортсменов в условиях полярной ночи оказались несколько сходными с результатами тренировочного похода (см. табл. 1): отмечалось снижение содержания в сыворотке крови суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП и сдвиг спектра липопротеинов в сторону увеличения концентрации ЛПВП за счет подфракции ЛПВП-2. Однако в отличие от тренировочного похода наблюдалось уменьшение уровня СЖК на протяжении всего перехода к Северному полюсу относительной недоступности. Кроме того, следует обратить внимание на факт значительного снижения в крови концентрации кортизола в походе по сравнению с периодом подготовки до перехода, а также на отсутствие значимых изменений в содержании инсулина на всех этапах перехода.

В период перехода к Северному полюсу относительной недоступности наблюдался относительный гиперкортицизм в подготовительный предпоходный период ($p<0,01$ по сравнению с уровнем кортизола в походе). Однако статистически значимых изменений в содержании кортизола на этапах перехода и после его окончания выявлено не было. Изменений в содержании инсулина на всех трех этапах перехода также не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обследование групп лиц, находящихся в экстремальных условиях высоких широт, дает ценную информацию для понимания различных эндокринно-метаболических взаимоотношений, происходящих в организме человека. Свообразными моделями отражения таких состояний являются исследования на группах спортсменов, находящихся под длительным влиянием физических и других стрессорных факторов. Эндокринно-метаболические сдвиги, а также характер метаболических изменений могут быть различными при сочетании и степени воздействия всех этих факторов.

Выявленное снижение в сыворотке крови концентрации суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП, по нашему мнению, могло быть связано с активным потреблением липидов на энергетические нужды. Сдвиг липопротeinового спектра в сторону относительного повышения

доли ЛПВП-2 может быть обусловлен уменьшением интенсивности обмена нейтральных липидов между фракциями ЛПОНП и ЛПВП [12]. Следует отметить, что подобное пониженное содержание в крови холестерина в ЛПНП и ЛПОНП нами наблюдалось у представителей коренного населения Арктической зоны РФ по сравнению с представителями пришлого населения [13].

Изменение метаболизма, наблюдаемое при различных стрессорных состояниях, невозможно понять без учета состояния эндокринного фона. При обследовании спортсменов обнаружено повышение уровня кортизола во время тренировочного лыжного похода, а также увеличение в 1,8 раза содержания инсулина по его окончании (см. табл. 1). Выявленные изменения в данном случае, по-видимому, могут быть связаны с интенсивно протекающими в организме процессами восстановления.

При обследовании спортсменов, участников из этой группы, в процессе сверхсложного лыжного похода по дрейфующим льдам в период полярной ночи к Северному полюсу относительной недоступности обнаружено парадоксальное уменьшение концентрации кортизола крови (см. табл. 2). Данный феномен можно объяснить увеличением уровня гормона в подготовительном периоде, который сопровождался повышенными физическими и психоэмоциональными нагрузками. Однако это не нашло отражения в содержании инсулина как перед походом, так и после него.

ВЫВОДЫ

1. У лыжников — участников двух арктических переходов, выявлено снижение в сыворотке крови концентрации суммарной фракции ЛПНП и ЛПОНП. Одновременно с этим наблюдался сдвиг липопротеинового спектра в сторону увеличения содержания ЛПВП за счет подфракции ЛПВП-2.

2. Динамика изменения концентрации СЖК в сыворотке крови участников двух лыжных переходов носила разнонаправленный характер, выражавшаяся в ее повышении по сравнению с исходным уровнем в тренировочном походе и в снижении на всех этапах похода к Северному полюсу относительной недоступности.

3. Процесс тренировочного похода характеризовался относительным гиперкортицизмом по сравнению с исходным уровнем, отсутствием

изменений со стороны инсулина и значительным повышением содержания инсулина после окончания похода.

4. У спортсменов — участников перехода к Северному полюсу относительной недоступности, выявлено значительное снижение в крови концентрации кортизола в походе по сравнению с подготовительным периодом до похода, а также отсутствие изменений в содержании инсулина на всех этапах перехода.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность П. Е. Влощинскому, А. Р. Колпакову и Л. С. Останиной за практическую помощь и дружескую поддержку во время работы в Арктике. Авторы благодарят спортсменов, добровольно согласившихся принять участие в нелегких и порой болезненных медико-биологических исследованиях. Авторы глубоко признательны бывшему директору НИИ биохимии академику РАМН Л. Е. Панину за общее руководство работой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Панин Л. Е. Нейроэндокринные механизмы при хроническом стрессе. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л.: Медицина, 1980: 35–60 с..
2. Казначеев В. П. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт. Л.: Медицина, 1980. 200 с..
3. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Марычев А. Г., Милованов А. П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 415 с..
4. Хаснулин В. И. Введение в полярную медицину. Новосибирск: СО РАМН, 1998. 337 с..
5. Панин Л. Е. Человек в экстремальных условиях Арктики. Бюл. СО РАМН, 2010; 30 (3): 92–98.
6. Панин Л. Е. Гомеостаз и проблемы приполярной медицины (методологические аспекты адаптации). Бюл. СО РАМН. 2010, 30 (3): 6–11.
7. Панин Л. Е. Фундаментальные проблемы приполярной и арктической медицины. Бюл. СО РАМН, 2013; 33 (6): 5–10.
8. Маграчева Е. Я. Разделение липопротеидов сыворотки крови методом дискового электрофореза в полиакриламидном геле. Вопр. мед. химии, 1973; 19 (6): 652–655.
9. Поляков Л. М., Панин Л. Е. Метод количественного определения липопротеинов сыворотки путем элюирования участков диск-электрофорограмм тритоном X-100. Лаб. дело, 1975; (2): 113.
10. Климов А. Н., Ловягина Т. Н., Баньковская Э. Б. Турбидиметрический метод определения бета-липопротеидов и хиломикронов в сыворотке крови и тканях. Лаб. дело, 1966; (5): 276–279.
11. Duncombe W. G. The colorimetric micro-determination of non-etherified fatty acids in plasma. Clin. Chim. Acta, 1964; 9: 12–25.
12. Mann C. J., Yen F. T., Graant A. M., Biham B. E. Mechanism of plasma cholesterol ester transfer in hypertriglyceridemia. J. Clin. Invest., 1991; 88: 2059–2066.
13. Поляков Л. М., Розуменко А. А., Осипова Л. П., Куницин В. Г., Гольцова Т. В. Липидный спектр сыворотки крови у представителей коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. Сиб. науч. мед. журн., 2017; 37 (6): 66–69.

LIPID AND ENDOCRINE STATUS OF PARTICIPANTS OF LONG SKI CROSSINGS IN THE ARCTIC

A.A. Rozumenko, L.M. Polyakov

*Institute of Biochemistry of Federal Research Center for Fundamental
and Translational Medicine 630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

The paper presents the lipid and endocrine status of athletes — members of the two Arctic long ski crossings. The aim of the study was to study the main indicators of lipid metabolism, cortisol and insulin content in athletes during long skiing in the Arctic. **Material and methods.** A survey of sportsmen-participants of two polar long ski crossings. **Results.** A significant decrease in the concentration of the total fraction of low and very low density lipoproteins in the blood serum was revealed in male athletes — participants of two long Arctic ski crossings. At the same time, a shift in the lipoprotein spectrum of blood towards an increase in the content of high density lipoproteins due to the second type of subfraction was revealed. The dynamics of the concentration of free fatty acids in the blood of participants in ski crossings in the Arctic was of a multidirectional nature, expressed in an increase in the level of free fatty acids compared to the initial level in the training trip and in a decrease in the level of free fatty acids at all stages of the trip to the North Pole of relative inaccessibility. During the training hike an increase in the level of cortisol in the blood was revealed, as well as an increase in the insulin content after the end of the hike. During the transition to the North Pole of relative inaccessibility a significant decrease in blood cortisol concentration compared with the preparatory period was revealed, as well as the absence of significant changes in insulin content at all stages of the transition.

Keywords: blood serum, lipoproteins, cortisol, insulin, Arctic, long ski crossings.

*Статья поступила 28.01.21
Принята к печати 03.03.21*

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-44-51

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ КАРДИОБИОУПРАВЛЕНИЯ У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ И ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А. М. Нестерец^{1,2}, О. В. Сорокин³, Ж. В. Нефедова⁴, В. Г. Кайнара⁵, Л. М. Панасенко⁴,
В. Н. Максимов^{1,2}

¹ ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

² НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ
Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

³ НКО Национальная аюрведическая медицинская ассоциация
630108, г. Новосибирск, Пархоменко 1-й пер., 14

⁴ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

⁵ ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 1
630048, г. Новосибирск, ул. Верткивская, 3

Введение. Рассматривается проблема использования когнитивного висцерального кардиобиоуправления (КБУ) в качестве профилактического и немедикаментозного метода коррекции нарушений механизмов регуляции, связанных с повышением артериального давления у подростков с эссенциальной гипертензией (ЭГ) на фоне стандартной антигипертензивной терапии эналаприлом. Цель исследования — изучить показатели кардиоинтервалограммы (КИГ) в ходе сеанса биологической обратной связи и оценить эффективность КБУ у здоровых подростков и подростков с ЭГ, проживающих в г. Новосибирске. **Материал и методы.** Каждому участнику проводилась 5-минутная запись КИГ с помощью аппаратно-программного комплекса «ВедаПульс» в условиях физиологического покоя и при проведении сеанса КБУ, в ходе которого испытуемому предлагалось удлинять фазу экспирации дыхательного цикла с параллельным расслаблением мышечного тонуса и визуальной обратной связью по динамике мультимедийного сюжета, отражающего изменения длительности сердечного цикла. **Результаты**

Нестерец Алина Михайловна* — м. н. с., сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики», e-mail: alinvaleeva1994@gmail.com

Сорокин Олег Викторович — канд. мед. наук, исполнительный директор, e-mail: oleg.sorokin@vedapulse.com

Нефедова Жанна Валерьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики детских болезней, e-mail: nefedova_doc@mail.ru

Кайнара Виктория Гениадьевна — врач-кардиолог, e-mail: viktoriya.kajnara@mail.ru

Панасенко Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф. кафедры пропедевтики детских болезней, e-mail: plm-ngmu@mail.ru.

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ, филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН; проф. кафедры медицинской генетики и биологии медико-профилактического факультета, НГМУ, e-mail: Medik11@mail.ru.

и их обсуждение. Обнаружено, что у здоровых подростков эффективность кардиореспираторной синхронизации характеризуется увеличением показателей SDNN (на 8,3%) и общей мощности спектральных влияний (TP) (на 23,6%) за счет значительного роста парасимпатического спектрального показателя HF (на 29,4%). Повышение мощности спектра низкочастотных колебаний (LF) на 51,3% может рассматриваться как элемент кардиореспираторной синхронизации в пределах 0,1 Гц. У здоровых подростков сохранена реактивность надсегментарных уровней регуляции (IC) и отмечается их рост на 7,6%. У подростков с ЭГ в процессе КБУ регистрировалось увеличение длительности сердечного цикла на 5,2% и TP на 31,2%, что связано с усилением мощности спектра высокочастотных колебаний (HF) на 2,4%. Данный феномен следует рассматривать в качестве позитивного патофизиологического отклика вегетативного звена нервной системы, который фиксируется снижением величины артериального давления.

Заключение. Сделано предположение, что проба с когнитивным висцеральным КБУ может служить эффективным маркером анализа ригидности вегетативных механизмов регуляции у подростков с ЭГ. Сознательная регуляция ритма сердца через механизм управляемого дыхания (биоуправление) может являться эффективным немедикаментозным методом коррекции нарушений вегетативной регуляции у подростков с артериальной гипертензией, что проявляется достоверным снижением артериального давления.

Ключевые слова: подростки, кардиоинтервалография, кардиореспираторная синхронизация, когнитивное висцеральное кардиобиоуправление, эссенциальная гипертензия, немедикаментозный метод.

Значительный рост частоты встречаемости артериальной гипертензии (АГ) в педиатрической практике остается серьезной проблемой современного здравоохранения. На сегодняшний день известно, что повышение артериального давления (АД) в детской возрастной группе рассматривается как потенциальный фактор риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний взрослых [1–3]. Ранняя профилактика, диагностика и лечение эссенциальной гипертензии (ЭГ) являются основой для предупреждения развития повреждений органов-мишеней [4, 5]. У детей и подростков с ЭГ в качестве первой линии терапии рекомендуются немедикаментозные меры, однако у значительной части в конечном итоге назначается медикаментозное лечение [6, 7].

Одним из высокоеффективных немедикаментозных методов коррекции показателей АД служит когнитивное висцеральное кардиобиоуправление (КБУ), основополагающим элементом которого является феномен «дыхательной аритмии» [8, 9]. В ходе сеансов биологической обратной связи (БОС-терапии) путем сознательного управления дыханием происходит активация вагусных влияний, за счет которых достоверно снижаются АД, частота сердечных сокращений, потребность миокарда в кислороде, электрическая активность мышц и развиваются физиологические реакции, противоположные тем, которые возникают при стрессе [10–16].

Таким образом, цель нашего исследования — изучить показатели кардиоинтервалограммы (КИГ) в ходе сеанса БОС и оценить эффективность когнитивного висцерального КБУ у здоровых подростков и подростков с ЭГ (лабильная и 1 степень), проживающих в г. Новосибирске.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в период с 2013 по 2017 г. на базе Детской городской клинической больницы № 1 и средней общеобразовательной школы № 72 г. Новосибирска. В нем приняли участие 50 подростков 12–16 лет, в том числе 26 мальчиков и 24 девочки, с ЭГ (лабильная и 1-я степень) на фоне проводимой стандартной медикаментозной коррекции АД (эналаприл 0,58 мг/кг в сутки). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Исследование соответствует этическим нормам Хельсинкской декларации (протокол № 60 от 20 декабря 2013 г. заседания Комитета по этике ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России).

Диагностика и лечение АГ выполнялись на основе соответствующих методических рекомендаций экспертов Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации детских кардиологов России (Москва, 2012 г.). Всем пациентам при поступлении и в ходе терапии (14-й день исследования) проводилось суточное

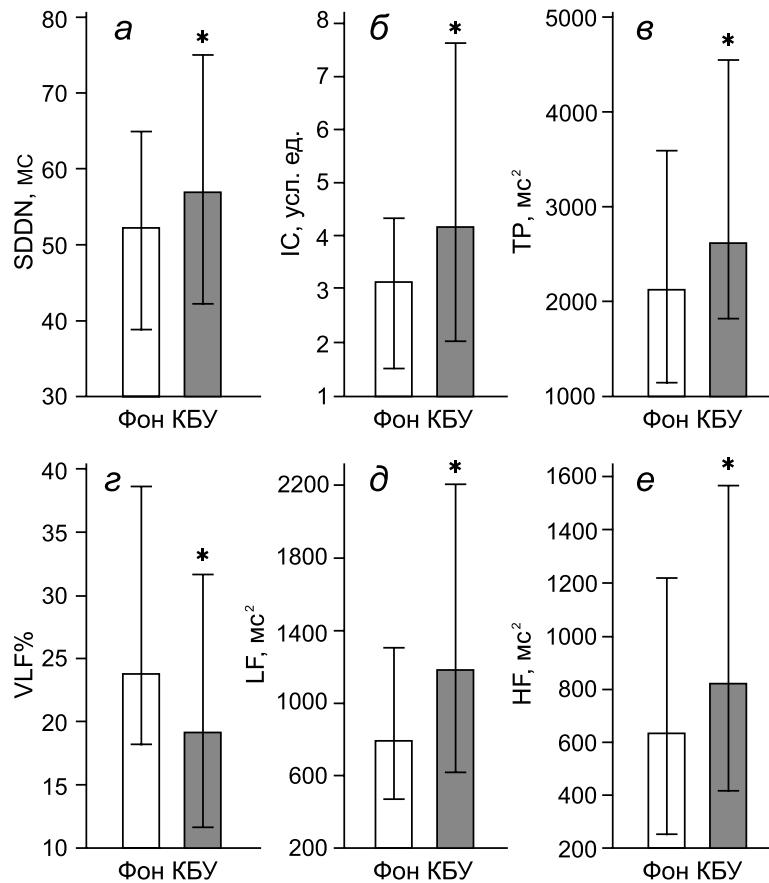


Рис. 1. Динамика изменения показателей спектральных значений КИГ в ходе КБУ у здоровых подростков.

SDNN — стандартное отклонение RR; IC-индекс централизации систем регуляции, TP — общая мощность спектра в диапазоне от 0,003 до 0,4 Гц; VLF — мощность спектра очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF (низкочастотные колебания) — мощность спектра в диапазоне 0,04–0,15 Гц; HF (высокочастотные колебания) — мощность спектра в диапазоне 0,15–0,4 Гц; * — здесь и на рис. 2 обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля при $p < 0,05$.

мониторирование АД. При верификации диагноза «ЭГ» учитывались случаи возникновения АГ, которые не были связаны с патологией какого-либо внутреннего органа. Давность АГ составляла от 6 до 36 месяцев. В контрольную группу вошли 80 условно здоровых подростков с частотой сердечных сокращений в диапазоне 70–100 ударов в минуту, имеющих нормальное АД, отсутствие АГ у родственников первой линии родства. Запись КИГ и АД у девочек проводили во вторую фазу менструального цикла (гормонально-нейтральный фон).

КИГ записывали в положении сидя в течение 10 минут в условиях физиологического покоя и на фоне проведения функциональной пробы с помощью аппаратно-программного комплекса «ВедаПульс» (ООО «Биоквант», г. Новосибирск,

регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2011/12389 от 29 июля 2014 г.). В качестве функциональной пробы выполняли когнитивное висцеральное КБУ с суггестивной установкой удлинения фазы экспирации и попыткой достижения полного мышечного расслабления.

Данные представлены в виде медианы и межквартильных интервалов (Ме (25%–75%)), для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Временной и спектральный анализ полученных данных 5-минутной записи КИГ

контрольной группы при проведении КБУ представлены на рис. 1. Удлинение фазы выдоха в ходе висцерального КБУ увеличивает отрицательный хронотропный эффект посредством усиления вагусных влияний на синоатриальный узел [11, 12, 17–21]. По нашему мнению, эффективность кардиореспираторной синхронизации характеризуется увеличением таких показателей, как стандартное отклонение интервалов RR (SDNN) (на 8.3%) и общей мощности спектра (TP) (на 23.6%), отражающих суммарный эффект активации вегетативного звена нервной системы за счет значительного повышения парасимпатического спектрального показателя HF (на 29.4%) (рис. 1, в, е). Рост показателя низкочастотных колебаний LF (рис. 1, д) (на 51.4%) в данном случае может рассматриваться как элемент кардиореспираторной синхронизации, происходящей на уровне 0,1 Гц между собственной частотой вазомоторного центра и дыхательной экскурсией в ходе биоуправления [15, 22]. Уменьшение мощности спектра очень низких колебаний (VLF) как показателя активности супрасегментарных отделов центральной нервной системы (гипotalамический и лимбический отделы) (на 4.5%) говорит об оптимизации автономного отдела нервной системы (рис. 1, г). Целесообразно отметить, что у здоровых подростков сохранена реактивность надсегментарных уровней регуляции (IC) и отмечается их рост на 7.62% (рис. 1, б).

У подростков с ЭГ в процессе КБУ наблюдалось увеличение длительности сердечного цикла (RR) (на 5.2%, с 594,9 до 625,7 мс), которая оставалась неизменной в контрольной группе.

Отмечалось значительное повышение уровня мощности регулирующих систем ТР (на 31.3%) за счет роста вагусных влияний HF (на 2.4%) (рис. 2), что является позитивным физиологическим откликом подростков с ЭГ, имеющим саногенетический механизм и проявляющимся снижением систолического и диастолического АД [5]. Данные результаты нашли подтверждение в китайских исследованиях, посвященных изучению эффективности абдоминального дыхания и БОС в предгипертензивных состояниях, общий механизм которых направлен на снижение симпатогенной активности [5, 23].

По нашему мнению, отсутствие достоверных изменений в LF (сегментарном) и VLF (центральном) диапазонах указывает на ригидность со стороны механизмов регуляции, которые могут быть вовлечены в патофизиологические механизмы развития АГ.

При сравнительном анализе результатов КБУ в обеих группах обратим внимание на данные, представленные в таблице. Несомненно, более эффективное КБУ наблюдается в контрольной группе. Низкие показатели средней длительности сердечного цикла, высокие значения амплитуды моды и индекса напряжения у гипертоников характеризуют преобладание симпатического звена вегетативной нервной системы в регуляции ритма сердца [24, 25]. Соответствующие изменения обнаруживаются и в спектральных показателях — высокие значения симпатической компоненты (LF), гормонально-метаболических влияний (VLF) и значительное снижение показателей парасимпатической составляющей вегетативной нервной системы (TP, HF).

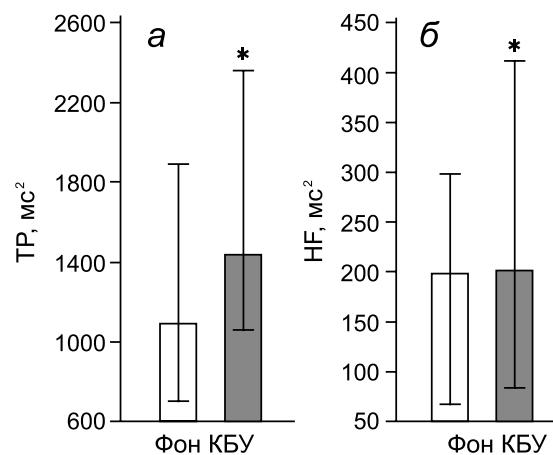


Рис. 2. Динамика изменения показателей спектральных значений КИГ в ходе КБУ у подростков с ЭГ

Примечание: RRNN — среднее значение длительности сердечного цикла; SDNN — стандартное отклонение RR; MxDMn — разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов;% Amo (амплитуда моды) — число кардиоинтервалов в процентах, соответствующих диапазону моды; IN — индекс напряжения регуляторных систем; IC-индекс централизации; TP (общая мощность спектра) — мощность в диапазоне от 0,003 до 0,4 Гц; VLF% — мощность спектра очень низкочастотного компонента вариабельности в% от суммарной мощности колебаний; LFnu — мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в% от суммарной мощности колебаний; HFnu — мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в% от суммарной мощности колебаний.

Принимая во внимание проведенный нами ранее сравнительный анализ фоновых значений КИГ исследуемых групп [26], в ходе регистрации фоновых показателей и полученных при КБУ у гипертоников не выявлено достоверного снижения VLF, что говорит о ригидности надсегментарных влияний и, вероятно, является маркером ЭГ (см. таблицу).

ВЫВОДЫ

1. В ходе анализа и сравнения кардиоинтервалографии у подростков с ЭГ при проведении КБУ обнаружена значительная ригидность механизмов центральной регуляции сердечного ритма и сосудистого тонуса, отраженная в спектральном показателе VLF, что, возможно, является маркером нарушений вегетативных механизмов регуляции у подростков с ЭГ.

2. Необходимо дальнейшее изучение изменений КИГ-параметров в процессе КБУ и их анализ в соответствии с физиологическими явлениями, происходящими в ходе развития и прогрессирования ЭГ у подростков, для решения вопроса о внедрении данных критерииев в практическую деятельность детских кардиологов и врачей функциональной диагностики.

3. Сознательная регуляция ритма сердца через механизм управляемого дыхания (биоуправление) может служить эффективным немедикаментозным методом коррекции нарушений вегетативной регуляции у подростков с АГ, что проявляется достоверным снижением АД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: Работа поддержана бюджетным проектом № AAAA-A19-119100990053-4.

Таблица 1.

Сравнение данных КИГ в ходе КБУ здоровых подростков и подростков с ЭГ

Параметр	Контрольная группа	Подростки с ЭГ	% изменения между группами	Уровень значимости, <i>p</i>
RRNN, мс	696,3 (663,9–752,5)	625,75 (589,4–673,0)	-10,1	0,001
SDNN, мс	56,8 (42,3–75,6)	40,8 (32,3–52,2)	-28,2	0,001
MxDMn, мс	249,0 (196,0–315,0)	194,3 (156,3–242,2)	-21,9	0,002
% Amo	34,3 (27,8–41,2)	45,25 (39,1–53,4)	+10,9	0,001
IN, усл.е.	92,3 (64,5–159,0)	196,1 (127,2–288,9)	+112,4	0,001
IC, усл.е.	4,2 (2,1–7,6)	1,5 (0,933–3,2)	-64,3	0,001
TP, мс ²	2814,9 (1899,8–5008,2)	1437,05 (1057,8–2366,4)	-48,9	0,001
VLF%	19,2 (11,5–31,9)	39,8 (23,8–51,7)	+20,5	0,001
LFnu,%	61,15 (43,1–75,0)	74,2 (62,2–82,4)	+13,2	0,001
HFnu,%	38,8 (25,0–56,9)	25,8 (17,6–37,8)	-13,1	0,001

ЛИТЕРАТУРА

1. Sasaki K., Maruyama R. Consciously controlled breathing decreases the high-frequency component of heart rate variability by inhibiting cardiac parasympathetic nerve activity. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2014; 233 (3): 155–163. doi: 10.1620/tjem.233.155
2. Lehrer P.M., Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: how and why does it work? *Front. Psychol.*, 2014; 5: 756. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00756
3. Беломестнова И.А., Дегтярева Л.О., Зинатулин С.Н., Родный А.Я., Сорокин О.В. Особенности регуляции сердечного ритма в условиях управляемого дыхания. *Медицина и образование в Сибири*, 2014; (4). URL: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1457
4. Huang C., Gevirtz R.N., Onton J., Criado J.R. Investigation of vagal afferent functioning using the Heartbeat Event Related Potential. *Int. J. Psychophysiol.*, 2018; 131: 113–123. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2017.06.007
5. Munafò M., Patron E., Palomba D. Improving managers' psychophysical well-being: effectiveness of respiratory sinus arrhythmia biofeedback. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 2016; 41 (2): 129–139. doi: 10.1007/s10484-015-9320-y
6. Steffen P.R., Austin T., de Barros A., Brown T. The impact of resonance frequency breathing on measures of heart rate variability, blood pressure, and mood. *Front. Public Health*, 2017; 5: 222. doi: 10.3389/fpubh.2017.00222
7. Chang Q., Liu R., Shen Z. Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities. *Int. J. Cardiol.*, 2013; 169 (1): e6–e8. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.121.
8. Beda A., Simpson D.M., Carvalho N.C., Carvalho A.R. Low-frequency heart rate variability is related to the breath-to-breath variability in the respiratory pattern. *Psychophysiology*, 2014; 51 (2): 197–205. doi: 10.1111 / psyp.12163
9. Абрамов В. В., Дружинин В. Ю., Куликов В. Ю., Пустоветова М. Г., Сорокин О. В. Факторная модель вегетативного пространства в подростковом возрасте. *Медицина и образование в Сибири*, 2014; (6). URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=558
10. Abramov V.V., Druzhinin V. Yu., Kulikov V. Yu., Pustovetova M.G., Sorokin O.V. Factorial model of vegetative spatiotemporal organization in adolescence. *Medicina i obrazovanie v Sibiri — Journal of Siberian Medical Sciences: electronic scientific journal*. 2014; 6. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=558. (In Russ.)
11. Lin G., Xiang Q., Fu X., Wang S., Wang S., Chen S., Shao L., Zhao Y., Wang T. Heart rate variability biofeedback decreases blood pressure in prehypertensive subjects by improving autonomic function and baroreflex. *J. Altern. Complement. Med.*, 2012; 18 (2): 143–152. doi: 10.1089 / acm.2010.0607
12. Russo M.A., Santarelli D.M., O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe (Sheff)*, 2017; 13 (4): 298–309. doi: 10.1183 / 20734735.009817.
13. Assadi F. The growing epidemic of hypertension among children and adolescents: a challenging road ahead. *Pediatr. Cardiol.*, 2012; 33 (7): 1013–1020. doi: 10.1007 / s00246-012-0333-5
14. Валеева А. М., Сорокин О. В., Утыупина К. Ю. Особенности дисперсии длительности сердечного цикла в ходе кардиобиоуправления. *Медицина и образование в Сибири*, 2014; (4). URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1477
15. Valeeva AM, Utyupina K. Yu., Sorokin O.V. Features of duration dispersion of cardiac cycle during cardiobiomanagement. *Meditina i obrazovanie v Sibiri — Journal of Siberian Medical Sciences: electronic scientific journal*. 2014; 4. URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1477. (In Russ.)
16. Prinsloo G.E., Rauch H.G., Derman W.E. A brief review and clinical application of heart rate variability biofeedback in sports, exercise, and

- rehabilitation medicine. *Phys. Sportsmed.*, 2014; 42 (2): 88–99. doi: 10.3810 / psm.2014.05.2061
17. Gąsior J.S., Sacha J., Jeleń P.J., Pawłowski M., Werner B., Dąbrowski M.J. Interaction between heart rate variability and heart rate in pediatric population. *Front. Physiol.*, 2015; 6: 385. doi: 10.3389 / fphys.2015.00385
18. Gui-Ling X., Jing-Hua W., Yan Z., Hui X., Jing-Hui S., Si-Rui Y. Association of high blood pressure with heart rate variability in children. *Iran J. Pediatr.*, 2013; 23 (1): 37–44. PMCID: PMC3574990
19. Bassareo P.P., Mercuro G. Pediatric hypertension: An update on a burning problem. *World J. Cardiol.*, 2014; 6 (5): 253–259. doi: 10.4330 / wjc.v6.i5.253.
20. Holzman J.B., Bridgett D.J. Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2017; 74 (Pt. A): 233–255. doi: 10.1016 / j.neubiorev.2016.12.032
21. Raj M., Krishnakumar R. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and pathogenesis. *Ind. J. Pediatr.*, 2013; 80 (Suppl. 1): S71–S76. doi: 10.1007 / s12098-012-0851-4
22. Bucher B.S., Tschumi S., Simonetti G.D. Childhood's determinants for high blood pressure in adulthood. *Ther. Umsch.*, 2012; 69 (5): 295–298. doi: 10.1024 / 0040-5930 / a000288
23. Howorka K., Pumprla J., Tamm J., Schabmann A., Klomfar S., Kostineak E., Howorka N., Sovova E. Effects of guided breathing on blood pressure and heart rate variability in hypertensive diabetic patients. *Auton. Neurosci.*, 2013; 179 (1–2): 131–137. doi: 10.1016 / j.autneu.2013.08.065
24. Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K., Dominiczak A., Erdine S., Hirth A., Invitti C., Litwin M., Mancia G., Pall D., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Sinha M., Stabouli S., Wühl E., Zanchetti. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.*, 2016; 34 (10): 1887–1920. doi: 10.1097 / JHJ.0000000000001039
25. Belal S.A.S., Vodyanitska N.A., Yabluchansky M.I. The influence of biofeedback sessions in closed of heart variability and paced breathing on systolic blood pressure control during standard drug therapy in patients with arterial hypertension. *Вестн. Харьковского нац. Ун. Им. В. Н. Каразина. Сер. Медицина*, 2015; (29): 11–21
26. Валеева А. М., Сорокин О. В., Нефедова Ж. В., Кайнара Ж. В., Панасенко Л. М., Дерягина Л. П., Карева Н. П. Особенности регуляции ритма сердца у подростков с эссенциальной гипертензией. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2019; 39 (4): 143–149. doi: 10.15372/SSMJ20190418 Valeeva A. M., Sorokin O. V., Nefedova Zh.V., Kaynara Zh.V., Panasenko L. M., Deryagina L. P., Kareva N. P. Features of heart rate regulation in adolescents with essential hypertension. *Sibirsky nauchny meditsinsky zhurnal — Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (4): 143–149. doi: 10.15372/SSMJ20190418. (In Russ.)

EFFICIENCY OF CONDUCTING CARDIOBIOFEEDBACK IN HEALTHY ADOLESCENTS AND ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

A. M. Nesterets^{1,2}, O. V. Sorokin³, Zh. V. Nefedova⁴, V. G. Kainara⁵,
L. M. Panasenko⁴, V. N. Maksimov^{1,2}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences
630090, Novosibirsk, Lavrentiev av., 10

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

³NCO National Ayurvedic Medical Association 630108, Novosibirsk, 1st lane Parkhomenko, 14

⁴ Novosibirsk State Medical University 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

⁵ City Children Clinical Hospital No.1 630048, Novosibirsk, Vertkovskaya str., 3

Introduction. The article discusses the problem of using cognitive visceral cardiobiofeedback as a preventive and non-drug method for correcting disturbed regulation mechanisms associated with an increase in blood pressure in adolescents with essential hypertension (EH) against the background of standard antihypertensive therapy with enalapril. Aim of the study was to investigate the indices of the cardiotintervalogram (CIG) during a biofeedback session and to evaluate the effectiveness of cardiobiofeedback in healthy adolescents and adolescents with EH living in Novosibirsk. **Material and methods.** Each participant underwent a 5-minute CIG recording using the hardware and software complex VedaPulse under physiological rest and during biofeedback session. In the course of biofeedback, the subject was asked to lengthen the expiration phase of the respiratory cycle with parallel relaxation of muscle tone and visual feedback on the dynamics of a multimedia plot reflecting changes in the duration of the cardiac cycle. **Results and discussion.** We found that the effectiveness of cardiorespiratory synchronization (CRS) is characterized by an increase in SDNN indicators by 8.3% and the total power of spectral influences (TP) by 23.6% due to a significant increase in the parasympathetic spectral index of HF by 29.4%. An increase in the power index of the spectrum of low-frequency oscillations (LF) by 51.3% can be considered as an element of CRS within 0,1 Hz. In healthy adolescents, the reactivity of the suprasegmental levels of regulation (IC) is preserved and their growth is noted by 7.6%. In adolescents with EH, an increase in the duration of the cardiac cycle by 5.2% and TP by 31.2% was recorded in the course of cardiobiofeedback, which is associated with an increase in the power of the spectrum of high-frequency oscillations (HF) by 2.4%. This phenomenon should be considered as a positive pathophysiological response of the autonomic link of the nervous system, which is recorded by a decrease in blood pressure. **Conclusion.** We assume that the test with cognitive visceral cardiobiofeedback can serve as an effective marker for the analysis of the rigidity of autonomic mechanisms of regulation in adolescents with essential hypertension. Conscious regulation of the heart rate through the mechanism of controlled respiration (biofeedback) can be an effective non-drug method for correcting autonomic regulation disorders in adolescents with arterial hypertension, which is manifested by a significant decrease in blood pressure.

Keywords: adolescents, cardiotintervalography, cardiorespiratory synchronization, cognitive visceral cardiobiofeedback, essential hypertension, non-drug method.

Статья поступила 18.01.21
Принята к печати 03.03.21

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-52-61

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА У ЛИЦ С ОЖИРЕНИЕМ И РИСК РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В 12-ЛЕТНЕМ ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

С. В. Мустафина¹, Д. А. Винтер¹, О. Д. Рымар¹, Л. В. Щербакова¹,
О. В. Сазонова², С. К. Малютина¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

² ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования — изучить риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) у лиц с метаболически здоровым (МЗФО) и нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФО) и оценить вклад компонентов метаболического синдрома (МС) в 12-летний риск развития СД2 по данным проспективного исследования. **Материал и методы.** В исследование включены 1958 человек с индексом массы тела $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ и не имеющие СД2, из числа обследованных на базовом скрининге в 2003–2005 гг. проекта HAPPIE. Новые случаи СД2 диагностировались в период с 2003 по 2018 г. по данным регистра СД и повторных скринингов. Медиана периода наблюдения составила 12,1 года. Для выделения МЗФО использованы критерии NCEP ATP III (2001 г.) и IDF (2005 г.). **Результаты.** Частота впервые возникшего СД2 в группе МЗФО по всем изучаемым критериям в среднем в 1,5 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО, $p<0,001$. По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса у лиц с МЗФО риск развития СД2 меньше, чем у пациентов с МНЗФО, в 2,3 и 2,2 раза по критериям IDF и NCEP ATP III соответственно. Риск развития СД2 увеличивается прямо пропорционально количеству компонентов метаболического синдрома: при наличии трех компонентов отношение шансов (ОШ) =3,1, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,0–9,9 ($p=0,048$), при наличии четырех компонентов ОШ = 4,4, 95% ДИ 1,4–14,0 ($p=0,011$). Однако сочетание ожирения с одним кардиометаболическим фактором риска не ведет к развитию СД2 в течение 12 лет, $p>0,05$. У лиц с ожирением по абдоминальному типу (АО) риск развития СД2 в 2 раза выше, чем у обследованных с нормальной окружностью талии, причем люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2 с увеличением числа компонентов метаболического синдрома. **Заключение.** Частота впервые возникшего за 12 лет СД2 в группе МЗФО по всем изучаемым критериям в среднем в 1,5 раза

Мустафина Светлана Владимировна — д-р мед. наук, с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: svetlana3548@gmail.ru

Винтер Дарья Алексеевна — аспирант, e-mail: kozupeevedarya@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна — д-р мед. наук, г.н. с., заве. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: ogymar@mail.ru

Щербакова Лилия Валерьевна — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, e-mail: 9584792@mail.ru

Сазонова Ольга Владимировна — канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, e-mail: ov_sazonova@mail.ru

Малютина Софья Константиновна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: smalyutina@hotmail.com

© Мустафина С. В., Винтер Д. А., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Сазонова О. В., Малютина С. К., 2021

ниже, чем в группе МНЗФО. Независимо от фенотипа ожирения выявлены наиболее значимые предикторы риска развития СД2: АО и гипергликемия натощак. У лиц без АО риск развития СД2 не повышается даже при увеличении числа компонентов МС. При наличии АО риск развития СД2 увеличивается в 2 раза при появлении любого компонента МС.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; метаболически здоровый фенотип ожирения; ожирение, когорта.

Ожирение часто ассоциируется с артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа (СД2), дислипидемией, метаболическим синдромом (МС), сокращением продолжительности жизни и т.д. [1]. Тем не менее описан особый фенотип заболевания, получивший название «метаболически здоровое ожирение» (МЗО, МЗФО), характеризующийся наличием ожирения при отсутствии метаболических нарушений [2, 3]. В большинстве исследований отправной точкой для определения понятия МЗО служат критерии МС. В этом случае к группе МЗО, как правило, относят пациентов, имеющих помимо ожирения не более одного дополнительного критерия МС. Необходимо подчеркнуть, что термин «МЗО» используется лишь в отношении факторов кардиометаболического риска. В то время как в большинстве исследований о МЗФО говорят при наличии менее двух критериев МС, в других используют более строгое определение, т.е. отсутствие метаболических факторов риска, СД2, дислипидемии и артериальной гипертензии [3–5], а некоторые включают также маркеры инсулинрезистентности (HOMA-IR) и системного воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ) [6–8]. Данное разночтение в определении МЗФО вносит определенные проблемы в понимание исходов, таких как СД2, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), и их долгосрочных прогнозов.

При ожирении жировая ткань становится дисфункциональной, создавая провоспалительную, гиперлипидемическую и инсулинрезистентную среду, которая способствует развитию СД2 [1]. Недавние эпидемиологические данные показали, что 85% взрослых с СД2 страдают ожирением. Однако лица с МЗФО демонстрируют благоприятные уровни биологических факторов, влияющих на развитие СД2. К ним относятся нормальная чувствительность к инсулину, нормогликемия, менее выраженный уровень воспаления и более высокая кардиореспираторная подготовленность [9]. Остается неясным вопрос, сталкиваются ли взрослые лица с МЗФО с повышенным риском развития СД2 с течением времени.

Так, метаанализ проспективных исследований демонстрирует, что МЗФО связан со значительно меньшей частотой СД2 и ССЗ, чем МНЗФО, однако метаболически здоровые лица с ожирением продемонстрировали в 4 раза более высокий риск развития СД2 с течением времени по сравнению со здоровыми людьми с нормальной массой тела [9, 10]. Дальнейшие эпидемиологические исследования дадут возможность выявить детерминанты и поддающиеся изменению факторы риска для лучшей профилактики конверсии МЗФО в МНЗФО и предотвращения риска кардиометаболических заболеваний. Цель настоящего исследования — изучить риск развития СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО в популяции Западной Сибири и оценить вклад компонентов МС в 12-летний риск развития СД2 по данным проспективного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Формирование выборки для исследования осуществлялось следующим образом. Из 9360 человек, обследованных с 2003 по 2005 г. на базовом скрининге проекта HAPIEE, были отобраны все лица с индексом массы тела (ИМТ) $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ и без СД2, всего 1958 человек, из них мужчин — 450 (23%), женщин — 1508 (73%). Из анализа исключены люди, имевшие содержание глюкозы в крови натощак $\geq 7,0 \text{ ммоль}/\text{л}$ (ВОЗ, 1999 г.), медицинскую историю установленного СД2, а также отказавшиеся от забора крови для исследования биохимических показателей. Новые случаи СД2 диагностировались в период с 2003 по 2018 г. по данным регистра СД и повторных скринингов. Медиана периода наблюдения составила 12 лет.

Всем участникам проекта проведено обследование, которое включало сбор информации с помощью структурированного опросника проекта HAPIEE (<http://www.ucl.ac.uk/easteuropre/hapiee-cohort.htm>). Выполнялась антропометрия (рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), ОТ/ОБ, ИМТ), измерение артериального давления (АД), определены биохимические показатели [11].

АД измеряли трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония) с регистрацией среднего значения трех измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних двух недель. Лица с диагностированной ранее АГ, но с нормотонией на скрининге, в случаях приема препаратов, снижающих АД, были также учтены как имеющие АГ.

Рост измеряли стоя, без верхней одежды и обуви, на стандартномростомере. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви на стандартных рычажных весах, прошедших метрологический контроль. Точность измерения составляла 0,1 кг. ИМТ вычисляли по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела (кг) / рост (м)² (ВОЗ, 1997).

Кровь для биохимических исследований брали путем венепункции с помощью вакутейнеров натощак после 10-часового воздержания от приема пищи. Содержание триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), глюкозы определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе «KoneLab 300». Пересчет содержания глюкозы сыворотки крови натощак в показатели плазмы крови проводили по формуле, предложенной экспертами Европейской ассоциации по изучению диабета в 2007 г.: концентрация глюкозы в плазме крови (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ концентрация глюкозы в сыворотке крови (ммоль/л). Диагноз СД2 устанавливали по эпидемиологическим критериям при гликемии натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999 г.) и/или при нормогликемии у лиц с медицинской историей установленного СД2.

Выполнен анализ 12-летнего риска развития СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО и оценена роль основных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 12-летнем риске развития

СД2. Для выделения группы лиц с МЗФО были использованы предложенные IDF (2005 г.) и NCEP ATP III (2001 г.) критерии. По критериям IDF к метаболически здоровым отнесены лица с ожирением (ИМТ от 30 кг/м² и более) и с ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и при наличии у них одного из следующих компонентов МС: содержание триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л или предшествующее лечение (гипертриглицеридемия), содержание ХС-ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,3$ ммоль/л у женщин или предшествующее лечение, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия (АГ), концентрация глюкозы в плазме крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие СД2. Согласно критериям NCEP ATP III, к метаболически здоровым отнесены лица с ожирением (ИМТ от 30 кг/м² и более) и наличием одного или двух из следующих компонентов МС: ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин, содержание ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС-ЛПВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,3$ ммоль/л у женщин, АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 6,1$ ммоль/л или предшествующее лечение.

Для выделения МНЗФО также были использованы критерии IDF (2005 г.) и NCEP ATP III (2001 г.). По критериям IDF к метаболически незддоровым отнесены лица с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) и с ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин и при наличии двух и более компонентов МС, по критериям NCEP ATP III — лица с ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) и с наличием трех и более компонентов МС. Дополнительно проанализированы факторы риска: пол, курение, прием алкоголя.

Уровень статистической значимости различий оценивали по критерию Стьюдента (t) при наличии двух групп, при анализе более двух групп с нормальным распределением применяли дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферони. Полученные данные в таблицах и тексте представлены как абсолютные и относительные

Таблица 1

Частота новых случаев СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО согласно различным классификациям

Классификация	Оба пола, n=543		p	Мужчины, n=139		p	Женщины, n=404		p
	МЗФО	МНЗФО		МЗФО	МНЗФО		МЗФО	МНЗФО	
IDF	85 (11,4%)	458 (18,8%)	<0,001	19 (11,5%)	120 (17,4%)	0,159	66 (11,4%)	338 (19,3%)	<0,001
NCEP ATP III	178 (13,3%)	365 (19,8%)	<0,001	46 (14,0%)	93 (17,7%)	0,065	132 (13,1%)	272 (20,6%)	<0,001

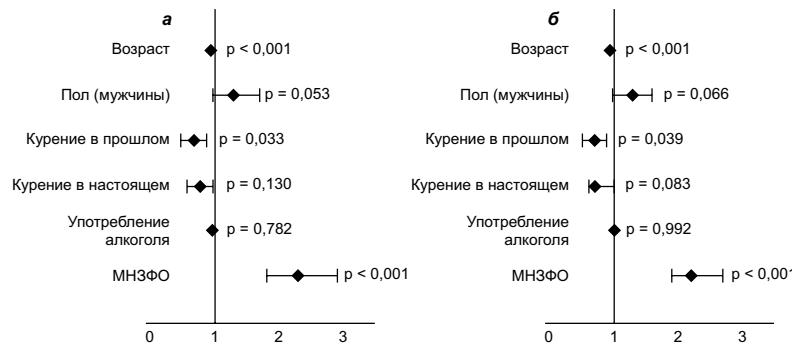


Рис. 1. Риск развития СД2 у лиц с МЗФО и МНЗФО согласно критериям IDF (а) и NCEP ATP III (б), многофакторный регрессионный анализ Кокса

величины ($n, \%$), а также как $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое значение; σ — стандартное отклонение. Относительный риск заболевания оценивали по величине отношения шансов (odds ratio, OR): OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 — как «фактор повышенного риска развития СД2», OR < 1 — как «фактор пониженного риска развития СД2». С помощью возраст-стандартизированных мультивариантных моделей регрессионного анализа Кокса проведена оценка вклада факторов риска в развитие СД2 и ИМ, использованы величины отношения рисков (hazard ratio, HR) и 95%-го доверительного интервала (95% CI). В моделях использовались категориальные переменные (возраст, табакокурение в настоящее время и в прошлом, ИМТ, содержание ТГ, общего холестерина, ХС ЛПВП, систолическое и диастолическое артериальное давление). Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$, очень значимые при $p < 0,01$ и высокозначимые при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота МЗФО существенно разнится в зависимости от используемых критериев: из всей выборки лиц с ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ (3197 человек) она составляет 42 и 23% согласно критериям NCEP ATP III и IDF соответственно [12].

Учитывая литературные данные о неблагоприятном влиянии МЗФО на риск развития СД2 по сравнению с лицами с нормальной массой тела [9, 10], изучена подробная картина за 12-летний период наблюдения. СД2 развился у 543 из 1958 человек (у 141 (7,2%) мужчины и у 404 (20,6%) женщин). Частота новых случаев СД2

у лиц с МЗФО в среднем в 1,5 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО, по обеим классификациям, главным образом за счет женской популяции (у мужчин с МЗФО и с МЗФНО она одинакова) (табл. 1). При дальнейшем анализе выявлено, что риск развития СД2 увеличивается прямо пропорционально количеству компонентов МС (табл. 2).

Таблица 2

Ассоциация между количеством компонентов метаболического синдрома и развитием СД2, регрессионный анализ Кокса по критериям NCEP ATP III

Количество компонентов МС	HR (95% CI)	<i>p</i>
0 компонентов	1,0	1,000
1 компонент	0,9 (0,2; 3,0)	0,865
2 компонента	1,9 (0,6; 6,1)	0,245
3 компонента	3,1 (1,0; 9,9)	0,048
4 компонента	4,4 (1,4; 14,0)	0,011
5 компонентов	6,3 (1,9; 20,3)	0,002

Примеч. Каждая комбинация стандартизована по полу и возрасту.

За 12-летний период наблюдения у лиц с МЗФО риск развития СД2 согласно критериям IDF и NCEP ATP III соответственно в 2,3 и 2,2 раза ниже, чем у лиц с МНЗФО (рис. 1).

Согласно данным литературы, в определение МЗФО могут входить различные компоненты МС, их количество может составлять от 0 до 2. В нашем исследовании частота сочетания только одного компонента МС и ожирения невысока: наличие при ожирении гипертриглицеридемии обнаружено

у 25 человек (1,28%), АО — у 19 (0,97%), уменьшение содержания ХС ЛПВП — у 3 (0,15%), гипергликемии $\geq 6,1$ ммоль/л — у 4 (0,20%). Такая низкая частота показывает, что у лиц 45–69 лет с ожирением гораздо чаще наблюдается сочетание нескольких компонентов МС.

С помощью однофакторного регрессионного анализа Кокса мы оценили вклад в развитие СД2 изолированных кардиометаболических факторов риска у лиц с ожирением (табл. 3). Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие у человека ожирения и одного кардиометаболического фактора риска не ведет к развитию СД2 в течение 12 лет. Важно понимать, что каждый отдельный компонент МС был проанализирован как самостоятельная единица при учете отсутствия других факторов риска.

Принимая во внимание данные о наличии тесной корреляции висцерального распределения жировой ткани в абдоминальной области с развитием таких метаболических осложнений, как СД2 [13–15], нами изучена частота компонентов МС у лиц с нормальной ОТ, но с ожирением. Для этих целей была отобрана группа лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м², без АО. Из всей выборки ($n=3197$) 240 человек (7,5%) имели нормальную ОТ, но обладали другими компонентами МС (рис. 2). Наиболее распространенным в этой группе был один компонент МС, причем у женщин он встречался в 1,4 раза чаще, чем у мужчин, также как и отсутствие компонентов МС (в 1,5 раза). Напротив, 2 компонента чаще (в 1,8 раза) отмечены у мужчин. Обращает на себя внимание, что у лиц с ожирением, но без АО комбинация четырех компонентов МС достаточно редка (см. рис. 2).

ОТ является лучшим маркером определения рисков для здоровья, чем, например, ИМТ

Таблица 3

Риск развития СД2 у лиц с ожирением и наличием одного компонента МС, стандартизованный по полу и возрасту

Переменная	HR (95% CI)	p
Гипертриглицеридемия, $n=25$	1,0 (0,3; 3,7)	0,934
АД $\geq 130/85$ мм рт. ст., $n=8$	1,1 (0,1; 6,6)	0,911
АО, $n=19$	1,1 (0,3; 4,5)	0,799

и отдельно взятые компоненты МС, и, возможно, лучше отражает эффект воспаления, вызванного адипоцитами, и соответственно может нести большие риски в плане возникновения таких осложнений, как СД2 типа и/или ССЗ [16, 17]. Нами установлено, что у лиц с АО, даже в присутствии одного компонента МС, риск развития СД2 статистически значимо больше, чем у обследованных с нормальной ОТ, причем люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2, даже несмотря на увеличение числа компонентов МС (табл. 4).

Таким образом, с клинической точки зрения, для прогнозирования риска СД2 необходимо учитывать не только ИМТ, но и наличие у человека АО. Учитывая, что человек с одним фактором риска может попадать под определение МЗФО, существует ложная уверенность более низкого риска у него метаболических осложнений, однако АО положительно связано с риском развития хронических неинфекционных заболеваний, поэтому целесообразно данное состояние изучать и контролировать на популяционном уровне.

Таблица 4

Риск развития СД2 у лиц с ИМТ ≥ 30 кг/м² и наличием или отсутствием АО в зависимости от количества компонентов МС

Количество компонентов МС	Нет АО, $n=240$		Есть АО, $n=2957$	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
0 компонентов	1,0	1,000	1,0	1,000
1 компонент	0,3 (0,1; 1,7)	0,223	2,0 (1,1; 3,3)	0,008
2 компонента	0,5 (0,1; 2,5)	0,416	3,2 (1,9; 5,4)	<0,001
3 компонента	0,4 (0,1; 2,9)	0,446	4,4 (2,6; 7,4)	<0,001
4 компонента	4,3 (0,4; 42,7)	0,208	6,2 (3,5; 11,0)	<0,001

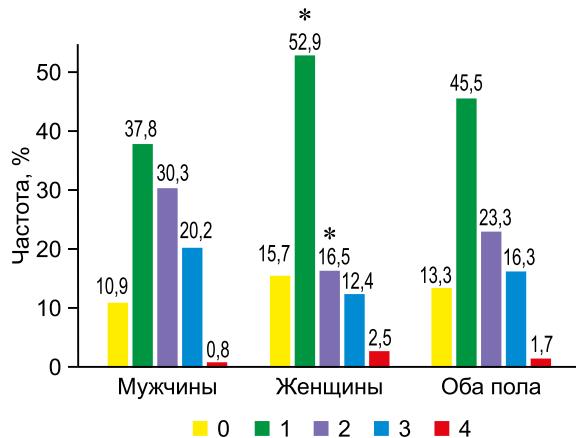


Рис. 2. Частота компонентов МС у лиц без АО; * — отличие от величины соответствующего показателя мужчин статистически значимо при $p < 0,01$. 1–4 — количество компонентов МС

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение значительно увеличивает риск развития СД2 [18]. Поскольку повышенный кардиометаболический риск у людей с ожирением может быть опосредован метаболическими (повышенный уровень глюкозы, измененный липидный профиль) и сердечно-сосудистыми (АГ, циркулирующие атерогенные факторы) нарушениями, считается, что люди с МЗФО защищены от СД2 и даже смертности от всех причин [19]. Однако точка зрения о том, что МЗФО является доброкачественным состоянием, было поставлено под сомнение в результате проведения крупных эпидемиологических исследований и мetaанализов, демонстрирующих, что люди с МЗФО имеют более высокий риск развития атеросклероз-ассоциированных заболеваний и СД2 по сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальным весом [20, 21]. С другой стороны, существует мнение, что у людей с МЗФО кардиометаболические осложнения могут развиваться в более поздние сроки, чем у лиц с МНЗФО [10]. Данные обследования более чем 3,5 млн человек, собранные в The Health Improvement Network (THIN), показали, что кардиометаболический риск возрастал от нормального веса до избыточного веса и ожирения, но был более выраженным с увеличением количества метаболических нарушений [22].

Таким образом, хотя большинство исследователей указывают на постоянно увеличивающийся риск СД2 среди лиц с МЗФО [9], не все авторы это подтверждают. Так, в когортном исследовании Whitehall II изучили связь МЗФО с риском развития СД2. ИМТ и метаболическое здоровье

оценивали в 1991–1993 гг. с использованием критериев NCEP ATP III у 7122 участников (69,7% мужчин) в возрасте 39–63 лет. Новые случаи СД2 были выявлены на основании медицинских обследований (каждые 5 лет), данных больниц и регистрации в реестре до 2009 г. В общей сложности 657 человек (9,2% от группы) страдали ожирением и 42,5% из них были классифицированы как «метаболически здоровые с ожирением» на старте в 1991–1993 гг. За средний период наблюдения 17,4 года было зарегистрировано 798 случаев СД2. По сравнению с метаболически здоровыми людьми с нормальной массой тела, субъекты с МЗФО подвергались повышенному риску СД2: ОШ=3,25 (95% ДИ 2,32–4,54). С другой стороны, для МНЗФО риск был выше, чем для МЗФО: ОШ=1,98 (95% ДИ 1,39–2,83) [23].

Эти данные подтверждает другое исследование, в котором анализировали риск развития СД2 при МЗФО и у метаболически здоровых лиц с нормальной массой тела по сравнению с метаболически нездоровыми с нормальной массой тела и ожирением. Интересные результаты получены при анализе связи между увеличением массы тела и развитием кардиометаболических факторов риска. В данной работе метаболическое здоровье определяли на основании критериев IDF. Лица считались метаболически здоровыми, если у них не было ни одного из компонентов МС на исходном уровне (за исключением величины ОТ). Всего в исследовании участвовало 18 070 человек. Распространенность МЗФО в исследуемой популяции составляла 10% (1805 человек). Лица с МНЗФО были старше обследованных с МЗФО, $p < 0,001$.

После среднего периода наблюдения $16 \pm 2,2$ года у 80% лиц с МЗФО и у 68% метаболически здоровых с нормальным весом развились один или несколько кардиометаболических факторов риска или осложнения, $p < 0,001$ (между фенотипами), связь между их формированием и изменением массы тела определялась возрастом. По сравнению с метаболически здоровыми лицами с нормальной массой тела, люди с МЗФО подвержены большему риску СД2 в будущем, тем не менее лица с МНЗФО исходно имели значительно больший риск в сравнении с МЗФО. Хотя в данной работе не обнаружено увеличения смертности и ССЗ у метаболически здоровых людей с ожирением по сравнению с метаболически здоровыми с нормальным весом, в любом случае у большинства лиц с МЗФО развиваются метаболические осложнения в среднем через 16 лет наблюдения [24]. В нашем исследовании получено, что за 12-летний период наблюдения у лиц с МНЗФО риск развития СД2 согласно критериям IDF и NCEP ATP III соответственно в 2,3 и 2,2 раза выше, чем у лиц с МЗФО. Важно отметить, что мы сравнивали метаболически здоровых лиц с ожирением и метаболически нездоровых с ожирением, в анализ не были включены люди с нормальной массой тела.

Остается открытым вопрос о влиянии компонентов МС на риск развития СД2. В нескольких исследованиях показано, что количество компонентов МС связано с риском развития СД2. Так, согласно Framingham Heart Study Offspring (3323 участника), относительный риск для СД2 увеличился с количеством компонентов метаболического синдрома, когда применялись критерии NCEP ATP III [25]. В Британском региональном исследовании сердца показано повышение скорректированного относительного риска для участников с тремя и четырьмя факторами риска (ОШ=4,56 (95% ДИ 2,48–8,78) и ОШ=10,88 (95% ДИ 5,77–20,50) соответственно) [26]. В исследовании по профилактике коронарных заболеваний на западе Шотландии Sattar с соавторами использовали определение NCEP ATP III, основанное на величине ИМТ вместо ОТ, с включением или без включения содержания С-реактивного белка, авторы обнаружили увеличение относительного риска для участников с тремя или четырьмя отклонениями (ОШ=7,26 (95% ДИ (2,25–23,40) и ОШ=24,4 (95% ДИ 7,53–79,6) соответственно) [27]. В исследовании Beaver Dam с применением модифицированного определения ВОЗ показано возрастание риска развития СД2 (ОШ=9,37 (95%

ДИ 2,22–39,59) в группе с тремя кардиометаболическими факторами риска и ОШ=33,67 (95% ДИ 7,93–142,96) в группе с четырьмя или более факторами риска) [28].

Среди компонентов МС повышенный уровень глюкозы крови натощак служит наиболее мощным прогностическим фактором риска развития СД2 [29]. Так, в работе С.В. Мустафиной показано, что наиболее значимыми независимыми предикторами риска развития СД2 в течение 10 лет являются содержание глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, ИМТ ≥ 30 кг/м², наличие АО (ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин) [30]. В исследовании Framingham Offspring лица с МС и увеличением уровня глюкозы в крови имели значительно повышенный риск развития СД2 (ОШ=11,0, 95% ДИ: 8,1–14,9), тогда как для лиц с нормальным уровнем глюкозы крови он был меньше (ОШ=5,0, 95% ДИ 3,7–6,8) [25]. Лоренцо и соавторы показали следующие значения риска СД2: ОШ=5,03 (95% ДИ 3,39–7,48) у участников с МС и нормальным уровнем глюкозы крови, ОШ= 7,07 (95% ДИ 3,32–15,1) у участников без МС и с повышенным уровнем глюкозы крови, ОШ=21,0 (95% ДИ 13,1–33,8) у участников с МС и повышенным уровнем глюкозы крови, при использовании критерии NCEP ATP III [31].

В настоящей работе выявлены аналогичные данные: риск развития СД2 увеличивается прямо пропорционально количеству компонентов МС. Так, в присутствии трех компонентов МС риск развития СД2 следующий: ОШ=3,0, 95% ДИ 1,0–9,9, $p=0,048$, при присоединении четвертого компонента он возрастает (ОШ=4,4, 95% ДИ 1,4–14,0, $p=0,011$, наличие 5 компонентов МС демонстрирует увеличение риска развития СД2 в 6,3 раза, $p=0,002$. При этом у лиц с АО, даже в присутствии одного компонента МС, риск развития СД2 статистически значительно выше (в 2 раза, $p=0,008$), чем у обследованных с нормальной ОТ, причем люди без АО демонстрируют отсутствие риска развития СД2, даже несмотря на увеличение числа компонентов МС.

Таким образом, повышенный риск СД2 и ССЗ у людей с МЗФО и риск перехода к МНЗФО свидетельствует, что лечение ожирения показано людям со здоровым фенотипом. Можно даже утверждать, что люди с МЗФО имеют высокий приоритет лечения, поскольку могут получить максимальную пользу от сохранения метаболического здоровья. Это предположение подтверждается данными хирургических вмешательств, показывающих, что меньшая продолжительность СД2 и лучшие

параметры гипергликемии являются основными детерминантами ремиссии СД2 и метаболического здоровья [32].

Важно отметить, что лечение ожирения не обязательно должно быть сосредоточено на потере веса, и улучшение здоровья может быть лучшей целью лечения, чем выраженность снижения массы тела [33].

На данный момент не существует рандомизированных контролируемых исследований лечения ожирения, сравнивающих кардиометаболические исходы у людей с МЗФО и МНЗФО, которые поддерживали определенную стратификацию лечения в зависимости от статуса МЗФО. По всей видимости, до тех пор, пока не будут доступны такие данные, раннее лечение ожирения следует рекомендовать людям с МЗФО с основной целью сохранить кардиометаболическое здоровье и предотвратить естественный переход от МЗФО к МНЗФО с возрастом.

ВЫВОДЫ

1. Частота впервые возникшего за 12 лет СД2 в группе МЗФО (по критериям IDF, 2005 и NCEP ATP III, 2001) в среднем в 1,5 раза ниже, чем в группе МНЗФО.

2. У лиц с ожирением независимо от его метаболического фенотипа наиболее значимыми предикторами риска развития СД2 являются абдоминальное ожирение и повышенный уровень глюкозы плазмы пантощак.

3. У лиц без АО риск развития СД2 не повышается даже при увеличении числа компонентов МС. При наличии АО риск развития СД2 возрастает в 2 раза при появлении любого компонента МС и далее увеличивается в 6,2 раза при присоединении 4-го компонента.

Источник финансирования. Базовое обследование НАРИЕЕ поддержано грантами фонда WellcomeTrust (064947/Z/01/Z и WT081081AIA) и Национального Института возраста США (1R01 AG23522–01). Настоящий анализ и сбор конечных точек по СД2 поддержаны грантом РНФ № 20–15–00371 и бюджетной темой ГЗ № 0324–2018–0001, Рег. № AAAA-A17–117112850280–2.

Благодарности. О.В. Сazonовой за помощь в сборе конечных точек по СД2 в городском регистре сахарного диабета.

Конфликт интересов. «Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи».

Участие авторов. Мустафина С.В.— разработка концепции и дизайна, написание всех разделов статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение для публикации рукописи; Винтер Д.А.— обработка материала по метаболически здоровому ожирению, анализ и интерпретация данных, написание частей статьи; Щербакова Л.В.— формирование электронной базы данных, статистический анализ данных; Рымар О.Д.— анализ полученных данных, написание текста статьи и редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации

ЛИТЕРАТУРА

1. Cătoi A.F., Pârvu A.E., Andreicuț A.D. et al. Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients*, 2018; 10 (9): 1199. doi:10.3390/nu10091199
2. De Lorenzo A., Soldati L., Sarlo F. et al. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J. Gastroenterol.*, 2016; 22: 681–703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681
3. Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2016; 27; 118 (11): 1752–1770. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
4. Stefan N., Häring H.U., Schulze MB. Metabolically healthy obesity: The low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018; 6. 249–258. doi: 10.1016/S2213–8587(17)30292–9
5. Van Vliet-Ostaptchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: A collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr. Disord.*, 2014; 14 (9). doi: 10.1186/1472–6823–14–9
6. Goncalves C.G., Glade M.J., Meguid M.M. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*, 2016; 32. 14–20. doi: 10.1016/j.nut.2015.07.010
7. Bluher M. Are metabolically healthy obese really healthy? *Eur. J. Endocrinol.*, 2014; 171: 209–219. doi: 10.1530/EJE-14–0540
8. Wildman R.P., Muntner P., Reynolds K. et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: Prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES1999–2004) *Arch. Intern. Med.*, 2008; 168: 1617–1624. doi: 10.1001/archinte.168.15.1617

9. Bell J.A., Kivimaki M., Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes. Rev.*, 2014; 15 (6): 504–515. doi: 10.1111/obr.12157
10. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018; 6 (9):714–724. doi:10.1016/S2213-8587(18)30137-2
11. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
12. Мустафина С.В., Винтер Д.А., Щербакова Л.В. и др. Половозрастные особенности распространенности метаболически здорового фенотипа ожирения. *Бюл. сиб. медицины*, 2020; 19 (1): 76–84. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-76-8
13. Brandão I., Martins M.J., Monteiro R. Metabolically healthy obesity-heterogeneity in definitions and unconventional factors. *Metabolites*, 2020; 10 (2): 48. doi:10.3390/metabo10020048
14. Caspard H., Jabbour S., Hammar N. et al. Recent trends in the prevalence of type 2 diabetes and the association with abdominal obesity lead to growing health disparities in the USA: An analysis of the NHANES surveys from 1999 to 2014. *Diabetes Obes. Metab.*, 2018; 20 (3): 667–671. doi: 10.1111/dom.13143
15. Casanueva F.F., Moreno B., Rodríguez-Azquedo R. et al. Relationship of abdominal obesity with cardiovascular disease, diabetes and hyperlipidaemia in Spain. *Clin. Endocrinol.*, 2010; 73 (1): 35–40. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03727.x.
16. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L. et al Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165 (22): 2644–50. doi: 10.1001/archinte.165.22.2644.
17. Sarathy H., Henriquez G., Matthew K. Abramowitz. et al. Abdominal obesity, race and chronic kidney disease in young adults: Results from NHANES1999–2010. *PLoS One*, 2016; 25; 11 (5): e0153588. doi: 10.1371/journal.pone.0153588.
18. Bhupathiraju S.N., Hu F.B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications. *Circ. Res.*, 2016; 118 (11): 1723–1735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306825.
19. Kivimäki M., Kuosma E., Ferrie J.E. et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*, 2017; 2 (6): e277-e285. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30074-9.
20. Kuk J.L., Rotondi M., Sui X. et al. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin. Obes.*, 2018; 8 (5): 305–312. doi: 10.1111/cob.12263
21. Moussa O., Arhi C., Ziprin P. et al. Fate of the metabolically healthy obese—is this term a misnomer? A study from the Clinical Practice Research Datalink. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2019; 43 (5): 1093–1101. doi: 10.1038/s41366-018-0096-z
22. Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis KA. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (12): 1429–1437. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.763. PMID: 28911506
23. Hinnouho G.M., Czernichow S., Dugravot A. et al. Metabolically healthy obesity and the risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Whitehall II cohort study. *Eur. Heart. J.*, 2015; 36 (9): 551–559. doi: 10.1093/eurheartj/ehu123
24. Espinosa de Ycaza A.E., Donegan D., Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2018; 42 (3): 302–309. doi: 10.1038/ijo.2017.233
25. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2005; 112. 3066–3072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528
26. Wannamethee S.G., Shaper A.G., Lennon L. et al. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 2005; 165: 2644–2650. doi: 10.1001/archinte.165.22.2644
27. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003; 108 (4): 414–419. doi: 10.1161/01.CIR.0000080897.52664.94
28. Klein B.E., Klein R., Lee K.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*, 2002; 25 (10): 1790–1794. doi: 10.2337/diacare.25.10.1790
29. Cameron A.J., Zimmet P.Z., Soderberg S. et al. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus in Mauritius. *Diabet. Med.*, 2007; 24 (12): 1460–1469. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02288.x
30. Мустафина С.В. Риск сахарного диабета

- и метаболический синдром: популяционное исследование в Сибири: дис. ... д-ра мед. наук, Новосибирск, 2016.
31. Lorenzo C., Williams K., Hunt K.J. et al. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*, 2007; 30 (1): 8–13. doi: 10.2337/dc06-1414
32. Casimiro Pérez J.A., Fernández Quesada C., Del Val Groba Marco M. et al. Obesity Surgery Score (OSS) for prioritization in the bariatric surgery waiting list: a need of public health systems and a literature review. *Obes. Surg.*, 2018; 28 (4): 1175–1184. doi: 10.1007/s11695-017-3107-6
33. Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.*, 2020; 41 (3): 405–420. doi: 10.1210/endrev/bnaa004

CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS IN OBESE INDIVIDUALS AND THE RISK OF INCIDENT DIABETES MELLITUS IN 12-YEAR PROSPECTIVE STUDY.

S. V. Mustafina¹, D. A. Vinter¹, O. D. Rymar¹, L. V. Scherbakova¹, O. V. Sazonova², S. K. Malutina¹

¹ 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

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia

Aim of the study was to investigate the risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in individuals with metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes (MHO and MUO) and evaluate the contribution of metabolic syndrome (MS) components to the 12-year risk of developing T2DM according to a prospective study. **Material and methods.** The study included 1958 people with a BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ and no T2DM, from among those examined at the baseline screening in 2003–2005 of the HAPPIE project. New cases of T2DM were diagnosed between 2003 and 2018 according to the register of diabetes mellitus and repeated screenings. The median follow-up period was 12.1 years. Were used to define MHO: criteria of the NCEPATP III, 2001 and IDF, 2005. **Results.** The incidence of T2DM in the MHO group according to all studied criteria is on 1.5 times lower than in persons with MUO, $p < 0.001$. According to the results of Cox regression multivariate analysis, the risk of developing T2DM in individuals with MHO is 2.3 times lower according to the IDF criteria, 2005 and 2.2 times lower according to the NCEP ATP III, 2001 criteria, compared with persons with MUO. The risk of developing T2DM increases in direct proportion to the number of MS components: 3 components—OR = 3.1 (95% CI: 1.0; 9.9), $p = 0.048$, 4 components—OR = 4.4 (95% CI: 1.4; 14.0), $p = 0.011$. However, the presence of obesity in a person with one risk factor does not lead to the development of T2DM within 12 years, $p > 0.05$. When analyzing obese individuals who had abdominal obesity (AO), the risk of developing T2DM is 2 times higher compared to individuals with normal waist circumference (WC), and people without AO demonstrate no risk of developing T2DM, with an increase in the number of MS components, $p > 0.05$. **Conclusions.** The incidence of first-onset T2DM during 12 years in the MHO group by any used criteria is on 1.5 times lower than in the MUO group. In individuals with obesity, regardless of its phenotype, the most significant independent predictors of the risk of incident T2DM are AO and fasting hyperglycaemia. In individuals without AO, the risk of developing T2DM does not increase, even with an increase in the number of MS components. In the presence of AO, the risk of developing T2DM increases 2 times already with the appearance of any other component.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, metabolically healthy obesity; obesity; cohort.

Статья поступила 28.02.21
Принята к печати 26.03.21

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-62-69

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТИНФАРКТНЫМ
РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ МИОКАРДА****Н. Г. Ложкина, И. Р. Мукарамов**

⁴ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

В настоящей статье проведен анализ проблемы постинфарктного ремоделирования миокарда в условиях современной доступности в большинстве стран высокотехнологичных способов коронарной реваскуляризации. Обсуждаются как хорошо изученные факторы, обуславливающие феномен трансформации острого повреждения миокарда в синдром хронической сердечной недостаточности, так и новые, фундаментальные, определяющие прогноз и лечение. Использованы сведения по теме из публикаций за последние пять лет на основе баз данных PubMed, Google Scholar и РИНЦ.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование миокарда, хроническая сердечная недостаточность, факторы ремоделирования.

За последнее десятилетие, безусловно, увеличилось число людей, переживших острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Данный феномен назван парадоксом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, который связан с появлением инвазивных стратегий лечения, открытием региональных сосудистых центров с режимом работы 24/7, сокращением времени «первый медицинский контакт — баллон», внедрения инновационных медикаментозных методов лечения с первых минут заболевания [2–7]. Все эти преобразования способствовали сокращению зоны ишемии и некроза миокарда у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), как следствие, снизилась госпитальная летальность (в ряде ведущих клиник России — в 1,5–2

раза) [3, 4]. Увеличилась продолжительность жизни пациентов после перенесенного ОКС, что закономерно вносит вклад в рост долгосрочной заболеваемости хроническими сердечно-сосудистыми патологиями, о чем свидетельствует статистика [1]. Как показывают данные рандомизированных клинических исследований, в течение года до 20% больных, перенесших ОКС, переживают повторное сердечно-сосудистое событие, что приводит к увеличению числа пациентов с риском развития хронической недостаточности, заболевания с наиболее высоким социальным и экономическим статусом [8, 9]. Так, стоимость лечения таких пациентов в западных странах, в частности в США, составляет 31 млрд долларов в год [1].

Ложкина Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Красный проспект, д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия), кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра №1 (ул. Залесского, д. 6, г. Новосибирск, 630047, Россия). SPIN-код: 5320-7554; ORCID ID: 0000-0002-4832-3197. E-mail: lozhkina.n@mail.ru

Мукарамов Изатулло, врач-терапевт по оказанию неотложной помощи ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия (ул. Залесского, д. 6, г. Новосибирск, 630047, Россия). SPIN-код: 1981-6863; ORCID: 0000-0002-2172-6797. E-mail: mir2010@list.ru

Известно, что хроническая β -адренергическая стимуляция и активация ренин-ангиотензиновой системы способствуют постинфарктному ремоделированию, и долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути, в настоящее время является лучшей стратегией предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с ИМ в анамнезе [2, 3, 6]. Знание механических и молекулярных факторов, ведущих к ремоделированию желудочков, будет способствовать разработке новых целевых методов лечения сердечной недостаточности, что определяет актуальность настоящего обзора.

Сердечная недостаточность — хроническое, неуклонно прогрессирующее заболевание, характеризующееся симптомным нарушением сердечной функции [10]. С ним живут 7,9 млн взрослых россиян, с тяжелой стадией (III–IV функциональный класс по NYHA) — 2,4 млн и к 2030 г. этот показатель может увеличиться в 1,2 раза [9, 10]. Смертность высока и достигает 50% через 5 лет после установления диагноза сердечной недостаточности [1].

Сердечная недостаточность делится на две категории: со сниженной фракцией выброса (от 50 до 70% случаев в разных популяциях) и с сохраненной фракцией выброса. Фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$ отличает первую от второй, что указывает на диастолическую дисфункцию в большей степени, чем на систолическую во втором случае [10].

Совместная классификация хронической сердечной недостаточности Американской кардиологической ассоциации и Американского коллежа кардиологии несколько отличается от классификации Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества, используя структурный подход. Она основана на четырех стадиях, при этом тяжесть заболевания возрастает от первой до четвертой стадии [11]. Стадия А — это наличие факторов риска сердечной недостаточности без структурного заболевания сердца, стадия В — наличие структурного заболевания сердца без симптомов, стадия С — симптоматическая сердечная недостаточность, стадия D — симптоматическая сердечная недостаточность, которая не поддается лечению. Структурные заболевания сердца включают гипертрофию желудочков у пациентов с гипертонической болезнью, заболевания клапанного аппарата, кардиомиопатии и рубцовые изменения как следствие перенесенного ИМ

[12]. Несмотря на значительные успехи в лечении ОКС, прежде всего за счет внедрения реперфузионных технологий, позволяющих уменьшить зону некроза примерно на 50% по сравнению с дореперфузионной эрой [13, 14], сердечная недостаточность развивается в течение 5 лет после первого ИМ у 8–10% мужчин и в 2 раза чаще у женщин в возрасте до 65 лет [1]. Более высокая частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) у женщин связана с более старшим возрастом на момент первого ИМ [1].

Поскольку постинфарктное ремоделирование зависит от размера некроза [14–16], вполне очевидно, что его распространенность выше в подгруппах больных, не получивших реперфузии или с неуспешной реперфузией.

Первичное чрескожное коронарное вмешательство со стентированием по сравнению с фибринолизом имеет более благоприятные результаты у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, если она была выполнена в течение 120 минут после постановки диагноза, и, следовательно, стала предпочтительной стратегией реперфузии [2, 5, 13]. Фармакоинвазивная стратегия пока еще занимает серьезное место в ряде стран, в том числе и в России, хотя неуклонно снижается, тогда как первичное чрескожное коронарное вмешательство проводится все чаще. В целом, обе стратегии влияют положительно на снижение риска ХСН.

Полнота реваскуляризации, или стентирование не только инфаркт-связанной артерии, по данным ряда исследований, положительно сказывается на исходах, в том числе на развитии сердечной недостаточности. Ряд данных не подтверждают эту тактику как снижающую риск ХСН [9, 12–14].

Процесс постинфарктного ремоделирования желудочков, подразумевающий увеличение камеры, прежде всего, левого желудочка, которая переходит от эллиптической к более сферической форме, хорошо изучен на экспериментальных моделях ИМ у животных [15]. Данные подтверждены визуализацией сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией и «свежим ИМ» [16, 17]. В частности, показано, что вначале увеличивается объем желудочков, и это можно описать увеличением индекса сферичности [18], т.е. отношения между фактическим объемом левого желудочка и объемом сферы, диаметр которой равен большой оси левого желудочка. Нормальные значения индекса сферичности составляют $0,29 \pm 0,70$ в конце диастолы и $0,15 \pm 0,80$ в конце систолы [19].

Ремоделирование желудочков является предиктором сердечной недостаточности и по этой причине имеет отрицательную прогностическую ценность [19]. Методами визуализации, применяемыми для неинвазивной оценки объемов и функции желудочков, служат эхокардиография, радионуклидная вентрикулография и магнитно-резонансная томография сердца (МРТ). В России довольно редко используется МРТ сердца [20]. В Европе и США нередко используется произвольное определение ремоделирования желудочков — это увеличение, по крайней мере, на 20% конечного диастолического объема желудочков левого желудочка (LVEDV) от первого постинфарктного изображения [21, 22]. Однако, поскольку первая МРТ сердца обычно проводится через несколько дней после ИМ, раннее ремоделирование желудочков — в первые часы после ИМ, не может быть распознано, что приводит к недооценке заключительной дилатации желудочков [23, 24].

По данным эхокардиографии, ремоделирование левого желудочка характеризуется прогрессивным увеличением как конечного диастолического (КДО), так и конечного систолического объема (КСО). Последнее может предшествовать увеличению первого как следствие нарушения систолической функции, которое вызывает уменьшение ударного объема [24, 25]. Индексы объема, которые получают путем деления объемов на площадь поверхности тела, позволяют объективно оценить постинфарктную трансформацию левого желудочка, в том числе учесть гендерные различия; нормальные значения КДО и КСО составляют 75 ± 20 и 25 ± 7 мл/м² соответственно [26].

Поскольку эхокардиография входит в федеральный стандарт диагностики и лечения острого ИМ, именно данная методика позволяет оценивать постинфарктную трансформацию левого желудочка [20]. Снижение фракции выброса левого желудочка часто наблюдается в первые часы и дни ИМ, что позволяет прогнозировать риск ХСН и смерти [27]. Нормальная величина фракции выброса левого желудочка составляет $67 \pm 8\%$ [28] и зависит от сохраненной общей систолической функции [19, 27]. Однако первоначальное ремоделирование желудочков не всегда связано с ее уменьшением, поскольку этот показатель систолической функции может оставаться неизменным или даже увеличиваться в течение месяцев после острого ИМ, даже при наличии увеличения камер желудочков [24].

Ремоделирование желудочков сопровождает различные сердечные заболевания, такие как дилатационная (неишемическая) кардиомиопатия и гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии, и подразумевает изменение анатомической структуры миокарда [29]. Постинфарктное ремоделирование — это особый тип ремоделирования левого желудочка, который является следствием возрастания как преднагрузки, так и постнагрузки, вызывая увеличение камеры желудочков и гипертрофию неповрежденного миокарда [24]. Повышение преднагрузки поддерживается феноменом расширения зоны ИМ, который представляет собой увеличение инфарктного рубца [27]. В инфарцированном участке сокращение желудочков несимметрично, потому что некротические сегменты утратили сократительную способность [24]. В результате сила, создаваемая нормальным удаленным миокардом во время сокращения, не уравновешивается противоположной силой. Фактически, инфарцированная стенка должна противодействовать большей результирующей силе, и это проявляется при эхокардиографии как асинхронность движения стенки желудочка. Данный дефект движения стенки был признан фактором риска развития ремоделирования [27].

Вероятно, некоторые поврежденные сегменты могут восстановить нормальную или близкую к нормальной сократимость через несколько месяцев после ИМ из-за окончания оглушения миокарда [24]. Это обратимая форма ишемического реперфузионного повреждения, заключающаяся в нарушении функции ткани миокарда в зоне риска. Поскольку это обратимо, маловероятно, что оглушение миокарда способствует ремоделированию желудочков. Однако при трансмуральном ИМ некоторые сегменты могут оставаться гипокинетичными, акинетичными или дискинетичными в областях, где произошло необратимое повреждение, вызывая постоянную регионарную дисфункцию желудочков [29]. Чтобы поддерживать нормальный объем выброса с уменьшенным количеством нормально работающих сегментов миокарда, здоровый миокард должен сформировать большее давление [27]. Увеличение постнагрузки на здоровый миокард вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [30].

В процессе ремоделирования кардиомиоциты модифицируют свою транскрипционную активность, активируя экспрессию генов плода, которые обычно подавлены в течение взрослой

жизни человека [31, 32]. К ним относятся гены, кодирующие структурные сердечные белки, которые позволяют удлинять кардиомиоциты за счет новых саркомеров [25]. Миофибриллы претерпевают качественные изменения, поскольку кардиомиоциты снижают синтез изоформы а тяжелой цепи миозина (α -МНС), чтобы увеличить продукцию изоформы β (β -МНС) [31, 33].

Гипертрофия миокарда, возникающая во время постинфарктного ремоделирования, сопровождается увеличением внеклеточного матрикса, поскольку ткань миокарда имеет крайне плохую регенеративную способность [30]. Кроме подробно рассмотренных механических факторов, влияющих на этот процесс, существуют биохимические факторы, или медиаторы [34]. Например, ангиотензин II и альдостерон стимулируют гипертрофию и фиброз сердца, а повышение уровня катехоламинов помогает поддерживать нормальный сердечный выброс перед сократительной дисфункцией миокарда [34, 35]. Многие другие циркулирующие факторы продуцируются сердечными клетками в ответ на различные типы потенциальных повреждений, например, ишемическое и реперфузионное повреждение [13] или механическое напряжение [35]. Это объясняет связь между механическими и биохимическими причинами постинфарктного ремоделирования.

Хроническая перегрузка объемом и повышенный адренергический тонус способствуют активности металлопротеиназ [36]. Эти протеолитические ферменты разрушают сшивки коллагена, ослабляя стенку миокарда и ухудшая дилатацию камеры желудочков [36, 37]. MMP-9, вероятно, является наиболее важной металлопротеиназой, участвующей в ремоделировании желудочков [36]. Было высказано предположение, что деградация коллагена во время постинфарктного ремоделирования происходит из-за дисбаланса между активностью матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, в частности, TIMP-1 и TIMP-2 [37].

Нередко одни и те же медиаторы могут выполнять двоякую роль. Например, ангиотензин II может способствовать выживанию клеток через путь внеклеточной регулируемой киназы (ERK), но избыток активности рецептора ангиотензина во время ремоделирования желудочков приводит к активации пути N-концевой киназы Jun (JNK) и, следовательно, к апоптозу кардиомиоцитов [33]. Существуют и другие медиаторы

с двойной активностью: в низких дозах стимулируют рост кардиомиоцитов, но при высоких концентрациях или при хроническом воздействии вызывают их апоптоз [38].

В ряде клинических исследований изучена роль нескольких предполагаемых биомаркеров ремоделирования желудочков. Так, обнаружена положительная корреляция между ремоделированием желудочков и уровнями в плазме матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP) [39]. Тканевой активатор плазминогена (t-PA) — фибринолитик, который может играть определенную роль в постреперфузионном внутримиокардialном кровотечении и способствовать ремоделированию внеклеточного матрикса [40]. Концевые пептиды проколлагена, некоторые маркеры системного воспаления, такие как интерлейкин-1 β и С-реактивный белок (CRP) [41], и некоторые факторы роста, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF) и рост фактор дифференциации-15 (GDF-15), также положительно коррелируют с постинфарктной перестройкой миокарда [40, 41].

Предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент его предшественника (NT-proBNP) продуцируются кардиомиоцитами, и их уровни в крови повышаются с растяжением стенки миокарда. В дополнение к их хорошо известной прогностической ценности для пациентов с сердечной недостаточностью, высокие уровни натрийуретических пептидов или NT-proBNP после ИМ предсказывают увеличение объемов желудочков, что является постинфарктным ремоделированием [42].

В патогенезе ХСН ведущая роль отводится хронической β -адренергической стимуляции и активации ренин-ангиотензиновой системы, не является исключением и постинфарктное ремоделирование, и долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути, в настоящее время служит лучшей стратегией для предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с ИМ в анамнезе [43]. Этот процесс получил название обратного ремоделирования, и его можно осуществить с помощью фармакологического или механического вмешательства или их комбинации. В то время как механические подходы требуют хирургического вмешательства и предназначены только для пациентов с симптомной сердечной недостаточностью,

которые соответствуют строгим критериям отбора, лекарственные препараты являются предпочтительной стратегией для лечения пациентов с легкой сердечной недостаточностью или для предотвращения постинфарктного ремоделирования желудочков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) относятся к антиремоделирующим препаратам [44] из-за их антигистического действия в качестве ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая также играет важную роль в фиброзировании желудочков. Комбинированная терапия ингибиторами АПФ или БРА в сочетании с антигистиками минералокортикоидных рецепторов оказалась еще более эффективной [6, 7].

Как известно, адренергическая стимуляция позволяет поддерживать адекватный сердечный выброс после острого ИМ за счет увеличения сократительной способности жизнеспособного миокарда. Однако хроническая β -адренергическая гиперстимуляция оказывает кардиотокическое действие, приводя к дилатации левого желудочка и систолической дисфункции [44]. β -Адреноблокаторы могут улучшить автономный контроль сердечной недостаточности за счет увеличения количества β -рецепторов на кардиомиоцитах и изменения их активности [45]. Помимо положительного воздействия на ремоделирование, длительная терапия β -адреноблокаторами снижает смертность после острого ИМ за счет уменьшения риска летальной аритмии [2].

Помимо симпатoadреналовой системы (САС) и РААС в организме человека существует система натрийуретических пептидов, о которых уже говорилось выше, выполняющая прямо противоположную роль по отношению к САС и РААС. В недавнем многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании PARADIGM-HF [46] был изучен препарат, представляющий собой комбинацию БРА валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила, на 8399 пациентах с сердечной недостаточностью и снижением фракции выброса левого желудочка. Результаты оказались поистине ошеломляющими, так как выявлено уменьшение на 20% смертности от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по поводу декомпенсации сердечной недостаточности по сравнению с одним ингибитором АПФ эналаприлом в максимальной

дозе ($p < 0,001$). Неприлизин представляет собой эндопептидазу, которая расщепляет несколько вазоактивных пептидов, таких как натрийуретические пептиды, брадикинин и адреномедуллин [46]. Вероятно, что увеличение содержания в крови всех этих веществ за счет ингибирования неприлизина защищает сердце от ремоделирования, кумулируя эффект ингибирования РААС блокатором рецепторов ангиотензина.

Доноры оксида азота (NO), такие как нитраты, обладают хорошо известными положительными эффектами у пациентов с острой сердечной недостаточностью [6] и могут вызывать обратное ремоделирование за счет снижения преднагрузки, а также увеличения содержания в кардиомиоцитах цГМФ, защищающего сердечные клетки от апоптоза.

Поскольку основным фактором риска постинфарктного ремоделирования является размер ИМ [2], следует ожидать, что терапия против ишемического и реперфузионного повреждения во время острых коронарных синдромов предотвратит постинфарктное ремоделирование [47].

Другими многообещающими подходами являются стволовые клетки и генная терапия, которые показали интересные результаты в pilotных исследованиях дополнительной терапии ИМ и сердечной недостаточности и могут обратить вспять постинфарктное ремоделирование [48].

Таким образом, постинфарктное ремоделирование миокарда, реализующееся в виде формирования синдрома ХСН, является многофакторным процессом. По-прежнему ведущая роль в патогенезе ХСН отводится хронической β -адренергической стимуляции и активации РААС, не является исключением и постинфарктное ремоделирование. Немедленная реперфузия и ограничение зоны некроза, а также долгосрочное использование препаратов, ингибирующих эти два пути (САС и РААС), в настоящее время является лучшей стратегией для предотвращения сердечной недостаточности у пациентов с ИМ в анамнезе.

Фундаментальные исследования в области изменений транскрипции, связанных с ремоделированием желудочков и сердечной недостаточностью, несомненно, будет способствовать открытию новых лекарств, модулирующих экспрессию конкретных генов, вовлеченных в заболевание, возможно, с ограниченными нежелательными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 2020; 141 (9): e139-e596. doi: 10.1161/CIR.00000000000000757
2. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (2): 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/exh393
3. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (3): 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
4. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Вакульчик К.А., Шалаев С.В. Предикторы развития острой сердечной недостаточности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST электрокардиограммы после чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*. 2018; 58 (8S): 20–28. doi: 10.18087/cardio.2493
5. Комарова И.С., Карова Л.Б., Андреева Н.В. и др. Влияние реперфузии миокарда на ишемическую митральную регургитацию у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Кардиология*, 2019; 59 (5): 18–25. doi: 10.18087/cardio.2019.5.2607
6. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
7. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2016; 37 (27): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
8. Адамян К.Г., Чилингарян А.Л., Тунян Л.Г. и др. Клиническое течение и предикторы ишемической митральной регургитации у пациентов с инфарктом миокарда различной локализации. *Кардиология*, 2019; 59 (8): 25–38. doi: 10.18087/cardio.2019.8.10268
9. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Соловцов М.А. и др. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? *Бюл. сиб. мед.*, 2016; 15 (4): 120–139. doi: 10.20538/1682–0363–2016–4–120–139
10. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОСЧН—РКО—РХМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018; 58 (S6). 8–158. doi: 10.18087/cardio.2475
11. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Clinical Practice Guideline. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (6): 776–803.
12. Heusch G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020; 17: 773–789. doi: 10.1038/s41569–020–0403-y.
13. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U., Byrne R.A., Collet J.P., Falk V., Head S.J., Juni P., Kastrati A., Koller A., Kristensen S.D., Niebauer J., Richter D.J., Seferovic P.M., Sibbing D., Stefanini G.G., Windecker S., Yadav R., Zembala M.O., Group E.S.C.S.D. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.*, 2019; 40 (2): 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
14. Ahmad Y., Howard J.P., Arnold A. et al. Complete revascularization by percutaneous coronary intervention for patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: An updated meta-analysis of randomized trials. *J. Am. Heart Assoc.*, 2020; 9 (12): e015263. doi: 10.1161/JAHA.119.015263
15. Михайличенко В.Ю., Пилипчук А.А., Самарин С.А. Постинфарктное ремоделирование сердца у крыс в эксперименте. *Крым. журн. эксперим. и клин. медицины*, 2017; (3): 50–58.
16. Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodelling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiol. Res. Pract.*, 2016; 12: 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832
17. Romano G., Vitale G., Ajello L. et al. The effects of sacubitril/valsartan on clinical, biochemical and echocardiographic parameters in patients with

- heart failure with reduced ejection fraction: the “hemodynamic recovery”. *J. Clin. Med.*, 2019; 8: 2165.
18. Arnold J.R., McCann G.P. Noninvasive imaging post-ST-segment-elevation myocardial infarction: towards targeted therapy or targeted end points? *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2017; 10 (11). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007179
 19. Søholm H., Lønborg J., Andersen M.J., Vejlstrup N., Engstrøm T., Hassager C., Møller J.E. Association diastolic function by echo and infarct size by magnetic resonance imaging after STEMI. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50 (3): 172–179. doi: 10.3109/14017431.2016.1163416
 20. Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы). Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 июля 2015 г. № 404ан. <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoy-pomoshchi/2-standarty-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoshchi-/bolezni-sistemy-krovoobrashcheniya-i00-i99-/404.pdf>.
 21. Clarke S.A., Richardson W.J., Holmes J.W. Modifying the mechanics of healing infarcts: Is better the enemy of good? *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2016; 93: 115–124. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.11.028
 22. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography, 2019. https://www.asecho.org/wp-content/uploads/2019/01/2019_Comprehensive-TTE.pdf.
 23. Fudim M., Fathallah M., Shaw L.K. et al. The prognostic value of diastolic and systolic mechanical left ventricular dyssynchrony among patients with coronary artery disease and heart failure. *J. Nucl. Cardiol.*, 2020; Oct; 27(5): 1622–1632. doi: 10.1007/s12350-019-01843-4
 24. Karuzas A., Rumbinaite E., Verikas D. et al. Accuracy of three-dimensional systolic dyssynchrony and sphericity indexes for identifying early left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Anatol. J. Cardiol.*, 2019; 22 (1): 13–20. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.02844
 25. Mouton A.J., Rivera O.J., Lindsey M.L. Myocardial infarction remodeling that progresses to heart failure: a signaling misunderstanding. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2018; 315 (1): H71–H79. doi: 10.1152/ajpheart.00131.2018
 26. Frangogiannis N.G. Pathophysiology of myocardial infarction. *Compr. Physiol.*, 2015; 5 (4): 1841–1875. doi: 10.1002/cphy.c150006. PMID: 26426469
 27. Shyu K.G., Wang B.W., Cheng W.P., Lo H.M. MicroRNA-208a increases myocardial endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can. J. Cardiol.*, 2015; 31 (5): 679–690. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.026
 28. Mohamed T.M.A., Ang Y.S., Radzinsky E. et al. Regulation of cell cycle to stimulate adult cardiomyocyte proliferation and cardiac regeneration. *Cell*, 2018; 173 (1): 104–116. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.014
 29. Coppola A., Romito A., Borel C. et al. Cardiomyogenesis is controlled by the miR-99a/let-7c cluster and epigenetic modifications. *Stem Cell Res.*, 2014; 12 (2): 323–337. doi: 10.1016/j.scr.2013.11.008
 30. Lehmann L.H., Worst B.C., Stanmore D.A., Backs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2014; 71 (9): 1673–1690. doi: 10.1007/s00018-013-1516-9
 31. Nural-Guvener H., Zakharova L., Feehery L. et al. Anti-fibrotic effects of class I HDAC inhibitor, mocetinostat is associated with IL-6/Stat3 signaling in ischemic heart failure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015; 16(5): 11482–11499. doi: 10.3390/ijms160511482
 32. Соколова Н.А., Даньшова М.С., Говорин А.В. и др. Ассоциация генных полиморфизмов матриксных МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (-9, -12 и -20) и продуктов деградации коллагена I типа с постинфарктным ремоделированием левого желудочка. *Кардиология*, 2018; 58 (3): 13–19. doi: 10.18087/cardio.2018.3.10093
 33. Krylatov A.V., Tsibulnikov S.Y., Mukhomedzyanov A.V., Boshchenko A.A., Goldberg V.E., Jaggi A.S., Erben R.G., Maslov L.N. The Role of Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion and Postinfarction Heart Remodeling. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2021; 26(2): 131–148. doi: 10.1177/1074248420952243
 34. Zhang Y.M., Lu Y., Tang Y. et al. The effects of different initiation time of exercise training on left ventricular remodeling and cardiopulmonary rehabilitation in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Disabil. Rehabil.*, 2016; 38 (3): 268–276. doi: 10.3109/09638288.2015.1036174
 35. Pecherina T., Kutikhin A., Kashtalap V. et al. Serum and echocardiographic markers may synergistically predict adverse cardiac remodeling after ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved ejection fraction. *Diagnostics (Basel)*, 2020; 10 (5): 301. doi: 10.3390/diagnostics10050301

36. Antonov I.B., Kozlov K.L., Pal'tseva E.M. et al. Matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-9 and their inhibitor TIMP-1 as markers of dilated cardiomyopathy in patients of different age. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2018; 164 (4): 550–553. doi: 10.1007/s10517-018-4030-0
37. Kwon J.S., Kim Y.S., Cho A.S. et al. Regulation of MMP/TIMP by HUVEC transplantation attenuates ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Life Sci.*, 2014; 101 (1–2): 15–26. doi: 10.1016/j.lfs.2014.02.009
38. Bostan M.M., Stătescu C., Anghel L. et al. Post-myocardial infarction ventricular remodeling biomarkers—the key link between pathophysiology and clinic. *Biomolecules*, 2020; 10 (11): 1587. doi: 10.3390/biom10111587
39. Gong W., Ma Y., Li A. et al. Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction. *Cardiovasc. Ther.*, 2018; 36 (5): e12460. doi: 10.1111/1755-5922.12460
40. Withers D.R. Innate lymphoid cell regulation of adaptive immunity. *Immunology*, 2016; 149: 123–130. doi: 10.1111/imm.12639
41. Thackeray J.T., Hupe H.C., Wang Y. et al. Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (3): 263–275. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.024
42. Beltaowski J. Short-term follow-up BNP level and risk stratification after myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2019; 291: 173–174. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.012
43. Bykov K., Gagne J.J., Wang B., Choudhry N.K. Impact of a metoprolol extended release shortage on post-myocardial infarction β-blocker utilization, adherence, and rehospitalization. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2018; 11 (10): e004096. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004096
44. Kim Y.H., Her A.Y., Jeong M.H. et al. Comparison between beta-blockers with angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers with angiotensin II type I receptor blockers in ST-segment elevation myocardial infarction after successful percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2019; 33 (1): 55–67. doi: 10.1007/s10557-018-6841-7
45. Won H., Suh Y., Kim G.S. et al. Clinical impact of beta blockers in patients with myocardial infarction from the Korean national health insurance database. *Korean Circ. J.*, 2020; 50 (6): 499–508. doi: 10.4070/kcj.2019.0231
46. Smith K.R., Hsu C.C., Berei T.J. et al. PARADIGM-HF trial: secondary analyses address unanswered questions. *Pharmacotherapy*, 2018; 38 (2): 284–298. doi: 10.1002/phar.2075
47. Torres M.J., McLaughlin K.L., Renegar R.H. et al. Intracardiac administration of ephrinA1-Fc preserves mitochondrial bioenergetics during acute ischemia/reperfusion injury. *Life Sci.*, 2019; 239: 117053. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117053
48. Greenberg B., Butler J., Felker G.M. et al. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in patients with cardiac disease (CUPID2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet*, 2016; 387 (10024): 1178–1186. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00082-9

FACTORS ASSOCIATED WITH POST-INFARCTION MYOCARDIAL REMODELING

N.G. Lozhkina, I.R. Mukaramov

Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

This article analyzes the problem of postinfarction myocardial remodeling in the current availability of high-tech methods of coronary revascularization in most countries. The authors discuss both well-studied factors that determine the transformation of acute myocardial injury into chronic heart failure syndrome and new fundamental ones that determine prognosis and treatment. Used information on the topic from publications over the past five years, based on the PubMed, Google Scholar and Russian Science Citation Index databases.

Keywords: postinfarction myocardial remodeling, chronic heart failure, remodeling factors

Статья поступила 12.02.21
Принята к печати 04.03.21

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-70-77

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.
ИССЛЕДОВАНИЕ ISCHEMIA: ПРОРЫВ ИЛИ СДЕРЖАННЫЙ ОПТИМИЗМ
В ПОДХОДАХ К ЛЕЧЕНИЮ. ИШЕМИЯ МИОКАРДА ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ
ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ (INOCA)**

Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина, А. В. Звонкова

*ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52*

Подходы к терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), занимающей ведущее место в ряду хронических коронарных синдромов (ХКС), долгое время дискутировались. Одним из первых и основополагающих исследований в вопросах терапии больных стабильной ИБС является исследование COURAGE, которое показало преимущество рациональной медикаментозной терапии у больных стабильной ИБС над чрескожным вмешательством, однако высокая распространенность и медико-социальная значимость ИБС диктует необходимость дальнейшей разработки проблемы взаимоотношения консервативных и интервенционных подходов в лечении данного заболевания, чему, в частности, посвящено недавно завершенное крупномасштабное исследование ISCHEMIA. Целью обзора является анализ имеющихся данных по ведению пациентов со стабильной ИБС на основе результатов исследования ISCHEMIA. **Результаты.** В крупнейшем многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании ISCHEMIA частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, остановка сердца с эффективной реанимацией, госпитализация в связи с хронической сердечной недостаточностью) составила 13,3% в группе рутинной инвазивной стратегии и 15,5% в группе консервативной стратегии ($p = 0,34$). Частота основных вторичных конечных точек также значимо между группами не различалась. Качество жизни в группе инвазивного лечения было выше только у пациентов с наличием в инициальном периоде приступов стенокардии. Субанализ исследования показал, что пограничный стеноз левой коронарной артерии дает плохой прогноз, а инвазивная стратегия при нем улучшает симптомы стенокардии. Также были определены предикторы достижения целевых показателей содержания холестерина липопротеидов низкой плотности. Женщины, участвовавшие в исследовании ISCHEMIA, характеризовались более частыми приступами стенокардии несмотря на менее обширное поражение коронарных артерий и менее тяжелые проявления ишемии, чем мужчины. Среди пациентов со стабильной ИБС с умеренной или тяжелой ишемией и тяжелой хронической болезнью почек не найдено доказательств того,

Яхонтов Давыд Александрович — д-р. мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, email: mich99@mail.ru

***Останина Юлия Олеговна** — канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: julia679@yandex.ru

Звонкова Анастасия Владимировна — аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, e-mail: nastya.zvonkova@yandex.ru

что первоначальная инвазивная стратегия снижает риск смерти или нефатального инфаркта миокарда по сравнению с консервативной стратегией. **Заключение.** Результаты исследования ISCHEMIA продемонстрировали необходимость более тщательного отбора пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения с учетом тяжести стенокардии и возможности современной антиангиальной терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, необструктивное поражение коронарных артерий, исследование ISCHEMIA.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) несмотря на активное развитие как медикаментозных, так и хирургических методов лечения остается основной причиной инвалидизации и смертности у лиц трудоспособного возраста [1, 2]. Вопрос о прогностической значимости реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной ИБС исследуется достаточно давно, и большинство проведенных исследований показало, что плановая реваскуляризация не снижает риск инфаркта миокарда (ИМ) и смерти. В то же время установлено, что она уменьшает тяжесть стенокардии и потребность в антиангиальных средствах, улучшает переносимость физических нагрузок, тем самым повышая качество жизни по сравнению с только медикаментозным лечением, причем как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [3].

Целью обзора является анализ имеющихся данных по ведению пациентов со стабильной ИБС на основе результатов исследования ISCHEMIA.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Одним из первых и основополагающих исследований в вопросах подхода к терапии больных стабильной ИБС является исследование COURAGE, проведенное в 50 клинических центрах США и Канады в период с июня 1999 г. по январь 2004 г. с включением 2287 больных. Сопоставлялись инвазивная (чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ) тактика ведения пациентов ($n=1149$) и агрессивная медикаментозная терапия ($n=1138$). По результатам исследования продемонстрировано ведущее значение медикаментозной вторичной профилактики в соответствии с современными рекомендациями. Особое вниманиеделено роли гиполипидемической терапии больных ИБС с применением статина и ингибитора всасывания холестерина эзетимиба. Не обнаружено достоверных различий частоты осложнений между группами ЧКВ ($n=1149$) и оптимальной

медикаментозной терапии ($n=1138$). Кумулятивная частота первичных событий за 4,6 года составила 19,0% в группе ЧКВ и 18,5% в медикаментозной группе ($p=0,62$). Таким образом, показано, что ЧКВ как начальная стратегия у больных стабильной ИБС не уменьшает риск смерти, ИМ или сердечно-сосудистых событий, если дополняет медикаментозную терапию [4, 5]. Кроме того, оценивались шесть заранее определенных факторов риска: систолическое артериальное давление, содержание в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП), курение, физическая активность, диета и индекс массы тела. Оказалось, что чем больше факторов риска контролируется, тем выше вероятность выживания пациентов, и поэтому больным стабильной ИБС необходимо внедрение более эффективных стратегий для достижения всестороннего контроля факторов риска, включая здоровый образ жизни [4, 5].

В крупнейшее многоцентровое рандомизированное клиническое исследование ISCHEMIA, проводившееся в 37 странах, включались пациенты с доказанной ишемией тяжелой или умеренной степени по данным стресс-тестов, которых оказалось 5179 из 8518 участников. В рамках современной клинической практики до 75% таких больных подвергаются реваскуляризации миокарда. Критериями исключения из исследования ISCHEMIA был стеноз ствола левой коронарной артерии (ЛКА) $>50\%$, фракция выброса левого желудочка $< 35\%$, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса, недавний ИМ, ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в течение предшествующего года, скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, тяжелая стенокардия. Средний возраст пациентов составил 64 года, женщин было 23%. У 34% больных клиники стенокардии не было, у 44% приступы возникали несколько раз в месяц, у 22% — ежедневно либо еженедельно. Включенные лица

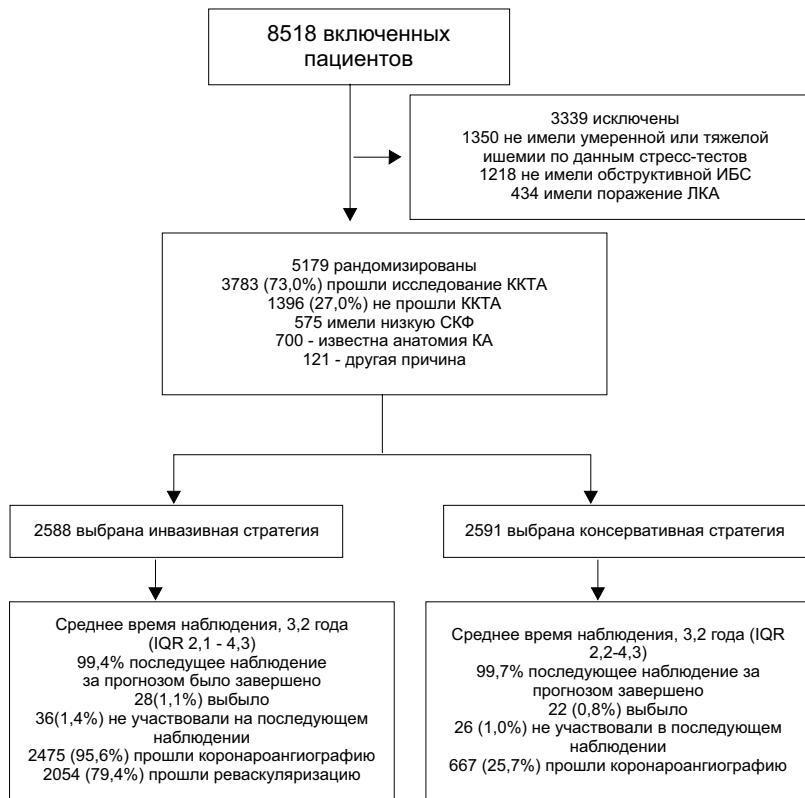


Рис. 1. Дизайн исследования. ККТА — коронарная компьютерная томографическая ангиография; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; КА — коронарная артерия

были randomизированы в две группы: группа рутинной инвазивной стратегии в сочетании с оптимальной медикаментозной терапией (ОМТ), n=2588, и группа только ОМТ, n=2591. В группе консервативной терапии коронарная ангиография проводилась только в случае неэффективности медикаментозной терапии. Период наблюдения составил 3,3 года (рис. 1).

Частота первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, остановка сердца с эффективной реанимацией, госпитализация в связи с ХСН) составила 13,3% в группе рутинной инвазивной стратегии и 15,5% в группе консервативной терапии ($p = 0,34$), рис. 2 [6].

Инвазивная стратегия увеличивала риск перипроцедурных осложнений, при этом снижая примерно на 2% риск неблагоприятных событий в дальнейшем (после первых шесть месяцев наблюдения). По частоте основных вторичных конечных точек (сердечно-сосудистая смертность + ИМ, смерть от всех причин, перипроцедуральный ИМ, спонтанный ИМ) группы также не различались.

Анализ подгрупп не выявил категорий пациентов, у которых инвазивная стратегия давала бы преимущества. Качество жизни в группе инвазивного лечения было выше только у больных с исходным наличием симптомов стенокардии. Таким образом следует более тщательно отбирать пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения, принимая во внимание тяжесть стенокардии и возможности антиангинальной терапии [7–9].

Субанализ исследования ISCHEMIA показал, что пограничный стеноз ЛКА дает плохой прогноз, хотя инвазивная стратегия улучшает симптомы стенокардии. Проведен сравнительный анализ результатов, полученных у 962 пациентов со стенозом ЛКА 25–49% по данным коронарной компьютерной ангиографии и у 2737 пациентов со стенозом ЛКА < 25%. Лица со стенозом ЛКА > 50% исключались из исследования. Больные с пограничным (25–49%) стенозом ЛКА имели более высокую степень ишемии, чаще трехсосудистое поражение КА и поражение левой передней нисходящей артерии, особенно в проксимальном

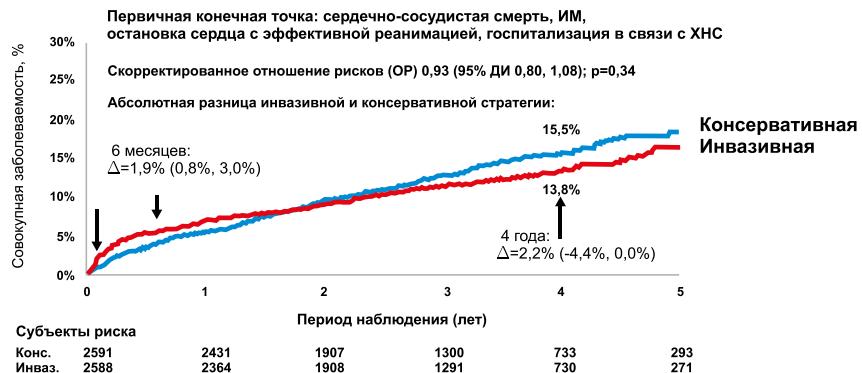


Рис. 2. Частота первичных конечных точек

отделе. У этих же пациентов в сравнении с больными со стенозом ЛКА < 25% был более высокий риск неблагоприятных исходов в течение последующих четырех лет. Оценка результатов лечения после рандомизации не выявила различий в зависимости от использования инвазивной либо консервативной стратегии для первичных и основных вторичных исходов, однако инвазивная стратегия была связана со снижением непроцедурного ИМ, более значительным и длительным повышением качества жизни, но в то же время с увеличением частоты ИМ на фоне вмешательства [10].

Также в исследовании ISCHEMIA определена частота достижения целевых показателей содержания ХСЛПНП (< 70 мг/дл) и систолического артериального давления (САД, < 140 мм рт. ст.). Из 3984 участников исследования (78% из 5179 рандомизированных) целевого уровня концентрации ХСЛПНП достигли 35%, а целевого уровня САД — 65%. Через один год количество участников с целевыми показателями ХСЛПНП увеличилось до 52%, а с целевым САД — до 75%. Скорректированные шансы достижения целевого уровня содержания ХСЛПНП через год были выше в более старшей возрастной группе (отношение шансов (ОШ) 1,11, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ) 1,03–1,20 на 10 лет жизни), при более низком исходном уровне ХСЛПНП (ОШ 1,19, 95% ДИ 1,17–1,22 на 10 мг/дл) и при высокointенсивном использовании статинов (ОШ 1,30, 95% ДИ 1,12–1,51). Оказалось, что у женщин меньше шансов, чем у мужчин, достичь целевого уровня ХСЛПНП (ОШ 0,68, 95% ДИ 0,58–0,80) в течение года. Скорректированные шансы достижения целевого уровня

САД через год были выше при более низком исходном САД (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,22–1,33 на 10 мм рт. ст.) и у проживающих в странах Северной Америки (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,04–1,76).

Таким образом, анализ данных исследования ISCHEMIA показал, что пожилой возраст, мужской пол, высокointенсивное употребление статинов, более низкий исходный уровень ХСЛПНП и проживание в странах Северной Америки предрасполагают к достижению целевого уровня ХСЛПНП в течение одного года наблюдения. Меньшее исходное САД и проживание в Северной Америке также способствовали достижению в течение года целевого уровня САД. В будущих исследованиях планируется изучить влияние гендерных различий, моделей международной практики и режима приема статинов на контроль факторов риска [11].

Во вторичном анализе ISCHEMIA оценивались исходные характеристики пациентов со стабильной ИБС. Стенокардия определялась с помощью сиэтлской шкалы боли. Анализ начался 1 октября 2018 г. Из 8518 обследованных 6256 (77%) составили мужчины. У женщин чаще регистрировался стеноз всех сосудов по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии (ККТА) <50% (соответственно 353 из 1022 (34,4%) и 378 из 3353 (11,3%)). Среди рандомизированных пациентов женщины отличались более высоким классом стенокардии, чем мужчины, по Сиэтлскому опроснику боли: соответственно 80 [70–100] и 90 [70–100] (медиана [межквартильный размах]). При этом у женщин была менее тяжелая ишемия при визуализирующих стресс-тестах (соответственно 383

из 919 (41,7%) и 1361 из 2972 (45,9%) с тяжелой ишемией; 386 из 919 (42,0%) и 1215 из 2972 (40,9%) с умеренной ишемией; 150 из 919 (16,4%) и 394 из 2972 (13,3%) с легкой ишемией или без нее). Также у женщин было менее обширное поражение сосудов по ККТА. Так, трехсосудистое поражение имело место у 205 из 568 женщин (36%) и у 1142 из 2418 мужчин (47%), двухсосудистое — у 184 из 568 женщин (32%) и у 754 из 2418 мужчин (31%), однососудистое — у 178 из 568 женщин (31%) и 519 из 2418 мужчин (22%). Женский пол был независимо связан с большей частотой приступов стенокардии (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,13–1,76).

Таким образом, женщины, участвовавшие в исследовании ISCHEMIA, имели более высокую частоту приступов стенокардии, независимо от менее тяжелой ИБС по данным визуализирующих стресс-тестов и более частого однососудистого пражения по данным ККТА, чем мужчины. Эти результаты отражают врожденные гендерные различия в сложных отношениях между стенокардией, атеросклерозом и ишемией миокарда, которые могут иметь значение для тестирования и лечения пациентов с подозрением на стабильную ИБС [12].

Проводимые ранее клинические испытания, в которых оценивался эффект реваскуляризации у пациентов со стабильной ИБС, обычно исключали пациентов с запущенным хроническим заболеванием почек. В исследовании ISCHEMIA-CKD были рандомизированы 777 пациентов с тяжелым поражением почек и умеренной или тяжелой ишемией при стресс-тестировании для лечения с использованием либо начальной инвазивной стратегии, предполагающей коронарную ангиографию и реваскуляризацию и при необходимости ре-васкуляризацию в дополнение к медикаментозной терапии, либо первоначальной консервативной стратегии, состоящей только из медикаментозной терапии и ангиографии. Оценивались первичный исход — смерть или нефатальный ИМ, и вторичные исходы: комбинированный показатель смерти, от нефатального ИМ или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности или успешная реанимация по поводу остановки сердца. При среднем периоде наблюдения 2,2 года первичный исход

наступил у 123 пациентов при инвазивной стратегии лечения и у 129 пациентов в группе консервативной стратегии (оценочная частота событий за 3 года соответственно 36,4 и 36,7%; скорректированный ОР 1,01, 95% ДИ 0,79–1,29; $p = 0,95$). Результаты для ключевого вторичного исхода были аналогичными (оценочная частота событий за 3 года соответственно 38,5 и 39,7%; ОР 1,01, 95% ДИ 0,79–1,29). Инвазивная стратегия была связана с более высокой частотой инсульта, чем консервативная стратегия (ОР 3,76, 95% ДИ 1,52–9,32; $p = 0,004$), и с более высокой частотой смерти или начала диализа (ОР 1,48, 95% ДИ 1,04–2,11; $p = 0,03$). Среди пациентов со стабильной ИБС, тяжелым поражением почек и умеренной или тяжелой ишемией не найдено доказательств того, что исходная инвазивная стратегия по сравнению с исходной консервативной стратегией снижает риск смерти или нефатального инфаркта миокарда [13, 14].

В Рекомендациях ESC2019 г. по диагностике и наблюдению за больными хроническими коронарными синдромами большое внимание уделено проблеме ишемии миокарда при так называемом необструктивном (< 50% сужения просвета или фракционный резерв коронарного кровотока > 0,80) поражении коронарных артерий (ischemia with non-obstructive coronary arteries, INOCA), определяющемся примерно у 70% пациентов, подвергшихсяangiографическому исследованию коронарных сосудов и привлекающему внимание как инвазивных, так и неинвазивных кардиологов [1]. Подобное поражение чаще встречается у женщин, и при этом пациенты с необструктивным поражением характеризуются широким спектром симптомов, которые часто ошибочно принимаются за некардиальные проявления, что ведет к недостаточному обследованию и неправильному лечению. INOCA может быть результатом гетерогенных механизмов, включающих коронарный вазоспазм, микрососудистую дисфункцию, и не является кажущимся на первый взгляд благоприятным состоянием. В сравнении с бессимптомными пациентами с ИБС, необструктивное поражение ассоциируется с повышенной частотой кардиоваскулярных событий, повторными госпитализациями, снижением качества жизни и повышенными затратами на лечение.



Рис. 3. Механизм ишемии миокарда

В связи с изложенным, в 2020 г. опубликован Согласительный документ экспертов по проблеме ИНОСА [15], в котором обсуждаются вопросы возникновения стенокардии при необструктивном поражении сосудов, в том числе на фоне микрососудистого поражения. Выдвигаются такие причины необструктивного поражения коронарных сосудов, связанные с микроциркуляторными нарушениями, как гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, миокардиты, аортальный стеноз, системное воспаление, аутоиммune болезни и т.д. (рис. 3).

Этапы ведения больных необструктивными поражениями коронарных артерий включают в себя модификацию образа жизни, борьбу с факторами риска и антиангиальную терапию. Последняя представлена бета-адреноблокаторами, блокаторами медленных калиевых каналов, никорандилом, ранолазином, ивабрадином и триметазидином при микрососудистой стенокардии и блокаторами медленных калиевых каналов, пролонгированными нитратами и никорандилом при вазоспастической стенокардии [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отбор пациентов со стабильной ИБС для инвазивного лечения следует осуществлять максимально тщательно, принимая во внимание тяжесть стенокардии, возможность

современной антиангиальной терапии и учитывая то, что ЧКВ не улучшает прогноз в отличие от оптимальной медикаментозной терапии. Ведение больных с ишемией миокарда на фоне необструктивного поражения коронарных артерий должно осуществляться на основе материалов Согласительного документа экспертов по проблеме ИНОСА [16].

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреенко Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: особенности этиологии, клинических проявлений и прогноза. *Кардиология*, 2018; 58 (11): 24–34. doi: 10.18087/cardio.2018.11.10195
2. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (2): 119–182.
3. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; 23 (6): 118 с.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты? *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2007; 7 (7): 95–104.
5. Maron D.J., Mancini G.B., Hartigan P.M. et al. Healthy behavior, risk factor control, and survival in the COURAGE trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 72 (19): 2297–2305. doi:

- 10.1016/j.jacc.2018.08.2163
6. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron D.J., Hochman J.S. et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am. Heart J.*, 2018; 201: 124–135. doi: 10.1016/j.ahj.2018.04.011
 7. Берштейн Л.Л., Збышевская Е.В., Катамадзе Н.О., Кузьмина-Крутецкая А.М и др. ISCHEMIA — крупнейшее в истории рандомизированное исследование по стабильной ишемической болезни сердца. Исходные характеристики включенных пациентов на примере российского центра. *Кардиология*, 2017; 57 (10): 12–19. doi: 10.18087/cardio.2017.10.10038
 8. Maron D.J., Hochman J.S., Reynolds H.R. et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1395–407.
 9. Spertus J.A., Jones P.G., Maron D.J. et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1408–1419.
 10. Bangalore S. ISCHEMIA: Intermediate left main disease confers poor prognosis; invasive strategy improves angina symptoms. <https://www.healio.com/news/cardiac-vascular-intervention/20200514/ischemia-intermediate-left-main-disease-confers-poor-prognosis-invasive-strategy-improves-angina-sym>
 11. Newman J.D., Alexander K.P., Gu X. et al. Baseline predictors of low-density lipoprotein cholesterol and systolic blood pressure goal attainment after 1 year in the ISCHEMIA trial. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2019; 12 (11): e006002. doi: 10.1161/CIRCOUOTCOMES.119.006002
 12. Reynolds H.R., Shaw L.J., Min J.K. et al. Association of sex with severity of coronary artery disease, ischemia, and symptom burden in patients with moderate or severe ischemia: Secondary analysis of the ISCHEMIA randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.*, 2020; 5 (7): 773–786. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0822
 13. Bangalore S., Maron D.J., O'Brien S.M. et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382: 1608–1618 doi: 10.1056/NEJMoa1915925
 14. Bangalore S., Maron D.J., Fleg J.L., O'Brien S.M. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (17): 1608–1618. doi: 10.1056/NEJMoa1915925.
 15. Kunadian V., Chieffo A., Camici P.G., Berry C. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European society of cardiology working group on coronary pathophysiology and microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group. *EuroIntervention*, 2021, 16 (13): 1049–1069. doi: 10.4244/EIJY20M07_01
 16. Claudio Ch.P., Quesada O., Pepine C.J., Merz C.N.B. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Clin. Cardiol.*, 2018; 41 (2): 185–193. doi: 10.1002/clc.22894

**CURRENT ASPECTS OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE.
ISCHEMIA STUDY: BREAKTHROUGH OR CONSTANT OPTIMISM IN APPROACHES
TO TREATMENT. MYOCARDIAL ISCHEMIA
IN NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES (INOCA)**

D.A. Yakhontov, Yu.O. Ostanina, A.V. Zvonkova

Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Approaches to stable coronary artery disease (CAD) treatment have been subject to debate for a long time. One of the first and fundamental studies in stable coronary artery disease patients treatment is the COURAGE study, which showed the advantage of rational drug therapy in comparison with percutaneous intervention in such patients. However, CAD high prevalence with medical and social significance cause the need for future development of relationship between conservative and invasive approaches in the problem of this disease treatment. It was particularly the focus of recently completed multicentre ISCHEMIA trial. The aim of review is to analyze the available data on the management of stable coronary artery disease patients based on the ISCHEMIA study data. Results. In the largest multicenter randomized clinical trial ISCHEMIA, the primary outcome (cardiovascular death, myocardial infarction, cardiac arrest with effective resuscitation, hospitalization due to heart failure) rate was 13.3% in the routine invasive strategy group and 15.5% in the conservative strategy group ($p = 0.34$). The main secondary outcome rate also does not differ between groups significantly. Quality of life in the non-invasive group was higher only in those patients who had angina at baseline. Study subanalysis demonstrated that left coronary artery borderline stenosis accompanied by a poor prognosis, and an invasive strategy improves angina symptoms. Also, low density lipoprotein cholesterol target values achievement predictors were determined. In addition, women, participated in ISCHEMIA study had more frequent angina episodes, regardless less extensive coronary artery damage, and less severe ischemia manifestations than men. Among stable CAD accompanied moderate to severe ischemia and severe chronic kidney disease patients, no evidence initial invasive strategy, compared initial conservative strategy, in relation of death or non-fatal myocardial infarction risk reduction was found. Conclusion: ISCHEMIA trial data demonstrated necessity more carefully stable coronary artery disease patients selection for invasive treatment, taking into account angina pectoris severity and modern antianginal therapy possibilities.

Keywords: coronary artery disease, non-obstructive coronary artery disease, ISCHEMIA study.

*Статья поступила 12.01.21
Принята к печати 01.03.21*

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук Сибирское отделение

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»

Национальное общество по изучению атеросклероза

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе Всероссийской Конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины», которая состоится в г. Новосибирске 15 октября 2021 года. Проведение Конференции будет приурочено к 40-летию Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Цель конференции — ознакомить врачей — кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики — с самыми последними достижениями фундаментальной науки, направленными на совершенствование технологий профилактики, диагностики, рискометрии и лечения атеросклероза с позиций персонализированной медицины.

Во время работы Конференции будут проведены пленарное заседание, научные симпозиумы и симпозиумы фармацевтических компаний—спонсоров съезда.

Образовательная часть программы Конференции будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В образовательной части программы будет возможно использование только Международного непатентованного наименования (МНН) фармакологических лекарственных соединений. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компаний, заключившей договор о спонсорстве.

НАУЧНАЯ ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Экспериментальные исследования в области атеросклероза;
- Биохимические исследования атеросклероза;

- Геномика, GWAS и популяционная генетика атеросклероза;
- Эпигенетика и миРНК атеросклероза
- Наследственные дислипидемии;
- Протеомные исследования атеросклероза;
- Этиопатогенетические аспекты атеросклероза;
- Липиды, липопroteины, аполипопротеины;
- Макрофаги и атеросклероз;
- Ремоделирование сосудистой стенки и атеросклероз;
- Воспаление и атеросклероз;
- Оксидантный стресс и атеросклероз;
- Иммунология атеросклероза;
- Климато-географические и этнические особенности развития атеросклероза;
- Терапия антисмысловыми олигонуклеотидами и миРНК.

ТЕМАТИКА ДЛЯ СИМПОЗИУМОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ:

- Семейная гиперхолестеринемия;
- Нарушения липидного обмена и атеросклероз;
- Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена;
- Первичная и вторичная профилактика осложнений атеросклероза;
- Новые подходы к организации медицинской помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена;

- Гиполипидемическая терапия. Настоящее и будущее.

ПОЧЕТНЫЕ ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

Никитин Юрий Петрович — основатель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, главный редактор журнала «Атеросклероз», академик РАН (Новосибирск)

Кухарчук Валерий Владимирович — основатель Национального общества по изучению атеросклероза, главный редактор журнала «Атеросклероз и дислипидемии», член-корреспондент РАН (Москва)

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, член-корреспондент РАН (Новосибирск)

Ежов Марат Владиславович — Руководитель лаборатории нарушений липидного обмена НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Президент Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Покровский Сергей Николаевич — Руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, доктор биологических наук, профессор (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

Шахтшнейдер Елена Владимировна — заместитель руководителя НИИ терапии и профилактической медицины по научной работе, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

Хаменкова Елена Вячеславовна — генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск) +79139281294, evk@medcongress.ru

Председатель оргкомитета — Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, член-корреспондент РАН (Новосибирск)

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ ОРГКОМИТЕТА

— Покровский Сергей Николаевич — Руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, доктор биологических наук, профессор (Москва)

— Ежов Марат Владиславович — Руководитель лаборатории нарушений липидного обмена

НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Президент Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор, (Москва)

— Сергиенко Игорь Владимирович — Руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза НИИ КК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Директор Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

1. Афанасьева О.И., д.б.н., Москва
2. Бажан С.С., к.м.н., Новосибирск
3. Барбараши О.Л., член-корр. РАН, Кемерово
4. Бойцов С.А., член-корр. РАН, Москва
5. Бубнова М.Г., д.м.н., профессор, Москва
6. Вавилин В.А., член-корр. РАН, Новосибирск
7. Воевода М.И., академик РАН, Новосибирск
8. Груздева О.В., д.м.н., Кемерово
9. Гуревич В.С., д.м.н., профессор, С.-Петербург
10. Демин А.А., д.м.н., профессор, Новосибирск
11. Денисова Д.В., д.м.н., Новосибирск
12. Денисенко А.Д., д.м.н., профессор, С.-Петербург
13. Драпкина О.М., член-корр. РАН, Москва
14. Елыков В.А., д.м.н., профессор, Барнаул
15. Зенин С.А., д.м.н., Новосибирск
16. Карпов Р.С., академик РАН, Томск
17. Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, Москва
18. Кашталарап В.В., д.м.н., профессор, Кемерово
19. Каштанова Е.В., д.б.н., Новосибирск
20. Константинов В.О., д.м.н., С.-Петербург
21. Куимов А.Д., д.м.н., профессор, Новосибирск
22. Кутихин А.Г., к.м.н., Кемерово
23. Лишкин Г.И., д.м.н., профессор, Новосибирск
24. Меньщикова Е.Б., д.м.н., Новосибирск
25. Метельская В.А., д.б.н., профессор, Москва
26. Мешков А.Н., д.м.н., Москва
27. Малютина С.К., д.м.н., профессор, Новосибирск
28. Назаренко М.С., д.м.н., профессор, Томск
29. Николаев К.Ю., д.м.н., профессор, Новосибирск
30. Осипова И.В., д.м.н., профессор, Барнаул
31. Поляков Л.М., д.м.н., профессор, Новосибирск
32. Попов С.В., академик РАН, Томск
33. Пузырев В.П., академик РАН, Томск
34. Романова А.Н., д.м.н., Якутск
35. Рябиков А.Н., д.м.н., профессор, Новосибирск
36. Сайфутдинов Р.И., д.м.н., профессор, Оренбург

37. Урванцева И. А., к. м. н., Сургут
38. Усынин И. Ф., д. б. н., Новосибирск
39. Черняевский А. М., д. м. н., профессор, Новосибирск
40. Яхонтов Д. А., д. м. н., профессор, Новосибирск
Официальный язык конференции: русский, английский.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

15 октября 2021 г.— с 9–00 до 18–00 час, г. Новосибирск, гостиница Domina Hotel Novosibirsk, ул. Ленина, 26.

В случае сохранения неблагоприятной эпидемиологической ситуации (COVID) к осени 2021 года— проведение Конференции будет переведено в режим online (ВКС)

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город, краткое содержание доклада — 1 абзац текста — с указанием доклад научный или спонсорский) **ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ КОНФЕРЕНЦИИ** осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru до 01 июня 2021 года.

Тезисы/материалы докладов принимаются **до 01 сентября 2021 г.** по электронному адресу sadovskij.e.v.83@mail.ru и будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ».

ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ/МАТЕРИАЛОВ:

1. От одного (первого) автора принимается не более двух работ, оформленных в виде отдельного файла каждая.

2. Текст тезисов/материалов набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением **RTF**, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов

и абзацных отступов, объем тезисов — до 3 страниц (A4). Таблицы в тезисах допускаются, рисунки — нет, список использованной литературы приветствуется. Тезисы, прошедшие экспертизу Оргкомитета, будут печататься без редакторской правки.

3. Имя файла с тезисами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, для одной работы — ИвановИИОрел1; для двух работ — ПетровППТВер1 и ПетровППТВер2).

**ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ/
МАТЕРИАЛОВ**

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

Иванов А. И., Петров И. Р.
НИИ кардиологии, Томск

Введение / Цель
Материал и методы
Результаты
Заключение

4. **Сведения об авторах** (*Ф.И.О. полностью, место работы, должность, почтовый адрес, e-mail, телефон ОБЯЗАТЕЛЬНО*) прилагаются отдельно, указывается предпочтительная форма участия (*доклад, опубликование тезисов*), согласно регистрационной форме, представленной ниже.

**РЕГИСТРАЦИЯ УЧАСТНИКОВ
И ГОСТЕЙ КОНФЕРЕНЦИИ**

Для регистрации необходимо **не позднее 01 октября 2021 г.** выслать заполненную

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Должность	
Ученая степень	Ученое звание
Место работы	
Служебный адрес с индексом	
Домашний адрес с индексом	
Телефон: служебный с кодом города или мобильный:	
E-mail	
Форма участия: опубликование тезисов, доклад:	

Регистрационную форму по электронной почте:
sadovskij.e.v.83@mail.ru

**ГОСТИНИЦЫ
(БРОНИРОВАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНО):**

Domina Novosibirsk. Ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия. <https://nsk.dominarussia.com/>
Отдел бронирования +7 (383) 362 85 55, e-mail: welcome.nsk@dominarussia.com.

AZIMUT Hotels Новосибирск. ул. Ленина, д. 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Номер телефона +7(383)2231215, +7(383)217-69-70, E-mail: reservations.sibir@azimuthotels.com.

Park Inn by Radisson Novosibirsk. Ул. Дмитрия Шамшурина 37, Новосибирск, Россия. <https://www.radissonhotels.com/ru-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>. Телефон: +7 383 2300880, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com.

Отель «Шале» Новосибирск. Ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия. Телефон +7 (383) 214-98-09, e-mail: hotel.shale@mail.ru.

Marins Park Hotel Novosibirsk. Ул. Вокзальная Магистраль, д. 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: 8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mhotels.ru.

Предстоящей конференции посвящен специальный выпуск журнала платформы

MDPI — Journal of Personalized Medicine (Web of Science — Q1, Scopus — Q1):

Special Issue “Atherosclerosis: Technologies of Personalized Medicine”

https://www.mdpi.com/journal/jpm/special_issues/Atherosclerosis_Technologies_Medicine

в журнал загружаются только полнотекстовые статьи (оригинальные, обзорные) на английском языке, оформленные по правилам журнала, с указанием предполагаемых 3-х зарубежных рецензентов (м. б. 1 российский рецензент, но не из учреждения, выпускающего статью). Для статей этого специального выпуска предусмотрена 20% скидка в стоимости публикации. Специаль-



ный выпуск уже открыт для приема статей.

Deadline for manuscript submissions:
15 December 2021.

**С уважением,
Оргкомитет Конференции**

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук Сибирское отделение
Российское кардиологическое общество
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»
Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
Министерство здравоохранения Новосибирской области

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2**ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

Приглашаем вас принять участие в работе IX Съезда кардиологов Сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины», который состоится в г. Новосибирске 13–14 октября 2021 года. Проведение Съезда будет приурочено к 40-летию Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Съезд кардиологов Сибирского федерального округа традиционно проходит 1 раз в 2 года в разных городах Сибирского федерального округа. В 2021 году впервые этот Съезд будет принимать Новосибирск.

Цель съезда — ознакомить врачей — кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, кардиохирургов, специалистов инструментальной кардиоваскулярной диагностики и специалистов клинической лабораторной диагностики — с самыми новейшими достижениями кардиологии в области профилактики, диагностики, рискометрии и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с позиций персонализированной медицины. Во время работы съезда будут проведены пленарные заседания, секционные научные заседания и симпозиумы фармацевтических компаний-спонсоров съезда.

Образовательная часть программы съезда будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В образовательной части программы будет возможно использование только Международного непатентованного наименования (МНН) фармакологических лекарственных соединений. Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний,

баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компаний, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА СЪЕЗДА:

- Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Сибири;
- Новые технологии рискометрии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний;
- Современные подходы к инструментальной диагностике болезней системы кровообращения;
- Современные подходы к лабораторной диагностике болезней системы кровообращения;
- Персонализированные подходы к терапии сердечно-сосудистых заболеваний;
- Хирургические методы лечения болезней системы кровообращения;
- Хирургическое лечение заболеваний аорты;
- Современные методы лечения хронической сердечной недостаточности;
- Хирургическое и рентген-эндоваскулярное лечение ишемической болезни сердца;
- Терминалная сердечная недостаточность и трансплантология сердца;
- Современные достижения в лечении хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии;

- Интервенционные методы лечения при нарушениях ритма сердца;
- Малоинвазивные технологии в кардиохирургии;
- Диагностика и лечение обструктивной кардиомиопатии;
- Актуальные вопросы неотложной кардиологии;
- Приоритетные вопросы сердечно-сосудистой патологии детского и подросткового возраста;
- Организация медицинской помощи при патологии сердечно-сосудистой системы;
- Инновационные технологии в оказании специализированной кардиологической помощи населению;
- Проблемные аспекты реабилитации кардиологических больных;
- Роль среднего медицинского персонала в профилактике и лечении болезней системы кровообращения;
- Фундаментальные вопросы сердечно-сосудистых заболеваний;
- Генетика для персонализированной диагностики, рискометрии и профилактики кардиологических заболеваний;
- Сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет;
- Кардиохирургия в условиях пандемии коронавирусной инфекции;
- Общекардиологическая практика в условиях пандемии коронавирусной инфекции;
- Вакцинация против коронавирусной инфекции у кардиологических пациентов;
- Доказательная кардиология;
- Актуальные проблемы коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях;
- Орфанные и редкие сердечно-сосудистые заболевания;
- Совещание главных кардиологов СФО;
- Конкурс молодых ученых;

В программе предусмотрено 14 октября торжественное мероприятие, посвященное 40-летию НИИ терапии и профилактической медицины.

ПОЧЁТНЫЕ ПРЕЗИДЕНТЫ СЪЕЗДА

Бойцов Сергей Анатольевич — Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, академик РАН. Главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России (Центральный, Уральский, Сибирский и Дальневосточный федеральные округа) (Москва).

Шляхто Евгений Владимирович — директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, академик РАН. Президент Российского кардиологического общества (РКО). Главный внештатный специалист-кардиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации (Северо-Западный, Южный, Северокавказский, Приволжский федеральные округа) (Санкт-Петербург).

Никитин Юрий Петрович — основатель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ИЦиГ СО РАН. Академик РАН, Заслуженный деятель науки России, почетный кардиолог РКО (Новосибирск).

ПРЕДСЕДАТЕЛИ ОРГКОМИТЕТА СЪЕЗДА

Рагино Юлия Игоревна — руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Новосибирск)

Карпов Ростислав Сергеевич — научный руководитель НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Томск)

Барбаш Ольга Леонидовна — директор НИИ КПССЗ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Главный внештатный специалист — кардиолог Минздрава России по СФО (Кемерово)

Чернявский Александр Михайлович — директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки России (Новосибирск)

Воевода Михаил Иванович — директор ФИЦ ФТМ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Новосибирск)

Попов Сергей Валентинович — директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Томск)

Барбаш Леонид Семенович — главный научный сотрудник НИИ КПССЗ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач России (Кемерово)

Демин Александр Аристархович — заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Новосибирский государственный

медицинский университет (НГМУ), доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, член Правления РКО (председатель секции «Воспалительные болезни сердца»), председатель Новосибирского регионального отделения РКО, почётный кардиолог РКО (Новосибирск)

**ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЕЙ
ОРГКОМИТЕТА СЪЕЗДА**

Яхонтов Давыд Александрович — профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Лифшиц Галина Израилевна — заведующая лабораторией персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Зенин Сергей Анатольевич — заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава Новосибирской области, доктор медицинских наук (Новосибирск)

Гафаров Валерий Васильевич — заведующий лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)

Малютина Софья Константиновна — заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Николаев Константин Юрьевич — заведующий лабораторией неотложной терапии НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Богачев-Прокофьев Александр Владимиrowич — директор Института патологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Сирота Дмитрий Андреевич — руководитель научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ имени академика

Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ СЪЕЗДА:

Шахтшнейдер Елена Владимировна — заместитель руководителя по научной работе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР СЪЕЗДА:

Хаменкова Елена Вячеславовна — генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск) +79139281294, evk@medcongress.ru

**ГЛАВНЫЕ КАРДИОЛОГИ СУБЪЕКТОВ РФ
СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА**

Республика Алтай — Санабасова Галина Кайтпоковна

Республика Тыва — Сувандии Диана Владимировна

Республика Хакасия — Чебукчина Маргарита Степановна

Алтайский край — Ефремушкина Анна Александровна, д.м.н., профессор

Красноярский край — Устюгов Сергей Александрович, к.м.н.

Иркутская область — Храмцова Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор

Кемеровская область — Макаров Сергей Анатольевич, д. м. н.

Новосибирская область — Зенин Сергей Анатольевич, д. м. н.

Омская область — Кореннова Ольга Юрьевна, д. м. н.

Томская область — Антипов Сергей Иванович, к.м.н.

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

1. Бернс Светлана Александровна, профессор кафедры терапии Института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, д.м.н., профессор (Москва);
2. Бощенко Алла Александровна, д. м. н., заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск);
3. Васильцева Оксана Ярославна, д. м. н., профессор, в. н. с. научно-исследовательского отдела хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России (Новосибирск)

4. Ганюков Владимир Иванович, д.м.н. заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения НИИ КПССЗ (Кемерово);
5. Гарькина Светлана Витальевна, к.м.н. врач кардиолог отделения рентгенхирургии аритмий и электрокардиостимуляции, старший научный сотрудник НИЛ нейромодуляции НИО аритмологии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, секретарь Рабочей группы РКО «Молодые кардиологи» (Санкт-Петербург);
6. Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск);
7. Давидович Илья Михайлович, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России, д.м.н., профессор (Хабаровск);
8. Ежов Марат Владиславович — д.м.н., профессор, Президент Национального общества по изучению атеросклероза (Москва)
9. Кашталаев Василий Васильевич, д. м.н., профессор, заведующий лабораторией патофизиологии отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово).
10. Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, зам. директора по научной работе НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск);
11. Конради Александра Олеговна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующая научно-исследовательским отделом артериальной гипертензии Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург);
12. Кореннова Ольга Юрьевна, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, д.м.н., профессор (Омск);
13. Кудрявцева Юлия Александровна, д.б.н., руководитель отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово);
14. Миллер Ольга Николаевна, д. м. н., профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ФГБОУ ВО «НГМУ» Минздрава России (Новосибирск);
15. Нечаева Галина Ивановна, д. м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ОмГМУ (Омск);
16. Огарков Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии НГИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Новокузнецк);
17. Осипова Ирина Владимировна, заведующая кафедрой Факультетской терапии ФБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края, д. м. н., профессор (Барнаул)
18. Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)
19. Репин Алексей Николаевич, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии ССЗ НИИ кардиологии Томского НИМЦ, главный кардиолог департамента здравоохранения Томской области (по амбулаторной кардиологии), д.м.н., профессор (Томск);
20. Романов Александр Борисович, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ имени академика Е. Н. Мешалкина»-Минздрава России (Новосибирск)
21. Романова Татьяна Ивановна, к.м.н., ученый секретарь НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
22. Рябов Вячеслав Валерьевич, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ, д.м.н. (Томск);
23. Сергиенко Игорь Владимирович, д.м.н., профессор, директор Национального общества по изучению атеросклероза (Москва)
24. Ситникова Мария Юрьевна, профессор кафедры внутренних болезней, заведующая НИО сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
25. Стрюкова Евгения Витальевна, научный сотрудник НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
26. Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий отделом мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово);

27. Таничева Анастасия Александровна, исполнительный директор Российского кардиологического общества, (Санкт-Петербург);
28. Тарасов Роман Сергеевич, д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии НИИ КПССЗ, заведующий отделением кардиохирургии НИИ КПССЗ (Кемерово);
29. Худякова Алена Дмитриевна, научный сотрудник НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)
30. Чазова Ирина Евгеньевна, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва);
31. Чернова Анна Александровна — доцент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, д.м.н. (Красноярск)
32. Чумакова Галина Александровна, профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБО ВО «АГМУ» Минздрава России д.м.н., профессор (Барнаул)

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Место проведения Съезда:

город Новосибирск, ул. Ленина 26, «Отель Domina Новосибирск», 2 этаж

и город Новосибирск, ул. Ленина 21, «Отель AZIMUT Сибирь», 2 этаж

В случае сохранения неблагоприятной эпидемиологической ситуации (COVID) к осени 2021 года — проведение Съезда будет переведено в режим online (ВКС)

Официальный сайт мероприятия: www.sibcardio.ru или www.сibкардио.рф

ПРИЕМ ЗАЯВОК НА УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ (НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА, ФИО И ДОЛЖНОСТЬ ДОКЛАДЧИКА, УЧРЕЖДЕНИЕ, ГОРОД) ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОГРАММЫ СЪЕЗДА ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ ДО 01 ИЮНЯ 2021 ГОДА.

РЕГИСТРАЦИЯ участников Съезда осуществляется через официальный сайт мероприятия.

Прием тезисов или материалов доклада осуществляется через официальный сайт мероприятия до 01 сентября 2021 года. Материалы докладов съезда (тезисы, статьи) будут опубликованы в научно-практическом рецензируемом журнале Перечня ВАК РФ «АТЕРОСКЛЕРОЗ».

От одного (первого) автора принимается не более 2-х работ, оформленных в виде отдельного файла каждая. Текст тезисов набирается в текстовом редакторе Microsoft Word с расширением RTF, шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 интервал, все поля по 2 см, без переносов и абзацных отступов, объем тезисов 1–3 страницы (A4). Таблицы в тезисах допускаются, рисунки — нет, список использованной литературы приветствуется. Файл с текстом тезисов загружается на официальный сайт мероприятия при подаче тезисов. Название загружаемого файла с материалами должно включать фамилию и инициалы первого автора, название города, порядковый номер работы без точек и пробелов на русском языке (например, для одной работы — ИвановИИМосква1; для двух работ — ПетровППТомск1 и ПетровППТомск2).

Образец оформления текста тезисов (файл Microsoft Word с расширением RTF)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ШКОЛЬНИКОВ

Иванов А. И., Петров И. Р.
НИИ кардиологии Томского НИМЦ СО РАН, г. Томск

Введение / Цель

Материал и методы

Результаты

Заключение

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в конкурсе молодых ученых. К участию приглашаются специалисты в области кардиологической науки и практики в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо:

- зарегистрироваться в качестве участника мероприятия;
- оформить работу в соответствии с требованиями к оформлению тезисов и, при ее отправке на сайте, выбрать форму участия — «участие в конкурсе молодых ученых».

Все поданные на конкурс работы будут рассмотрены авторитетным жюри.

Члены жюри конкурса:

Барбараши Ольга Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ КПССЗ СО РАН (г. Кемерово)

Попов Сергей Валентинович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ (г. Томск)

Рагино Юлия Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск)

Чернявский Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск)

Яхонтов Давыд Александрович — доктор медицинских наук, профессор, НГМУ (г. Новосибирск)

По результатам рассмотрения всех поданных на конкурс работ будут отобраны 5 лучших работ для финального тура, который пройдет в рамках научной программы Съезда 14 октября 2021 года на отдельном Симпозиуме с устными докладами молодых ученых-конкурсантов.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы, поданные на конкурс, не должны быть ранее опубликованы или направлены для публикации в другие издания.
- От каждого участника в конкурс допускается только одна работа.
- Требования к работам, прошедшим в финальный тур:
 - продолжительность выступления — 10 мин.;
 - презентация, сопровождающая доклад, должна быть оформлена в формате MS Power Point;
 - предоставить презентацию в Оргкомитет необходимо не позднее, чем за 1 час до начала Симпозиума.

Стендовая сессия планируется в оба дня проведения Съезда с 9.00 до 16.00 ч. Докладчикам необходимо разместить свои материалы на стенд в соответствии с номером постера, указанным в программе, в день презентации с 8.00 ч до 9.00 ч. Размеры постера должны быть в пределах 90 см (ширина) и 100 см (высота). Все материалы должны быть убраны не позднее 17.00 ч текущего дня.

В обеденный перерыв (с 13.00 до 14.00) состоится обсуждение постерных докладов. Присутствие авторов на Стендовой сессии в эти часы обязательно.

Информация для докладчиков: все залы оснащены мультимедийным проектором. Во всех компьютерах доступна операционная система MSWindowsXP, MSOfficePowerPoint 2003. Докладчикам необходимо не позднее, чем за час предоставить свои проекционные материалы ответственному за техническое оснащение зала. Электронные презентации необходимо представить на CD-R диске или USB-флеш накопителе. Использование персональных компьютеров Notebook ограничено только для презентаций, выполненных в нестандартном формате.

**ГОСТИНИЦЫ
(БРОНИРОВАНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНО
ИЛИ ЧЕРЕЗ САЙТ СЪЕЗДА:**

Domina Novosibirsk. Ул. Ленина, 26, Новосибирск, Россия. <https://nsk.dominarussia.com/> Отдел бронирования +7 (383) 362 85 55, e-mail: welcome.nsk@dominarussia.com.

AZIMUT Hotels Новосибирск. ул. Ленина, д. 21, Новосибирск, Россия. <https://azimuthotels.com/ru/novosibirsk/azimut-hotel-siberia>. Номер телефона +7(383)2231215, +7(383)217-69-70, E-mail: reservations.sibir@azimuthotels.com.

Park Inn by Radisson Novosibirsk. Ул. Дмитрия Шамшурина 37, Новосибирск, Россия. <https://www.radissonhotels.com/tu-ru/hotels/park-inn-novosibirsk>. Телефон: +7 383 2300880, e-mail: info.novosibirsk@parkinn.com.

Отель «Шале» Новосибирск. Ул. Комсомольский пр., 24, Новосибирск, Россия. Телефон +7 (383) 214-98-09, e-mail: hotel.shale@mail.ru.

Marins Park Hotel Novosibirsk. Ул. Вокзальная Магистраль, д. 1, Новосибирск, Россия. <https://marinsparkhotels.ru/novosib>. Телефон: 8 800-600-88-88, 8 (383) 364-01-01, e-mail: nsk@mhotels.ru.

**С уважением,
Оргкомитет Съезда**

ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОШИБКЕ В ПУБЛИКАЦИИ

В журнале Атеросклероз том 16, выпуск 3 от 2020 года в публикации **Рекомендации ESC/EAS2019 года по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска** (стр. 61–81) на странице 67, на рисунке № 1 были ошибочно обозначены столбцы: в графе мужчины обозначения идут для женщин, а в графе женщины — для мужчин. Точно так же ошибочно обозначены столбцы на рисунке № 2, на странице 68. Редакция журнала приносит читателям свои извинения.