

ISSN 2078-256X (Print)
ISSN 2949-3633 (Online)
DOI 10.52727/2078-256X

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2023

Основан в 2004 г.

Том 19

ATHEROSCLEROS

№ 4

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

Периодичность: 4 раза в год

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (ИЦиГ СО РАН)
Адрес: 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10

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 ИЗДАТЕЛЯ И РЕДАКЦИИ:

630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
Тел.: (383) 373-09-81
Тел.-факс: (383) 264-25-16
E-mail: atherosclerosis@gmail.com

Основной целью журнала «Атеросклероз» является обобщение научных и практических достижений в области изучения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Научная концепция издания предполагает публикацию современных достижений в области диагностики, лечения и профилактики атеросклероза, результатов научных исследований, результатов национальных и международных клинических исследований. Журнал предназначен для практических врачей, а также для ученых-исследователей, работающих в научно-исследовательских институтах в России и за рубежом.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий массовых коммуникаций за серий ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

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

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://aterosclerosis.elpub.ru/jour/issue/archive>)

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс» – 11223

Выход в свет 29.12.2023. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 13,0. Усл. печ. л. 15,81.

Тираж 50 экз. Заказ № 293. Цена свободная.

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

Адрес типографии: 630090, Новосибирск,
Морской просп., 2

Тел.: (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Главный редактор:

Ю.И. Рагино – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Заместитель главного редактора:

В.В. Кухарчук – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

М.И. Воевода – академик РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.Д. Денисенко – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

М.В. Ежов – д.м.н. (Москва, РФ)

В.В. Капиталов – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

Е.В. Кашишова – д.б.н., доцент (Новосибирск, РФ)

В.Н. Максимов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.К. Малютин – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Е.Б. Меньшикова – д.м.н. (Новосибирск, РФ)

К.Ю. Николаев – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.Н. Покровский – д.б.н., проф. (Москва, РФ)

А.Н. Романова – д.м.н. (Якутск, РФ)

А.Н. Рябиков – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

И.В. Сергиенко – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

А.М. Чернявский – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

О.В. Цыганкова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

Д.А. Яхонтов – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш – академик РАН, д.м.н., проф. (Кемерово, РФ)

Ю.В. Белов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

С.А. Бойцов – академик РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.В. Власов – академик РАН, д.х.н., проф. (Новосибирск, РФ)

В.С. Гуревич – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, РФ)

Р.С. Карпов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

А.В. Кочетов – академик РАН, д.б.н., проф. (Новосибирск, РФ)

С.В. Попов – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

В.П. Пузырев – академик РАН, д.м.н., проф. (Томск, РФ)

Г.И. Симонова – д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

А.В. Сусеков – д.м.н., проф. (Москва, РФ)

В.А. Ткачук – академик РАН, д.б.н., проф. (Москва, РФ)

С.В. Шалаев – д.м.н., проф. (Тюмень, РФ)

Е.В. Шляхто – академик РАН, д.м.н., проф.

(Санкт-Петербург, РФ)

К.Б. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

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

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

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

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов – д.м.н., проф. (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

В.Л. Фейгин – д.м.н., проф. (Окленд, Новая Зеландия)

М.Дж. Чепмен – проф. (Париж, Франция)

“ATEROSCLEROZ”

Peer-reviewed journal

Established in 2004

Published: quarterly

FOUNDER

The Federal State Budgetary Institution of Science
Federal Research Center Institute of Cytology
and Genetics, Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences (ICG SB RAS)

Address: 10, Academician Lavrentiev av.,
Novosibirsk, 630090, Russia

PUBLISHER

The Research Institute of Internal and Preventive
Medicine – Branch of the Federal State
Budgetary Institution of Science Federal Research
Center Institute of Cytology and Genetics,
Siberian Branch of the Russian Academy
of Sciences (IIPM – Branch of ICG SB RAS)

ADDRESS:

175/1, Boris Bogatkov str.,
Novosibirsk, 630089, Russia

Tel.: +7 (383) 373-09-81

Fax: +7 (383) 264-25-16

E-mail: ateroscleroz@gmail.com

The main goal of the journal “Atheroscleroz”
is to summarize scientific and practical
achievements in the study of atherosclerosis
and related diseases. The scientific concept
of the journal involves the publication
of modern achievements in the diagnosis,
treatment and prevention of atherosclerosis,
the results of national and international clinical
and epidemiological studies. Journal “Atheroscleroz”
is intended for practicing physicians – internists,
cardiologists, lipidologists and others, as well
as for scientists working at research institutes
in Russia and abroad.

This periodical has been registered with Federal
Service for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications (PI No. FC77-75466 issued
of April 5, 2019)

The journal is recommended by the Russian
Highest Certifying Commission for publication
of the results of degree theses

Complete versions of all issues are published
in the archive on the journal's official web-site
(<https://ateroscleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

For subscription: «Press of Russia»,
«Ural-Press» – 11223

Publication: 29.12.2023. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 13.0. Registration Sheet 15.81.
Circulation of 50. Order No. 293. Free Price.

Printed in the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences.

Address: 2, Morskoy prosp., Novosibirsk, 630090,
Russia

Tel.: +7 (383) 330-84-66. E-mail: e.lyannaya@sb-ras.ru

Editor-in-chief:

Yu.I. Ragino – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

Deputy editor-in-chief:

V.V. Kukharchuk – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

Executive secretary:

D.V. Denisova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL BOARD

M.I. Voevoda – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

A.D. Denisenko – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

M.V. Ezhov – Dr. of Med. Sci. (Moscow, Russia)

V.V. Kashtalov – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Kemerovo, Russia)

E.V. Kashtanova – Dr. of Biol. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, Russia)

V.N. Maximov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.K. Malyutina – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

E.B. Menshchikova – Dr. of Med. Sci. (Novosibirsk, Russia)

K.Yu. Nikolaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

S.N. Pokrovskiy – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.N. Romanova – Dr. of Med. Sci. (Yakutsk, Russia)

A.N. Ryabikov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

I.V. Sergienko – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

A.M. Chernyavskiy – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

O.V. Tsygankova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

D.A. Yakhontov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

O.L. Barbarash – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Kemerovo, Russia)

Yu.V. Belov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.A. Boytsov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

V.V. Vlasov – RAS academician, Dr. of Chem. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

V.S. Gurevich – Dr. of Med. Sci., Prof. (St. Petersburg, Russia)

R.S. Karpov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

A.V. Kochetov – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Novosibirsk, Russia)

S.V. Popov – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

V.P. Puzyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(Tomsk, Russia)

G.I. Simonova – Dr. of Med. Sci., Prof. (Novosibirsk, Russia)

A.V. Susekov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk – RAS academician, Dr. of Biol. Sci., Prof.
(Moscow, Russia)

S.V. Shalaev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Tyumen, Russia)

E.V. Shlyakhto – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof.
(St. Petersburg, Russia)

K.B. Abzaliev – Dr. of Med. Sci., Prof. (Almaty, Kazakhstan)

Zh.I. Ashimov – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

M. Bobak – Prof. (London, United Kingdom)

E.Dzh. Dzhashimbaev – Dr. of Med. Sci. (Bishkek, Kyrgyzstan)

A. Catapano – Prof. (Milan, Italy)

K. Kuulasmaa – Prof. (Helsinki, Finland)

M. Marmot – Prof. (London, United Kingdom)

E.M. Mirrakhimov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Bishkek, Kyrgyzstan)

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

V.L. Feigin – MD, Prof. (Auckland, New Zealand)

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2023

Научно-практический журнал

Том 19, № 4

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Зыков М.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л.**
Особенности госпитального и отдаленного периодов инфаркта миокарда у коморбидных мужчин и женщин моложе 60 лет. 340
- Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А.**
Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза 350
- Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н.**
Ассоциация полиморфизмов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с дислипидемией среди коренного и некоренного населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры 369
- Николаев К.Ю., Лапицкая Я.К., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф.**
Влияние повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D как новый механизм атерогенеза 378
- Лазуткина А.Ю.**
Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза 385
- Цыганкова О.В., Тимощенко О.В., Латынцева Л.Д., Веретюк В.В.**
Параметры липидного профиля у мужчин с ишемической болезнью сердца в различных возрастных категориях в связи с уровнем половых гормонов 404
- Седых Д.Ю., Барбараш О.Л.**
Половые различия в приверженности к лечению у пациентов с инфарктом миокарда 415
- Тимощенко О.В., Щепина Ю.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Рябиков А.Н.**
Ассоциации уровня белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом сонных артерий у мужчин 426
- Гафаров В.В., Стригалёва К.А., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В.**
Личностная тревожность и самоопределение здоровья как одна из причин атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц молодого возраста 434

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Алексеев С.Е.**
Ассоциации адипокинов с ишемической болезнью сердца у людей молодого и среднего возраста 444
- Медведева Е.А., Ложкина Н.Г., Жилоков З.Х.**
Распространенность «скрытых» форм хронической сердечной недостаточности 457

НЕКРОЛОГ

- Академик РАН Леонид Семенович Барбараш (22.06.1941–14.11.2023) 469

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2023

Research and Practical Journal

Volume 19, No. 4

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Zykov M.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L.**
Hospital and long-term periods of myocardial infarction in comorbid men and women under 60 years 340
- Kruchinina M.V., Belkovets A.V., Parulikova M.V., Gromov A.A.**
Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease of mixed genesis 350
- Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N.**
Association of *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* gene polymorphisms with dyslipidemia among indigenous and non-indigenous people of Khanty-Mansy Autonomous Okrug – Yugra 369
- Nikolaev K.Yu., Lapitskaya Ya.K., Kosarev I.A., Dadashova N.F.**
The effect of elevated low-density lipoprotein cholesterol on surfactant proteins SP-A and SP-D content as a new mechanism of atherogenesis 378
- Lazutkina A.Yu.**
Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors 385
- Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Latyntseva L.D., Veretyuk V.V.**
Lipid profile parameters in men with coronary heart disease in different age categories in connection with sex hormone level 404
- Sedykh D.Yu., Barbarash O.L.**
Sex differences in adherence to treatment in patients with myocardial infarction 415
- Timoshchenko O.V., Shchepina Yu.V., Ragino Yu.I., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Ryabikov A.N.**
Associations of Klotho protein level and blood lipid parameters with carotid atherosclerosis in men 426
- Gafarov V.V., Strigaleva K.A., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V.**
Trait anxiety and health self-esteem of as one of the causes of atherosclerosis related diseases of the cardiovascular system among young age people 434

REVIEWS

- Garbuzova E.V., Khudiakova A.D., Alekseev S.E.**
Associations of adipokines with coronary heart disease in young and middle-aged people 444
- Medvedeva E.A., Lozhkina N.G., Zhilokov Z.Kh.**
Prevalence of “hidden” forms of chronic heart failure 457

OBITUARY

- Academician of the Russian Academy of Sciences Leonid Semenovich Barbarash (22.06.1941–14.11.2023) 469

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-340-349

Особенности госпитального и отдаленного периодов инфаркта миокарда у коморбидных мужчин и женщин моложе 60 лет**М.В. Зыков^{1, 2}, Д.Ю. Седых¹, О.Л. Барбараш¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

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

Аннотация

Цель исследования — оценить влияние коморбидности на госпитальный и 2-летний этап лечения инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин и женщин моложе 60 лет. **Материал и методы.** В анализ вошли 350 пациентов с ИМ моложе 60 лет, большая часть из них (87,4 %) — мужчины. Всем обследованным рассчитан риск по шкале GRACE и проведен анализ выраженности коморбидности по собственной модели «К9» (патент RU2734993C1 от 27.10.2020), основанной на суммировании девяти заболеваний: сахарного диабета, фибрилляции предсердий, инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении, анемии, хронической болезни почек. **Результаты.** Коморбидность (наличие двух или более заболеваний) отмечалась у мужчин несколько чаще, чем у женщин (соответственно 65,9 и 53,6 %, $p = 0,12$). У мужчин, но не у женщин, коморбидность ассоциировалась с 23,5 % ($p = 0,006$) снижением частоты выполнения чрескожного коронарного вмешательства. Как госпитальная летальность, так и риск возникновения больших сердечно-сосудистых событий (смерть/ИМ/инсульт) через 2 года после выписки оказались минимальными при отсутствии коморбидности и у мужчин, и у женщин (до 0,7 % и до 8,1 % соответственно), более высокими у коморбидных женщин (3,4 и 12,5 % соответственно) и максимальными у коморбидных мужчин (6,1 и 18,4 %, соответственно). Коморбидность более существенно отягощала 2-летний прогноз у больных, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству, нежели у получавших первичное консервативное лечение, увеличивая риск развития конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» в 3 раза (соответственно 16,7 и 5,8 %, $p = 0,013$). Добавление к шкале GRACE в регрессионном анализе Кокса данных о коморбидности позволяет существенно улучшить прогноз наступления 2-летней конечной точки, увеличивая значение χ^2 с 64,08 до 79,86, а величину площади под ROC-кривой (AUC) — до 0,79 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,71–0,88). При этом ROC-анализ показал, что модифицированная шкала GRACE значительно лучше прогнозирует наступление конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» у мужчин, чем у женщин: AUC 0,81 (95 % ДИ 0,72–0,90) и AUC 0,67 (95 % ДИ 0,51–0,83) соответственно. **Заключение.** Коморбидность, сопоставимо со шкалой GRACE, эффективно прогнозирует вероятность госпитальной летальности. При этом шкала GRACE имеет неудовлетворительную прогностическую значимость для 2-летней конечной точки «смерть/ИМ/инсульт». Модификация шкалы GRACE данными о коморбидности имеет важное клиническое значение у мужчин, но не у женщин, позволяя более эффективно стратифицировать риск неблагоприятных событий в долгосрочном периоде после ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коморбидность, пол, прогноз, молодой и средний возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку дизайна исследования, в сбор данных, их анализ и интерпретацию; в подготовку статьи и проверку ее значимого интеллектуального содержания; в окончательное одобрение варианта статьи перед подачей к опубликованию.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (0419-2022-0002)».

Автор для переписки: Зыков М.В., e-mail: mvz83@mail.ru

Для цитирования: Зыков М.В., Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Особенности госпитального и отдаленного периодов инфаркта миокарда у коморбидных мужчин и женщин моложе 60 лет. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 340–349. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-340-349

Hospital and long-term periods of myocardial infarction in comorbid men and women under 60 years

M.V. Zykov^{1,2}, D.Yu. Sedykh¹, O.L. Barbarash¹

¹ *Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia*

² *Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia
4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russia*

Abstract

Aim of the study was to assess the impact of comorbidity on the hospital and 2-year stage of treatment for myocardial infarction (MI) in men and women under 60 years of age. **Material and methods.** The analysis included 350 patients with MI younger than 60 years of age. The majority of patients (87.4 %) were men. For all patients, the risk was calculated according to the GRACE ASC Risk Model scale and an analysis was made of the severity of comorbidity according to the own model “K9” (patent RU2734993C1 from October 27, 2020), based on the summation of 9 diseases: diabetes mellitus, atrial fibrillation, stroke, arterial hypertension, obesity, peripheral atherosclerosis, thrombocytopenia, anemia, chronic kidney disease. **Results.** Comorbidity (the presence of 2 or more diseases) was recorded insignificantly more often in men (65.9 % versus 53.6 %, $p = 0.12$). In men, but not in women, comorbidity was associated with a 23.5 % reduction in percutaneous coronary intervention ($p = 0.006$). Both in-hospital mortality and the risk of major cardiovascular events (death/MI/stroke) 2 years after discharge were minimal (up to 0.7 % and up to 8.1 %, respectively) in the absence of comorbidity in both men and women, higher in comorbid women (3.4 and 12.5 %, respectively) and maximum in comorbid men (6.1 and 18.4 %, respectively). Comorbidity more significantly aggravated the 2-year prognosis in patients undergoing percutaneous coronary intervention than in receiving primary conservative treatment, increasing the risk of developing the death/MI/stroke end point by 3 times (16.7 and 5.8 %, respectively, $p = 0.013$). The addition of comorbidity data to the GRACE scale in the Cox regression analysis can significantly improve the prognosis of the onset of the 2-year endpoint, increasing the χ^2 value from 64.08 to 79.86, and the value of the area under the ROC-curve (AUC) to 0.79 (95 % confidence interval (95 % CI) 0.71–0.88). At the same time, ROC analysis showed that the modified GRACE scale predicts the onset of the death/MI/stroke endpoint in men much better than in women: AUC 0.81 (95 % CI 0.72–0.90) and AUC 0.67 (95 % CI 0.51–0.83), respectively. **Conclusions.** Comorbidity is comparable to the GRACE scale and effectively predicts the likelihood of hospital mortality. At the same time, the GRACE scale has an unsatisfactory predictive value for the 2-year endpoint “death/MI/stroke”. Modification of the GRACE scale with data on comorbidity has important clinical implications in men, but not in women, allowing more effective stratification of the risk of adverse events in the long term after myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, comorbidity, gender, prognosis, young and middle age.

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

Contribution of the authors. All authors made significant contributions to study design, data collection, analysis, and interpretation; in article preparation and validation of meaningful intellectual content; to the final approval of the article version before submission for publication.

Funding. The work was done within the framework of the fundamental theme of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases “Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (0419-2022-0002)”.

Correspondence: Zykov M.V., e-mail: mvz83@mail.ru

Citation: Zykov M.V., Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Hospital and long-term periods of myocardial infarction in comorbid men and women under 60 years. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 340–349. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-340-349

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), прогноз у них по-прежнему остается неблагоприятным даже после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). В связи с этим продолжается поиск эффективных методов стратификации риска отдаленных осложнений у больных ИМ, так как это позволит оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия и улучшить прогноз в дальнейшем [1]. Несомненно, что прогнозирование не только госпитального, но и долгосрочного риска имеет крайне важное значение. Однако ни шкала Australian Grace Risk Intervention Study (AGRIS), ни шкала United Kingdom GRACE Risk Intervention Study (UKGRIS) не показали клинического преимущества над рутинным использованием стандартных подходов в лечении, основанных на изолированной оценке геморрагических и ишемических рисков. Известно, что летальные исходы в ранней фазе после острого коронарного синдрома в большей степени связаны с ишемией/тромбозом, тогда как в более поздний период они с большей вероятностью обусловлены прогрессированием атеросклероза и несердечно-сосудистыми причинами [2]. Именно последнее обстоятельство и явилось одним из основных мотивов изучения коморбидности. Несмотря на высокую распространенность [3], установленную негативную прогностическую значимость [4, 5], существующие шкалы и индексы [6] оценки коморбидности после ИМ до сегодняшнего дня не нашли широкого применения. Недостаточно изучена роль коморбидности у пациентов молодого и среднего возрастов. Еще менее изучен гендерный подход в оценке прогноза ИМ с позиции коморбидности [7].

Цель исследования – оценить влияние коморбидности на госпитальный и 2-летний этап лечения ИМ у мужчин и женщин моложе 60 лет.

Материал и методы

В анализ вошли 350 пациентов с ИМ моложе 60 лет, последовательно госпитализированные в стационар ГБУЗ «Городская больница № 4 г. Сочи» МЗ КК с 2018 по 2019 г. Большинство больных ($n = 306$, 87,4 %) были

мужчинами. Частота инфаркта миокарда с elevацией сегмента ST составила 72 %. ЧКВ подверглись 68,3 % пациентов, среди оставшихся 111 больных 34 отнесены к категории ИМ без обструкции коронарных артерий, 28 направлены на коронарное шунтирование, 14 случаев закончились попыткой ЧКВ, 31 пациенту не выполнено оперативное лечение по другим причинам (например, из-за отсутствия страховых документов), в четырех случаях был отказ от вмешательства. Частота повторного ИМ составила 11,4 %. Подходы к лечению соответствовали текущим клиническим рекомендациям и стандартам. Так, частота назначения тройной антитромботической терапии в первые сутки госпитализации составила 97,4 %, статины принимали 98,3 % пациентов, при выписке двойная антитромботическая терапия рекомендована в 89,1 % случаев. Всем пациентам рассчитан риск по шкале GRACE ASC Risk Model и проведен анализ выраженности коморбидности по собственной модели «K9» (патент RU2734993C1 от 27.10.2020), основанной на суммировании девяти заболеваний: сахарного диабета (СД), фибрилляции предсердий, перенесенного инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении, анемии, хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле CKD-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м².

В первую группу сравнения вошли пациенты, имеющие не более одного заболевания ($n = 157$), во вторую группу, непосредственно коморбидных пациентов, – с наличием двух и более заболеваний ($n = 193$). Данные девяти нозологий позволяют учитывать как сердечно-сосудистые, так и другие аспекты коморбидности. Выбор описанных компонентов коморбидности не случаен и основан на их высокой распространенности, а также воспроизводимости во многих регистровых исследованиях, в том числе и «РЕКОРД-3». На рис. 1 представлена характеристика мужчин и женщин по девяти компонентам коморбидности, вошедших в ранее описанную модель «K9». Лишь сочетание СД и ожирения в 2,7 раза чаще регистрировалось у женщин, чем у мужчин ($p = 0,046$).

Госпитальная летальность составила 3,4 % (4,5 % среди 111 пациентов, не подвергшихся ЧКВ, и 2,9 % в группе ЧКВ). Через 2 года после выписки из стационара у 88,3% ($n = 309$)

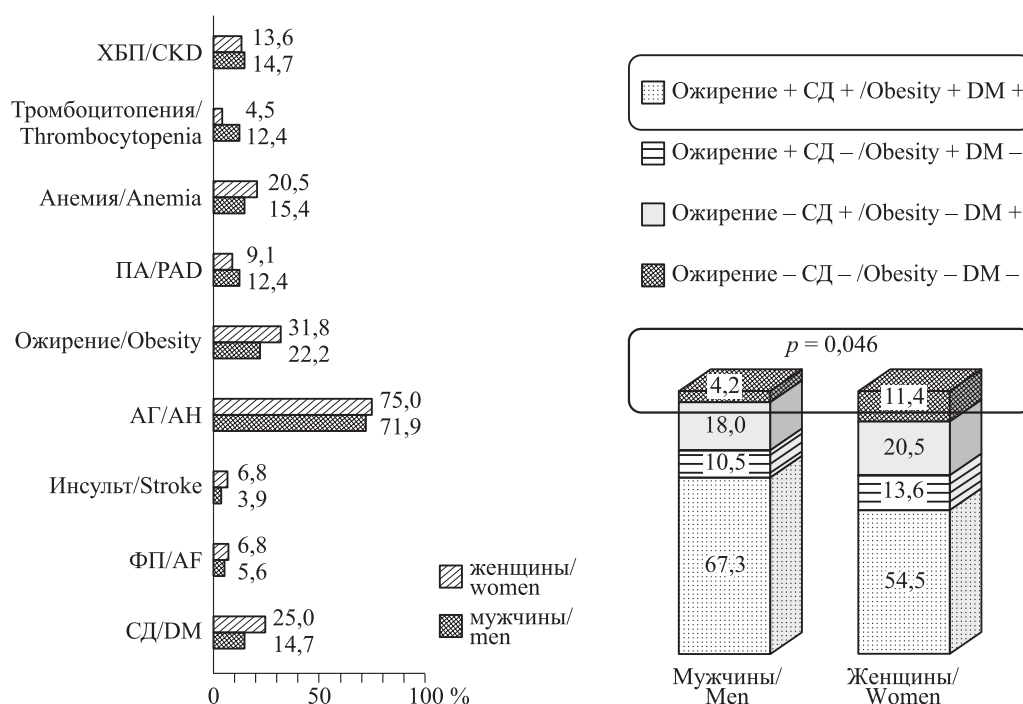


Рис. 1. Частота встречаемости девяти компонентов коморбидности, вошедших в ранее описанную модель «К9», у мужчин и женщин

ХБП – хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по формуле СКД-EPI, менее 60 мл/мин/1,73 м²; ПА – периферический атеросклероз (стенозы брахиоцефальных артерий или артерий нижних конечностей по данным ультразвуковой доплерографии более 50 %); АГ – артериальная гипертензия; ФП – фибрилляция предсердий

Fig. 1. The frequency of occurrence of 9 components of comorbidity in men and women
CKD – chronic kidney disease with a glomerular filtration rate estimated by the CKD-EPI formula less than 60 ml/min/1.73 m²; PAD – peripheral arterial disease (stenosis of the brachiocephalic arteries or arteries of the lower extremities according to ultrasound dopplerography more than 50 %); AH – arterial hypertension; AF – atrial fibrillation; DM – diabetes mellitus

больных удалось выяснить прогноз. Комбинированная конечная точка (смерть/ИМ/инсульт) регистрировалась лишь у 40 пациентов (11,4 %) преимущественно за счет летальных исходов ($n = 30$), что обусловлено в первую очередь особенностью выборки (молодой и средний возраст).

Номинальные данные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n , %), для оценки их различий использовали критерий χ^2 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05. Для анализа чувствительности и специфичности шкалы GRACE и модели «К9» проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (AUC) и 95%-го доверительного интервала (95 % ДИ). Рассчитывали относительный риск летального исхода и возникновения больших сердечно-сосудистых событий (RR) и его 95 % ДИ.

Результаты

Коморбидность (наличие двух и более вышеописанных заболеваний) достоверно чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин (соответственно 65,9 и 53,6 %, $p = 0,12$). У мужчин, но не у женщин, коморбидность ассоциировалась со статистически значимым ($p = 0,006$) снижением частоты выполнения ЧКВ (на 23,5 %) (рис. 2).

Как госпитальная летальность, так и риск возникновения больших сердечно-сосудистых событий (смерть/ИМ/инсульт) через 2 года после выписки оказались минимальными при отсутствии коморбидности и у мужчин, и у женщин, более высокими у коморбидных женщин и максимальными у коморбидных мужчин (рис. 3). Коморбидность достоверно повышала относительный риск госпитальной летальности и 2-летних конечных точек только у муж-

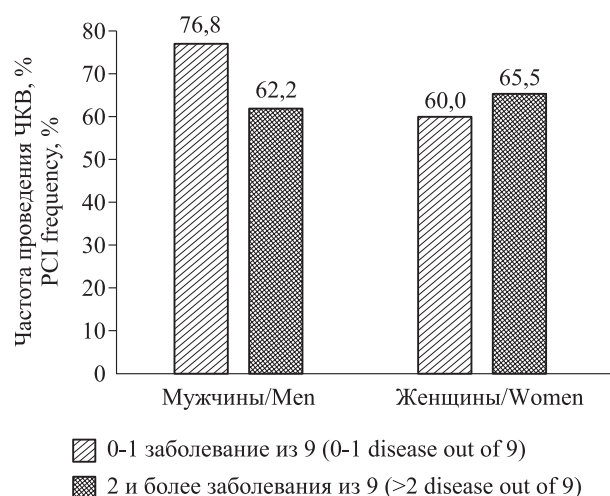


Рис. 2. Частота проведения ЧКВ у пациентов с ИМ моложе 60 лет в зависимости от пола и наличия коморбидности

Fig. 2. The frequency of PCI in patients with myocardial infarction younger than 60 years depending on gender and the presence of comorbidity

чин (соответственно RR 8,9, 95 % ДИ 1,1–66,8, $p = 0,011$; RR 2,3, 95 % ДИ 1,5–4,5, $p = 0,014$). При этом ЧКВ в условиях коморбидности независимо от пола приводило лишь к недостоверному снижению частоты госпитальной летальности с 6,9 до 5,0 %. ROC-анализ показал

удовлетворительные и сопоставимые значения площади под кривой как для шкалы GRACE, так для модели «К9» в отношении прогнозирования летальных исходов – 0,78 [0,61–0,94] и 0,77 [0,65–0,89] соответственно.

Коморбидность статистически значимо отягощала 2-летний прогноз у больных, подвергшихся ЧКВ, увеличивая риск развития конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» в 3 раза (соответственно 16,7 и 5,8 %, $p = 0,013$), чего не наблюдалось в подгруппе консервативного лечения (соответственно 19,0 и 11,4, $p = 0,33$).

ROC-анализ показал удовлетворительное значение площади для шкалы GRACE только в отношении прогнозирования госпитальной, но не 2-летней летальности (0,62 [0,49–0,75]). Еще хуже шкала GRACE прогнозирует наступление 2-летней конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» – С-статистика 0,59 [0,48–0,70].

Добавление к шкале GRACE в регрессионном анализе Кокса данных о коморбидности позволяет существенно улучшить прогноз наступления 2-летней конечной точки, увеличивая значение χ^2 с 64,08 до 79,86, а значение площади под ROC-кривой – до 0,79 (95 % ДИ 0,71–0,88) (рис. 4). При этом ROC-анализ показал, что модифицированная шкала GRACE значительно лучше прогнозирует наступление конечной точки «смерть/ИМ/инсульт» у мужчин, чем у женщин: 0,81 (0,72–0,90) против 0,67 (0,51–0,83) соответственно.

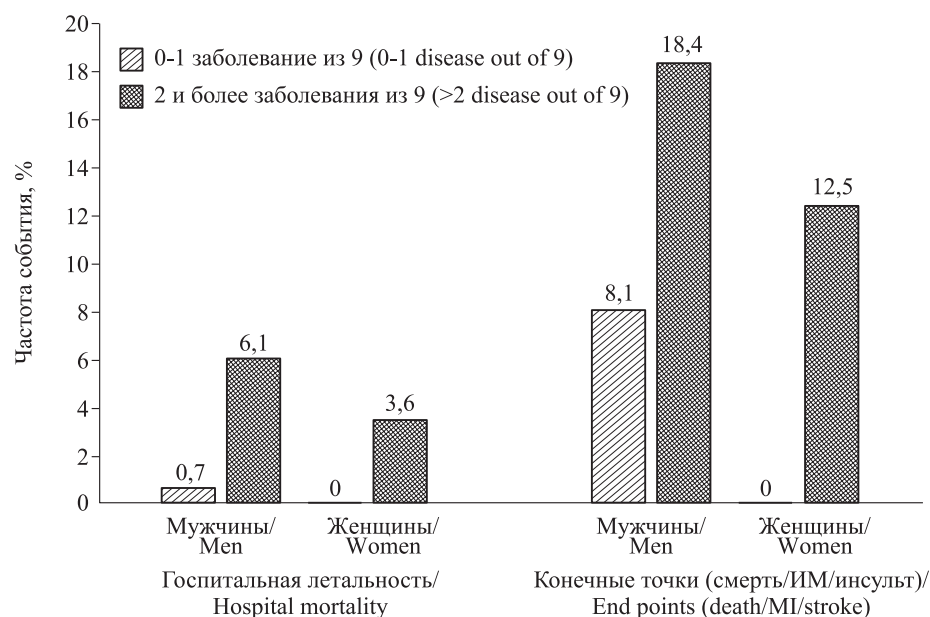


Рис. 3. Влияние коморбидности и пола на частоту госпитальной летальности и 2-летних конечных точек

Fig. 3. Effect of comorbidity and gender on in-hospital mortality and 2-year endpoints

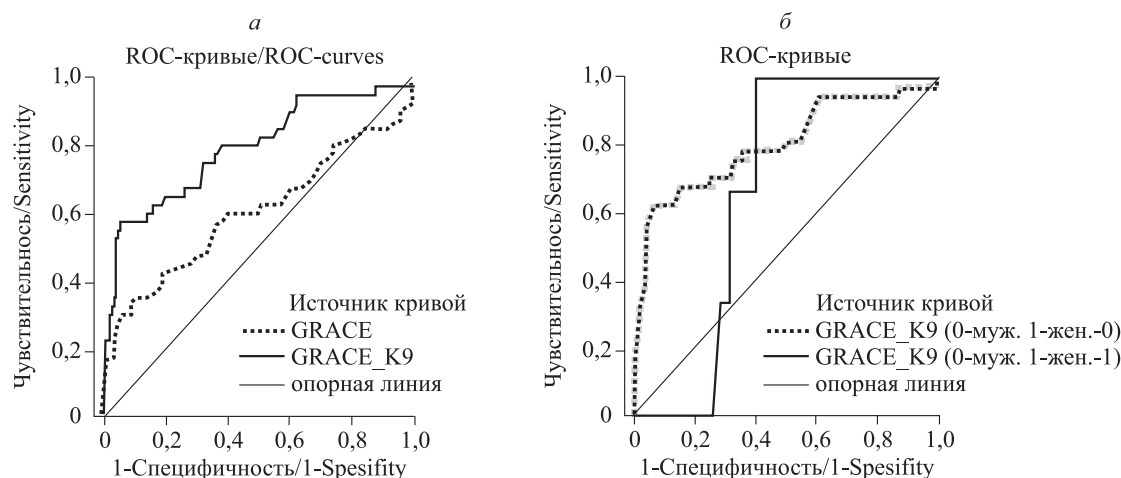


Рис. 4. ROC-кривые исходной шкалы GRACE и дополненной данными о коморбидности и при оценке риска 2-летних комбинированных конечных точек после ИМ у пациентов моложе 60 лет: у мужчин (а) и женщин (б)

Fig. 4. ROC-curves of the original GRACE scale and supplemented with data on comorbidity and in assessing the risk of 2-year combined endpoints after myocardial infarction in patients younger than 60 years: in men (a) and women (b)

Обсуждение

Проблемы коморбидности и гендерных особенностей при ИМ обсуждаются достаточно давно. И если данные о негативном влиянии коморбидности однозначны и логичны, то сведения о роли пола разноречивы и не имеют четких объяснений своей природы. В представленной работе впервые выполнена попытка определения практической значимости для течения ИМ коморбидности в зависимости от пола лиц в возрастной категории до 60 лет. Группа пациентов среднего возраста была выбрана нами не случайно. В литературе имеются данные о большем неблагоприятном прогностическом значении коморбидности у молодых пациентов, чем у пожилых [8]. Исследователи, получившие такие результаты, затруднялись дать им объяснения и предположили роль особенностей выборки, менее агрессивное течение длительно существующих хронических заболеваний и более эффективное их лечение [9, 10]. Также ранее показана негативная прогностическая роль полипрагмазии у молодых, но не у пожилых пациентов [10, 11].

Различия в течении атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, несомненно, обусловлены в основном особенностью гормонального фона [12], что и послужило первоочередным поводом выбора возрастного порога до 60 лет. Во-первых, уже достаточно подробно изучена роль эстрогена в предотвращении эндотелиальной дисфункции

как основного этапа развития атеросклероза. Однако с наступлением менопаузы продукция эстрогена у женщин снижается, и его защитная роль ослабевает. Во-вторых, имеются данные, что в молодом и среднем возрасте у женщин и мужчин имеются различия в ключевых факторах риска атеросклероза. Так, у женщин до 60 лет чаще встречаются СД и инсулинорезистентность [13]. У женщин большую роль в раннем дебюте ишемической болезни сердца играют осложненная беременность, воспаление и стресс [14]. Также известно, что заболеваемость ИМ выше у мужчин, тогда как после 60–70 лет вышеописанные различия становятся менее выраженными и полностью пропадают в более старших возрастных группах [15]. Таким образом, нам показалось весьма актуальным сравнение роли коморбидности в течении ИМ в зависимости от гендерной принадлежности у лиц в возрастной категории до 60 лет.

В настоящем исследовании не обнаружено значимых различий в частоте выявления коморбидности у мужчин и женщин. Лишь сочетание СД и ожирения в 2,7 раза чаще регистрировалось у женщин, чем у мужчин ($p = 0,046$). В литературе имеются противоречивые данные о частоте и структуре коморбидности у мужчин и женщин с ИМ. В ряде исследований женщины в большей степени, чем мужчины, характеризовались коморбидностью [16–18]. По данным К.М. Кедельбаевой и соавторов, коморбидность малой и средней выраженности чаще встречалась у мужчин, тогда как для выраженной ко-

морбидности достоверных гендерных различий не было [19]. В исследовании J. Potts et al. при анализе результатов ЧКВ, выполненного по поводу острого коронарного синдрома, установлено, что мужчины чаще имели низкую коморбидность или ее отсутствие, тогда как женщины – выраженную коморбидность, связанную с повышенной госпитальной летальностью [20]. Имеются многочисленные данные о снижении частоты проведения ЧКВ при коморбидности [21, 22], в том числе и у женщин [18, 23, 24]. В настоящей работе коморбидность ассоциировалась со снижением частоты выполнения ЧКВ только у мужчин.

Коморбидность ассоциируется с худшим прогнозом, в особенности у мужчин. Ее неблагоприятный эффект считается доказанным и описан как в многочисленных исследованиях, так и в клинических рекомендациях [18, 25–27], однако значимость в зависимости от пола и возраста практически не анализировалась. В настоящем исследовании обнаружено, что коморбидность значительно ухудшала прогноз после ЧКВ у мужчин, но не у женщин. Полученные результаты отличаются от данных J. Potts et al, выполнявших анализ у пациентов, средний возраст которых превышал 60 лет, а когорта была представлена как ИМ, так и нестабильной стенокардией [20]. Также обсуждается меньшая эффективность ЧКВ у женщин при ИМ [23]. Возможно, большая значимость коморбидности у мужчин после ЧКВ обусловлена именно этим. Не исключено, что особенности собственных результатов могут быть обусловлены возрастными характеристиками групп (менее 60 лет), поскольку ранее уже описывались различия в прогностических эффектах коморбидности в зависимости от возраста [28]. Также в настоящем исследовании показано, что проведение ЧКВ у коморбидных больных не ассоциируется с достоверным улучшением прогноза. Это согласуется с данными, полученными в крупном исследовании ($n = 412809$), об отсутствии эффекта для выживаемости применения оптимальной тактики лечения ИМ (включавшую, в том числе, реваскуляризацию миокарда в оптимальные сроки) у больных сердечной недостаточностью, цереброваскулярными заболеваниями или при наличии коморбидности (2 и более заболевания) [29].

Худший прогноз у коморбидных пациентов может быть обусловлен несколькими причинами. Это и «плохое» следование клиническим рекомендациям [30], и доказанная ассоциация риска тромбоза стента с рядом компонентов коморбидности [31]. Существует связь между увеличением объема тромбоцитов и тяжестью ко-

морбидности [32], что ассоциируется со склонностью к гиперагрегации [33]. Рядом авторов выявлена зависимость между уровнем цитокинов и выраженностью коморбидности [22, 34]. Воспаление может реализовывать свое негативное действие не только через тромбоциты, но и через дестабилизацию атеросклеротических бляшек, что приводит к повторным сердечно-сосудистым катастрофам [35]. Имеются данные, что коморбидность инициирует воспаление в микрососудистом русле миокарда с последующим каскадом реакций и, как следствие, ведет к развитию сердечной недостаточности [36]. Этот механизм может играть большую роль и в постинфарктном ремоделировании миокарда.

Шкала GRACE, согласно собственным и другим данным, по-прежнему эффективно прогнозирует госпитальную летальность при ИМ [37]. При этом, несмотря на то что наша шкала коморбидности не учитывает характер течения острого коронарного синдрома (например, нарушения гемодинамики и ритма сердца, острую сердечную недостаточность, повышения кардиоспецифических ферментов и т.д.), она способна наравне со шкалой GRACE оценить вероятность госпитальной летальности у пациентов с ИМ моложе 60 лет. В ранее проведенном нами анализе в общей когорте пациентов со средним возрастом 67 лет выявление коморбидности достоверно не влияло на госпитальные исходы [38], но существенно увеличивало риск отдаленной летальности [39]. Данный тренд большей значимости коморбидности для прогноза у молодых пациентов подтверждается и в других достаточно крупных исследованиях, посвященных оценке риску госпитальной летальности при ИМ [28].

Заключение

Среди пациентов с ИМ моложе 60 лет коморбидность регистрировалась более чем в половине случаев как у мужчин, так и у женщин. Однако только у мужчин коморбидность достоверно влияет на снижение частоты выполнения ЧКВ и повышение риска госпитальной летальности. Коморбидность сопоставимо со шкалой GRACE прогнозирует вероятность неблагоприятного госпитального прогноза. При этом шкала GRACE у пациентов с ИМ моложе 60 лет имеет наихудшую прогностическую значимость для 2-летней конечной точки «смерть/ИМ/инсульт». Модификация шкалы GRACE данными о коморбидности имеет важное клиническое значение у мужчин, позволяя более эффективно стратифицировать риск неблагоприятных событий в долгосрочном периоде после ИМ, что

в перспективе может послужить поводом для персонализированной модификации программ вторичной профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Список литературы / References

1. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Rus. J. Cardiol.*, 2020; 25 (11): 4103. (In Russ.) [Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 251–310. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103]
2. Collet J.-P., Thiele H., Barbato H., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2021; 42 (14): 1289–1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
3. Pefoyo A.J., Bronskill S.E., Gruneir A., Calzavara A., Thavorn K., Petrosyan Y., Maxwell C.J., Bai Y., Wodchis W.P. The increasing burden and complexity of multimorbidity. *BMC Public Health*, 2015; 15: 415. doi: 10.1186/s12889-015-1733-2
4. Hall M., Dondo T.B., Yan A.T., Mamas M.A., Timmis A.D., Deanfield J.E., Jernberg T., Hemingway H., Fox R.A.A., Gale C.P. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Med.*, 2018; 15 (3): e1002501. doi: 10.1371/journal.pmed.1002501
5. Zikov M.V., Kashtalap V.V., Poltaranina V.A., Dyachenko N.V., Lukyanchenko I.V., Kosmachyova E.D. Predictive importance of comorbidity in patients with myocardial infarction and different strategy of treatment. *Med. alphavit*, 2019; 2 (30): 33–36. (In Russ.) [Зыков М.В. Кашталап В.В., Полтаранина В.А., Дьяченко Н.В., Лукьянченко И.В., Космачева Е.Д. Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения. *Мед. алфавит*, 2019; 30 (2): 33–36. doi: 10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36]
6. Zikov M.V., Kashtalap V.V., Bykova I.S., German A.I., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. The relationship between multimorbidity and cardiovascular risk in patients with acute coronary syndrome. *Rus. Cardiol. Bull.*, 2018; 13 (2): 59–65. (In Russ.) [Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Герман А.И., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиол. вестн.*, 2018; 2: 59–62. doi: 10.17116/Cardiobulletin201813259]
7. Zikov M.V., D'yachenko N.V., Trubnikova O.A., Erlih A.D., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Comorbidity and Gender of Patients at Risk of Hospital Mortality After Emergency Percutaneous Coronary Intervention. *Kardiologiya*, 2020; 60 (9): 38–45. (In Russ.) [Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Трубникова О.А., Эрлих А.Д., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология*, 2020; 60 (9): 38–45. doi: 10.18087/cardio.2020.9.n1166]
8. Baechli C., Koch D., Bernet D., Gut L., Wagner U., Mueller B., Schuetz P., Kutz A. Association of comorbidities with clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculture*, 2020; 29: 100558. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100558
9. Divo J.M., Marin J.M., Casanova C., Lopez C.C., Pinto-Plata V.M., Marin-Oto M., Polverino F., de-Torres J.P., Billheimer D., Celli B.R. and The BODE Collaborative Group. Comorbidities and mortality risk in adults younger than 50 years of age with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 2022; 23: 267. doi: 10.1186/s12931-022-02191-7
10. Koczwara B., Deckx L., van den Akker M. Impact of Comorbidities On Physical Function And Survival of Middle-Aged As Compared To Older, Individuals With Cancer. 2021. *Support Care Cancer*, 2022; 30 (2): 1625–1632. doi: 10.21203/rs.3.rs-605809/v1
11. Chen L.J., Nguyen T.N.M., Chang-Claude J., Hoffmeister M., Brenner H., Schuttler B. Association of Polypharmacy with Colorectal Cancer Survival Among Older Patients. *Oncologist*, 2021; 26 (12): e2170–e2180. doi: 10.1002/onco.13961
12. Collins P., Maas A., Prasad M., Schierbeck L., Lerman A. Endothelial vascular function as a surrogate of vascular risk and aging in women. *Mayo Clin. Proc.*, 2020; 95: 541–553. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.07.001
13. Dugani S.B., Moorthy M.V., Li C., Demler O.V., Alsheikh-Ali A.A., Ridker P.M., Glynn R.J., Mora S. Association of Lipid, Inflammatory, and Metabolic Biomarkers With Age at Onset for Incident Coronary Heart Disease in Women. *JAMA CARDIOL*, 2021; 20: 207073. doi: 10.1001/JAMACARDIO.2020.7073
14. Khandelwal A., Bakir M., Bezair M., Costello B., Gomez J.M.D., Hoover V., Nazir N.T., Nichols K., Reisenberg A., Rao A., Sanghani R., Tracy M., Volgman A.S. Managing Ischemic Heart Disease in Women: Role of a Women's Heart Center. *Curr. Atheroscler. Rep.*, 2021; 23: 56. doi: 10.1007/s11883-021-00956-x
15. Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadakis N., Flather M., Wilkins E., Wright L., Vos R., Bax J., Blum M., Pinto F., Vardas P., ESC Scientific Document Group European Society of Cardiology. *Cardiovasc. Disease Stat.*, 2017; 39 (2018): 508–577. doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
16. Alsawas M., Wang Z., Murad M.H., Yousufuddin M. Gender disparities among hospitalised patients with acute myocardial infarction, acute decompensated heart failure or pneumonia: retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2019; 9: e022782. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022782
17. Dervic E., Deischinger C., Haug N., Leutner M., Kautzky-Willer A., Klimek P. The Effect of Cardiovascular Comorbidities on Women Compared to Men: Longitudinal Retrospective Analysis. *JMIR Cardio*, 2021; 5 (2): e28015. doi: 10.2196/28015
18. de Miguel-Yanes J.M., Jiménez-García R., Hernández-Barrera V., de Miguel-Díez J., Muñoz-Rivas N., Méndez-Bailón M., Pérez-Farínós N., López-Herranz M., Lopez-de-Andres A. Sex Differences in the

- Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Spain, 2016–2018: A Matched-Pair Analysis. *J. Clin. Med.*, 2021; 10: 1795. doi: 10.3390/jcm10081795
19. Kedelbaeva K.M., Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Tundyaeva M.K., Kubeyeva A.Sh. Features of the structure and degree of severity of comorbid pathology and risk factors of development of myocardial infarction in patients of a profile hospital. *Sci. & Healthcare*, 2021; 4 (23): 114–122. (In Russ.) [Кедельбаева К.М., Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Тундыбаева М.К., Кубеева А.Ш. Особенности структуры и степени тяжести коморбидной патологии и факторы риска развития инфаркта миокарда у пациентов профильного стационара. *Наука и здравоохранение*, 2021; 4 (23): 114–122. doi: 10.34689/SH.2021.23.4.012]
20. Potts J., Sirker A., Martinez S.C., Gulati M., Alasnag M., Rashid M., Kwok C.S., Ensor J., Burke D.L., Riley R.D., Holmvang L., Mamas M.A. Persistent sex disparities in clinical outcomes with percutaneous coronary intervention: Insights from 6.6 million PCI procedures in the United States. *PLoS ONE*, 2018; 13 (9): e0203325. doi: 10.1371/journal.pone.0203325
21. Ofori-Asenso R., Zomer E., Chin K.L., Markey P., Si S., Ademi Z., Curtis A.J., Zoungas S., Liew D. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, 2019; 9 (3): 250–261. doi: 10.21037/cdt.2019.04.06
22. Gilyarov M.Yu., Konstantinova E.V., Atabegashvili M.R., olntseva T.D., Anichkov D.A., Kostina A.N., Polibin R.V., Udovichenko A.E., Svet A.V. Comorbidities and Percutaneous Coronary Intervention in Elderly Patients with Acute Coronary Syndrome. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2021; 17 (2): 221–227. (In Russ.) [Гиляров М.Ю., Константинова Е.В., Атабегашвили М.Р., Солнцева Т.Д., Аничков Д.А., Костина А.Н., Полибин Р.В., Удовиченко А.Е., Свет А.В. Коморбидные состояния и выполнение чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом старческого возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2021; 17 (2): 221–227. doi: 10.20996/1819-6446-2021-04-10]
23. Milcent G., Dormont B., Durand-Zaleski I., Steg P.G. Gender Differences in Hospital Mortality and Use of Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction. Microsimulation Analysis of the 1999 Nationwide French Hospitals Database. *Circulation*, 2007; 7 (115): 833–839. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664979
24. Worrall-Carter L., McEvedy S., Wilson A., Rahman M.A. Impact of comorbidities and gender on the use of coronary interventions in patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Catheterization and Cardiovascular. Interventions*, 2016; 87 (4): E128–E136. doi: 10.1002/ccd.26117
25. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S., Yakovlev A.N., Abugov S.A., Alekhan B.G., Arkhipov M.V., Vasilieva E.Yu., Galyavich A.S., Ganyukov V.I., Gilyarevskiy S.R., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Gratsiansky N.A., Karpov Yu.A., Kosmacheva E.D., Lopatin Yu.M., Markov V.A., Nikulina N.N., Pevzner D.V., Pogossova N.V., Protopopov A.V., Skrypnik D.V., Tereshchenko S.N., Ustyugov S.A., Khripun A.V., Shalaev S.V., Shpektor V.A., Yakushin S.S. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Rus. J. Cardiol.*, 2021; 26 (4): 4449. (In Russ.) [Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеишиков Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С., Яковлев А.Н., Абугов С.А., Алехан Б.Г., Архипов М.В., Васильева Е.Ю., Галевич А.С., Ганюков В.И., Гиляревский С.Р., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Грацианский Н.А., Карпов Ю.А., Космачева Е.Д., Лопатин Ю.М., Марков В.А., Никулина Н.Н., Певзнер Д.В., Погосова Н.В., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Терещенко С.Н., Устюгов С.А., Хрипун А.В., Шалаев С.В., Шпектор А.В., Якушин С.С. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (4): 4449. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4449]
26. Albertsen L.W., Heide-Juergensen U., Schmidt S.A.J., Grey C., Jackson R., Sorensen H.T., Schmidt M. The DANish Comorbidity Index for Acute Myocardial Infarction (DANCAMI): Development, Validation and Comparison with Existing Comorbidity Indices. *Clin. Epidemiol.*, 2020; 12: 1299–1311. doi: 10.2147/CLEP.S277325.
27. Zhang F., Wong C., Chiu Y., Ensor J., Mohamed M.O., Peat G., Mamas M.A. Prognostic impact of comorbidity measures on outcomes following acute coronary syndrome: A systematic review. *Int. J. Clin. Pract.*, 2021; 75: e14345. doi: 10.1111/ijcp.14345
28. Baechli C., Koch D., Bernet S., Gut L., Wagner U., Mueller B., Schuetz P., Kutz A. Association of comorbidities with clinical outcomes in patients after acute myocardial infarction. *IJC Heart & Vasculture*, 2020; 29: 100558. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100558
29. Yadegarfar M.E., Gale C.P., Dondo T.B., Wilkinson C.G., Cowie M.R., Hall M. Association of treatments for acute myocardial infarction and survival for seven common comorbidity states: a nationwide cohort study. *BMC Med.*, 2020; 18: 231. doi: 10.1186/s12916-020-01689-5
30. Erlikh A.D., Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Gratsiansky N.A. Compliance with clinical practice guidelines for non ST-segment elevation acute coronary syndrome: association between outcomes and predictors of poor management (RECoRd-3 registry data). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2016; 2: 75–82. (In Russ.) [Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «РЕКОРД-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016; 2: 75–82. doi: 10.17802/2306-1278-2016-2-75-82.
31. Byrne R.A., Joner M., Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Gruntzig Lecture ESC 2014. *Eur. Heart J.*, 2015; 36 (47): 3320–3331. doi: 10.1093/eurheartj/ehv511

32. Hudzik B., Korzonek-Szlacheta I., Szkodziński J., Liszka R., Lekston A., Zubelewicz-Szkodzińska B., Gąsior M. Association between multimorbidity and mean platelet volume in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Acta Diabetol.*, 2018; 55 (2): 175–183. doi: 10.1007/s00592-017-1079-6
33. Choi D.H., Kang S.H., Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean. J. Intern. Med.*, 2016; 31 (6): 1009–1017. doi: 10.3904/kjim.2016.078
34. Ferreira G.D., Simões J.A., Senaratna C., Pati S., Timm P.F., Batista S.R., Nunes B.P. Physiological markers and multimorbidity: A systematic review. *J. Comorb.*, 2018; 8 (1): 2235042X18806986. doi: 10.1177/2235042X18806986
35. Castellon X., Bogdanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. *Aging Dis.*, 2016; 7 (1): 81–89. doi: 10.14336/AD.2015.0803
36. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62 (4): 263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092
37. Erickson S.R., Cole E., Kline-Rogers E., Eagle K.A. The Addition of the Charlson Comorbidity Index to the GRACE Risk Prediction Index Improves Prediction of Outcomes in Acute Coronary Syndrome. *Population Health Management.*, 2014; 17 (1): 54–59. doi: 10.1089/pop.2012.0117
38. Zykov M.V., Dyachenko N.V., Velieva R.M., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Combined use of the GRACE ACS risk score and comorbidity indices to increase the effectiveness of hospital mortality risk assessment in patients with acute coronary syndrome. *Terapevticheskii arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022; 94 (7): 816–821. (In Russ.) [Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Велieва Р.М., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Возможности совместного использования шкалы GRACE и различных индексов коморбидности для повышения эффективности оценки риска госпитальной летальности у больных с острым коронарным синдромом. *Терапевт. арх.*, 2022; 94 (7): 816–821. doi: 10.26442/00403660.2022.07.201742]
39. Zykov M.V., Dyachenko N.V., Barbarash O.L. Role of comorbidity in assessment of long-term prognosis after myocardial infarction. *Medical. Alphabet*, 2021; 1 (29): 28–32. (In Russ.) [Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Барбараш О.Л. Роль коморбидности в оценке долговременного прогноза после инфаркта миокарда. *Мед. алфавит*, 2021; 29: 26–30. doi: 10.33667/2078-5631-2021-29-28-32]

Информация об авторах:

Михаил Валерьевич Зыков, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии; доцент кафедры медицинской реабилитации, Краснодар, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0003-0954-9270, ResearcherID N-9272-2016, e-mail: mvz83@mail.ru

Дарья Юрьевна Седых, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Ольга Леонидовна Барбараш, д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Information about the authors:

Mikhail V. Zykov, doctor of medical sciences, leading researcher, laboratory of neurovascular pathology, department of clinical cardiology; associate professor of the department of medical rehabilitation, Krasnodar, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0003-0954-9270, ResearcherID N-9272-2016, e-mail: mvz83@mail.ru

Darya Yu. Sedykh, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru

Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academican of the russian academy of science, director, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Статья поступила 31.07.2023

После доработки 12.08.2023

Принята к печати 18.08.2023

Received

31.07.2023

Revision received

12.08.2023

Accepted

18.08.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-350-368

Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза**М.В. Кручинина^{1,2}, А.В. Белковец^{1,2}, М.В. Паруликова¹, А.А. Громов¹**

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Аннотация

Цель работы – изучить особенности профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени (ЖБП) смешанного генеза (метаболический + алкогольный) с точки зрения атерогенных изменений. **Материал и методы.** Обследован 31 мужчина (возраст $50,6 \pm 9,9$ года) с ЖБП смешанного генеза, степень фиброза печени составляла 0-1 (FibroScan® 502 Echosens, Франция), и 28 лиц группы сравнения, сопоставимых по возрасту. Исследование состава жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). **Результаты.** У пациентов с ЖБП смешанного генеза по сравнению со здоровыми лицами зарегистрирован более высокий уровень пальмитолеиновой ($p = 0,03$), пентадекановой ($p = 0,05$) ЖК, отношение содержания омега-6 и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) ($p = 0,03$) и, напротив, более низкий – докозагексаеновой ($p = 0,0002$), суммарно эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК ($p = 0,0007$), всех омега-3 ПНЖК ($p = 0,001$) в мембранах эритроцитов. Отмечена тенденция к снижению содержания омега-3 эйкозапентаеновой ЖК и к повышению соотношения НЖК/ПНЖК при ЖБП смешанного генеза в отличие от лиц группы сравнения. Уровень отдельных ЖК обеспечил высокую диагностическую точность при дифференцировании пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц: пальмитолеиновой (9-C16:1) (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,702, чувствительность 66,7 %, специфичность 69,6 %), докозагексаеновой (C22:6n-3) (AUC 0,795, чувствительность 77,3 %, специфичность 78,3 %), а также суммарно эйкозапентаеновой и докозагексаеновой (C20:5n-3 + C22:6n-3) (AUC 0,777, чувствительность 70,1 %, специфичность 82,6 %). **Заключение.** Выявленные особенности профиля ЖК мембран эритроцитов при ЖБП смешанного генеза – повышение содержание насыщенных, мононенасыщенных, омега-6 ПНЖК и снижение концентрации омега-3 ПНЖК – являются атерогенными. Продолжение исследований с точки зрения использования жирных кислот в качестве биомаркеров данной патологии и мишеней для терапевтических воздействий следует считать перспективным.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, метаболический генез, алкогольный генез, жирные кислоты, мембраны эритроцитов, атерогенный характер.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2022-0024, FWNR-2023-0003.

Автор для переписки: Кручинина М.В., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Для цитирования: Кручинина М.В., Белковец А.В., Паруликова М.В., Громов А.А. Атерогенные черты профиля жирных кислот мембран эритроцитов пациентов с жировой болезнью печени смешанного генеза. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 350–368. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-350-368

Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease of mixed genesis

M.V. Kruchinina^{1, 2}, A.V. Belkovets^{1, 2}, M.V. Parulikova¹, A.A. Gromov¹

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
«Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the features of the fatty acid (FA) profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease (FLD) of mixed genesis (metabolic + alcoholic) from the point of view of atherogenic changes. **Material and methods.** 31 men (50.6 ± 9.9 years old) with FLD of mixed genesis, the degree of liver fibrosis corresponded to 0-1 (FibroScan® 502 Echosens, France), and 28 persons of the comparison group, comparable in age, were examined. The study of the composition of FAs of erythrocyte membranes was carried out using gas chromatography/mass spectrometry – a system based on three quadrupoles Agilent 7000B (USA). **Results.** Patients with FLD of mixed genesis had higher level of palmitoleic ($p = 0.03$), pentadecanoic ($p = 0.05$), omega-6 to omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ratio ($p = 0.03$) and, conversely, lower level of docosahexaenoic ($p = 0.0002$), total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic FA ($p = 0.0007$), of all omega-3 PUFA ($p = 0.001$) in the membranes of erythrocytes compared to healthy persons. There are trends towards a decrease in the content of omega-3 eicosapentaenoic acid and an increase in the ratio of SFA/PUFA in patients with fibroids of mixed genesis in contrast to healthy individuals. The level of individual FA provided high diagnostic accuracy in differentiating patients with FLD of mixed genesis from healthy individuals: palmitoleic (9-C16:1) (area under ROC (AUC) 0.702, sensitivity 66.7 %, specificity 69.6 %), docosahexaenoic (C22:6n-3) (AUC 0.795, sensitivity 77.3 %, specificity 78.3 %), as well as the total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic FA (C20:5n-3 + C22:6n-3) (AUC 0.777, sensitivity 70.1 %, specificity 82.6 %). **Conclusions.** The revealed features of the profile of erythrocyte membrane FA in FLD of mixed genesis – increase of saturated, monounsaturated, omega-6 PUFA content and reduce of omega-3 PUFA concentration are atherogenic. The continuation of research in terms of the use of FAs as biomarkers of this pathology and targets for therapeutic effects should be considered promising.

Keywords: fatty liver disease, metabolic genesis, alcoholic genesis, fatty acids, erythrocyte membranes, atherogenic character.

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

Funding. The work was carried out according to the State task within the framework of the budget topics ASK-2022-0024, AZTEC-2023-0003.

Correspondence: Kruchinina M.V., e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Citation: Kruchinina M.V., Belkovets A.V., Parulikova M.V., Gromov A.A. Atherogenic features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes of patients with fatty liver disease of mixed genesis. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 350–368. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-350-368

Введение

В основе заболеваний печени лежит множество этиологических факторов. Их терминальные стадии, главным образом цирроз и/или гепатоцеллюлярная карцинома, служат причиной подавляющего большинства смертей, связанных с печенью. В этом контексте неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и связанная с алкоголем болезнь печени (АБП) наиболее часто приводят к повреждению печени [1, 2]. Первая является наиболее распространенным

заболеванием печени во всем мире (от 25 до 40 % у взрослых), и частота ее встречаемости увеличивается в связи с ростом числа случаев ожирения и нарушений обмена веществ среди населения в целом [3]. АБП признана основной причиной всех смертей, связанных с циррозом печени [4], в рамках проекта Global Burden of Disease (GBD); на ее долю приходится почти 50 % летальности [5]. Жировая дистрофия печени служит предпосылкой для обеих патологий. Кроме того, гистологические данные при НАЖБП и алкогольной жировой болезни пече-

ни (АЖБП) выглядят схожими, это позволило предположить, что в прогрессировании заболевания задействованы общие патогенетические механизмы, и послужило основанием для выделения новой нозологической формы — метаболически ассоциированной жировой болезни печени (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) [6].

В ряде исследований показано, что ЖБП тесно связана с метаболическими нарушениями, включая ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемию и артериальную гипертензию, которые признаны факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7]. Более того, НАЖБП ассоциируется с большей общей смертностью и является независимым предиктором риска будущих сердечно-сосудистых осложнений [8]. Атеросклероз, бессимптомный процесс, который начинается в раннем возрасте, в конечном итоге приводит к явной ишемической болезни сердца (ИБС). В нескольких исследованиях задокументирована связь между НАЖБП и ССЗ [9–11], обнаружены ассоциации между НАЖБП и маркерами воспаления, включая TNF- α , интерлейкины и С-реактивный белок, что указывает на вероятность развития воспалительной среды для ССЗ у пациентов с НАЖБП, предрасполагающей к атеросклерозу и ССЗ [11, 12]. Цитокины также могут оказывать косвенное влияние на атерогенез, будучи вовлечены в развитие инсулинорезистентности [11, 12].

В патогенезе НАЖБП ключевую роль играет увеличение поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижение скорости их β -окисления и усиление синтеза ЖК *de novo* в митохондриях печени. СЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, которое можно рассматривать как универсальный патогенетический механизм развития неалкогольного стеатогепатита, поскольку его эффектами можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите воспалительно-некротических изменений в печени [13, 14].

Известно, что нарушение обмена липидов, липопротеинов, ЖК, а также системное воспаление и окислительный стресс служат ведущими факторами риска, влияющими на развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним ССЗ [15, 16]. ЖК приписывают двоякую роль в атерогенезе. Так, показано, что насыщенные ЖК (НЖК) увеличивают риск развития ССЗ, а высокое содержание в крови полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), особенно омега-3 ПНЖК, сопряжено с низкой частотой смертельных исходов от ИБС [17–19]. Развитие

атеросклероза связано с накоплением липидов в интима артерий и нарушением механизмов, которые поддерживают баланс между развитием воспаления и снижением его выраженности [16]. ЖК вовлечены во многие из этих механизмов, поэтому их уровень отражает ведущие звенья патогенеза и может рассматриваться как биомаркер атеросклероза. С другой стороны, ЖК могут служить мишенями для терапевтических и диетических воздействий.

ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) предполагает одномоментное воздействие двух этиологических факторов, которые могут потенцировать друг друга в связи со сходством патогенетических механизмов [20]. В настоящее время четко установлен взаимно усиливающийся вредный эффект ожирения и диабета у пациентов с АБП и чрезмерным употреблением алкоголя [21]. Идентификация и оценка такого синергетического эффекта у больных НАЖБП имеют решающее значение для клиницистов, поскольку раннее вмешательство, рекомендации по воздержанию и контроль сердечно-сосудистых факторов риска улучшили бы прогноз пациентов с обоими сопутствующими заболеваниями. Вероятно, профиль ЖК мембран эритроцитов у лиц данной категории будет иметь особенности, определяющие более или менее выраженный проатерогенный потенциал.

Цель работы — изучить особенности профиля ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) с точки зрения атерогенных изменений.

Материал и методы

Обследован 31 мужчина (возраст $50,6 \pm 9,9$ года) с ЖБП по данным УЗИ органов брюшной полости. Выраженность фиброза печени установлена методом непрямого эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) с разграничением стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 до F4, у всех обследованных она не превышала первой степени. У пациентов диагностирована смешанная этиология заболевания (метаболическая + алкогольная), поскольку установлено регулярное потребление ими алкоголя с проявлениями метаболического синдрома согласно Рекомендациям экспертов ВНОК [22]. Вирусная этиология заболевания исключена на основании отсутствия серологических маркеров (иммуноферментный анализ) и/или ДНК и РНК вирусов (полимеразная цепная реакция), также исключены генетически детермини-

рованные заболевания, ассоциированные с ЖБП: аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит (на основании лекарственного анамнеза и отмены возможного препарата, повышающего содержание липопротеинов промежуточной плотности). У пациентов не было длительного (более двух недель) парентерального питания как возможной причины развития ЖБП. У всех включенных в исследование определены индексы NAFLD liver fat score [15], Caro [16], подтверждающие наличие инсулинорезистентности и стеатоза печени.

В качестве группы сравнения отобраны 28 мужчин (возраст $47,3 \pm 14,3$ года), проходивших профилактическое обследование, ведущих здоровый образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще 1–2 раз в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Пациентам и лицам группы сравнения проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее изучение показателей красной крови, биохимии. Из исследования исключались лица, получавшие какие-либо добавки омега-3 ПНЖК или статины, имевшие гиперлипидемию, которая могла потребовать лекарственной коррекции, значительные отклонения по данным исследования общего анализа крови или биохимии крови, холестериновые камни в желчном пузыре, поскольку эти факторы оказывают существенное влияние на профиль ЖК мембран эритроцитов [25].

Исследование состава ЖК мембран эритроцитов проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии с использованием системы на основе трех квадрупольных Agilent 7000B (США). Концентрацию ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец. Подробное описание пробоподготовки для исследования ЖК и процесса их определения представлено в работе [26]. Кроме содержания отдельных ЖК, оценивали суммарный уровень НЖК, ненасыщенных ЖК, ПНЖК, омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения.

При выполнении статистической обработки данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$), если распределение отличалось от нормального, данные представляли в виде медианы, межквартильного интервала и диапазона без выбросов. При срав-

нении двух нормально распределенных выборок использовался t-тест Стьюдента. Содержание ЖК мембран эритроцитов перед проведением статистической обработки было подвергнуто процедуре нормализации. Для выявления значимых различий в уровнях метаболитов между группами и их ранжирования применяли методы Volcano plot, дискриминантный анализ (метод наименьших квадратов). Диагностическую точность различения пациентов с ЖБП от мужчин группы сравнения с использованием уровня ЖК мембран эритроцитов оценивали с помощью ROC-анализа. Ранговые коэффициенты корреляции Спирмена использовались для оценки взаимосвязи между дискретными переменными. При выполнении статистической обработки материала применена система методов машинного обучения (RandomForest) с использованием программного обеспечения MATLAB (R2019a, MathWorks) и языка программирования R с использованием стандартных библиотек обучающих классификаций и наборов инструментов статистики [27]. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол заседания № 122 от 29.11.2016). Все обследованные дали информированное согласие на участие в работе в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266.

Результаты

Клинико-биохимические показатели пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1. Больные ЖБП смешанного генеза были сопоставимы с лицами группы сравнения по возрасту, все обследованные имели проявления метаболического синдрома. У них оказались значимо больше окружность талии ($p < 0,000001$), индекс массы тела ($p = 0,005$), систолическое ($p = 0,00002$) и диастолическое ($p = 0,009$) артериальное давление, уровень показателей липидного профиля – общего холестерина ($p < 0,000001$), холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ($p < 0,00001$), триглицеридов ($p = 0,032$), глюкозы крови натощак ($p = 0,0002$), мочевой кислоты ($p < 0,00001$), напротив, содержание холестерина липопр-

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели у пациентов с ЖБП смешанного генеза и в группе сравнения

Table 1

Clinical and biochemical parameters in patients with FLD of mixed genesis and in the control group

Показатель / Indicator	Группа сравнения, <i>n</i> = 28 / The control group, <i>n</i> = 28	Группа пациентов с ЖБП смешанного генеза, <i>n</i> = 31 / The group of patients with FLD of mixed genesis, <i>n</i> = 31	<i>p</i>
1	2	3	4
Возраст, лет / Age, years	47,3 ± 14,3	50,6 ± 9,9	0,311
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	91,8 ± 2,98	115,7 ± 2,6	0,000001
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	122,8 ± 13,75	146,5 ± 20,0	0,00002
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	78,5 ± 12,69	90,4 ± 20,5	0,009
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	24,2 ± 12,6	31,6 ± 5,12	0,005
Разовая доза алкоголя, г / Single dose of alcohol, g	18,1 ± 4,5	103,1 ± 62,86	0,00001
Недельная доза алкоголя, г / Weekly dose of alcohol, g	24,6 ± 5,3	211,0 ± 133,8	0,00001
Стаж потребления алкоголя, лет / Alcohol consumption experience, years	0	12,6 ± 5,9	0,00001
Содержание общего холестерина, ммоль/л / Total cholesterol content, mmol/l	4,21 ± 0,81	6,02 ± 1,66	0,000001
Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High density lipoprotein cholesterol content, mmol/l	1,40 ± 0,34	1,10 ± 0,31	0,0005
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л / Low density cholesterol content, mmol/l	2,87 ± 0,44	4,28 ± 1,58	0,00001
Содержание триглицеридов, ммоль/л / Triglyceride content, mmol/l	1,71 ± 1,35	3,08 ± 3,17	0,032
Содержание глюкозы крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose content, mmol/l	4,6 ± 3,1	7,61 ± 2,65	0,0002
Содержание общего белка, г/л / Total protein content, g/l	73,2 ± 10,1	69,4 ± 4,0	0,066
Содержание альбумина, г/л / Albumin content, g/l	44,61 ± 4,3	43,6 ± 2,82	0,300
Активность АлАТ, Ед/л / ALT activity, Units/l	14,8 ± 7,9	27,2 ± 18,1	0,001
Активность АсАТ, Ед/л / AST activity, Units/l	12,4 ± 6,8	23,1 ± 10,9	0,00002
Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) / De Ritis coefficient (AST/ALT)	0,87 ± 0,21	0,92 ± 0,08	0,243
Активность гамма-глутамилтранспептидазы, Ед/л / Gamma-glutamyl transpeptidase activity, Units/l	15,3 ± 9,5	57,9 ± 46,2	0,000006
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Activity of alkaline phosphatase, Units/l	125,2 ± 38,6	151,7 ± 56,5	0,038
Содержание общего билирубина, мкмоль/л / Total bilirubin content, mmol/l	12,9 ± 4,7	13,4 ± 8,12	0,771
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / Direct bilirubin content, mmol/l	3,6 ± 3,1	3,34 ± 2,24	0,713
Содержание мочевой кислоты, мг/дл / Uric acid content, mg/dl	171,7 ± 66,1	363,1 ± 66,4	0,00001

Окончание табл. 1
End of the table 1

1	2	3	4
Содержание креатинина, мкмоль/л / Creatinine content, mmol/l	72,7 ± 14,8	81,6 ± 9,3	0,008
Содержание мочевины, ммоль/л / Urea content, mmol/l	5,4 ± 7,4	5,41 ± 1,29	0,994
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л / Serum iron, mmol/l	10,7 ± 7,9	16,6 ± 6,79	0,003
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л / Total iron binding capacity of serum, mmol/l	64,5 ± 2,97	60,0 ± 3,73	0,091
Эластичность печени, кПа / Elasticity of the liver, kPa	4,47 ± 2,22	5,63 ± 2,56	0,067
Индекс NAFLD liver fat score / Index NAFLD liver fat score	-1,78 ± 0,33	2,39 ± 0,58	0,000001
Индекс Caro / Index Caro	0,45 ± 0,04	0,26 ± 0,08	0,038

теинов высокой плотности было ниже, чем в группе контроля ($p = 0,0005$). 28 мужчин с ЖБП (90,3 %) имели избыточную массу тела (8 человек, 25,8 %) или ожирение (по 9 человек 1-й и 2-й степени (58 %), у двух мужчин (6,5 %) – 3-й степени). У 10 (32,3 %) обследуемых диагностирован предиабет, в девяти случаях (29 %) – сахарный диабет 2 типа. Величина индекса Caro менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинорезистентности в 100 % случаев. Все пациенты с ЖБП систематически потребляли алкогольные напитки, 27 человек (87 %) – с частотой более одного раза в неделю с разовыми и недельными дозами, статистически значимо большими, чем в группе сравнения ($p < 0,00001$). Около трети больных потребляли крепкие алкогольные напитки (водка), 8 человек (25,8 %) предпочитали пиво, в 6 (19,4 %) случаях отмечено одномоментное потребление водки и пива; преимущественно вино потребляли 6 человек (в том числе двое сочетали его с пивом); один пациент сообщил о потреблении алкогольных напитков различной крепости. Средний стаж потребления алкоголя превышал 12 лет.

По данным непрямо́й эластометрии печени, выраженность фиброза у всех обследованных не превышала 1-й степени, по величине эластичности печени отмечена тенденция к большим величинам при ЖБП, чем в контроле. Значения шкалы содержания жира у пациентов с ЖБП (NAFLD liver fat score), связанной с инсулинорезистентностью, превышающие 0,64, подтверждали наличие стеатоза печени [23].

При анализе печеночных проб выявлены статистически значимо более высокие активность трансаминаз и щелочной фосфатазы, уровень железа сыворотки крови у больных с ЖБП, чем в контроле ($p < 0,05$). Вместе с тем данные величины находились в пределах референтных

значений, и лишь активность гамма-глутамил-транспептидазы превышала верхнюю границу нормы у пациентов с ЖБП, отражая факт систематического потребления алкоголя. Отмечена тенденция к снижению уровня общего белка при ЖБП. Таким образом, среди обследованных с ЖБП смешанного генеза преобладали лица с проявлениями метаболического синдрома, систематически потребляющие алкоголь в токсических дозах, с наличием признаков стеатоза печени или стеатогепатита минимальной биохимической активности с невыраженным фиброзом печени.

У пациентов изучаемых групп проведено определение относительного уровня ЖК мембран эритроцитов, после чего полученные значения подверглись нормализации (рис. 1). Для выявления различий в нормализованных уровнях ЖК у пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых обследуемых выполнен дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (ortho PLS-DA), который продемонстрировал наличие ЖК мембран эритроцитов, по уровню которых группы достоверно различаются (рис. 2). Тепловая карта содержания ЖК в мембранах эритроцитов обследованных обеспечила визуализацию различных паттернов ЖК пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц (рис. 3), а применение метода Volcano plot – выявление ЖК мембран эритроцитов, наиболее значимых для различения данных групп обследованных (рис. 4, табл. 2).

Для дифференцирования пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц наиболее значимыми оказались омега-3 ПНЖК – докозагексаеновая, суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК, общее содержание всех омега-3 ПНЖК, уровень которых в мембранах эритроцитов у пациентов с ЖБП был ниже, а также содержание моно-

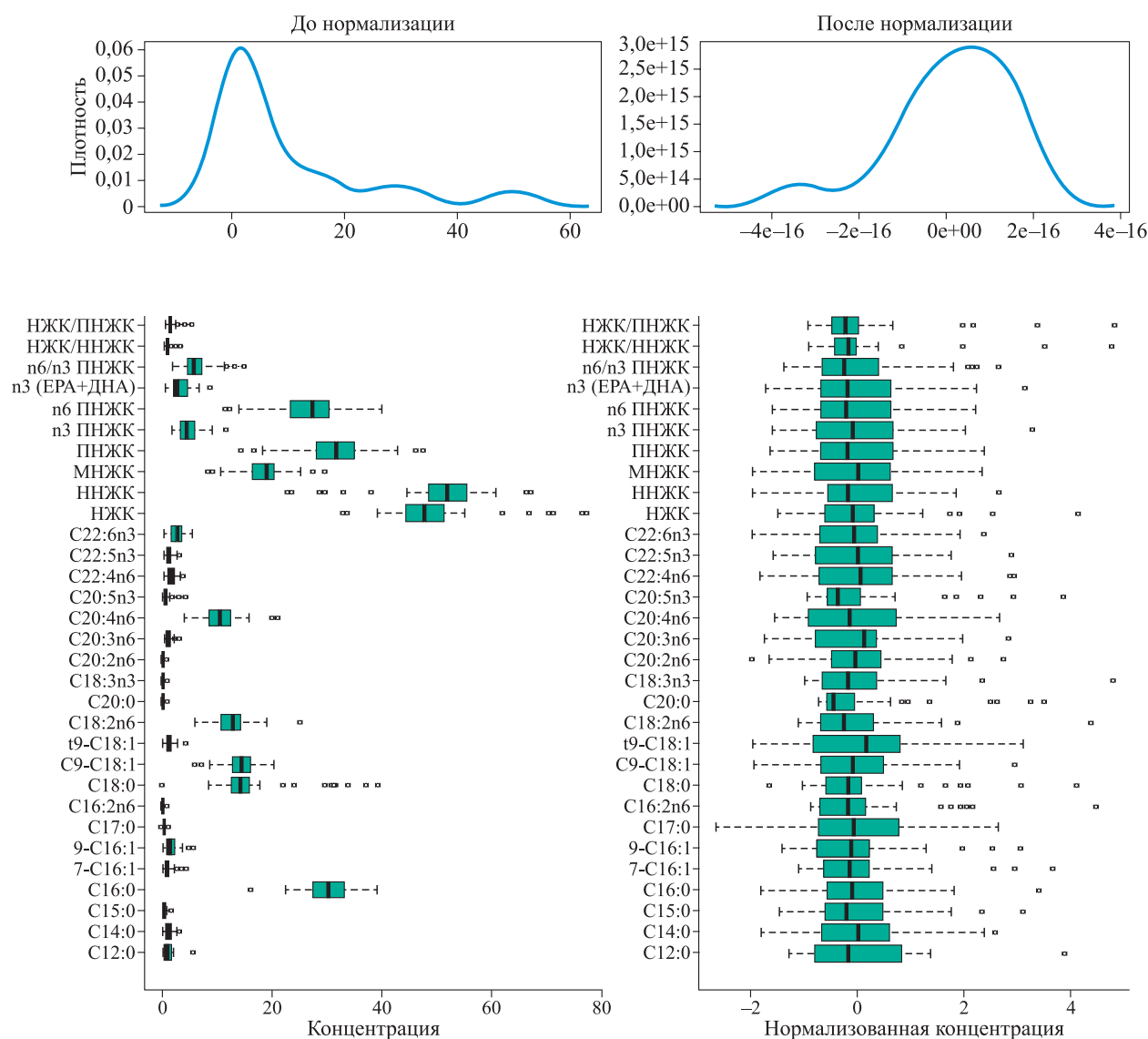


Рис. 1. Нормализация уровня ЖК мембран эритроцитов в группе пациентов с ЖБП смешанного генеза (слева — параметры до нормализации, справа — после нормализации). Обозначены медианы (линии), межквартильные интервалы («ящики»), диапазоны без выбросов («усы»), выбросы (кружки)

Fig. 1. Normalization of FA level of erythrocyte membranes in the FLD mixed genesis group (on the left — parameters before normalization, on the right — after normalization). Medians (lines), interquartile intervals («boxes»), non-outlier ranges («whiskers»), outliers (circles) are indicated

ненасыщенной пальмитолеиновой, насыщенной пентадекановой и соотношения омега-6 к омега-3 ПНЖК, которые были больше при ЖБП. Ключевую роль по вкладу в дифференцирование сыграли омега-3 ПНЖК. Отмечены тенденции к изменению содержания омега-3 эйкозапентаеновой ЖК, отношения НЖК/ПНЖК для дифференцирования ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц (при ЖБП первое было несколько меньше, второе — больше). Возможно, это связано с влиянием алкоголя на жирнокис-

лотный состав мембран эритроцитов на фоне метаболических нарушений.

На рис. 5 представлено ранжирование исследованных ЖК мембран эритроцитов по вкладу в различие ЖБП смешанного генеза от группы сравнения. Тепловая карта корреляций между уровнем ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (рис. 6) демонстрирует наличие устойчивых кластеров инверсного характера между НЖК и ПНЖК (особенно омега-3 ПНЖК). На рис. 7 представлены

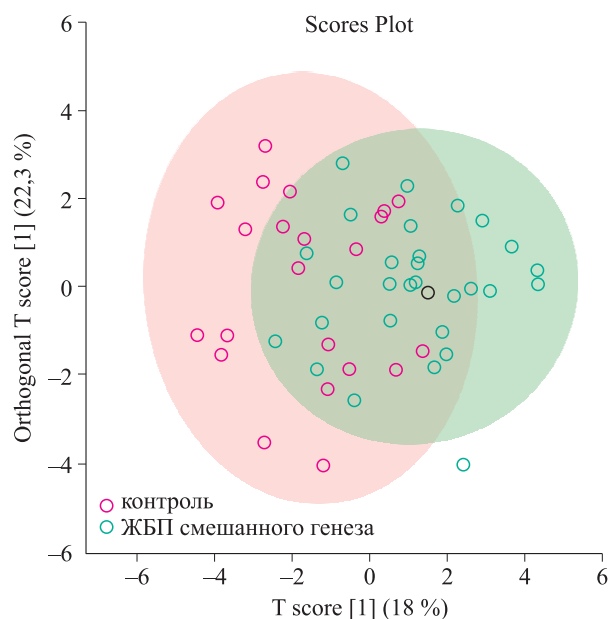


Рис. 2. Дискриминантный анализ для различения уровня ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (зеленое облако, зеленые точки) и здоровых лиц (розовое облако, красные точки)

Fig. 2. Discriminant analysis to distinguish the level of FA membranes of erythrocytes of patients with FLD of mixed genesis (green cloud, green dots) and healthy individuals (pink cloud, red dots)

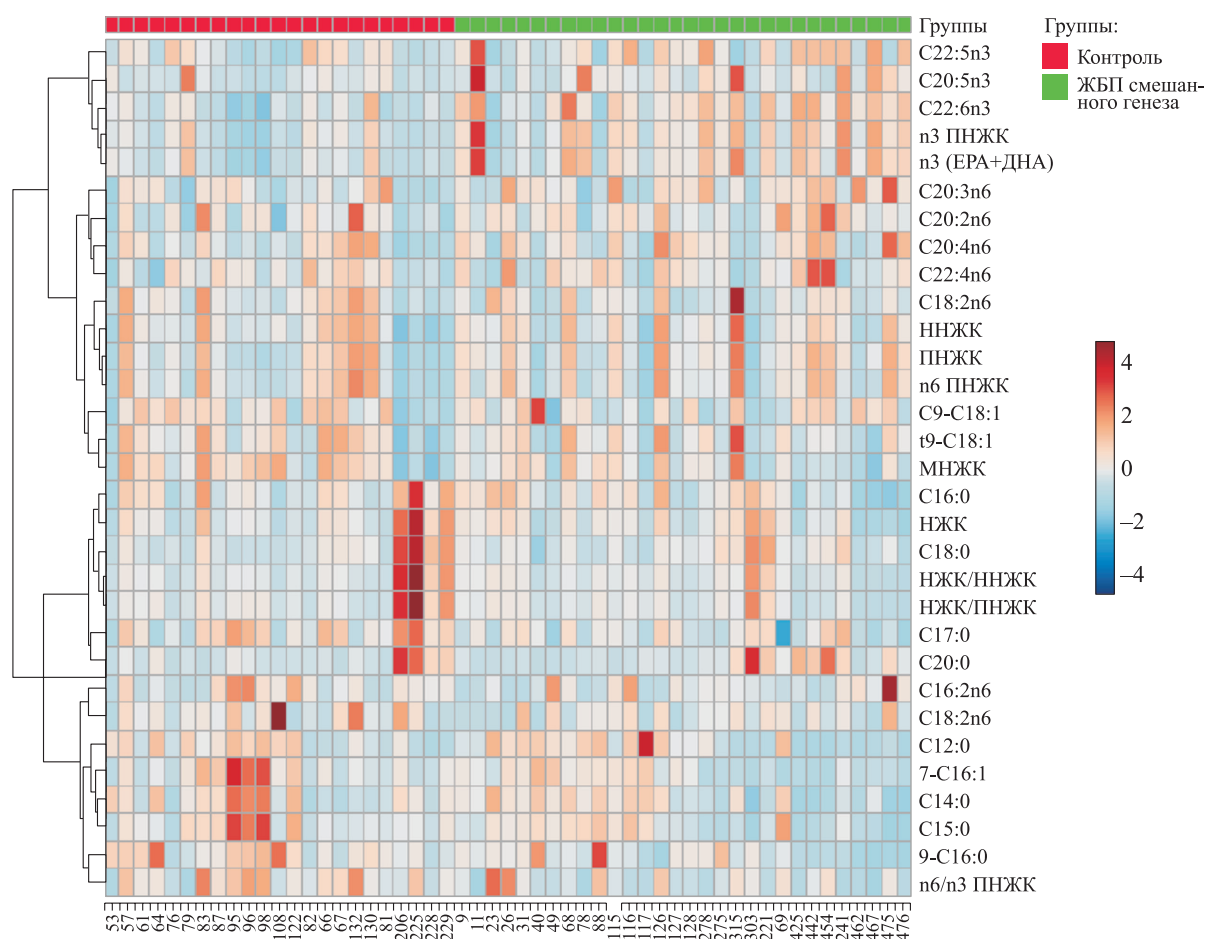


Рис. 3. Тепловая карта визуализации содержания ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (паттерн под зеленой полосой) и здоровых лиц (паттерн под красной полосой)

Fig. 3. Heat map of visualization of FA level in erythrocyte membranes in patients with FLD of mixed genesis (pattern under the green stripe) and healthy individuals (pattern under the red stripe)

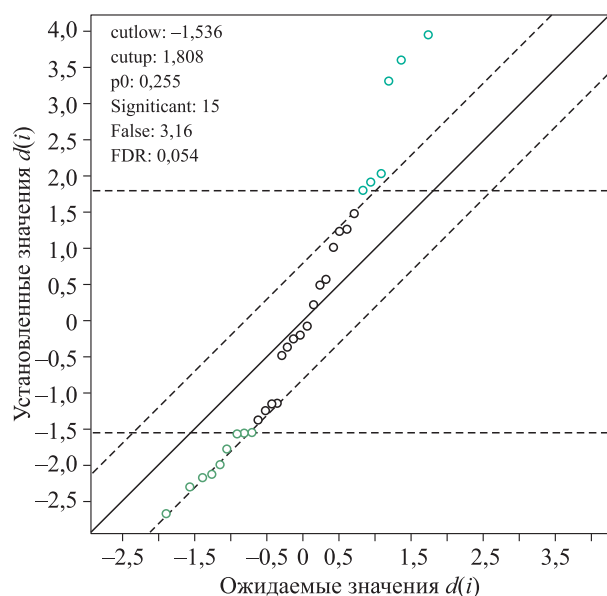


Рис. 4. График анализа значимости различий содержания ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц (непарная статистика, групповая дисперсия установлена равной для групп; FDR контроль равен 0,1)

Fig. 4. Graph of the analysis of the significance of differences of FA level in erythrocyte membranes of patients with FLD of mixed genesis versus healthy individuals (unpaired statistics, group variance is set equal for groups; FDR control is 0.1)

ассоциации наиболее значимых ЖК мембран эритроцитов — пальмитолеиновой и докозагексаеновой — с перечнем ЖК разных классов.

При проведении ROC-анализа именно указанные выше ЖК — пальмитолеиновая (площадь под кривой (AUC) 0,702, чувствительность 66,7 %, специфичность 69,6 %), докозагексаеновая (AUC 0,795, чувствительность 77,3 %, специфичность 78,3 %), а также суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот (AUC 0,777, чувствительность 70,1 %, специфичность 82,6 %) — обеспечили достаточную диагностическую точность при различении ЖБП смешанного генеза от лиц группы сравнения (рис. 8, в, г, д). Возможности использования других ЖК с этой целью (C14:0, C15:0, 7-C16:1, c9-C18:1, C22:5n-3), как и их суммарной панели, оказались несколько хуже (AUC 0,686-0,720) (рис. 8, а, б).

Обсуждение

При анализе уровня ЖК в мембранах эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) выявлены тренды к снижению относительного содержания омега-3 ПНЖК (докозагексаеновой, эйкозапентаеновой — как по отдельности, так и суммарно), повышение концентрации НЖК (суммарно и отдельно пентадекановой) и мононенасыщен-

Таблица 2

ЖК мембран эритроцитов и их соотношения — потенциальные биомаркеры для различения пациентов с ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц

Table 2

Fatty acids of erythrocyte membranes and their ratios are potential biomarkers for distinguishing patients with FLD of mixed genesis and healthy men

ЖК / FAs	Кратность изменений / Fold change (FC)	log2(FC)	p	-log10(p)
Докозагексаеновая (C22:6n-3) / Docosahexaenoic acid (C22:6n-3)	1,5498	0,63209	0,000224	3,6498
Эйкозапентаеновая кислота (C20:5n-3) + докозагексаеновая кислота / Eicosapentaenoic acid (C20:5n-3) + docosahexaenoic acid	1,5853	0,66479	0,000704	3,1527
Сумма омега-3 ПНЖК / Total n-3 PUFA	1,4457	0,53173	0,001634	2,7867
цис-9-Гексадекановая кислота (C16:1;9) / Hexadecanoic acid (C16:1;9 cis-9-)	0,67181	-0,57388	0,025869	1,5872
n-6 / n-3 ПНЖК / n-6 / n-3 PUFA	0,74055	-0,43333	0,034669	1,4601
цис-7-Гексадекановая (C16:1;7) / Cis-7-hexadecanoic acid (C16:1;7)	0,62177	-0,68555	0,038637	1,413
Пентадекановая кислота (C15:0) / Pentadecanoic acid (C15:0)	0,70721	-0,49979	0,052424	1,2805
Эйкозапентаеновая кислота / Eicosapentaenoic acid	1,7082	0,77247	0,059532	1,2253
НЖК/ПНЖК / SFA/PUFA	0,69696	-0,52084	0,082629	1,0829

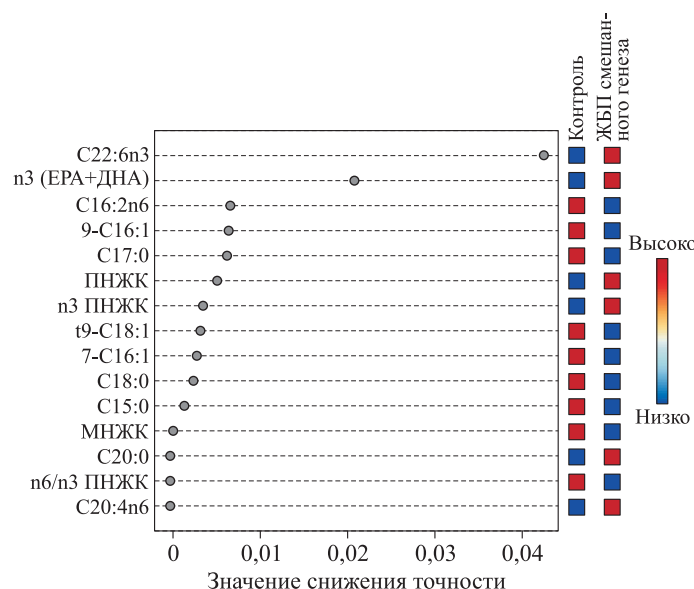


Рис. 5. Ранжирование ЖК мембран эритроцитов по вкладу в дифференцирование ЖБП смешанного генеза и здоровых лиц

Fig. 5. Ranking of FAs of erythrocyte membranes by contribution to the differentiation of FLD of mixed genesis and healthy individuals

ных ЖК (пальмитолеиновой, суммарно омега-6 ПНЖК).

АЖБП и НАЖБП имеют общую морфологию и патогенез, включая ожирение печени как предпосылку для развития повреждения органа. Гистологические паттерны алкогольного и неалкогольного стеатогепатита сопоставимы, что свидетельствует о наличии общих патофизиологических механизмов. Для обоих заболеваний характерны множественные патогенетические пути, которые приводят к повреждению печени, но основной триггер при АЖБП и НАЖБП различен. АЖБП включает прямое токсическое воздействие этанола и его метаболитов, а также нарушение регуляции жирового обмена, непосредственно связанное с потреблением алкоголя. НАЖБП предполагает выраженные нарушения метаболизма липидов, возникающие из-за избыточного потребления калорий, резистентности к инсулину и метаболического синдрома. Развитие стеатоза печени при сочетанной патологии тесно связано с липотоксичностью. Повышенное потребление калорий является одной из ведущих причин развития ЖБП, поскольку перегрузка субстратом или нарушение способности жировой ткани накапливать жиры приводит к липолизу [28]. Следовательно, количество циркулирующих свободных ЖК увеличивается, и затем они поглощаются вторичными органами хранения, в частности печенью, с помощью транспортирующего ЖК белка-5 (FATP5) и ре-

цептора-поглотителя CD36 [29, 30]. Это стимулирует сигнальные пути, в результате активации которых происходит накопление внутрипеченочных триглицеридов. Кроме того, липогенез *de novo* способствует развитию стеатоза печени путем превращения углеводов в липиды. Таким образом, три основных пути (усиленный липолиз из жировой ткани, синтез триглицеридов из пищевых нутриентов и превращение пищевых сахаров в жирные кислоты с помощью липогенеза *de novo*) приводят к стеатозу печени. Способность печени адекватно метаболизировать углеводы и ЖК нарушается, образуются токсичные липидные соединения, такие как лизофосфатидилхолины, диацилглицерины и керамиды [28], которые вызывают устойчивую реакцию несвернутых белков и стресс эндоплазматического ретикулума, что способствует формированию инфламмосом и гибели клеток.

Избыточное накопление внутрипеченочных ЖК вызывает стресс эндоплазматического ретикулума, разобщает окислительное фосфорилирование в митохондриях и повышает выработку ими активных форм кислорода [31]. Следствием этого является активация N-концевой киназы Jun (JNK), что способствует внутреннему апоптозу через сигнальный путь каспазы-2/BID [32]. Кроме того, превращение ЖК в триглицериды увеличивает экспрессию рецепторов апоптоза и их лигандов, TNF α и Fas, стимулируя гибель клеток. Развивающийся по внутреннему

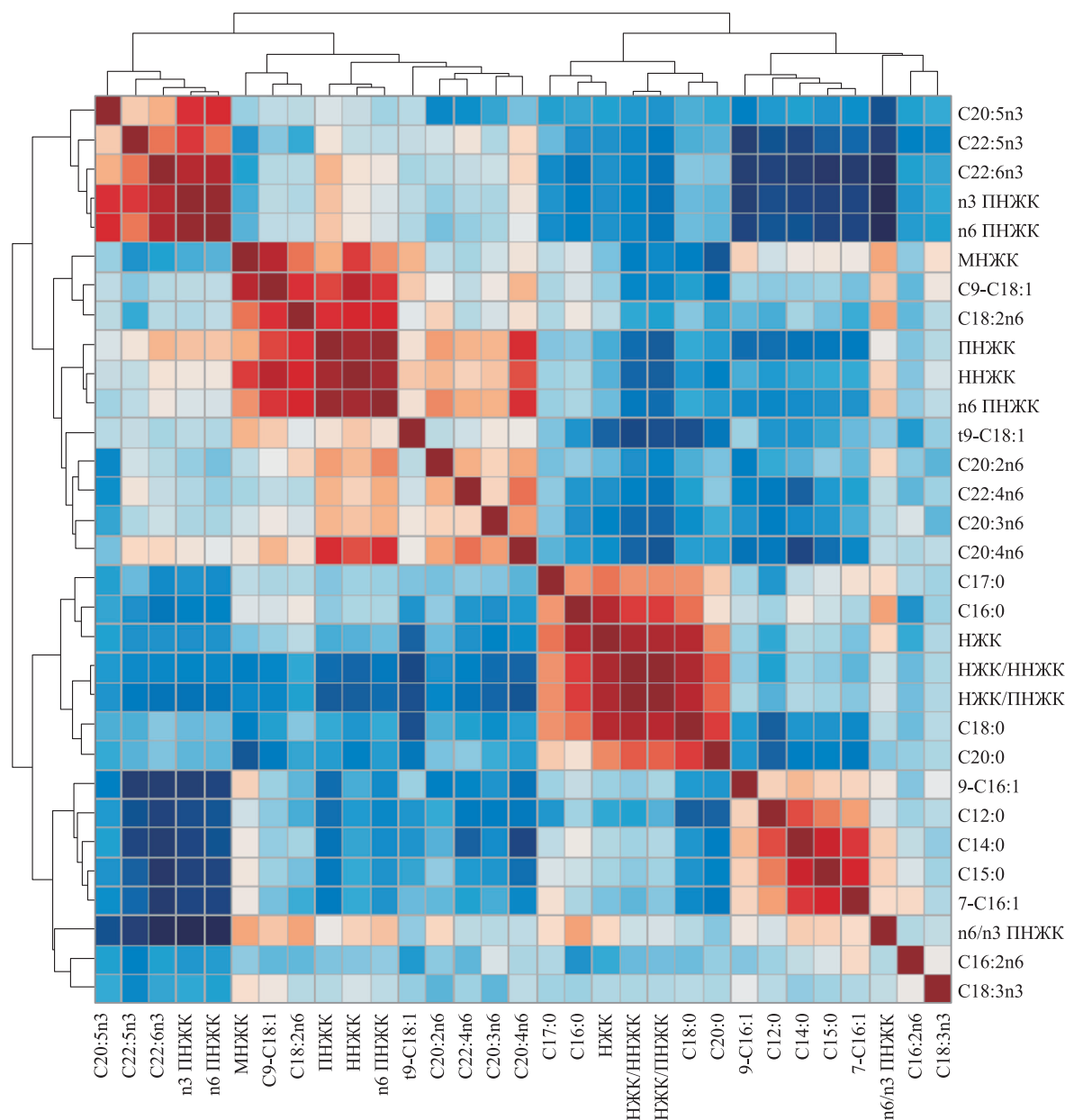


Рис. 6. Тепловая карта корреляций уровня ЖК мембран эритроцитов у пациентов с ЖБП смешанного генеза

Fig. 6. Heatmap of correlations of erythrocyte membrane FA content in patients with FLD of mixed genesis

или внешнему пути апоптоз приводит к высвобождению молекулярных структур, связанных с повреждением (DAMPs), которые взаимодействуют либо с резидентными, либо с рекрутируемыми макрофагами, стимулируя зависящую от toll-подобных рецепторов (TLR) экспрессию множества провоспалительных цитокинов и хемокинов.

Активация воспаления в печени с вовлечением макрофагов по разным механизмам ассоциирована с продукцией избыточного коли-

чества IL-1 β [33]. Вследствие этого происходит подавление альфа-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR α), и окисление ЖК нарушается, что в конечном счете приводит к их накоплению [33]. ЖК не только стимулируют выработку триглицеридов в гепатоцитах, но и инициируют воспалительные реакции в иммунных клетках печени [34]. НЖК, пальмитиновая и лауриновая, стимулируют секрецию IL-1 β , опосредуя активацию инфлам-масом NLRP3 при развитии стеатогепатита по

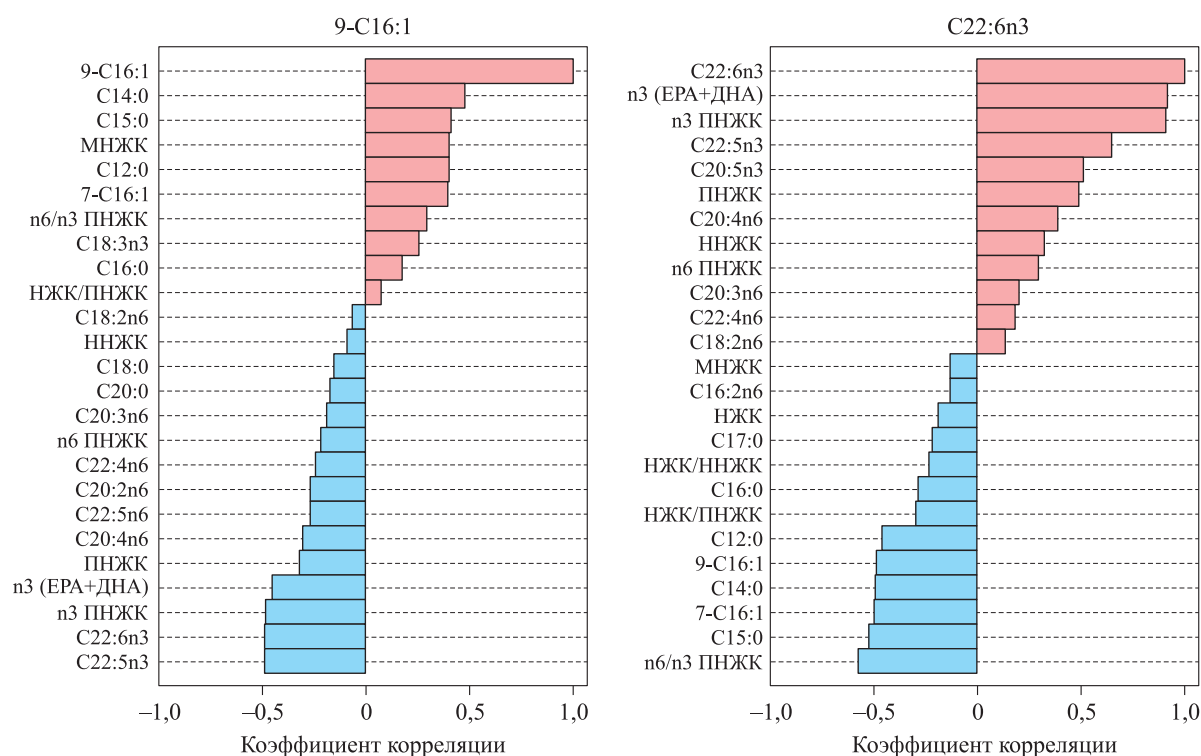


Рис. 7. Корреляции содержания пальмитолеиновой (мононенасыщенная ЖК) (а) и докозагексаеновой кислоты (омега-3 ПНЖК) (б) с уровнем ЖК мембран эритроцитов

Fig. 7. Correlations of palmitoleic (monounsaturated FA) (а) and docosahexaenoic acid (omega-3 PUFA) (б) content with erythrocyte membrane FA concentration

TLR2-зависимому механизму [34–36]. Пальмитиновая кислота активирует NADPH-оксидазу 2 (NOX2) в печеночных макрофагах и индуцирует выработку активных форм кислорода [37], которые повышают экспрессию TNF α . Кроме того, макрофаги печени с наличием стеатоза демонстрируют повышенную выработку токсичных липидных медиаторов, в частности диацилглицеролов и керамидов [34].

Поскольку в патогенезе ЖБП метаболизм ЖК играет одну из ключевых ролей, в многочисленных работах исследованы жирнокислотные профили страдающих ею людей. Выявленные особенности в уровне и соотношении ЖК при ЖБП во многих аспектах согласуются с полученными нами результатами. По данным Р. Puri et al., в липидных фракциях триглицеридов печени у пациентов с НАЖБП выявлено снижение уровня арахидоновой (C20:4n-6), эйкозапентаеновой (C20:5n-3) и докозагексаеновой (C22:6n-3) кислот [38]. К. Yamada et al. при изучении состава ЖК в ткани печени обнаружили повышение содержания C16:1n-7c у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [39]. В работе Р. Puri et al. установлено увеличение уровня пальмитолеиновой кислоты (7-C16:1) и

активности десатуразы в плазме крови больных НАЖБП по сравнению со здоровым контролем [40]. По данным R. Guo et al., у мышей сочетание повышенного уровня мононенасыщенных ЖК с алкоголем снижало активность гормончувствительной липазы (HSL), фосфорилированной 5'-AMP-активируемой протеинкиназы (p-AMPK) и карнитинпальмитойлтрансферазы-1a (CPT1a), повышало экспрессию белка, связывающего стерол-регуляторный элемент-1c (SREBP-1c), диацилглицеролацилтрансферазы-2 (DGAT2) и рецептора липопротеинов очень низкой плотности в печени. Подобное сочетание этиологических факторов также способствовало увеличению экспрессии печеночного IL-6 и TNF- α на транскрипционном уровне. Кроме того, липолиз жировой ткани частично оказывал этиологическое воздействие на вызванный алкоголем стеатоз печени при предварительном поступлении повышенного уровня мононенасыщенных ЖК, который, как заключили авторы, усугублял дисфункцию печени, вызванную алкоголем, *in vivo* [41].

W. Yoo et al. на мышинной модели неалкогольного стеатогепатита показали, что C15:0 и C17:0 модулируют апоптоз, диета с их добав-

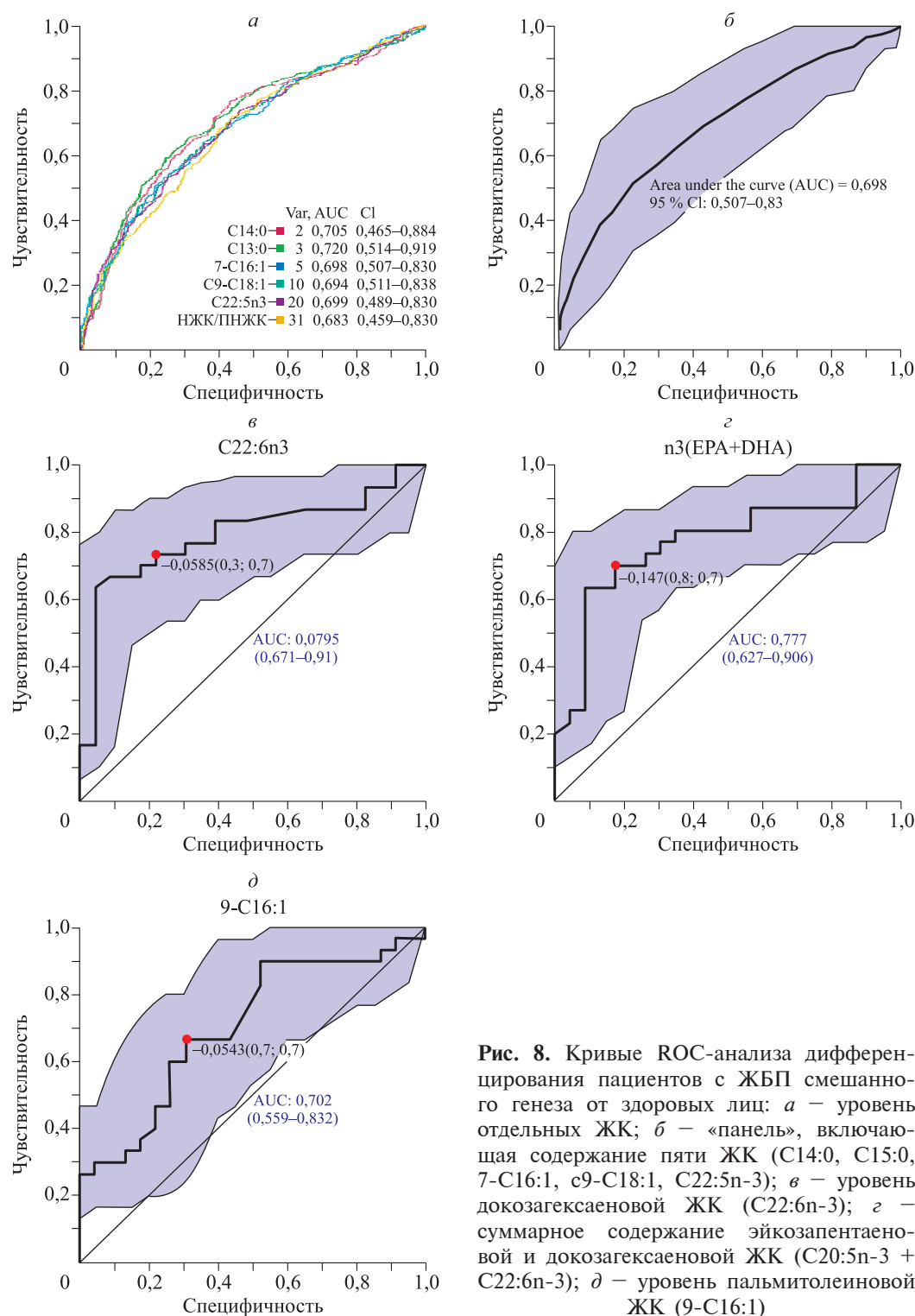


Рис. 8. Кривые ROC-анализа дифференцирования пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц: *а* – уровень отдельных ЖК; *б* – «панель», включающая содержание пяти ЖК (C14:0, C15:0, 7-C16:1, c9-C18:1, C22:5n-3); *в* – уровень докозагексаеновой ЖК (C22:6n-3); *з* – суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ЖК (C20:5n-3 + C22:6n-3); *д* – уровень пальмитолеиновой ЖК (9-C16:1)

Fig. 8. Curves of the ROC analysis of differentiation of patients with FLD of mixed genesis from healthy individuals: *a* – level of individual fatty acids; *б* – «panel», including content of five FA (C14:0, C15:0, 7-C16:1, c9-C18:1, C22:5n-3); *в* – level of docosahexaenoic FA (C22:6n-3); *з* – total content of eicosapentaenoic and docosahexaenoic FA (C20:5n-3 + C22:6n-3); *д* – level of palmitoleic FA (9-C16:1)

лением снижает выраженность баллонной дистрофии гепатоцитов [42]. В настоящей работе выявлено уменьшение уровня ряда омега-3 ПНЖК у пациентов ЖБП смешанного генеза, что согласуется с данными Y. Zhou et al., которые установили снижение содержания C20:5n-3 и C22:6n-3 в ткани печени при НАЖБП [43], а также с результатами W. Yoo et al., обнаружившими уменьшение концентрации циркулирующей C22:5n-3, ассоциированное со степенью фиброза [42]. M. Wang et al. показали влияние n-3 ПНЖК на сокращение некровоспалительных нарушений при алкогольном стеатозе печени в экспериментальных моделях посредством механизма ингибирования этанол-индуцированного липолиза жировой ткани через ось PDE3B/AMPK [44]. Данные, полученные на моделях грызунов с АБП, продемонстрировали негативное воздействие омега-6 ПНЖК, в частности линолевой кислоты, что может быть частично объяснено увеличением уровня ее провоспалительных метаболитов, образующихся по липоксигеназному пути [45, 46]. Повышенное соотношение n-6/n-3 ПНЖК может создавать провоспалительную среду, способствующую прогрессированию АЖБП [46].

Тенденции, выявленные при изучении содержания ЖК мембран эритроцитов у пациентов с ЖБП смешанного генеза, соответствуют таковым при развитии атеросклероза. Так, в крупномасштабном исследовании CIRCUS [47] установлено, что наиболее неблагоприятное воздействие на развитие ССЗ оказывает высокий уровень миристиновой, пальмитиновой и пальмитолеиновой ЖК. При изучении жирнокислотного состава плазмы крови пациентов с коронарным атеросклерозом Y.I. Ragino et al. установили увеличение содержания НЖК (миристиновой, пальмитиновой), моновенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой, олеиновой, октадеценивой) и существенное снижение концентрации ПНЖК, таких как линолевая, эйкозодиеновая, эйкозатриеновая, арахидоновая, эйкозопентаеновая, линоленовая, докозапентаеновая и докозагексаеновая, что согласуется с результатами настоящего исследования. Авторы обнаружили корреляцию между содержанием ЖК и редокс-изменениями, при этом относительный риск образования уязвимых атеросклеротических бляшек был ассоциирован с повышением уровня пальмитиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой кислот [48].

По данным D. Kritchevsky et al., присутствие пальмитиновой кислоты в положении SN 2 триглицеридов делает их более атерогенными [49]. V.S. Shramko et al. выявлено, что пальмитиновая и стеариновая кислоты инициируют процессы

воспаления и апоптоза в эндотелиальных клетках аорты человека, что ассоциировано с прогрессированием атеросклероза [50]. Показано, что пальмитолеиновая кислота увеличивает уровень ЛПНП в такой же степени, как и пальмитиновая, это потенциально связывает высокое содержание данной моновенасыщенной ЖК в сыворотке крови с ССЗ, ростом риска смертности [51]. Возможно, увеличение содержания моновенасыщенных ЖК в крови может отражать интенсивность окислительных реакций [52]. Повышенный уровень НЖК и моновенасыщенных ЖК может блокировать биодоступность для клеток ПНЖК, в свою очередь, возникновение дефицита ПНЖК в клетках способствует развитию атеросклеротического процесса [53, 54]. Данные ряда исследований [53–61] демонстрируют противовоспалительные, антиатерогенные и антиаритмические эффекты омега-3 ПНЖК, что считается вероятным механизмом снижения риска развития ССЗ. Повышение концентрации омега-3 ПНЖК ассоциировано со значительным уменьшением содержания воспалительных маркеров, в том числе липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, связанных с атеросклерозом и ССЗ [57], с улучшением функции эндотелия [58] и формированием менее атерогенного профиля субфракции липопротеинов [59, 60]. John Chapman M. и Preston Mason R. показали, что увеличение концентрации эйкозапентаеновой ЖК в ткани бляшки связано с ослаблением воспаления в ней и повышением стабильности [61], что подтверждают данные Z. Gao et al. [62]. Напротив, снижение уровня докозапентаеновой кислоты в исследовании T. Amano et al. [63] было ассоциировано с развитием липидных бляшек и заболеванием периферических артерий, следовательно, независимо связано с повышением риска развития инфаркта миокарда и ИБС [64].

В отношении роли омега-6 ПНЖК рассматривается их вероятное негативное влияние, связанное с наличием большого количества двойных связей, уязвимых для активных форм кислорода [65]. M. Poreba et al. предположили, что повышение уровня омега-6 ПНЖК может способствовать окислению фосфолипидов, что приводит к повышению содержания окисленных липопротеинов, обладающих провоспалительными свойствами [66]. Арахидоновая кислота является предшественником провоспалительных/протромботических эйкозаноидов, таких как простагландин E2, тромбоксан A2 и лейкотриен B4, способствующих атерогенезу [67]. Вместе с тем показана различная роль отдельных омега-6 ПНЖК в развитии атеросклеротического процесса [47]. В патогенезе ряда

патологий, включая ССЗ, имеет значение соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК [68], увеличение которого связывают с повышением риска кардиоваскулярных событий [65].

Подытоживая вышесказанное, можно заключить, что профиль ЖК мембран эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза имеет атерогенный характер, что косвенно свидетельствует о значимой роли печени в развитии атеросклероза.

Заключение

Таким образом, в мембранах эритроцитов пациентов с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) установлено увеличение уровня пальмитолеиновой ($p = 0,02-0,03$), пентадекановой ($p = 0,05$) кислот, отношения омега-6 к омега-3 ПНЖК ($p = 0,03$) и, напротив, уменьшение содержания докозагексаеновой ($p = 0,0002$), суммарного содержания эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот ($p = 0,0007$), общего содержания всех омега-3 ПНЖК ($p = 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами. Отмечены тенденции к снижению содержания омега-3 эйкозапентаеновой кислоты и к повышению соотношения НЖК/ПНЖК.

Уровень отдельных ЖК обеспечивает высокую диагностическую точность при дифференцировании пациентов с ЖБП смешанного генеза от здоровых лиц: пальмитолеиновая (9-C16:1) (AUC 0,702, чувствительность 66,7 %, специфичность 69,6 %), докозагексаеновая (C22:6n-3) (AUC 0,795, чувствительность 77,3 %, специфичность 78,3 %), а также суммарное содержание эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот (C20:5n-3 + C22:6n-3) (AUC 0,777, чувствительность 70,1 %, специфичность 82,6 %).

Выявленные особенности профиля ЖК мембран эритроцитов при ЖБП смешанного генеза — повышение содержания НЖК, мононенасыщенных ЖК, омега-6 ПНЖК и снижение уровня омега-3 ПНЖК — являются атерогенными. Продолжение исследований с точки зрения использования ЖК в качестве биомаркеров данной патологии и мишеней для терапевтических воздействий следует считать перспективным.

Список литературы / References

- Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J.V., Webber L., Sheron N.; EASL HEPA-HEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J. Hepatol.*, 2018; 69 (3): 718–735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
- Sarin S.K., Kumar M., Eslam M., George J., Al Mahtab M., Akbar S.M.F., Jia J., Tian Q., Aggarwal R., Mul-jono D.H., Omata M., Ooka Y., Han K.H., Lee H.W., Jafri W., Butt A.S., Chong C.H., Lim S.G., Pwu R.F., Chen D.S. Liver diseases in the Asia-Pacific region: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *The Lancet. Gastroenterology & hepatology*, 2020; 5 (2): 167–228. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30342-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30342-5)
- Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2018; 67 (1): 123–133. <https://doi.org/10.1002/hep.29466>
- Huang D.Q., Mathurin P., Cortez-Pinto H., Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nature Rev. Gastroenterology & Hepatology*, 2023; 20 (1): 37–49. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00688-6>
- Rehm J., Samokhvalov A.V., Shield K.D. Global burden of alcoholic liver diseases. *J. Hepatol.*, 2013; 59 (1): 160–168. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.007
- Balmer M.L., Dufour J.F. Nicht-alkoholische Steatohepatitis – von NAFLD zu MAFLD [Non-alcoholic steatohepatitis – from NAFLD to MAFLD]. *Ther. Umsch.*, 2011; 68 (4): 183–188. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000148
- Toh J.Z.K., Pan X.H., Tay P.W.L., Ng C.H., Yong J.N., Xiao J., Koh J.H., Tan E.Y., Tan E.X.X., Dan Y.Y., Loh P.H., Foo R., Chew N.W.S., Sanyal A.J., Muthiah M.D., Siddiqui M.S. A Meta-Analysis on the Global Prevalence, Risk factors and Screening of Coronary Heart Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2022; 20 (11): 2462–2473. e10. doi: 10.1016/j.cgh.2021.09.021.
- Sung K.C., Ryu S., Lee J.Y., Lee S.H., Cheong E.S., Wild S.H., Byrne C.D. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Obesity: Relationships With Increase in Coronary Artery Calcium Over Time. *Clin. Cardiol.*, 2016; 39 (6): 321–328. <https://doi.org/10.1002/clc.22529>
- Jacobs K., Brouha S., Bettencourt R., Barrett-Connor E., Sirlin C., Loomba R. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Visceral Adiposity but Not Coronary Artery Calcification in the Elderly. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2016; 14 (9): 1337–1344.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.010>
- Fracanzani A.L., Tiraboschi S., Pisano G., Consonni D., Baragetti A., Bertelli C., Norata D., Valenti L., Grigore L., Porzio M., Catapano A., Fargion S. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. *Atherosclerosis*, 2016; 246: 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.016>
- Xu X., Lu L., Dong Q., Li X., Zhang N., Xin Y., Xuan S. Research advances in the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *Lipids in Health and Disease*, 2015; 14: 158. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0141-z>
- Vilar C.P., Cotrim H.P., Florentino G.S., Barreto C.P., Florentino A.V., Bragagnoli G., Schwingel P.A. Association between nonalcoholic fatty liver

- disease and coronary artery disease. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), 2013; 59 (3): 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2012.11.006>
13. Yu J., Marsh S., Hu J., Feng W., Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol. Res. Pract.*, 2016; 2016: 2862173. doi: 10.1155/2016/2862173
14. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol. Metab.*, 2021; 50: 101122. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101122
15. Атеросклероз и дислипидемии. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 [Atherosclerosis and dyslipidemia. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. 2020; 1 (38): 7–42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002 (In Russ.)]
16. Kotlyarov S., Kotlyarova A. Involvement of Fatty Acids and Their Metabolites in the Development of Inflammation in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (3): 1308. doi: 10.3390/ijms23031308
17. Ravnkov U. The questionable role of saturated and polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease. *J. Clin. Epidemiol.*, 1998; 51 (6): 443–460. doi: 10.1016/s0895-4356(98)00018-3
18. Maki K.C., Dicklin M.R., Kirkpatrick C.F. Saturated fats and cardiovascular health: Current evidence and controversies. *J. Clin. Lipidol.*, 2021; 15 (6): 765–772. doi: 10.1016/j.jacl.2021.09.049
19. Yagi S., Fukuda D., Aihara K.I., Akaike M., Shimabukuro M., Sata M. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Promising Nutrients for Preventing Cardiovascular Disease. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2017; 24 (10): 999–1010. doi: 10.5551/jat.RV17013
20. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. 5-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018. 984 с. [Podymova S.D. Liver diseases: A guide for doctors. 5th edition, reprint, and additional. M.: LLC “Medical Information Agency”, 2018. 984 p. (in Russ.)]
21. Odriozola A., Santos-Laso A., Del Barrio M., Cabezas J., Iruzubieta P., Arias-Loste M.T., Rivas C., Duque J.C.R., Antón A., Fábrega E., Crespo J. Fatty Liver Disease, Metabolism and Alcohol Interplay: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (9): 7791. doi: 10.3390/ijms24097791
22. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6 (2). [Recommendations of the VNOK experts on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2009; 6 (2) (In Russ.)]
23. Khang A.R., Lee H.W., Yi D., Kang Y.H., Son S.M. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 181–190. doi: 10.2147/DMSO.S189544
24. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammaev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver diseases of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2016; 26 (2): 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> (in Russ.)]
25. Arab L., Akbar J. Biomarkers and the measurement of fatty acids. *Public. Health. Nutr.*, 2002; 5 (6A): 865–871. doi: 10.1079/phn2002391
26. Кручинина М.В., Кручинин В.Н., Прудникова Я.И., Громов А.А., Шашков М.В., Соколова А.С. Исследование уровня жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови у пациентов с колоректальным раком г. Новосибирска. *Успехи молекулярной онкологии*, 2018; 5 (2): 50–61. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61 [Kruchinina M.V., Kruchinin V.N., Prudnikova Ya.I., Gromov A.A., Shashkov M.V., Sokolova A.S. Investigation of the level of fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum in patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*, 2018; 5 (2): 50–61. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61. (In Russ.)]
27. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.*, 2001; 45: 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>.
28. Brunt E.M., Wong V.W., Nobili V., Day C.P., Sookoian S., Maher J.J., Bugianesi E., Sirlin C.B., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease. Nature reviews. *Disease Primers*, 2015; 1: 15080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.80>
29. Mitsuyoshi H., Yasui K., Harano Y., Endo M., Tsuji K., Minami M., Itoh Y., Okanoue T., Yoshikawa T. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Res.: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2009; 39 (4): 366–373. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00464.x>
30. He J., Lee J.H., Febbraio M., Xie W. The emerging roles of fatty acid translocase/CD36 and the aryl hydrocarbon receptor in fatty liver disease. *Experimental Biol. and Med. (Maywood, N.J.)*, 2011; 236 (10): 1116–1121. <https://doi.org/10.1258/ebm.2011.011128>
31. Koliaki C., Szendroedi J., Kaul K., Jelenik T., Nowotny P., Jankowiak F., Herder C., Carstensen M., Krausch M., Knoefel W.T., Schlensak M., Roden M. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metabolism*, 2015; 21 (5): 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.04.004>

32. Johnson E.S., Lindblom K.R., Robeson A., Stevens R.D., Ilkayeva O.R., Newgard C.B., Kornbluth S., Andersen J.L. Metabolomic profiling reveals a role for caspase-2 in lipoapoptosis. *The J. Biol. Chem.*, 2013; 288 (20): 14463–14475. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.437210>
33. Stienstra R., Saudale F., Duval C., Keshtkar S., Groener J. E., van Rooijen N., Staels B., Kersten S., Müller M. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1 β -dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor α activity. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2010; 51 (2): 511–522. <https://doi.org/10.1002/hep.23337>
34. Huby T., Gautier E.L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nature reviews. Immunology*, 2022; 22 (7): 429–443. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00639-3>
35. Miura K., Yang L., van Rooijen N., Brenner D.A., Ohnishi H., Seki E. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 2013; 57 (2): 577–589. <https://doi.org/10.1002/hep.26081>
36. Snodgrass R.G., Huang S., Choi I.W., Rutledge J.C., Hwang D.H. Inflammasome-mediated secretion of IL-1 β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J. Immunol (Baltimore, Md.: 1950)*, 2013; 191 (8): 4337–4347. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300298>
37. Kim S.Y., Jeong J.M., Kim S.J., Seo W., Kim M.H., Choi W.M., Yoo W., Lee J.H., Shim Y.R., Yi H.S., Lee Y.S., Eun H.S., Lee B.S., Chun K., Kang S.J., Kim S.C., Gao B., Kunos G., Kim H.M., Jeong W.I. Pro-inflammatory hepatic macrophages generate ROS through NADPH oxidase 2 via endocytosis of monomeric TLR4-MD2 complex. *Nat. Commun.*, 2017; 8 (1): 2247. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02325-2>
38. Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M., Mirshahi F., Choudhury J., Cheung O., Sargeant C., Contos M.J., Sanyal A.J. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2007; 46 (4): 1081–1090. doi: 10.1002/hep.21763
39. Yamada K., Mizukoshi E., Sunagozaka H., Arai K., Yamashita T., Takeshita Y., Misu H., Takamura T., Kitamura S., Zen Y., Nakanuma Y., Honda M., Kaneko S. Characteristics of hepatic fatty acid compositions in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.*, 2015; 35 (2): 582–590. doi: 10.1111/liv.12685
40. Puri P., Wiest M.M., Cheung O., Mirshahi F., Sargeant C., Min H.K., Contos M.J., Sterling R.K., Fuchs M., Zhou H., Watkins S.M., Sanyal A.J. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 2009; 50 (6): 1827–1838. doi: 10.1002/hep.23229
41. Guo R., Chen L., Zhu J., Li J., Ding Q., Chang K., Han Q., Li S. Monounsaturated fatty acid-enriched olive oil exacerbates chronic alcohol-induced hepatic steatosis and liver injury in C57BL/6J mice. *Food Funct.*, 2023; 14 (3): 1573–1583. doi: 10.1039/d2fo03323b.
42. Yoo W., Gjuka D., Stevenson H.L., Song X., Shen H., Yoo S.Y., Wang J., Fallon M., Ioannou G.N., Harrison S.A., Beretta L. Fatty acids in non-alcoholic steatohepatitis: Focus on pentadecanoic acid. *PLoS One*, 2017; 12 (12): e0189965. doi: 10.1371/journal.pone.0189965
43. Zhou Y., Orešič M., Leivonen M., Gopalacharyulu P., Hyysalo J., Arola J., Verrijken A., Francque S., van Gaal L., Hyötyläinen T., Yki-Järvinen H. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016; 14 (10): 1463–1472. e6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.046
44. Wang M., Zhang X., Ma L.J., Feng R.B., Yan C., Su H., He C., Kang J.X., Liu B., Wan J.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate ethanol-induced adipose hyperlipolysis: A mechanism for hepatoprotective effect against alcoholic liver disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.*, 2017; 1863 (12): 3190–3201. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.08.026
45. Warner D.R., Liu H., Miller M.E., Ramsden C.E., Gao B., Feldstein A.E., Schuster S., McClain C.J., Kirpich I.A. Dietary Linoleic Acid and Its Oxidized Metabolites Exacerbate Liver Injury Caused by Ethanol via Induction of Hepatic Proinflammatory Response in Mice. *Am. J. Pathol.*, 2017; 187 (10): 2232–2245. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.06.008
46. Zhang W., Zhong W., Sun Q., Sun X., Zhou Z. Hepatic overproduction of 13-HODE due to ALOX15 upregulation contributes to alcohol-induced liver injury in mice. *Sci. Rep.*, 2017; 7 (1): 8976. doi: 10.1038/s41598-017-02759-0
47. Chei C.L., Yamagishi K., Kitamura A., Kiyama M., Sankai T., Okada T., Imano H., Ohira T., Cui R., Umesawa M., Muraki I., Tanigawa T., Sato S., Iso H. CIRCIS Investigators. Serum Fatty Acid and Risk of Coronary Artery Disease – Circulatory Risk in Communities Study (CIRCIS). *Circ. J.*, 2018; 82 (12): 3013–3020. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0240
48. Ragino Y.I., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Chernyak E.I., Morozov S.V., Shakhshneider E.V., Polonskaya Y.V., Shcherbakova L.V., Chernyavskiy A.M. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis. *J. Med. Biochem.*, 2020; 39 (1): 46–53. doi: 10.2478/jomb-2019-0010
49. Kritchevsky D., Tepper S.A., Czarnecki S.K., Sundram K. Red palm oil in experimental atherosclerosis. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2002; 11 Suppl 7: S433–S437. doi: 10.1046/j.1440-6047.11.s.7.5.x
50. Shramko V.S., Polonskaya Y.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Ragino Y.I. The Short Overview on the Relevance of Fatty Acids for Human Cardiovascular Disorders. *Biomolecules*, 2020; 10 (8): 1127. doi: 10.3390/biom10081127
51. Ebbesson S.O., Voruganti V.S., Higgins P.B., Fabisz R.R., Ebbesson L.O., Laston S., Harris W.S., Kennish J., Umans B.D., Wang H., Devereux R.B., Okin P.M., Weissman N.J., MacCluer J.W., Umans J.G., Howard B.V. Fatty acids linked to cardiovascular mortality are associated with risk factors. *Int. J. Circumpolar. Health*, 2015; 74: 28055. doi: 10.3402/ijch.v74.28055
52. Ding C., Wang L., Yao Y., Li C. Mechanism of the initial oxidation of monounsaturated fatty acids. *Food Chem.*, 2022; 392: 133298. doi: 10.1016/j.foodchem.2022.133298

53. Schwingshackl L., Hoffmann G. Monounsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease: Synopsis of the Evidence Available from Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients*, 2012; 4 (12): 1989–2007. <https://doi.org/10.3390/nu4121989>
54. Kotlyarov S., Kotlyarova A. Clinical significance of polyunsaturated fatty acids in the prevention of cardiovascular diseases. *Front Nutr.*, 2022; 9: 998291. doi: 10.3389/fnut.2022.998291
55. Bäck M. Omega-3 fatty acids in atherosclerosis and coronary artery disease. *Future Sci. OA.*, 2017; 3 (4): FSO236. doi: 10.4155/foa-2017-0067
56. Krupa-Kotara K., Grajek M., Wypych-Ślusarska A., Martynus-Depta S., Oleksiuk K., Głogowska-Ligus J., Szczepańska E., Słowiński J. Properties of Polyunsaturated Fatty Acids in Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases in the View of Patients (Silesia, Poland). *Nursing Reports*, 2022; 12 (4): 980–992. <https://doi.org/10.3390/nursrep12040094>
57. Simonetto M., Infante M., Sacco R.L., Rundek T., Della-Morte D. A Novel Anti-Inflammatory Role of Omega-3 PUFAs in Prevention and Treatment of Atherosclerosis and Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Nutrients*, 2019; 11 (10): 2279. doi: 10.3390/nu11102279.
58. Zehr K.R., Walker M.K. Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2018; 134: 131–140. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005
59. Chang C.L., Deckelbaum R.J. Omega-3 fatty acids: mechanisms underlying 'protective effects' in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2013; 24 (4): 345–350. doi: 10.1097/MOL.0b013e3283616364
60. Lee M.W., Park J.K., Hong J.W., Kim K.J., Shin D.Y., Ahn C.W., Song Y.D., Cho H.K., Park S.W., Lee E.J. Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids on Low Density Lipoprotein Particle Size in Patients with Type 2 Diabetes Already under Statin Therapy. *Diabetes Metab. J.*, 2013; 37 (3): 207–211. doi: 10.4093/dmj.2013.37.3.207
61. John Chapman M., Preston Mason R. Cholesterol crystals and atherosclerotic plaque instability: Therapeutic potential of eicosapentaenoic acid. *Pharmacol. Ther.*, 2022; 240: 108237. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108237
62. Gao Z., Zhang D., Yan X., Shi H., Xian X. Effects of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids on Coronary Atherosclerosis and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022; 9: 904250. doi: 10.3389/fcvm.2022.904250
63. Amano T., Matsubara T., Uetani T., Kato M., Kato B., Yoshida T., Harada K., Kumagai S., Kunimura A., Shinbo Y., Kitagawa K., Ishii H., Murohara T. Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids on coronary plaque instability: an integrated backscatter intravascular ultrasound study. *Atherosclerosis*, 2011; 218 (1): 110–116. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.030
64. Pertiwi K., Küpers L.K., de Goede J., Zock P.L., Kromhout D., Geleijnse J.M. Dietary and Circulating Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Mortality Risk After Myocardial Infarction: A Long-Term Follow-Up of the Alpha Omega Cohort. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021; 10 (23): e022617. doi: 10.1161/JAHA.121.022617
65. Mariamenatu A.H., Abdu E.M. Overconsumption of Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs) versus Deficiency of Omega-3 PUFAs in Modern-Day Diets: The Disturbing Factor for Their "Balanced Antagonistic Metabolic Functions" in the Human Body. *J. Lipids.*, 2021; 2021: 8848161. doi: 10.1155/2021/8848161.
66. Poreba M., Rostoff P., Siniarski A., Mostowik M., Golebiowska-Wiatrak R., Nessler J., Undas A., Gajos G. Relationship between polyunsaturated fatty acid composition in serum phospholipids, systemic low-grade inflammation, and glycemic control in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018; 17 (1): 29. doi: 10.1186/s12933-018-0672-5
67. Piper K., Garelnabi M. Eicosanoids: Atherosclerosis and cardiometabolic health. *J. Clin. Transl. Endocrinol.*, 2020; 19: 100216. doi: 10.1016/j.jcte.2020.100216
68. Khandelwal S., Kelly L., Malik R., Prabhakaran D., Reddy S. Impact of omega-6 fatty acids on cardiovascular outcomes: A review. *J. Preventive Cardiol.*, 2013; 2 (3): 325–336. PMID: 24955333; PMCID: PMC4062196.

Информация об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Анна Владимировна Белковец, д-р мед. наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, заведующая клиникой НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ИЦиГ СО РАН, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2610-1323, e-mail: a_belkovets@bk.ru

Марина Владимировна Паруликова, старший преподаватель Отдела образования, врач-гастроэнтеролог, Новосибирск, Россия, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Андрей Александрович Громов, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Information about the authors:

Margarita V. Kruchinina, doctor of medical sciences, associate professor, head of the gastroenterology laboratory, leading researcher of the gastroenterology laboratory of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of ICIG SB RAS, professor of the department of propaedeutics of internal diseases of the Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Anna V. Belkovets, doctor of medical sciences, associate professor, senior researcher at the laboratory of gastroenterology, head of the clinic of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of ICIG SB RAS, professor of the department of propaedeutics of internal diseases of the Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2610-1323, e-mail: a_belkovets@bk.ru

Marina V. Parulikova, senior lecturer of the department of education, Novosibirsk, Russia, e-mail: m_parulikova@mail.ru

Andrey A. Gromov, candidate of medical sciences, senior researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of the thrombosis prevention center, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9254-4192, e-mail: gromov.center@rambler.ru

Статья поступила 24.07.2023

После доработки 02.08.2023

Принята к печати 08.08.2023

Received 24.07.2023

Revision received 02.08.2023

Accepted 08.08.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-369-377

**Ассоциация полиморфизмов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2*
с дислипидемией среди коренного и некоренного населения
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры**

Е.В. Корнеева¹, М.И. Воевода², С.Е. Семаев³, В.Н. Максимов³

¹ Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»
628412, Россия, г. Сургут, просп. Ленина, 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Рост сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и метаболического синдрома определяет актуальность ранней диагностики и профилактики нарушений липидного обмена путем выявления и изучения генетических маркеров предрасположенности к дислипидемиям в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности. Цель исследования – изучить ассоциации генов-кандидатов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2* с дислипидемией среди молодого коренного и некоренного населения, проживающего в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. **Материал и методы.** Обследовано 863 молодых человека в возрасте 18–44 лет, клиническая группа представлена некоренными и коренными мужчинами и женщинами с метаболическим синдромом ($n = 344$), в группу сравнения включены некоренные и коренные мужчины и женщины без метаболического синдрома ($n = 519$). Проведено исследование липидного профиля и молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП): rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *ADRA2B*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799752 гена *ACE*. **Результаты.** У обследованных мужчин и женщин общей когорты обнаружена высокая частота гиперхолестеринемии (79,0 %), гипертриглицеридемии (65,8 %). Статистически значимые различия установлены в частоте дислипидемий у пациентов с метаболическим синдромом по этнической и половой принадлежности ($p < 0,001$). В общей когорте у мужчин с метаболическим синдромом гиперхолестеринемия ассоциирована с генотипом TT ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,039$), у женщин – с генотипом DD гена *ADRA2B* ($p = 0,010$). У коренных мужчин клинической группы выявлена ассоциация гиперхолестеринемии с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,005$), гипертриглицеридемии – с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,031$) и аллелем T гена *TCF7L2* ($p = 0,031$). Среди коренных женщин клинической группы гиперхолестеринемия ассоциирована с носительством минорного аллеля T гена *CSK* ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия – с аллелем D гена *ADRA2B* ($p = 0,046$). **Заключение.** Носительство минорных аллелей T гена *MTHFR* и D гена *ADRA2B* ассоциировано с гиперхолестеринемией среди обследованных молодых людей и статистически значимо выше в группе пациентов с метаболическим синдромом, а также среди коренных жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, гены, ханты, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Корнеева Е.В., e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Для цитирования: Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* с дислипидемией среди коренного и некоренного населения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 369–377. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-369-377

Association of *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* gene polymorphisms with dyslipidemia among indigenous and non-indigenous people of Khanty-Mansy Autonomous Okrug – Yugra

E.V. Korneeva¹, M.I. Voevoda², S.E. Semaev³, V.N. Maksimov³

¹ Surgut State University

1, Lenin ave., Surgut, 628412, Russia

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine

2, Timakova str., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

The increase in cardiovascular diseases and their complications, diabetes mellitus and metabolic syndrome determines the relevance of early diagnosis and prevention of lipid metabolism disorders by identifying and studying genetic markers of predisposition to dyslipidemia in various populations depending on gender, age and ethnicity. Aim of the study was to investigate the associations of candidate genes *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* and *TCF7L2* with dyslipidemia in the young indigenous and non-indigenous population living in the Khanty-Mansy autonomous Okrug – Ugra. **Material and methods.** 863 young people aged 18–44 years were examined, clinical population included non-indigenous and indigenous men and women with metabolic syndrome ($n = 344$), the comparison group included non-indigenous and indigenous men and women without metabolic syndrome ($n = 519$). A study of the lipid profile and molecular genetic study was carried out using the polymerase chain reaction method for single nucleotide polymorphisms (SNPs): rs1378942 of the gene *CSK*, rs1801133 (C677T) of the gene *MTHFR*, gene *ADRA2B*, rs7903146 of the gene *TCF7L2*, rs1799752 of the gene *ACE*. **Results.** A high frequency of hypercholesterolemia (79.0 %) and hypertriglyceridemia (65.8 %) was found in the examined men and women. Statistically significant differences were established in the frequency of dyslipidemia in patients with metabolic syndrome by ethnicity and gender ($p < 0.001$). In the general cohort of men with metabolic syndrome hypercholesterolemia is associated with the TT genotype of SNP rs1801133 (C677T) of the gene *MTHFR* ($p = 0.039$), in the women – with the DD genotype of the gene *ADRA2B* ($p = 0.010$). In indigenous men of the clinical group an association of hypercholesterolemia with the minor T allele of the gene *MTHFR* ($p = 0.005$), of hypertriglyceridemia – with the minor T allele of the gene *MTHFR* ($p = 0.031$) and the T allele of the gene *TCF7L2* ($p = 0.031$) was revealed. Among indigenous women of the clinical group hypercholesterolemia is associated with carriage of the minor T allele of the gene *CSK* ($p < 0.001$) and hypertriglyceridemia – with the D allele of the gene *ADRA2B* ($p = 0.046$). **Conclusions.** Carriage of minor alleles T of the *MTHFR* gene and D of the *ADRA2B* gene is associated with hypercholesterolemia among the examined young people and is statistically significantly higher in the group of patients with metabolic syndrome, as well as among indigenous residents of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra.

Keywords: metabolic syndrome, dyslipidemia, genes, khanty, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia.

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

Correspondence: Korneeva E.V., e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Citation: Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N. Association of *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B*, *TCF7L2* gene polymorphisms with dyslipidemia among indigenous and non-indigenous people of Khanty-Mansy Autonomous Okrug – Yugra. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 369–377. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-369-377

Введение

В настоящее время полигенность метаболического синдрома (МС) не вызывает сомнений. Установлено, что взаимодействие генов и их мутаций проявляется в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической при-

надлежности их носителей в разной степени, добавляя и (или) усугубляя метаболические нарушения [1, 2]. У большинства больных с МС дислипидемия характеризуется повышением содержания в крови общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и снижением уровня ХС

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время активно продолжается поиск генов, ассоциированных с МС и его компонентами, изучается роль полиморфизма генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы основных нейрогуморальных систем [3]. Несмотря на большое количество проведенных полногеномных исследований, недостаточное внимание уделяется малоизученным полиморфизмам генов, таких как *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2*, связанных с предрасположенностью к метаболическим нарушениям, в частности к дислипидемиям.

Ген *MTHFR* расположен на хромосоме 1p36.22 и кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*) — фермент, который участвует в превращении 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, ко-субстрат реметилирования гомоцистеина в метионин. Наиболее изученным является вариант, в котором в положении 677 цитозин (С) заменяется на тимин (Т). Мутация С677Т вызывает замену аланина на валин в каталитическом домене фермента. Изменение полиморфизма *MTHFR* С677Т может снижать активность фермента на 65 % и повышать общий уровень гомоцистеина в плазме, особенно в условиях низкого содержания фолиевой кислоты в пище [4]. Гипергомоцистеинемия способствует накоплению в мембранах клеток ХС ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижая тем самым эластичность сосудистой стенки. Установлено, что дефицит *MTHFR* приводит к повышению уровня S-аденозилгомоцистеина, изменению содержания медиаторов воспаления, обострению воспалительного процесса и накоплению липидов, увеличивая риск развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [5]. Короткие некодирующие молекулы РНК (микроРНК) влияют на экспрессию генов и синтез белка, активируясь в гепатоцитах с генотипом ТТ, влияя на предрасположенность к НАЖБП [6–10].

Немаловажная роль в регуляции клеточного роста и дифференцировки нормальных клеток отведена гену *CSK*, кодирующему С-концевую Src-киназу. Нарушение экспрессии гена *CSK* влечет за собой увеличение активности тирозинкиназ семейства Src, основная функция которых заключается в фосфорилировании С-концевого участка киназ, что лежит в основе негативной регуляции их активности в молекулах клеток-мишеней сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринных органов и центральной нервной системы [11]. Большинство работ посвящено изучению роли гена *CSK* в развитии заболеваний сердца и кровеносных сосудов. Изучение влияния генетических вариантов гена *CSK* на

риск развития ожирения и нарушения липидного обмена рассматривается в контексте развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, в исследовании, проведенном в Китае, одним из изученных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, связанных с риском ожирения, был установлен ОНП rs1378942 гена *CSK* ($p = 0,042$) [12].

Ген *ACE* кодирует фермент, участвующий в регуляции артериального давления и электролитного баланса. Он катализирует превращение неактивного ангиотензина I в активный октапептид ангиотензин II, который через взаимодействие с рецепторами ангиотензина I в β -клетках островков поджелудочной железы угнетает секрецию инсулина. С другой стороны, на фоне хронических процессов снижается кровоток в поврежденных β -клетках, усиливается пролиферация клеток, развиваются окислительный стресс, апоптоз и фиброз ткани поджелудочной железы [13–15]. Сформировавшиеся инсулинорезистентность и дефект секреции инсулина тесно связаны с развитием липидных нарушений.

Установлена роль гена *ADRA2B*, кодирующего трансмембранный белок из семейства рецепторов, связанных с G-белком. Данный белок регулирует высвобождение нейротрансмиттеров из симпатических нервов и из адренергических нейронов в ЦНС, что приводит к подавлению липолиза в липоцитах, угнетению секреции инсулина, стимуляции агрегации тромбоцитов и сужению сосудов [3, 16]. Интерес к гену *TCF7L2* и его изменчивости связан с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа. Этот ген кодирует ядерный рецептор β -катенина, канонического активатора Wnt-сигнального пути, участвующего в эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток. Установлено, что белок влияет на гомеостаз глюкозы в крови посредством изменений в секреции островковых гормонов [17]. Немного исследований посвящено влиянию гена *TCF7L2* на адипогенез и липидный обмен в контексте риска диабета [18]. Так, изучение его полиморфизмов и экспрессии в подкожной и висцеральной жировой ткани позволило выявить связь гена *TCF7L2* с постпрандиальной гипертриглицеридемией и риском развития диабета у людей с различной степенью толерантности к глюкозе [18].

Исследование роли ОНП генов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2* с дислипидемией как компонентом МС в настоящее время достаточно актуально. Различия в предрасположенности к нарушениям липидного обмена зависят от этнической, возрастной и половой принадлежности. На территории Ханты-Мансийского ав-

тономного округа — Югры (ХМАО — Югры) в последнее время значительно выросла сердечно-сосудистая заболеваемость среди малочисленных коренных народов Севера (ханты), что связано с изменением питания, снижением физической активности и техногенным загрязнением [19, 20]. Это определяет перспективность исследования генетических маркеров, участвующих в регуляции липидного обмена и развития МС, как у некоренного, так и коренного населения. Цель исследования — изучить ассоциации генов-кандидатов *CSK*, *MTHFR*, *ACE*, *ADRA2B* и *TCF7L2* с дислипидемией среди молодого коренного и некоренного населения, проживающего в ХМАО — Югре.

Материал и методы

За период с 2015 по 2020 г. проведено одномоментное одноцентровое исследование в НИИ терапии и профилактической медицины — филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) и на базах БУ ХМАО — Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника № 1», БУ ХМАО — Югры «Федоровская городская больница» и филиала больницы в деревне Рускинская (место компактного проживания хантов). Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, перед его началом все участники подписали информированное согласие. В исследовании приняли участие 863 молодых человека в возрасте 18–44 лет, из них 344 пациента с проявлениями МС (39,9 %) и 519 человек без проявлений МС (60,1 %). Обследовано 283 мужчины (32,8 %) и 580 женщин (67,2 %) некоренного и коренного населения (табл. 1). Критерии включения: оба пола, длительное проживание в условиях, приравненных к Крайнему Северу (ХМАО — Югра), возраст 18–44 года. Критерии исключения: хронические заболевания в стадии декомпенсации, возраст менее 18 и более 44 лет, беременность и грудное вскармливание.

Общеклиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, осмотр, антропометрические измерения массы тела, роста, окружности талии (ОТ), артериального давления (АД). Лабораторные исследования включали определение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы плазмы крови натощак (ГПН). Содержание ХС ЛПНП определяли по формуле Фривальда при концентрации ТГ менее 4,5 ммоль/л: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,2)$, ммоль/л. Уровень глюкозы сыворотки крови в содержании ГПН пересчитывали по формуле: $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. Референсные значения: концентрация ГПН 4,1–6,1 ммоль/л, ОХС 3–5,2 ммоль/л, ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП более 1,2 ммоль/л, ТГ менее 1,7 ммоль/л. Диагноз «МС» устанавливался согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома [21]. Проведено молекулярно-генетическое исследование методом ПЦР следующих ОНП: rs1378942 гена *CSK*, rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, гена *ADRA2B*, rs7903146 гена *TCF7L2*, rs1799752 гена *ACE*. ДНК выделяли из венозной крови.

Количественные показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерий Колмогорова — Смирнова. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали величину $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Статистически значимые различия в частоте компонентов МС, таких как гиперхолестеринемия (гиперХС), гиперхолестеринемия липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) и

Таблица 1

Этнические группы обследованных лиц молодого возраста

Table 1

Ethnic groups of examined young people

Этническая группа / Ethnic group		Всего / Total, n	Наличие МС / MS presence, n (%)	Отсутствие МС / MS absence, n (%)
Некоренное население / Non-indigenous people	Мужчины / Men	207	73 (35,3)	134 (64,7)
	Женщины / Women	376	164 (43,6)	212 (56,4)
Коренное население / Indigenous people	Мужчины / Men	76	15 (19,7)	61 (80,3)
	Женщины / Women	204	92 (45,1)	112 (54,9)

Таблица 2

Частота дислипидемий у обследованных лиц молодого возраста

Table 2

The frequency of dyslipidemia in the examined young people

Этническая группа / Ethnic group			ГиперХС / Hypercholesterolemia	ГиперХС ЛПНП / HyperLDL	ГипоХС ЛПВП / HypoHDL	ГиперТГ / HyperTG
Некоренное население / Non-Indigenous people	Мужчины / Men, n = 207	МС есть, n = 73	73 (100,0 %)	48 (65,8 %)	7 (9,6 %)	72 (98,6 %)
		МС нет, n = 134	60 (44,8 %)	43 (32,1 %)	15 (11,2 %)	63 (47,0 %)
		p	< 0,001	< 0,001	0,808	< 0,001
	Женщины / Women, n = 376	МС есть, n = 164	164 (100,0 %)	110 (67,1%)	38 (23,2 %)	164 (100,0 %)
		МС нет, n = 212	163 (76,9 %)	76 (35,8 %)	31 (14,6 %)	88 (41,5 %)
		p	< 0,001	< 0,001	0,034	< 0,001
	Мужчины / Men, n = 76	МС есть, n = 15	15 (100,0 %)	12 (80,0 %)	0 (0,0 %)	15 (100,0 %)
		МС нет, n = 61	29 (47,5 %)	26 (42,6 %)	13 (21,3 %)	33 (54,1 %)
		p	< 0,001	0,019	0,050	< 0,001
Коренное население / Indigenous people	Женщины / Women, n = 204	МС есть, n = 92	92 (100,0 %)	55 (59,8 %)	20 (21,7 %)	92 (100,0 %)
		МС нет, n = 112	86 (76,8 %)	45 (40,2 %)	18 (16,1 %)	41 (36,6 %)
		p	< 0,001	0,005	0,301	< 0,001

Примечание. $p < 0,05$ статистическая значимость различия показателей между пациентами с МС (+) и группой сравнения МС (–).

Note. $p < 0.05$ statistical significance of the difference in indicators between patients with MS (+) and the comparison group of MS (–).

гипертриглицеридемия (гиперТГ), определены у мужчин и женщин с МС по сравнению с обследованными молодыми людьми без МС в этнических группах (табл. 2). У некоренных женщин с МС гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности (гипоХС ЛПВП) встречалась на 8,6 % чаще, чем у некоренных женщин без МС ($p = 0,034$). При сравнении частоты компонентов дислипидемии между некоренными и коренными пациентами с МС статистически значимых различий не выявлено (см. табл. 2).

В табл. 3 представлен анализ распределения частот генотипов ОНП исследуемых генов у мужчин и женщин клинических групп и групп сравнения, выполненный с помощью таблиц сопряженности. Статистически значимых различий между этими группами по половому признаку не получено.

При сравнении зависимости генотипов и аллелей в общей когорте у мужчин с МС гомозиготный генотип ТТ ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR*, ассоциированный с гиперХС, встречался на 10,1 % чаще, чем у мужчин без

МС ($p = 0,039$). Для женщин с МС в общей когорте установлена ассоциация между наличием гиперХС и носительством гомозиготного генотипа DD инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ADRA2B* ($p = 0,010$). Анализируя распределение генотипов и аллелей исследуемых генов у мужчин с МС и без МС в этнических группах по частоте гиперХС, определено статистически значимое различие между коренными мужчинами с МС и группой сравнения в частоте аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,005$). У коренных женщин выявлена статистически значимая ассоциация между гиперХС и носительством аллеля Т rs1378942 гена *CSK* ($p < 0,001$) (табл. 4). При сравнении ассоциации гиперХС и носительства минорных аллелей между некоренными и коренными пациентами с МС установлены статистически значимые ассоциации среди мужчин при носительстве аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,016$), среди женщин – при носительстве аллеля Т ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p < 0,001$) и аллеля D гена *ADRA2B* ($p = 0,019$).

Таблица 3

Частота генотипов ОНП у мужчин и женщин с МС и без МС, n (%)

Table 3

Frequency of SNP genotypes in men and women with and without MS, n (%)

ОНП / SNP	Генотип / Genotype	Мужчины / Men, $n = 283$			Женщины / Women, $n = 580$		
		Наличие МС / MS presence, $n = 88$	Отсутствие МС / MS absence, $n = 195$	p	Наличие МС / MS presence, n (%)	Отсутствие МС / MS absence, $n = 324$	p
<i>CSK</i> rs1378942	GG	19 (21,6)	41 (21,0)	0,751	50 (19,5)	63 (19,4)	0,850
	GT	44 (50,0)	90 (46,2)		133 (52,0)	167 (51,5)	
	TT	25 (28,4)	64 (32,8)		73 (28,5)	94 (29,0)	
<i>MTHFR</i> rs1801133 (C677T)	CC	52 (59,1)	101 (51,8)	0,205	136 (53,1)	167 (51,5)	0,915
	CT	30 (34,1)	67 (34,4)		96 (37,5)	127 (39,2)	
	TT	6 (6,8)	27 (13,8)		24 (9,4)	30 (9,3)	
<i>ACE</i> rs1799752	II	26 (29,5)	53 (27,2)	0,536	73 (28,5)	80 (24,7)	0,293
	ID	40 (45,5)	102 (52,3)		133 (52,0)	169 (52,2)	
	DD	22 (25,0)	40 (20,5)		50 (19,5)	75 (23,1)	
<i>ADRA2B</i>	II	35 (39,8)	84 (43,1)	0,726	93 (36,3)	133 (41,0)	0,487
	ID	41 (46,6)	81 (41,5)		128 (50,0)	140 (43,2)	
	DD	12 (13,6)	30 (15,4)		35 (13,7)	51 (15,7)	
<i>TCF7L2</i> rs7903146	CC	46 (52,3)	115 (59,0)	0,417	168 (65,6)	203 (62,7)	0,298
	CT	36 (40,9)	64 (32,8)		72 (28,1)	107 (33,0)	
	TT	6 (6,8)	16 (8,2)		16 (6,2)	14 (4,3)	

Таблица 4

Р-значения в частоте минорных аллелей исследуемых генов в зависимости от гиперХС

Table 4

P-values in the frequency of minor alleles of the studied genes depending on hypercholesterolemia

Минорный аллель ОНП гена / Minor allele of SNP gene	Мужчины / Men			Женщины / Women		
	p^1	p^2	p^3	p^1	p^2	p^3
T rs1378942 гена <i>CSK</i>	0,529	0,812	0,123	0,922	0,703	< 0,001
T rs1801133 (C677T) гена <i>MTHFR</i>	0,069	0,447	0,005	0,728	0,537	0,941
D rs1799752 гена <i>ACE</i>	0,396	0,337	0,887	0,185	0,350	0,566
D гена <i>ADRA2B</i>	0,547	0,826	0,501	0,597	0,220	0,829
T rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	0,584	0,428	0,070	0,892	0,834	0,650

Примечание. $p < 0,05$; p^1 – уровень статистической значимости в общей когорте между группами с МС (+) и МС (–); p^2 – уровень статистической значимости между некоренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–); p^3 – уровень статистической значимости между коренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–).

Note. $p < 0,05$; p^1 – level of statistical significance in the general cohort between groups with MS (+) and MS (–); p^2 – level of statistical significance between non-indigenous young people with MS (+) and MS (–); p^3 – level of statistical significance between indigenous young people with MS (+) and MS (–).

При анализе ассоциации между частотой гиперХС ЛПНП и исследуемых генетических маркеров у молодых людей в общей когорте, а также в клинических группах и группах сравнения обнаружена наибольшая частота гиперХС ЛПНП у некоренных мужчин с МС, носителей аллеля D гена *ADRA2B* ($p < 0,001$). У мужчин

с МС в общей когорте и у некоренных мужчин с МС при сравнении с мужчинами без МС гиперХС ЛПНП встречалась чаще у носителей аллеля T ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* (на 28,6 %, $p = 0,032$ и на 40,0 %, $p = 0,011$ соответственно). Для женщин с МС в общей когорте и у коренных женщин с МС наибольшая

Таблица 5

Р-значения в частоте минорных аллелей исследуемых генов в зависимости от гиперТГ

Table 5

P-values in the frequency of minor alleles of the studied genes depending on hypertriglyceridemia

Минорный аллель ОНП гена / Minor allele of SNP gene	Мужчины / Men			Женщины / Women		
	p^1	p^2	p^3	p^1	p^2	p^3
T rs1378942 гена <i>CSK</i>	0,402	0,707	0,257	0,728	0,670	0,999
T rs1801133 (C677T) гена <i>MTHFR</i>	0,130	0,395	0,031	0,579	0,874	0,442
D rs1799752 гена <i>ACE</i>	0,803	0,770	0,763	0,183	0,251	0,537
D гена <i>ADRA2B</i>	0,367	0,109	0,824	0,656	0,061	0,046
T rs7903146 гена <i>TCF7L2</i>	0,252	0,956	0,031	0,700	0,998	0,503

Примечание. $p < 0,05$; p^1 – уровень статистической значимости в общей когорте между группами с МС (+) и МС (–); p^2 – уровень статистической значимости между некоренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–); p^3 – уровень статистической значимости между коренными молодыми людьми с МС (+) и МС (–).

Note. $p < 0,05$; p^1 – level of statistical significance in the general cohort between groups with MS (+) and MS (–); p^2 – level of statistical significance between non-indigenous young people with MS (+) and MS (–); p^3 – level of statistical significance between indigenous young people with MS (+) and MS (–).

шая частота гипоХС ЛПВП наблюдалась у носительниц аллеля D гена *ADRA2B* ($p = 0,023$ и $p = 0,043$ соответственно).

При анализе распределения генотипов и аллелей исследуемых генов у мужчин и женщин в общей когорте с гиперТГ не выявлены статистически значимые различия в группах с МС и без МС. Статистически значимые различия по частоте гиперТГ обнаружены в группе коренных мужчин с МС, носителей аллеля T ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,031$) и аллеля T ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* ($p = 0,031$) (табл. 5). В группе коренных женщин с МС и гиперТГ, носителей минорного аллеля D гена *ADRA2B*, определены значимые различия по сравнению с коренными женщинами без МС ($p = 0,046$) и некоренными женщинами с МС ($p = 0,035$).

Обсуждение

При анализе распространения дислипидемии у обследованных лиц молодого возраста, длительно проживающих в северных условиях, выявлена высокая частота гиперХС (79,0 %), гиперТГ (65,8 %), гиперХС ЛПНП (48,1 %). Снижение содержания ХС ЛПВП отмечено у 16,5 % человек из всех обследованных. Статистически значимые различия установлены в частоте гиперХС, гиперТГ, гиперХС ЛПНП у пациентов с МС в отличие от аналогичных групп без МС по этнической и половой принадлежности ($p < 0,001$).

В данном исследовании мы проанализировали частоты распространения генотипов и аллелей генов *CSK*, *MTHFR*, *ADRA2B*, *TCF7L2*, *ACE*, для которых возможны ассоциации с гиперТГ,

гиперХС, гиперХС ЛПНП, гипоХС ЛПВП у некоренных и коренных молодых мужчин и женщин с МС и без МС. В общей когорте обследованных мужчин с МС гиперХС чаще ассоциирована с носительством генотипа TT ОНП rs1801133 (C677T) гена *MTHFR* ($p = 0,039$), среди обследованных женщин с МС – с носительством генотипа DD гена *ADRA2B* ($p = 0,010$) по сравнению с группой без МС. Полученные результаты подтверждают ряд эпидемиологических исследований о генетической предрасположенности к гиперТГ, гиперХС у носителей полиморфизма генов *MTHFR* и *ADRA2B* [3, 22, 23]. У коренных мужчин с МС обнаружена ассоциация гиперХС с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,005$), гиперТГ – с минорным аллелем T гена *MTHFR* ($p = 0,031$) и аллелем T гена *TCF7L2* ($p = 0,031$). Среди коренных женщин с МС гиперХС ассоциирована с носительством минорного аллеля T гена *CSK* ($p < 0,001$), гиперТГ – с носительством аллеля D гена *ADRA2B* ($p = 0,046$). У некоренных мужчин с МС гиперХС ЛПНП чаще встречалась у носителей редкого аллеля D гена *ADRA2B*. При анализе зависимости распространения генотипов и аллелей гена *ACE* от нарушений липидного обмена не обнаружено статистически значимых различий среди обследованных молодых людей по этнической и половой принадлежности, что не подтверждает литературные данные [3].

Заключение

Нарушения липидного обмена среди лиц молодого возраста наблюдались достаточно часто с преимущественным распространением в

виде гиперХС и гиперТГ. Несмотря на разнонаправленные связи между компонентами дислипидемии и исследуемыми генами в группах, установлена ассоциация гиперТГ и гиперХС с носительством минорного аллеля Т ОНП rs1801133 (С677Т) гена *MTHFR* у мужчин и аллеля D гена *ADRA2B* у женщин, которая была статистически значимо выше в группе пациентов с МС, а также среди коренных жителей ХМАО – Югры.

Список литературы / References

- Klesov R.A., Stepanova O.I. Genetic biomodels of metabolic syndrome. *J. Biomed.*, 2018; (1): 50–58. (In Russ.) [Клессов Р.А., Степанова О.И. Генетические биомодели метаболического синдрома. *Биомедицина*, 2018; (1): 50–58.]
- Farooqi S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr. Rev.*, 2006; 27 (7): 710–718. doi: 10.1210/er.2006-0040
- Mulerova T.A., Kuzmina A.A., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Relationship of polymorphisms of ace, adra2b, adrb1 and enos genes associated with arterial hypertension and lipid metabolism disorders. *The J. Atheroscler. and Dyslipidemias*, 2017; 4 (29): 49–61. (In Russ.) [Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Максимов В.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Взаимосвязь полиморфизмов генов *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *ENOS*, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; 4 (29): 49–61.]
- Hiraoka M., Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2017; 57 (5): 142–149. doi: 10.1111/cga.12232
- Leclerc D., Christensen K.E., Cauvi O., Yang E., Fournelle F., Bahous R.H., Malysheva O.V., Deng L., Wu Q., Zhou Z., Gao Z.H., Chaurand P., Caudill M.A., Rozen R. Mild Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency Alters Inflammatory and Lipid Pathways in Liver. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2019; 63 (3): e1801001. doi: 10.1002/mnfr.201801001
- An X., Yang Z., An Z. MiR-149 Compromises the Reactions of Liver Cells to Fatty Acid via its Polymorphism and Increases Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Risk by Targeting Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR). *Med. Sci. Monit.*, 2017; 16; 23: 2299–2307. doi: 10.12659/msm.901377
- Del Campo J.A., Gallego-Durán R., Gallego P., Grande L. Genetic and Epigenetic Regulation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, 19; 19 (3): 911. doi: 10.3390/ijms19030911
- Kim T.H., Lee Y., Lee Y.S., Gim J.A., Ko E., Yim S.Y., Jung Y.K., Kang S., Kim M.Y., Kim H., Kim B.H., Kim J.H., Seo Y.S., Yim H.J., Yeon J.E., Um S.H., Byun K.S. Circulating miRNA is a useful diagnostic biomarker for nonalcoholic steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.*, 2021; 19; 11 (1): 14639. doi: 10.1038/s41598-021-94115-6
- Liu C.H., Ampuero J., Gil-Gómez A., Montero-Vallejo R., Rojas Á., Muñoz-Hernández R., Gallego-Durán R., Romero-Gómez M. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.*, 2018; 69 (6): 1335–1348. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.008
- Raghubeer S., Matsha T.E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the One-Carbon Cycle, and Cardiovascular Risks. *Nutrients*, 2021; 20; 13 (12): 4562. doi: 10.3390/nu13124562
- Okada M. Regulation of the SRC family kinases by Csk. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012; 8 (10): 1385–1397. doi: 10.7150/ijbs.5141
- Li J., Shi J., Huang W., Sun J., Wu Y., Duan Q., Luo J., Lange L.A., Gordon-Larsen P., Zheng S.L., Yuan W., Wang Y., Popkin B.M., Mo Z., Xu J., Du S., Mohlke K.L., Lange E.M. Variant Near FGF5 Has Stronger Effects on Blood Pressure in Chinese With a Higher Body Mass Index. *Am. J. Hypertens.*, 2015; 28 (8): 1031–1037. doi: 10.1093/ajh/hpu263
- Shestakova M.V. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes Mellitus*, 2010; 13 (3): 14–19. (In Russ.). doi: 10.14341/2072-0351-5481 [Шестакова М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*, 2010; 13 (3): 14–19. doi: 10.14341/2072-0351-5481]
- Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*, 2004 Feb; 47 (2): 240–248. doi: 10.1007/s00125-003-1295-1
- Graus-Nunes F., Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 109: 639–645. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.191
- Etzel J.P., Rana B.K., Wen G., Parmer R.J., Schork N.J., O'Connor D.T., Insel P.A. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*, 2005; 45 (6): 1207–1213. doi: 10.1161/01.HYP.0000166721.42734.49
- Adams J.D., Egan A.M., Laurenti M.C., Schembri Wismayer D., Bailey K.R., Cobelli C., Dalla Man C., Vella A. The Effect of Diabetes-Associated Variation in TCF7L2 on Postprandial Glucose Metabolism When Glucagon and Insulin Concentrations Are Matched. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2022; 20 (6): 329–335. doi: 10.1089/met.2021.0136
- Madhu S.V., Mishra B.K., Mannar V., Aslam M., Banerjee B., Agrawal V. TCF7L2 gene associated postprandial triglyceride dysmetabolism- a novel mechanism for diabetes risk among Asian Indians. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022; 13 (3): 973718. doi: 10.3389/fendo.2022.973718
- Karpin V.A., Gudkov A.B., Shuvalova O.I. Impact Analysis of Climate and Technogeneous Pressing on Residents of Northern Urban Land. *Human. Ecology*, 2018; 25 (10): 9–14. (In Russ.). doi: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14 [Карпин В.А.,

- Гудков А.Б., Шувалова О.И. Анализ воздействия климатотехногенного прессинга на жителей северной урбанизированной территории. *Экология человека*, 2018; 25 (10): 9–14. doi: 10.33396/1728-0869-2018-10-9-14]
20. Health of the population of the indigenous peoples of the north of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra. Indicators for medical care at the end of 2018 (statistical materials). Khanty-Mansiysk, 2019. P. 74. (In Russ.) [Здоровье населения коренных малочисленных народов Севера Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Показатели по медицинскому обслуживанию по итогам 2018 года (статистические материалы). Ханты-Мансийск, 2019. С. 74]
21. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations. *Cardiovascular. Therapy and Prevention*, 2009; 6. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2007-0-3-28 [Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6. doi: 10.15829/1728-8800-2007-0-3-28]
22. Li W.X., Lv W.W., Dai S.X., Pan M.L., Huang J.F. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.*, 2015; 4 (14): 101. doi: 10.1186/s12944-015-0099-x
23. Raza S.T., Abbas S., Siddiqi Z., Mahdi F. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) Genes Polymorphism and Type 2 Diabetes with Dyslipidemia. *Int. J. Mol. Cell Med.*, 2017; 6 (2): 121–130. doi: 10.22088/acadpub.BUMS.6.2.6

Сведения об авторах:

Елена Викторовна Корнеева, канд. мед. наук, доцент, Сургут, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, проф., академик РАН, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, e-mail: director@frcftm.ru

Сергей Евгеньевич Семаев, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Владимир Николаевич Максимов, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, e-mail: medik11@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Korneeva, candidate of medical sciences, associate professor, Surgut, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-0143-982X>, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, academician of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, e-mail: director@frcftm.ru

Sergey E. Semaev, junior research assistant, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0003-3999-8501>, e-mail: niitpm.office@gmail.com

Vladimir N. Maksimov, doctor of medical sciences, associate professor, head of the laboratory of molecular genetic research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-7165-4496>, e-mail: medik11@mail.ru

Статья поступила 24.07.2023

После доработки 17.10.2023

Принята к печати 27.10.2023

Received

Revision received

Accepted

24.07.2023

17.10.2023

27.10.2023



Влияние повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D как новый механизм атерогенеза

К.Ю. Николаев^{1, 2, 3}, Я.К. Лапицкая², И.А. Косарев¹, Н.Ф. Дадашова³

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Сургутский государственный университет
628412, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, г. Сургут, просп. Ленина, 1

Аннотация

Цель исследования – оценить влияние повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови как новый фактор атерогенеза у мужчин и женщин г. Новосибирска. **Материал и методы.** Обследовано 174 жителя г. Новосибирска (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет. Проведено антропометрическое обследование, измерение артериального давления, определение липидного спектра, содержания в крови глюкозы, белков сурфактанта SP-A и SP-D (иммуноферментный анализ). **Результаты.** По результатам обследования в группу с содержанием ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (основная группа) включено 82 обследованных (47,1 %), в группу с уровнем ХС ЛПНП ≤ 3,0 ммоль/л (группа сравнения) – 92 человека (52,9 %). Определен высокий уровень SP-A и SP-D (верхний квартиль), составивший для SP-A ≥ 1413 пг/мл у мужчин и ≥ 1649 пг/мл у женщин, для SP-D – соответственно ≥ 1772 и ≥ 1626 нг/мл. Выявлено, что в основной группе меньше, чем в группе сравнения, масса тела обследованных и чаще встречается высокий уровень SP-A ($p = 0,033$). В общей выборке выявлена прямая сопряженность верхнего квартиля содержания SP-A с ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л ($p = 0,021$). С помощью многофакторного анализа установлено, что концентрация ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л является независимым фактором, прямо влияющим на наличие высокого уровня SP-A в общей выборке обследованных лиц (отношение шансов 2,20, 95%-й доверительный интервал 1,05–4,62, $p = 0,036$). **Заключение.** У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет при концентрации ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л чаще, чем при содержании ХС ЛПНП ≤ 3,0 ммоль/л, встречается высокий уровень SP-A крови (≥ 1413 пг/мл у мужчин и ≥ 1649 пг/мл у женщин). В общей выборке обследованных выявлена прямая сопряженность высокого уровня SP-A с концентрацией ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, а с помощью многофакторного анализа установлено, что содержание ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л прямо влияет на наличие высокого уровня SP-A в крови, увеличивая вероятность этого события в 2,2 раза.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, атеросклероз, легочный сурфактант, SP-A, SP-D.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено за счет финансирования гранта Российского научного фонда, № 22-25-00670, и одобрено Этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН 25.01.2022.

Автор для переписки: Николаев К.Ю., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Для цитирования: Николаев К.Ю., Лапицкая Я.К., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф. Влияние повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D как новый механизм атерогенеза. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 378–384. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-378-384

The effect of elevated low-density lipoprotein cholesterol on surfactant proteins SP-A and SP-D content as a new mechanism of atherogenesis

K.Yu. Nikolaev^{1, 2, 3}, Ya.K. Lapitskaya², I.A. Kosarev¹, N.F. Dadashova³

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Novosibirsk State University
1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russia*

³ *Surgut State University
1, Lenina ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra, 628412, Russia*

Abstract

Aim of the study was to evaluate the effect of elevated level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on surfactant protein SP-A and SP-D content in blood, as a new factor of atherogenesis, in men and women in Novosibirsk. **Materials and methods.** The study included 174 people (87 men and 87 women), residents of Novosibirsk, aged 45 to 69 years. An anthropometric examination, measurement of blood pressure, determination of the lipid spectrum, blood glucose and surfactant proteins SP-A and SP-D content (enzyme immunoassay). **Results.** According to the results of the examination, 82 examined persons (47.1 %) were included in the group with LDL-C content >3.0 mmol/l (main group), 92 – in the group with LDL-C content ≤ 3.0 mmol/l (comparison group) (52.9 %). The value of high SP-A and SP-D content (upper quartile) was determined, which amounted to ≥ 1413 pg/ml SP-A in men and ≥ 1649 pg/ml in women, and ≥ 1772 ng/ml SP-D in men and ≥ 1626 ng/ml in women. It was found that in the main group, the body weight of the examined persons was lower than in the comparison group, and high SP-A level was more common ($p = 0.033$). In the total sample a direct association of upper quartile SP-A level with LDL-C content > 3.0 mmol/l was revealed ($p = 0.021$). Using multivariate analysis, it was found that LDL-C concentration > 3.0 mmol/l is an independent factor that directly affects the dependent variable the presence of high SP-A level in general totality of examined individuals (odds ratio 2.20, 95 % confidence interval 1.05–4.62, $p = 0.036$). **Conclusions.** In men and women of Novosibirsk, aged 45–69 years, high blood SP-A level (≥1413 pg/ml in men and ≥1649 pg/ml in women) occurs more often at LDL-C content > 3.0 mmol/l than at LDL-C level ≤ 3.0 mmol/l. In the total sample of the examined persons, a direct association of high SP-A with LDL-C content > 3.0 mmol/l was revealed, and using multivariate analysis it was found that LDL-C concentration > 3.0 mmol/l directly affects the presence of high blood SP-A level and increases the probability of this event by 2.2 times.

Keywords: hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, atherosclerosis, pulmonary surfactant, SP-A, SP-D.

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

Funding. The study was funded by a grant from the Russian Foundation, N 22-25-00670, and approved by the Ethics Committee of IIPM – Branch of ICG SB RAS 25.01.2022.

Correspondence: Nikolaev K.Yu., e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Citation: Nikolaev K.Yu., Lapitskaya Ya.K., Kosarev I.A., Dadashova N.F. The effect of elevated low-density lipoprotein cholesterol on surfactant proteins SP-A and SP-D content as a new mechanism of atherogenesis. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 378–384. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-378-384

Введение

Липидная теория атеросклероза предполагает пусковым моментом в его развитии инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопroteинами. При этом известно, что атерогенные сдвиги в липидном профиле в виде гиперхолестеринемии обусловлены в основном повышенным (>3,0 ммоль/л) уровнем холесте-

рина (ХС) липопroteинов низкой плотности (ЛПНП) [1]. В связи с тем что дислипидемия является динамично изучаемым научным направлением, в настоящее время требуются дополнительные знания в области липидологии для совершенствования клинических подходов ведения пациентов с дислипидемией [2].

Белки сурфактанта SP-A и SP-D – крупные гидрофильные гликопротеины, играющие

существенную роль в протекции системы органов дыхания. Они относятся к коллектинам С-типа и активно участвуют в ранней противомикробной защите респираторного тракта, связывая широкий спектр патогенов, подавляя рост микроорганизмов, стимулируя фагоцитоз и хемотаксис, а также регулируя экспрессию цитокинов и продукцию свободных радикалов [3]. В последние годы появились сведения о внелегочной экспрессии SP-A и SP-D, а также рассматривается их роль в сосудистом воспалении и развитии атеросклероза. Также существует гипотеза, что изменение концентрации SP-A и SP-D в кровообращении является результатом не только опосредованного заболеванием повреждения легких при некоторых типах сердечно-сосудистых заболеваний, но и повреждения сосудистой стенки [4]. В настоящее время имеются единичные клинические исследования, посвященные изучению связей SP-A и SP-D крови с липидными показателями [5]. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка влияния повышенного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови как новый фактор атерогенеза у мужчин и женщин г. Новосибирска.

Материал и методы

На базе НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН) в 2022 г. обследовано 174 жителя г. Новосибирска (87 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 45 до 69 лет, отобранных случайным образом из скрининговых баз данных НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. На участие в исследовании все включенные в него лица подписали информированное согласие.

Рост измерялся на стандартном ростомере в положении стоя без верхней одежды и обуви. Масса тела определялась на стандартных весах без верхней одежды и обуви (точность измерения 0,1 кг). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. Выполнено измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитано соотношение ОТ/ОБ. Артериальное давление (АД) измерялось трехкратно осциллометрическим автоматическим тонометром фирмы OMRON на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями, рассчитывалось среднее значение.

Содержание общего ХС (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) определяли прямым энзиматическим

методом. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛПНП (ммоль/л)} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ТГ}/2,2$. Гиперхолестеринемия ЛПНП диагностировалась при уровне ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л [1]. Концентрацию глюкозы в крови измеряли глюкозооксидазным методом Триндера, белков сурфактанта SP-A и SP-D — с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов ELISA (Cloud-Clone Corp., США) на анализаторе Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, США).

Характер распределения количественных признаков определяли методом Колмогорова — Смирнова. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные — в виде относительных частот объектов исследования ($n, \%$). Для оценки различий количественных данных использовали t -критерий Стьюдента, номинальных — критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена, многофакторный анализ — с помощью бинарной логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался $< 0,05$.

Результаты

По результатам обследования в группу с содержанием ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л (основная группа) включено 82 человека (47,1 %), в группу с концентрацией ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л (группа сравнения) — 92 (52,9 %). Определен высокий уровень SP-A и SP-D у обследованных (верхний квартиль), составивший для SP-A ≥ 1413 пг/мл у мужчин и ≥ 1649 пг/мл у женщин, для SP-D — соответственно ≥ 1772 и ≥ 1626 нг/мл. Клиническая и лабораторная характеристика вышеуказанных групп представлена в табл. 1. Выявлено, что у лиц основной группы меньше, чем в группе сравнения, масса тела, больше концентрация ОХС и ХС ЛПНП, а также чаще встречается высокий уровень SP-A ($p = 0,033$).

В двух группах обследованных оценены связи содержания SP-A и SP-D крови с клиническими и лабораторными показателями (табл. 2). Определено, что в основной группе с мужским полом уровень SP-A связан обратно, а уровень SP-D — прямо, содержание SP-A положительно коррелировало с концентрацией ХС ЛПВП и отрицательно — с ОТ/ОБ и уровнем глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л, высокий уровень SP-A прямо ассоциирован с возрастом и обратно — с содержанием глюкозы, высокий уровень SP-D прямо

Таблица 1

Клинические и лабораторные показатели сравниваемых групп

Table 1

Clinical and laboratory parameters of the compared groups

Показатель / Parameters	Основная группа, <i>n</i> = 82 / Main group, <i>n</i> = 82	Группа сравнения, <i>n</i> = 92 / Comparison group, <i>n</i> = 92	<i>p</i>
Мужской пол, <i>n</i> (%) / Male, <i>n</i> (%)	38 (46,3)	49 (53,3)	0,448
Возраст, лет / Age, years	56,7 ± 6,7	55,6 ± 7,6	0,311
Рост, м / Height, m	1,68 ± 0,09	1,70 ± 0,09	0,125
Масса тела, кг / Weight, kg	78,4 ± 13,9	84,4 ± 18,8	0,019
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	27,7 ± 5,1	29,0 ± 6,3	0,132
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , <i>n</i> (%) / BMI ≥ 30 kg/m ² , <i>n</i> (%)	24 (29,3)	32 (34,8)	0,516
ОТ / Waist circumference, cm	95,4 ± 12,2	97,3 ± 17,7	0,394
ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин, <i>n</i> (%) / Waist circumference > 94 cm for men and > 80 cm for women, <i>n</i> (%)	57 (69,5)	71 (77,2)	0,166
ОБ, см / Hip circumference, cm	107,4 ± 9,2	108,8 ± 11,3	0,132
Соотношение ОТ/ОБ / Waist Circumference/Hip Circumference Ratio	0,89 ± 0,09	0,88 ± 0,12	0,826
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	133,8 ± 20,0	130,9 ± 17,7	0,309
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	87,4 ± 14,3	84,7 ± 11,5	0,167
Артериальная гипертония, <i>n</i> (%) / Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	50 (61,0 %)	51 (55,4)	0,539
Содержание ОХС, ммоль/л / TCH, mmol/l	6,32 ± 1,05	4,50 ± 0,68	>0,001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	4,08 ± 0,90	2,32 ± 0,53	>0,001
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	1,57 ± 0,41	1,52 ± 0,46	0,470
Содержание ТГ, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,24 [0,89; 1,87]	1,21 [0,80; 1,66]	0,422
Содержание глюкозы, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,75 [5,40; 6,50]	5,80 [5,40; 6,40]	0,780
Содержание глюкозы ≥ 7,0 ммоль/л, <i>n</i> (%) / Glucose ≥ 7,0 mmol/l, <i>n</i> (%)	9 (11,0)	14 (15,2)	0,503
Содержание SP-A, пг/мл / SP-A, pg/ml	1204 ± 601	1072 ± 516	0,123
Содержание SP-D, нг/мл / SP-D, ng/ml	1394 ± 612	1418 ± 632	0,807
Высокий уровень SP-A, <i>n</i> (%) / High SP-A, <i>n</i> (%)	26 (31,7)	16 (17,4)	0,033
Высокий уровень SP-D, <i>n</i> (%) / High SP-D, <i>n</i> (%)	19 (23,2)	24 (26,1)	0,726

Примечание. Содержание ТГ и глюкозы представлено в виде (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]).

Notes. The content of TG and glucose is presented as (median [lower quartile upper quartile]).

связан с массой тела и ОБ. В группе сравнения, как и в основной группе, концентрация SP-A положительно коррелировала с содержанием ХС ЛПВП, при этом будучи обратно связана с уровнем ТГ, массой тела, а высокий уровень SP-D был обратно ассоциирован с ТГ.

В общей выборке обследованных мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте от 45 до 69 лет выявлена прямая сопряженность высокого уровня SP-A с содержанием ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л (*p* = 0,021). В этой выборке проведен многофакторный анализ.

В бинарную логистическую регрессию в качестве зависимой введена переменная «Высокий уровень SP-A», в качестве независимых – переменные «Возраст», «Систолическое АД», «ОБ», «Содержание ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л» и «Содержание глюкозы». Регрессионная модель корректно сгруппировала 76,4 % случаев, показатель «Содержание ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л» оказался единственным независимым фактором, прямо влияющим на зависимую переменную «Высокий уровень SP-A» (отношение шансов 2,20, 95%-й доверительный интервал 1,05–4,62,

Таблица 2

Ассоциации содержания SP-A и SP-D с клиническими и лабораторными показателями

Table 2

Associations of SP-A and SP-D with clinical and laboratory parameters

Ассоциации / Associations	Основная группа, $n = 82$ / Main group, $n = 82$	Группа сравнения, $n = 92$ / Comparison group, $n = 92$
Содержание SP-A – Мужской пол / SP-A – Male	$r = -0,240, p = 0,030$	$r = -0,154, p = 0,143$
Содержание SP-D – Мужской пол / SP-D – Male	$r = 0,258, p = 0,019$	$r = 0,041, p = 0,695$
Высокий уровень SP-A – Возраст / High SP-A – Age	$r = 0,231, p = 0,037$	$r = -0,080, p = 0,448$
Высокий уровень SP-D – Масса тела / High SP-D – Weight	$r = 0,244, p = 0,027$	$r = -0,179, p = 0,089$
Высокий уровень SP-D – ОБ / High SP-D – Hip Circumference	$r = 0,220, p = 0,047$	$r = -0,041, p = 0,701$
Содержание SP-A – ОТ/ОБ / SP-A – Waist Circumference/Hip Circumference Ratio	$r = -0,263, p = 0,017$	$r = -0,160, p = 0,129$
Содержание SP-A – Содержание глюкозы / SP-A – Glucose	$r = -0,342, p = 0,002$	$r = -0,078, p = 0,460$
Высокий уровень SP-A – Содержание глюкозы / High SP-A – Glucose	$r = -0,249, p = 0,024$	$r = 0,058, p = 0,584$
Содержание SP-A – Содержание глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л / SP-A – Glucose $\geq 7,0$ mmol/l	$r = -0,256, p = 0,020$	$r = 0,074, p = 0,483$
Содержание SP-A – ХС ЛПВП / SP-A – HDL-C	$r = 0,218, p = 0,049$	$r = 0,234, p = 0,025$
Содержание SP-A – ТГ / SP-A – Triglycerides	$r = -0,124, p = 0,266$	$r = -0,230, p = 0,037$
Высокий уровень SP-D – Содержание ТГ / High SP-D – Triglycerides	$r = -0,139, p = 0,214$	$r = -0,266, p = 0,010$
Содержание SP-A – Масса тела / SP-A – Weight	$r = -0,217, p = 0,050$	$r = -0,214, p = 0,040$

$p = 0,036$). Таким образом, в общей выборке обследованных лиц при концентрации ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л вероятность наличия высокого уровня SP-A в крови возрастает в 2,2 раза.

Обсуждение

Установлено, что у мужчин и женщин 45–69 лет г. Новосибирска при содержании ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л чаще встречается высокий уровень SP-A крови (≥ 1413 пг/мл у мужчин и ≥ 1649 пг/мл у женщин). В общей выборке обследованных выявлена прямая сопряженность высокого уровня SP-A с концентрацией ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, а с помощью многофакторного анализа установлено, что содержание ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л прямо влияет на наличие высокого уровня SP-A, увеличивая вероятность последнего в 2,2 раза. Возможно, этот эффект связан с тем, что высокий уровень сывороточного ХС ЛПНП оказывает разжижающее действие на легочной сурфактант, а также стимулирует сигнальные механизмы в альвеолярных клетках II типа [6, 7], и это может способствовать увеличению поступления SP-A, составляющего 50–70 % от общего пула белков

сурфактанта, в системный кровоток через альвеоларно-капиллярный барьер легких [8]. В результате этого гиперхолестеринемия, обусловленная повышенным ($> 3,0$ ммоль/л) уровнем ХС ЛПНП, может прямо влиять на увеличение уровня SP-A в крови у обследованных нами лиц.

Предпосылкой к изучению проатерогенных механизмов SP-A послужил результат экспериментального исследования, продемонстрировавшего, что SP-A усиливает захват окисленных ЛПНП альвеолярными макрофагами [9]. S.D. King et al. показали, что дефицит SP-A снижает накопление ХС в клетках, а также поглощение окисленных ЛПНП с образованием пенных клеток. По мнению авторов, SP-A существенно влияет на атерогенез, усиливая образование пенных клеток и активируя атерогенные механизмы за счет увеличения экспрессии кластера рецепторов-мусорщиков в клеточных мембранах [10]. Помимо этого повышение содержания SP-A является важным механизмом сосудистого ремоделирования. При повреждении гладкомышечных клеток увеличивается уровень SP-A, способствуя снижению содержания в них TGF- $\beta 1$, а его дефицит является одним из ключевых факторов дестабилизации атеро-

склеротической бляшки. Кроме этого уменьшается внутриклеточный уровень миокардина, что способствует нарушениям липидного обмена и атерогенезу [11, 12].

Многочисленные корреляционные связи содержания SP-D и SP-A с различными клиническими характеристиками, определенные нами в группе лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП ($>3,0$ ммоль/л), свидетельствуют о наличии сложных и, возможно, опосредованных механизмов регуляции этих сурфактантных белков в крови при дислипидемии. Выявленная положительная ассоциация высокого уровня SP-A с возрастом у людей с концентрацией ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л коррелирует с результатами исследования H. Plumets et al., продемонстрировавших зависимость от возраста увеличение содержания SP-A, но не SP-D в крови [13]. В основной группе определены разнонаправленные корреляции SP-A и SP-D с мужским полом. В связи с тем, что эти белки экспрессируются в мужской репродуктивной системе (тестикулы, предстательная железа и сперматозоиды) и их уровень прямо определяется тестостероном [14], такая разнонаправленность представляется неясной в настоящее время. В обеих группах обследованных уровень SP-A прямо ассоциирован с содержанием ХС ЛПНП. Возможно, это связано с тем, что ЛПНП в крови активируют пути передачи сигнала и экзоцитоз в альвеолярных клетках II типа, тем самым стимулируя выработку в них SP-A [7]. В основной группе нами определена тенденция ($p = 0,050$), а в группе сравнения статистически значимая обратная связь уровня SP-A с массой тела. В работе N. Lugogo et al. выявлена обратная ассоциация содержания SP-A в альвеолярной жидкости с ИМТ, связанная, по мнению авторов, с воздействием прямо зависящего от ИМТ TNF α , подавляющего секрецию SP-A [15].

Заключение

У мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет при концентрации ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л чаще, чем при содержании ХС ЛПНП $\leq 3,0$ ммоль/л, встречается высокий уровень SP-A в крови (≥ 1413 пг/мл у мужчин и ≥ 1649 пг/мл у женщин). В общей выборке обследованных выявлена прямая сопряженность высокого уровня SP-A с концентрацией ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, а с помощью многофакторного анализа установлено, что содержание ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л прямо влияет на наличие высокого уровня SP-A в крови, увеличивая вероятность этого события в 2,2 раза.

Список литературы / References

1. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., Arabidze G.G., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Voevoda M.I., Galstyan G.R., Galyavich A.S., Gornyakova N.B., Gurevich V.S., Dedov I.I., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Ereghin S.Ya., Ershova A.I., Irt'yuga O.B., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Kachkovsky M.A., Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Kononov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Kotovskaya Yu.V., Martynov A.I., Meshkov A.N., Nebieridze D.V., Nedogoda S.V., Obrezan A.G., Oleinikov V.E., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Rotar O.P., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Sokolov A.A., Sumarokov A.B., Tkacheva O.N., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh., Chazova I.E., Shaposhnik I.I., Shestakova M.V., Yakushin S.S., Shlyakhto E.V. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Rus. J. Cardiol.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 (In Russ.) [Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., Арабидзе Г.Г., Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галстян Г.Р., Галавич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Дедов И.И., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Ершова А.И., Иртюга О.Б., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Качковский М.А., Кобалава Ж.Д., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Мартынов А.И., Мешков А.Н., Небиеридзе Д.В., Недогода С.В., Обрезан А.Г., Олейников В.Э., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Ротарь О.П., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Соколов А.А., Сумароков А.Б., Ткачева О.Н., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш., Чазова И.Е., Шапошник И.И., Шестакова М.В., Якушин С.С., Шляхто Е.В. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
2. Gaggini M., Gorini F., Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022 Dec 21; 24 (1): 75. doi: 10.3390/ijms24010075
3. Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Surfactant proteins A and D: role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and possible predictive perspectives. *Therapeutic Archive*, 2020; 92 (3): 109–115. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000275 (In Russ.) [Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Сурфактантные белки А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы. *Терапевт. арх.*, 2020; 92 (3): 109–115. doi: 10.26442/00403660.2020.03.000275]
4. Nikolaev K.Yu., Kharlamova O.S., Kosarev I.A., Dadashova N.F., Lapitskaya Ya.K. SP-A and SP-D surfactant proteins and conventional risk factors for chronic non-infectious human diseases. *Sibirskij*

- nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2023; 43 (3): 28–38. doi: 10.18699/SSMJ20230303 (In Russ.) [Николаев К.Ю., Харламова О.С., Косарев И.А., Дадашова Н.Ф., Лапицкая Я.К. Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2023; 43 (3): 28–38. doi: 10.18699/SSMJ20230303]
5. Podolanczuk A.J., Raghu G., Tsai M.Y., Kawut S.M., Peterson E., Sonti R., Rabinowitz D., Johnson C., Barr R.G., Hinckley Stukovsky K., Hoffman E.A., Carr J.J., Ahmed F.S., Jacobs D.R., Watson K., Shea S.J., Lederer D.J. Cholesterol, lipoproteins and subclinical interstitial lung disease: the MESA study. *Thorax*, 2017 May; 72 (5): 472–474. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209568
 6. Nahak P., Nag K., Hillier A., Devraj R., Thompson D.W., Manna K., Makino K., Ohshima H., Nakahara H., Shibata O., Panda A.K. Effect of serum, cholesterol and low density lipoprotein on the functionality and structure of lung surfactant films. *J. Oleo. Sci.*, 2014; 63 (12): 1333–1349. doi: 10.5650/jos.ess14071
 7. Voyno-Yasenetskaya T.A., Dobbs L.G., Erickson S.K., Hamilton R.L. Low density lipoprotein- and high density lipoprotein-mediated signal transduction and exocytosis in alveolar type II cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1993 May 1; 90 (9): 4256–4260. doi: 10.1073/pnas.90.9.4256
 8. Ishutina O.V. Surfactant system of the lungs. Review article. *Bull. Vitebsk State Medical University*, 2021; 20 (4): 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2021.4.7 (In Russ.) [Ишутина О.В. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. *Вестн. Витебского гос. мед. ун-та*, 2021; 20 (4): 7–17. doi: 10.22263/2312-4156.2021.4.7]
 9. Kuronuma K., Sano H., Kato K., Kudo K., Hyakushima N., Yokota S., Takahashi H., Fujii N., Suzuki H., Kodama T., Abe S., Kuroki Y. Pulmonary surfactant protein A augments the phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* by alveolar macrophages through a casein kinase 2-dependent increase of cell surface localization of scavenger receptor A. *J. Biol. Chem.*, 2004 May 14; 279 (20): 21421–21430. doi: 10.1074/jbc.M312490200
 10. King S.D., Cai D., Fraunfelder M.M., Chen S.Y. Surfactant protein A promotes atherosclerosis through mediating macrophage foam cell formation. *bioRxiv* [Preprint], 2023 Mar 24: 2023.03.23.533959. doi: 10.1101/2023.03.23.533959
 11. Ran R., Cai D., King S.D., Que X., Bath J.M., Chen S.Y. Surfactant Protein A, a Novel regulator for smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling-brief report. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2021 Feb; 41 (2): 808–814.
 12. Xia X.D., Yu X.H., Chen L.Y., Xie S.L., Feng Y.G., Yang R.Z., Zhao Z.W., Li H., Wang G., Tang C.K. Myocardin suppression increases lipid retention and atherosclerosis via downregulation of ABCA1 in vascular smooth muscle cells. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Biol. Lipids*, 2021 Apr; 1866 (4): 158824. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158824
 13. Ilumets H., Mazur W., Toljamo T., Louhelainen N., Nieminen P., Kobayashi H., Ishikawa N., Kinula V.L. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction. *BMC Pulm. Med.*, 2011 Apr 19; 11: 19. doi: 10.1186/1471-2466-11-19
 14. Rokade S., Madan T. Testicular expression of SP-A, SP-D and MBL-A is positively regulated by testosterone and modulated by lipopolysaccharide. *Immunobiology*, 2016 Sep; 221 (9): 975–985. doi: 10.1016/j.imbio.2016.05.005
 15. Lugogo N., Francisco D., Addison K.J., Manne A., Pederson W., Ingram J.L., Green C.L., Suratt B.T., Lee J.J., Sunday M.E., Kraft M., Ledford J.G. Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: Mechanisms and implications. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018 Mar; 141 (3): 918–926.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.028

Информация об авторах:

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Яна Константиновна Лапицкая, студент ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: yuno.belka@yandex.ru

Илья Александрович Косарев, аспирант НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru

Назлы Фархад кызы Дадашова, аспирант СурГУ, Сургут, Россия, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru

Information about the authors:

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Yana K. Lapitskaya, student of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0003-1392-0893, e-mail: yuno.belka@yandex.ru

Ilya A. Kosarev, graduate student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0009-0608-1415, e-mail: kia-93@bk.ru

Nasly F. Dadashova, graduate student, Surgut, Russia, ORCID: 0009-0009-5578-0386, e-mail: nf9555@yandex.ru

Статья поступила 06.09.2023

После доработки 10.09.2023

Принята к печати 17.10.2023

Received

Revision received

Accepted

06.09.2023

10.09.2023

17.10.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403

Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза

А.Ю. Лазуткина

*Дальневосточная дирекция здравоохранения – структурное подразделение
Центральной дирекции здравоохранения – филиал ОАО «РЖД»
680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49*

Аннотация

Поражения микроциркуляторного русла сетчатки глаза ввиду широкой распространенности, тяжести необратимых изменений и их связи с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом представляют актуальную проблему. Их патогенез связывают с эндотелиальной дисфункцией. Выяснение процессов формирования и прогрессирования ретинопатии (РП) приблизит решение проблемных вопросов офтальмологии и кардиологии, снизит сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. **Цель исследования** – изучить процессы формирования и прогрессирования ретинопатии начальных стадий смешанного генеза (гипертензивной, диабетической, неуточненной этиологии). **Материал и методы.** На материале проспективного наблюдения с 2008 по 2013 г. естественной группы исходно здоровых 7959 мужчин – работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги 18–66 лет по 22 клиническим позициям с помощью статистического анализа выяснили происхождение и прогрессирование РП I–II степени под воздействием предикторов этого симптома. Применяли многофакторный пошаговый анализ, таблицу сопряженности 2×2 , модели пропорционального риска Кокса и Каплана – Майера, оценивали относительный риск. **Результаты.** Предикторы РП I–II степени – артериальная гипертензия, ожирение I–III степени, курение, дислипидемия, гипертрофия левого желудочка, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, гипергликемия, атеросклероз аорты, креатининемия, атеросклеротическая бляшка / утолщение комплекса «интима-медиа», микроальбуминурия, сахарный диабет 2 типа и возраст – в математических моделях показали статистическую неоднородность. Особенность заключалась в разной взаимоисключающей оценке их значимости в использованных моделях. Таким образом, предикторы РП I–II степени проявили свои специфические идентификационные характерные признаки, определенные качественно и количественно, по которым их можно найти и изучить в клетке, и их эффект повреждения. **Заключение.** Течение эндотелиальной дисфункции под воздействием предикторов РП существенно различается. Ее проявления определяются влиянием конкретного фактора, их набором или всех предикторов вместе при одновременной реализации, что показывает необходимость выяснения качественных и количественных ультраструктурных и биохимических специфических маркеров нарушений функций эндотелия микроциркуляторного русла глаза, появляющихся под влиянием предикторов РП при формировании и прогрессировании этого патологического симптома с целью восстановления нормальной функции эндотелиальной клетки и пораженного органа в целом.

Ключевые слова: ретинопатия, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, предикторы, взаимодействие, микроциркуляторное русло.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Вклад автора. Дизайн исследования, литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор для переписки: Лазуткина А.Ю., e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Для цитирования: Лазуткина А.Ю. Происхождение и формирование ранних изменений сетчатки глаза под воздействием факторов атеросклероза. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 385–403. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403

Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors

A.Yu. Lazutkina

*Far Eastern Directorate of Healthcare – a Structural Subdivision
of the Central Directorate of Healthcare – a Branch of Russian Railways
49, Voronezhskaya str., Khabarovsk, 680022, Russia*

Annotation

Lesions of the microcirculatory bed of the retina are an urgent problem due to their prevalence, severity of irreversible changes and their association with an unfavorable cardiovascular prognosis. Their pathogenesis is associated with endothelial dysfunction. Determining the processes of the formation and progression of retinopathy (RP) will bring closer the solution of problematic issues in ophthalmology and cardiology, and reduce cardiovascular morbidity and mortality. **Aim.** To study the processes of formation and progression of retinopathy in the initial stages of mixed origin (hypertensive, diabetic, unspecified etiology). **Material and methods.** The origin and progression of I–II degree RP under the influence of predictors of this symptom has been revealed through statistical analysis using the data of the 2008–2013 prospective follow-up of 22 clinical indicators of a natural group of initially healthy 7.959 male workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway aged 18–66 years. Multivariate stepwise analysis, a 2×2 confusion matrix, Cox and Kaplan-Meier proportional hazard models were used, and a relative risk was assessed. **Results.** Such predictors of grade I–II RP as arterial hypertension, I–III degree obesity, smoking, dyslipidemia, left ventricular hypertrophy, family history of early cardiovascular disease, hyperglycemia, aortic atherosclerosis, creatininemia, atherosclerotic plaque / intima-media complex thickening, microalbuminuria, type 2 diabetes mellitus and age showed statistical heterogeneity in mathematical models. The distinctive feature was the different mutually exclusive assessment of the predictors' significance in the models used. Thus, the predictors of I–II degree RP showed their specific identification characteristics, defined in qualitative and quantitative dimensions, by which they could be found and studied in the cell as well as their damaging effect. **Conclusions.** The course of endothelial dysfunction varies significantly when influenced by RP predictors. Its manifestations are determined by the influence of a specific factor, a set of factors or by all predictors taken together and involved simultaneously. This shows the need to determine the qualitative and quantitative ultrastructural and biochemical specific markers of endothelial dysfunction of the microvasculature of the eye appearing under the influence of RP predictors during the formation and progression of this pathological symptom in order to restore the normal function of the endothelial cell and the affected organ as a whole, as long as there is still room for therapeutic efforts.

Keywords: retinopathy, risk factors, endothelial dysfunction, predictors, interaction, microvasculature.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Contributions. Research design, literary search, collection, statistical processing and analysis of material, writing the article.

Funding. The study did not have any sponsorship support.

Correspondence: Lazutkina A.Yu., e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Citation: Lazutkina A.Yu. Origin and formation of early changes in the retina under the influence of atherosclerosis factors. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 385–403. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-385-403

Введение

Атеросклероз является многопричинным процессом. Его формирование обеспечивает множество факторов, каждый из них при определенных условиях становится лидирующим, что делает невозможным выделить один пусковой механизм в патогенезе атерогенеза [1]. Про-

явления ранних атеросклеротических изменений связывают с возникновением признаков эндотелиальной дисфункции (ЭД) у лиц с факторами риска (ФР) атеросклероза еще до появления клиники сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Микроциркуляторное русло (МЦР) как единая целостная система всегда реагирует на воздействие патогенного фактора дисфункцио-

нальными и структурными показателями. Известно, что ретинопатии III–IV степени служат предвестником неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Показано, что изменения I–II степени в сетчатке глаза, выявляющиеся на ранней стадии гипертонической ретинопатии (РП) [2], предшествуют поражению органов-мишеней (ПОМ) (сердца, почек, магистральных артерий), ССЗ коронарного бассейна и облитерирующим заболеваниям артерий нижних конечностей [3–7]. Микроциркуляторные нарушения, отражающие состояние гемодинамики в тканях организма в целом, выявлены при всех видах РП [8]. Формирование сосудистой ретинопатии связано с ЭД [9–11]. Однако взаимоотношения процессов восстановления и деструкции в эндотелии МЦР глаза, негативные эффекты триггеров, время формирования обратимой и необратимой патологии под влиянием конкретных поражающих факторов или их набора в каждом частном случае остаются неизвестными. Любые достижения в этой области чрезвычайно актуальны.

Цель исследования — изучить процессы формирования и прогрессирования РП I–II степени смешанного генеза (гипертензивной, диабетической, неуточненной этиологии) в группе 7959 мужчин 18–66 лет — работников локомотивных бригад (РЛБ) Забайкальской железной дороги (ЗабЖД) с уровнем здоровья выше популяционного.

Материал и методы

В проспективном 6-летнем когортном исследовании с 2008 по 2013 г. на базе 14 поликлиник и стационаров негосударственных учреждений здравоохранения ЗабЖД Забайкальского края и Амурской области участвовал весь списочный состав 7959 исходно здоровых РЛБ ЗабЖД [3–5, 12]. 2008 г. — 7959; 2009 г. — 7851; 2010 г. — 7141; 2011 г. — 6817; 2012 г. — 6016; 2013 г. — 5722 РЛБ. Во время обязательных предварительных, при поступлении на работу, и периодических медицинских осмотров РЛБ ежегодно диагностировали ПОМ и ФР ССЗ, согласно рекомендациям РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. по артериальной гипертензии (АГ) [13, 14]: возраст, факт курения, уровень артериального давления АД $\geq 140/90$, который определяли по критериям РМОАГ, ВНОК 2008, 2011 гг. по АГ при каждом обследовании РЛБ и перед каждым выходом в рейс тонометрами и автоматизированной системой предрейсового осмотра (АСПО) «Системные технологии» (Россия), поверенными в установленном порядке, с автоматическим фиксированием результатов

измерений в электронной базе данных АСПО. Выявляли дислипидемию (ДЛП) — содержание общего холестерина (ХС) $>5,0$ ммоль/л и/или ХС липопротеинов низкой плотности $>3,0$ ммоль/л, и/или ХС липопротеинов высокой плотности $<1,0$ ммоль/л, и/или триглицеридов $>1,7$ ммоль/л, гипергликемию (ГГ) (при концентрации глюкозы в крови $\geq 5,6$ ммоль/л). Использовали биохимические анализаторы LABIO-400 MINDRAY (Китай), DIRUICS T-240 (Китай), STAT FAX-1904 (США), STAT FAX-3300 (США), HUMALAYZER-2000 (Германия), HUMALAYZER-3000 (Германия), ANCORA B-9000/B-9500 (Германия), MINDRAY BS-120 (Китай).

У РЛБ выясняли семейный анамнез ранних (САР) ССЗ — выявление ССЗ у близких родственников — мужчин младше 55 лет и/или женщин младше 65 лет. Определяли психосоциальный стресс тестами Спилберга и Люшера на психодиагностических комплексах УПДК-МК «Нейрософт» (Россия). Выявляли чрезмерное потребление алкоголя — выше рекомендованной нормы ВОЗ, т.е. >2 стандартных доз алкоголя в сутки при одной стандартной дозе алкоголя 13,7 г (18 мл) этанола [14] в пересчете на алкогольные напитки. Диагностировали избыточную массу тела или ожирение посредством определения индекса массы тела (ИМТ = масса тела [кг]/рост² [м]) [14].

Из ПОМ диагностировали гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) по данным ЭКГ и/или эхокардиографии. ЭКГ-исследование проводили на аппаратах: MAC-1200 ST (Германия), MAC 500 (Великобритания), FX-3010 (Япония), ЭК1Т-04 Аксион (Россия), Cardiovit AT-101 (Швейцария), ЭК12Т-01 Р-Д (Россия), ECG-1012 (Китай), Поли-Спектр-8/ЕХ (Россия), BTL-08 SD1 ECG (Великобритания), CARDIOVIT AT 102 (Швейцария), GE MAC 500/MAC 500 MC (МАК 500) (Германия), ЭК1Т-1/3-07 Аксион (Россия), FUCUDA FCP-2155 (Япония), Heart Mirror 3D (Венгрия), Ascard 3-канальный (Польша), Cardimax FX-7102 (Япония), ECG-1003 (Китай). Атеросклероз аорты (АТ.АО) диагностировали при рентгено- и эхокардиографии. Кардиоваскулярные исследования выполняли на аппаратах: PHILIPS En Visor (США), Logiq-200 (Корея), Voluson-730 Expert (США), Logiq 400 (Корея), Logiq-200 Pro (Корея), SonoAce X4 Medison (США), ACUSON X300 (Корея), ACUSON X150 (Корея), MySono U6-RUS (Корея), Sonix OP (Канада), Artida Toshiba (Нидерланды), Vivid-3 pro (Израиль), Минидоп (Россия), Ангиодин — УК (Россия).

Выявляли снижение скорости клубочковой фильтрации, определяемой по формуле MDRD

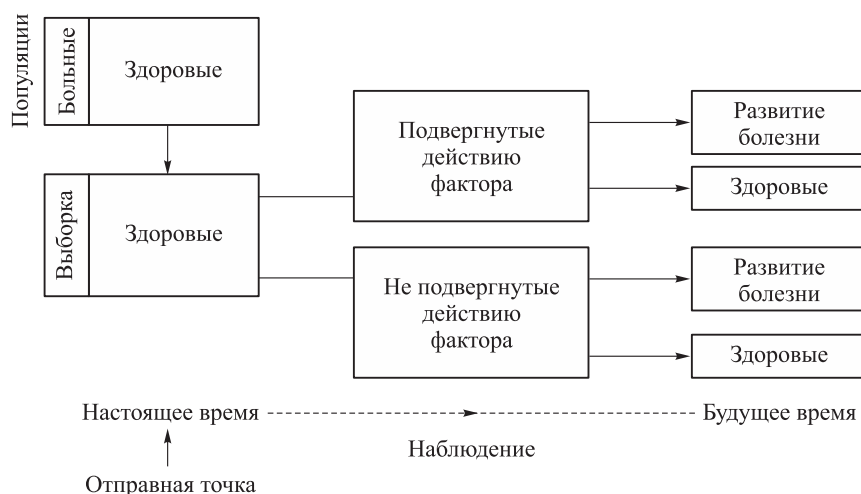


Рис. 1. Дизайн проспективного когортного наблюдения РЛБ ЗабЖД [16]

Fig. 1. Prospective cohort design of WLC of the Trans-Baikal Railway [16]

или Кокрофта – Гаулта (<60 мл/мин), микроальбуминурию (МАУ) (30–300 мг/сутки, на анализаторах URISCAN OPTIMA (YD Diagnostics Corporation, Южная Корея), DOCUREADER (77 Elektronika, Венгрия), CL-50 (HTI, США), Combilyzer (Human GmbH, Германия), креатининемию (КР) (115–133 мкмоль/л), утолщение комплекса «интима-медиа» (ТИМ) ($>0,9$ мм) и/или наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) с помощью УЗИ, а также РП I–II степени по изменениям – местное или распространенное сужение артериол, артериовенозный перекрест. Определяли лодыжечно-плечевой индекс $<0,9$, скорость распространения пульсовой волны >12 м/с на аппарате Поли-Спектр-СРПВ «Нейрософт» (Россия) и сахарный диабет типа 2 (СД2) легкого течения, в соответствии с нормативным приказом [15]. Из исследования РЛБ выбывали по случаю смерти, увольнения и несоответствия уровня здоровья критериям приказа. Согласно требованиям приказа [15], РЛБ не имели ССЗ, кроме 1-й степени, I, II стадий гипертонической болезни, но допускалось наличие ФР ССЗ, ПОМ, что не позволяло им оставаться здоровыми всегда (рис. 1, 2, табл. 1–5), и в конце наблюдения у РЛБ установили различные ССЗ, ПОМ, в том числе 337 случаев РП I–II степени (РП I–II). Диагностику РП I–II гарантировал приказ [15], так как лица с диабетической и/или гипертонической РП более высокой степени не допускаются к профессии РЛБ. Переменные «возраст» и «ИМТ» учитывали в количественном значении, все остальные – в качественном значении (см. табл. 1). ИМТ ранжировали согласно градациям степеней ожирения (ОЖ): I степень –

ИМТ = 30,0–34,9; II степень – ИМТ = 35,0–39,9; III степень – ИМТ $\geq 40,0$, и учитывали их как отдельные ФР или исход. На этом этапе работы установили, что ФР ССЗ обладают кумулятивными свойствами (см. табл. 1).

Для выяснения связи ФР, ПОМ с РП I–II сравнили две группы РЛБ с наличием и отсутствием РП I–II в модели сопряженности 2×2 . Качественные переменные сравнивали с помощью критериев χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса, точного двустороннего критерия Фишера, количественные переменные «возраст» и «ИМТ» – с использованием критерия Манна – Уитни. Связь с РП I–II имели АГ, ОЖ I–III, курение, ДЛП, ГЛЖ, САР ССЗ, ГГ, АТАО, КР, АСБ/ТИМ, МАУ, СД2 и возраст 26–66 лет в диапазоне установленных исходов РП I–II. Многофакторный логистический регрессионный пошаговый анализ с включением всех переменных выборки сформировал статистически значимую модель РП I–II и отобрал предикторами

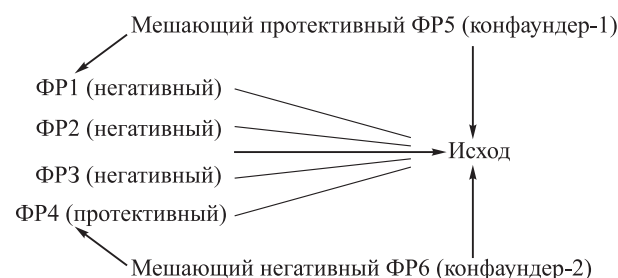


Рис. 2. Схема влияния факторов среды на конечный исход

Fig. 2. Scheme of the influence of environmental factors on the final outcome

Таблица 1

Распространение ФР, ПОМ у РЛБ ЗабЖД на начало и конец наблюдения [12]

Table 1

Distribution of risk factors, lesions of target organs in workers of locomotive crews (WLC) of the Trans-Baikal Railway at the beginning and end of the observation [12]

ФР, органы-мишени / Risk factors, target organs (<i>n</i> = 7959)	Начало наблюдения / Start of observation		Конец наблюдения / End of observation		%* / %†	Критерий Мак – Немапа / McNemar criterion	
	<i>n</i> *	%†	<i>n</i> *	%†		χ^2	<i>p</i>
АГ / Arterial hypertension	1401	17,6	2033	25,5	1,4	2381,6	0,00
Избыточный вес (ИМТ = 25,0–29,9 кг/м ²) / Overweight (BMI = 25,0–29,9 kg/m ²)	2602	32,7	3135	39,4	1,2	580,4	0,00
ОЖ I степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м ²) / I degree obesity (BMI = 30,0–34,9 kg/m ²)	923	11,6	1215	15,3	1,3	4104,4	0,00
ОЖ II степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м ²) / II degree obesity (BMI = 35,0–39,9 kg/m ²)	167	2,1	234	2,9	1,4	7114,4	0,00
ОЖ III степени (ИМТ ≥ 40,0 кг/м ²) / III degree obesity (BMI ≥ 40,0 kg/m ²)	16	0,2	24	0,3	1,5	7868,3	0,00
Курение / Smoking	4600	57,8	4918	61,8	1,1	293,7	0,00
ДЛП / Dyslipidemia	700	8,8	2534	31,8	3,6	2278,1	0,00
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	446	5,6	597	7,5	1,3	5895,1	0,00
Психосоциальный стресс / Psychosocial stress	1249	15,7	1635	20,5	1,3	3084,3	0,00
САР ССЗ / Family history of early CVD	597	7,5	906	11,4	1,5	5038,6	0,00
РП I–II степени / I–II degree retinopathy (I–II RP)	533	6,7	337	4,2	0,6	6470,7	0,00
ГГ / Hyperglycemia	80	1,0	445	5,6	5,6	6636,4	0,00
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	8	0,1	458	5,8	58,0	6674,0	0,00
Чрезмерное потребление алкоголя / Excessive alcohol consumption	48	0,6	71	0,9	1,5	7697,6	0,00
ТИМ/АСБ / TIM/ASP	8	0,1	24	0,3	3,0	7876,3	0,00
Скорость распространения пульсовой волны выше 12 м/с / Pulse wave velocity over 12 m/s	0	0	19	0,2	–	7899,2	0,00
КР / Creatininemia	24	0,3	116	1,5	5,0	7590,7	0,00
МАУ / Microalbuminuria	3	0,04	8	0,1	2,5	7929,0	0,00
Сниженная скорость клубочковой фильтрации / Reduced glomerular filtration rate	0	0	6	0,1	–	7938,0	0,00
Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9 / Ankle-brachial index < 0.9	0	0	5	0,1	–	7941,0	0,00
СД2 легкое течение / Type 2 diabetes mellitus mild course	24	0,3	45	0,6	2,0	7798,0	0,00

Примечание. Возраст РЛБ на начало и конец наблюдения соответственно $35,7 \pm 10,6$ и $38,6 \pm 10,3$ года. Возраст РЛБ без исхода «РП I–II» $38,2 \pm 10,3$ года, медиана (Me) – 38 лет; минимальное значение (min) – 18 лет; максимальное значение (max) – 66 лет; 25-й процентиль (P_{25}) – 29 лет; 75-й процентиль (P_{75}) – 48 лет; возраст РЛБ с исходом «РП I–II» $49,2 \pm 6,6$ года, Me – 51 год; min – 26 лет; max – 63 года; P_{25} – 46 лет; P_{75} – 54 года. Сравнивали критерием Манна – Уитни, $p < 0,001$.

Note. Age WLC at start of observation 35.7 ± 10.6 years. Age WLC at the end of observation 38.6 ± 10.3 years. Age of WLC without outcome «I–II RP» 38.2 ± 10.3 years, Me – 38; min – 18; max – 66; P_{25} – 29; P_{75} – 48, with outcome «I–II RP» 49.2 ± 6.6 years, Me – 51; min – 26; max – 63; P_{25} – 46; P_{75} – 54. Compared by the Mann – Whitney test $U = 511080.0$; $Z = -18.73$; $p < 0,001$.

Таблица 2

Уровень статистической значимости, взаимодействие предикторов РП I–II [3, 4]

Table 2

The level of statistical significance, the interaction of predictors of grade I–II RP [3, 4]

Предиктор РП I–II / I–II RP predictor (<i>n</i> = 7959)	Статистические модели / Statistical Models				
	Табл. 2×2 / Table 2×2	Множественная регрессия / Multiple Regression	ОР / RR	Каплан – Майер / Kaplan – Meier	Модель Кокса / Cox model
АГ / Arterial hypertension	+	+	+	+	+
Возраст 26–66 лет / 26–66 years old	+	+	+	–	+
Возраст 39–66 лет / 39–66 years old	+	+	+	+	+
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	+	+	+	+	+
МАУ / Microalbuminuria	+	+	+	+	–
САР ССЗ / Family history of early CVD	+	+	+	+	+
СД2 / Diabetes mellitus type 2	+	+	+	+	+
КР / Creatininemia	+	+	+	+	+
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	+	–	+	+	–
ИМТ / BMI = 35,0–39,9 кг/м ²	+	+	+	+	+
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	+	–	+	+	–
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/ intima-media complex thickening	+	+	+	+	+
ДЛП / Dyslipidemia	+	+	+	+	–
ГГ / Hyperglycemia	+	+	+	–	–
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	+	–	+	+	+
Курение / Smoking	+	–	–	+	–

Примечание. (+) $p < 0,05$, (–) $p > 0,05$.Note. (+) $p < 0,05$, (–) $p > 0,05$.

- самостоятельный предиктор / independent predictor
 – взаимодействующий предиктор / interacting predictor
 – конфаундер / confounder

АГ, возраст, АСБ/ТИМ, ГЛЖ, МАУ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, ДЛП, ГГ. Все предикторы РП I–II, кроме курения, имели значимую величину относительного риска (ОР) в границах 95%-го доверительного интервала (ДИ) [16]. ОР предиктора «возраст» оценивали с ($n - 1$) степенями свободы в границах диапазона возраста 26–66 лет установленных исходов РП I–II и в границах возраста 39–66 лет, показавшего статистически значимый результат во всех использованных моделях (см. табл. 2, 3).

Данная часть исследования опубликована нами ранее [3, 4, 17]. Так как в указанных статистических моделях некоторые предикторы РП I–II показали взаимоисключающие результаты значимости (см. табл. 2), исследовали предикторы РП I–II в анализе выживаемости [3, 4]. Статистически значимая регрессионная модель пропорционального риска Кокса [18] была построена при включении в нее переменных

(см. табл. 3), отобранных в вышеуказанных моделях. Включение других переменных выборки в анализ блокировало процедуру итерации и не позволяло выполнить регрессионный анализ. В регрессионной модели Кокса выявили предикторы, оказывающие наиболее значимое влияние на формирование и возрастание риска РП I–II при включении каждого предиктора в статистическую модель Кокса, которая имеет вид: $\lambda_i(t) = \{\lambda_0(t) \exp. \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k\}$, где $\lambda_i(t)$ – риск субъекта i во время t , $\lambda_0(t)$ – базовый риск субъекта, $X_1, \dots, X_k$ – исследуемые предикторы, $\beta_1, \dots, \beta_k$ – коэффициенты – оценки внесенных параметров, установленные разновидностью максимального правдоподобия. Их экспоненты (например, $\exp. \{\beta_1\} = e^{\beta_1}$) определяют величину ОР РП I–II. Для значения фактора (X_1) ОР повышает или понижает опасность формирования РП I–II. Он имеет связь с единичным увеличением до ($X_1 + 1$) с учетом дру-

Таблица 3

Оценка предикторов РП I–II степени в модели Кокса пропорционального риска

Table 3

Evaluation of predictors of grade I–II RP in the Cox proportional hazard model

Предиктор РП I–II / I–II RP predictor (<i>n</i> = 7959)	Степень свободы / Degree of freedom	<i>t</i> -критерий / <i>t</i> -test	Ошибка / Error	<i>p</i>	–95 % ДИ ОР _{ДИ} +95 % / CI –95 % RR _{CI} +95 % CI	Рост риска / Rising risk, %
$\chi^2 = 1080,06, p < 0,00$						
АГ / Arterial hypertension	15	9,08	0,51	0,00	90,64 ^{242,63} _{649,43}	+24163
Возраст 26–66 лет / 26–66 years old	15	6,89	0,009	0,00	10,34 ^{73,60} _{523,62}	+7260
Возраст 39–66 лет / 39–66 years old					8,25 ^{12,27} _{18,27}	+1127
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/ intima-media complex thickening	15	7,61	0,28	0,00	10,05 ^{14,33} _{20,43}	+1333
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	15	4,52	0,12	0,00	8,94 ^{10,88} _{13,25}	+988
МАУ / Microalbuminuria	15	1,31	0,59	0,19	3,63 ^{8,93} _{21,97}	+793
СД2 / Diabetes mellitus type 2	15	4,12	0,28	0,00	4,87 ^{7,62} _{11,93}	+662
КР / Creatininemia	15	3,12	0,25	0,00	2,64 ^{4,04} _{6,18}	+304
ИМТ / BMI = 35,0–39,9	15	2,08	0,18	0,03	2,76 ^{3,83} _{5,29}	+283
САР ССЗ / Family history of early CVD	15	4,95	0,12	0,00	2,99 ^{3,72} _{4,63}	+272
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	15	–2,94	0,16	0,00	2,49 ^{3,26} _{4,28}	+226
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	15	0,24	0,13	0,81	2,63 ^{3,25} _{3,99}	+225
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	15	–0,10	0,59	0,91	1,02 ^{2,97} _{8,60}	+197
ДЛП / Dyslipidemia	15	1,48	0,11	0,14	2,02 ^{2,48} _{3,06}	+148
ГГ / Hyperglycemia	15	–1,33	0,20	0,18	1,1 ^{1,59} _{2,30}	+59
Курение / Smoking	15	0,94	0,11	0,35	0,61 ^{0,75} _{0,93}	–

гих ФР в модели Кокса. При ОР > 1,0 – риск повышен, при <1,0 – понижен, при 1,0 – отсутствует [16] (см. табл. 3). По кривым Каплана – Майера установили влияние предикторов РП I–II на функцию выживания (ФВ), вероятность отсутствия РП I–II и ее инверсии ФВ – «отказы» (вероятность появления РП I–II) [18] для всех предикторов и для каждого отдельно. Экстраполируя «условные стадии ЭД» на косвенные показатели кривых Каплана – Майера, определили время появления клиники РП I–II, последовательность ее прогрессирования под влиянием ФР ССЗ и нарастание вероятности ее возникновения на каждом этапе формирования этого симптома. Значимость кривых Каплана – Майера определяли критериями *Z* и *p*.

Таким образом, для изучения происхождения и прогрессирования РП I–II применяли пять статистических моделей и использовали все переменные выборки *n* = 7959 (см. табл. 1, 2). Вклад исходных параметров в количественном измерении влияния предикторов РП I–II на рост риска развития этого исхода и увеличение его вероятности при прогрессировании данного

патологического симптома показали в табл. 3, 4, качественные оценки предикторов РП I–II – в табл. 2. Результаты наблюдения при сборе материала учитывали в установленных формах учетно-отчетной документации, в автоматизированной программе Medesk, АСПО и в специально разработанной форме. Последняя по окончании наблюдения была оцифрована и оформлена в выборку, содержащую более 1 млн уникальных данных. Кроме 22 переменных, выборка содержала периоды времени от начала наблюдения РЛБ до возникновения конечного исхода или последнего контакта с каждым РЛБ, что позволило соблюсти правила формирования выборки, предназначенной для проведения анализа выживаемости, и изучить исходы в группе наблюдения во время их скрытого течения до появления клиники.

Выбор дизайна исследования РЛБ ЗабЖД (см. рис. 1) определялся тем, что в однородной естественной изначально здоровой популяции связь триггеров с заболеванием исследуется в естественном формировании со всеми ФР, в том числе и с конфаундерами (см. рис. 2). Это

Таблица 4

Ретинопатия I–II степени: вероятность и время формирования

Table 4

I–II degree retinopathy: probability and time of formation

Предикторы РП I–II / I–II RP predictors (<i>n</i> = 7959)	Ретинопатия I–II степени / I–II degree retinopathy				Σt^{1-2} / Отказы / Σt^{1-2} / Failures	Σt^{1-3} / Отказы / Σt^{1-3} / Failures	Σt^{1-4} / Отказы / Σt^{1-4} / Failures	Конец графика / End of chart
	$t^1/\Phi B$ / t^1/SF	$t^2/\Phi B$ / t^2/SF	$t^3/\Phi B$ / t^3/SF	$t^4/\Phi B$ / t^4/SF				
Возраст 39–66 лет / Age 39–66 years	30	—	1644	{ }	30	1674	{ }	2021
	100	96,17	63,35	63,35	3,83	36,65	36,65	
АГ / Arterial hypertension	30	—	1644	256	30	1674	1930	2021
	100	99,95	91,71	49,23	0,05	8,29	50,77	
ДЛП / Dyslipidemia	60	—	1614	256	60	1674	1930	2000
	100	99,96	96,98	56,46	0,04	3,02	43,54	
САР ССЗ / Family history of early CVD	30	—	1644	256	30	1674	1930	1991
	100	99,90	95,59	29,95	0,10	4,41	70,05	
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	30	—	1644	25	30	1674	1699	1991
	100	99,83	85,37	42,29	0,17	14,63	57,71	
СД2 / Diabetes mellitus type 2	60	—	—	1614	60	60	1674	1674
	100	97,80	—	59,38	2,20	2,20	40,62	
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/intima-media complex thickening	60	—	—	1614	60	60	1674	1674
	100	95,83	—	41,66	4,17	4,17	58,34	
Курение / Smoking	30	—	1644	256	30	1674	1930	2021
	100	99,98	97,82	61,21	0,02	2,18	38,79	
КР / Creatininemia	122	—	1552	25	122	1674	1699	1699
	100	99,14	94,69	41,88	0,86	5,31	58,12	
МАУ / Microalbuminuria	244	1430	—	13	1674	1674	1687	1687
	100	100	—	0	0	0	100	
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	275	—	1399	106	275	1674	1780	2021
	100	99,78	97,26	57,83	0,22	2,74	42,17	
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	60	—	1614	107	60	1674	1781	1943
	100	99,92	95,60	59,12	0,08	4,40	40,88	
ИМТ / BMI = 35,0–39,9 кг/м ²	30	—	1644	0	30	1674	1674	1939
	100	99,57	92,78	81,86	0,43	7,22	18,14	
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	334	129	1211	0	463	1674	1674	1930
	100	100	90,87	82,61	0	9,13	17,39	
Все предикторы / All predictors	30	—	1644	256	30	1674	1930	2021
	100	99,98	97,77	71,13	0,02	2,23	28,87	

Примечание. Эффект разрушения эндотелиальной клетки.

Note. Effect of endothelial cell destruction.

 — сильный / strong — $\Phi B/SF$ 69,9–0 %. Отказы / Failures 30,1–100 %

 — умеренный / moderate — $\Phi B/SF$ 70–89,9 %. Отказы / Failures 10,1–30 %

 — слабый / weak — $\Phi B/SF$ 90–99,9 %. Отказы / Failures 0,1–10 %
Время: t^1 — дни 1-й стадии ЭД; t^2 — дни 2-й стадии ЭД; t^3 — дни 3-й стадии ЭД; t^4 — дни 4-й стадии ЭД.Time: t^1 — days of stage 1 ED; t^2 — days of stage 2 ED; t^3 — days of stage 3 ED; t^4 — days of stage 4 ED.

позволяет выяснять естественные свойства ФР заболеваний и анализировать влияние триггеров на конечную точку с высоким уровнем доказательной мощности [19–21].

Эпидемиологический словарь определяет воздействие фактора среды как источник болезни, патологический агент, способный при соприкосновении с ним проникнуть в организм, в ткань, в клетку органа и вызвать определенное нарушение, расстройство (болезнь). Фактор может оказывать негативное или защитное воздействие (см. рис. 2) [19, 20], которое можно и необходимо определить статистическими методами качественно и количественно для оценки факторов, выяснения их различий, описания, сопоставления и идентификации на клеточном уровне среди многообразия биохимических и ультраструктурных превращений в живой клетке (см. табл. 2–4). Взаимодействие между факторами возникает, когда влияние ФР на конечный исход зависит от значения сложной переменной, составленной из двух и более похожих независимых переменных, когда разности зависимого признака между показателями влияющего фактора различны для одного или более уровня другого влияющего фактора. При этом составленная сложная переменная не является независимым предиктором или конфаундером [16, 21]. Эту качественную характеристику факторов среды можно и необходимо выяснить как при их отдельном влиянии, так и в совместном эффекте повреждения (см. табл. 2, рис. 2).

Результаты

В модели Кокса статистически значимый результат показали такие предикторы РП I–II, как АГ, возраст, АСБ/ТИМ, ГЛЖ, СД, КР, ОЖ II, САР ССЗ, АТ.АО, поскольку для них было выполнено условие: оценка параметра в 2 раза должна превосходить стандартную ошибку $t > 2,0$ при $p < 0,05$ [22] (см. табл. 3). Статистически значимые кривые Каплана – Майера были построены для предикторов АГ, курение, ОЖ I–III, ДЛП, САР ССЗ, АСБ/ТИМ, КР, МАУ, АТ.АО, ГЛЖ, СД, возраст 39–66 лет (рис. 3–16, см. табл. 4) [18]. Предикторы АГ, возраст 39–66 лет, ГЛЖ, САР ССЗ, СД, КР, ОЖ II, АСБ/ТИМ, имевшие статистически значимые результаты во всех пяти моделях, определили как главные, способные самостоятельно реализовываться в исход РП I–II без участия других предикторов. Предикторы возраст 26–66 лет, МАУ, ДЛП, АТ.АО имели значимую оценку в четырех моделях, были оценены гипотетически как взаимодействующие факторы, складывающиеся в сложную переменную, влияющую на конечный

результат (см. рис. 2). Остальные предикторы, показавшие статистически значимый результат менее чем в четырех использованных моделях, оценили как конфаундеры (см. табл. 2) [3–5] – факторы, способные влиять на исход и на воздействующий фактор и не являющиеся промежуточным стимулом в событии ФР → РП I–II [21]. Анализ выживаемости ФР «возраст» представлен нами ранее [3, 4].

Динамика ФВ при воздействии всех предикторов в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 3, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,98 %. Отказы 0,02 %. На 1674-й день ФВ 97,77 %. Отказы 2,23 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 71,13 %. Отказы 28,87 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «АГ» в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 4, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,95 %. Отказы 0,05 %. На 1674-й день ФВ 91,71 %. Отказы 8,29 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 49,23 %. Отказы 50,77 %.

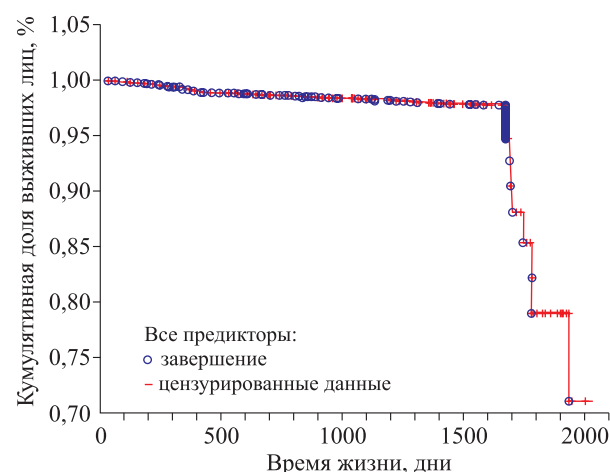


Рис. 3. ФВ в зависимости от воздействия всех ФР. РП I–II

Fig. 3. SF depending on the impact of all RF. I–II degree RP

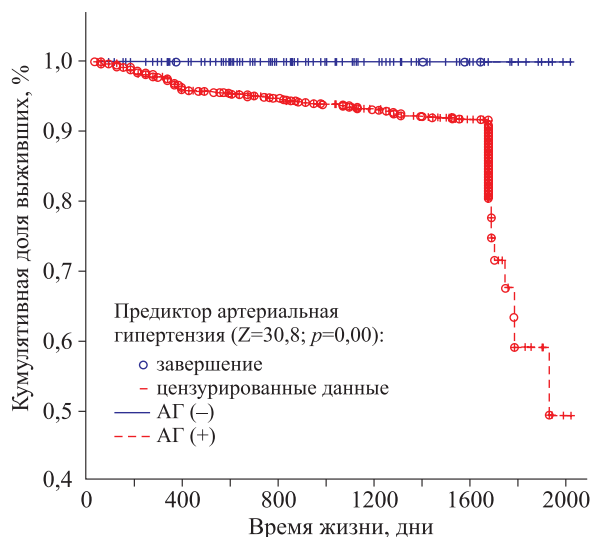


Рис. 4. ФВ в зависимости от воздействия ФР АГ. РП I–II

Fig. 4. SF depending on exposure to RF AH. I–II degree RP

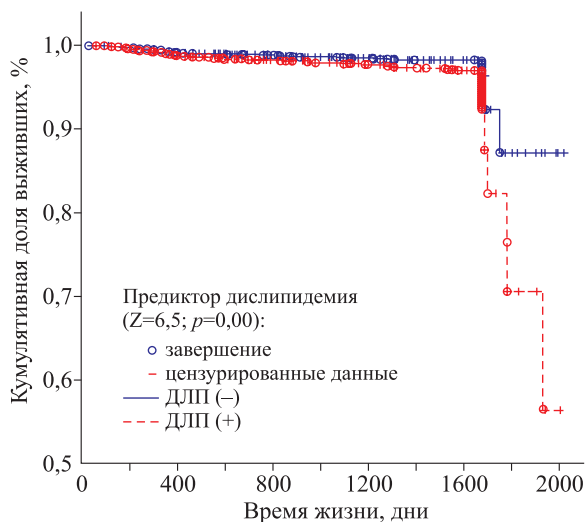


Рис. 5. ФВ в зависимости от воздействия ФР ДЛП. РП I–II

Fig. 5. SF depending on exposure to RF DLP. I–II degree RP

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ДЛП» в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 5, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 60-го до 1674-го дня (1614 дней). На 60-й день ФВ 99,96 %. Отказы 0,04 %. На 1674-й день ФВ 96,98 %. Отказы 3,02 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 56,46 %. Отказы 43,54 %.

Динамика ФВ при влиянии предиктора «САР ССЗ» в исходе «РП I–II» имеет три временных периода (см. рис. 6, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100%. Отказы 0%.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,90 %. Отказы 0,10 %. На 1674-й день ФВ 95,59 %. Отказы 4,41 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 29,95 %. Отказы 70,05 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ГЛЖ» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 7, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

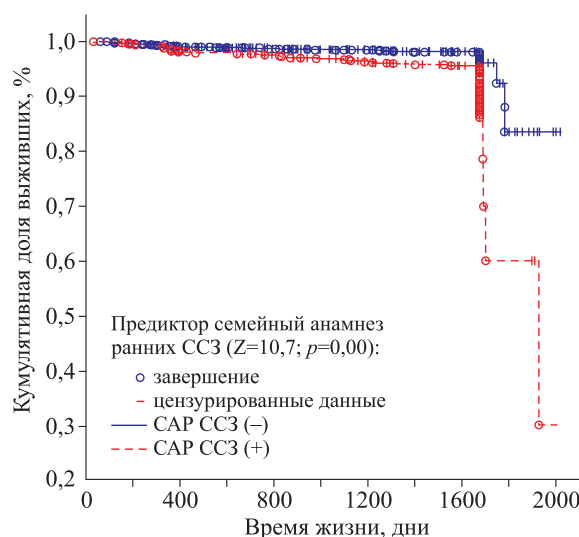


Рис. 6. ФВ в зависимости от воздействия ФР САР ССЗ. РП I–II

Fig. 6. SF depending on exposure to RF FHE CVD. I–II degree RP

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,83 %. Отказы 0,17 %. На 1674-й день ФВ 85,37 %. Отказы 14,63 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1699-й день (25 дней). ФВ 42,29 %. Отказы 57,71 %.

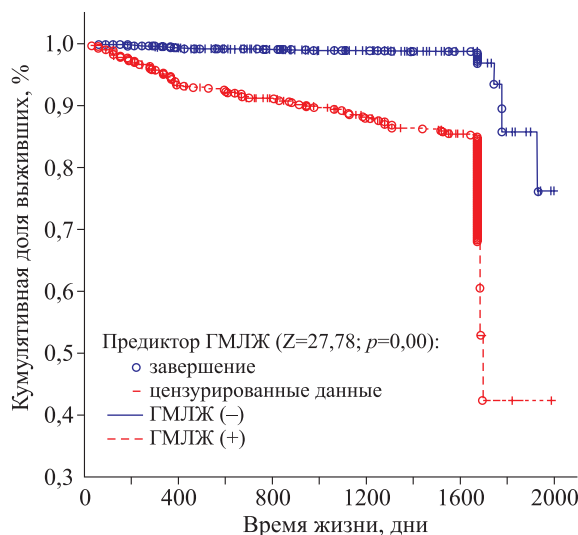


Рис. 7. ФВ в зависимости от воздействия ФР ГЛЖ. РП I–II

Fig. 7. SF depending on exposure to RF LVH. I–II degree RP

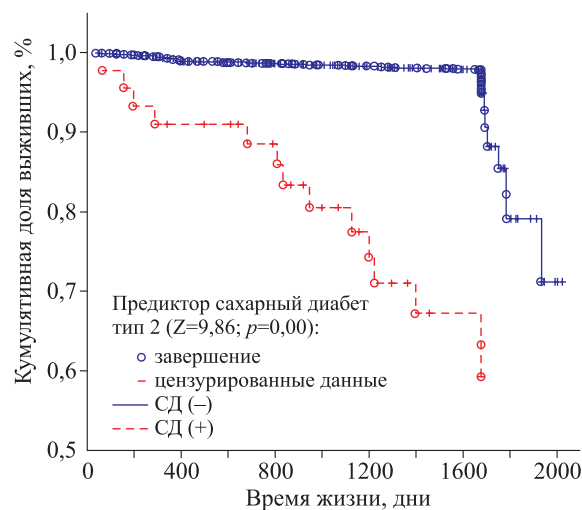


Рис. 8. ФВ в зависимости от воздействия ФР СД тип 2. РП I–II

Fig. 8. SF depending on exposure to RF 2 DM. I–II degree RP

Динамика ФВ при воздействии предиктора «СД» в исходе «РП I–II» имеет два периода (см. рис. 8, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

Стадия субкомпенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 60-го по 1674-й день (1614 дней). На 60-й день ФВ 97,80 %. Отказы 2,20 %. На 1674-й день ФВ 59,38 %. Отказы 40,62 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ОЖ I» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 9, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 60-го до 1674-го дня (1614 дней). На 60-й день ФВ 99,92 %. Отказы 0,08 %. На 1674-й день ФВ 95,60 %. Отказы 4,40 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1781-й день (107 дней). ФВ 59,12 %. Отказы 40,88 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «ОЖ II» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 10, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД – отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,57 %.

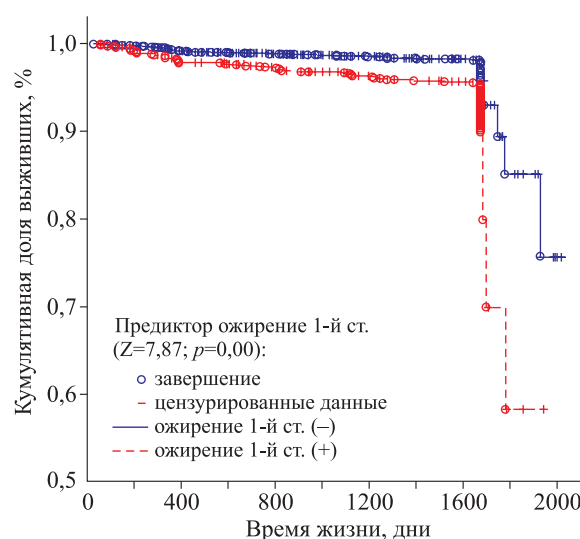


Рис. 9. ФВ в зависимости от воздействия ФР ОЖ I. РП I–II

Fig. 9. SF depending on exposure to RF I OB. I–II degree RP

Отказы 0,43 %. На 1674-й день ФВ 92,78 %. Отказы 7,22 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II – 1674-й день (0 дней). ФВ 81,86 %. Отказы 18,14 %.

Динамика ФВ при влиянии предиктора «ОЖ III» в исходе «РП I–II» имеет четыре периода (см. рис. 11, табл. 4):

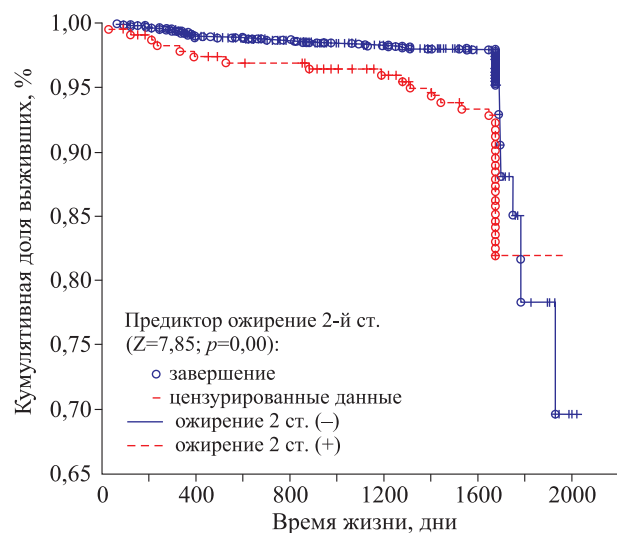


Рис. 10. ФВ в зависимости от воздействия ФР ОЖ II. РП I-II

Fig. 10. SF depending on exposure to RF II OB. I-II degree RP

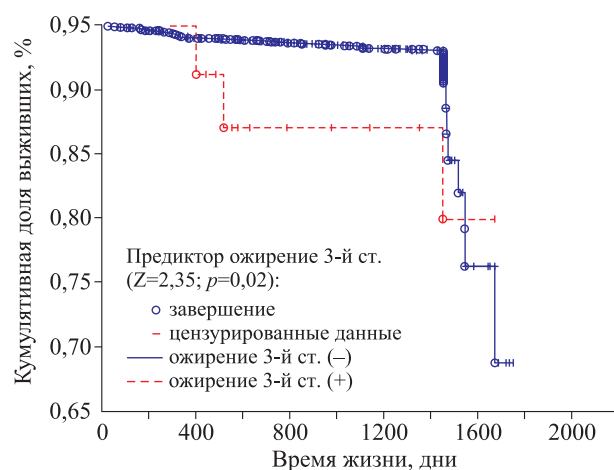


Рис. 11. ФВ в зависимости от воздействия ФР ОЖ III. РП I-II

Fig. 11. SF depending on exposure to RF III OB. I-II degree RP

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов — 334 дня. ФВ 100 %. Отказы 0 %.
2. Стадия компенсации ЭД с 334-го до 463-го дня (129 дней). ФВ 100 %. Отказы 0 %.
3. Стадия субкомпенсации ЭД с 463-го до 1674-го дня (1211 дней). ФВ 90,87 %. Отказы 9,13 %.
4. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I-II — 1674 дня (0 дней). ФВ 82,61 %. Отказы 17,39 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «АСБ/ТИМ» в исходе «РП I-II» имеет два периода (см. рис. 12, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов — 60 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует. Стадия субкомпенсации ЭД отсутствует.
2. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I-II с 60-го по 489-й день (429 дней). На 60-й день ФВ 95,83 %. Отказы 4,17 %. На 489-й день ФВ 41,66 %. Отказы 58,34 %.

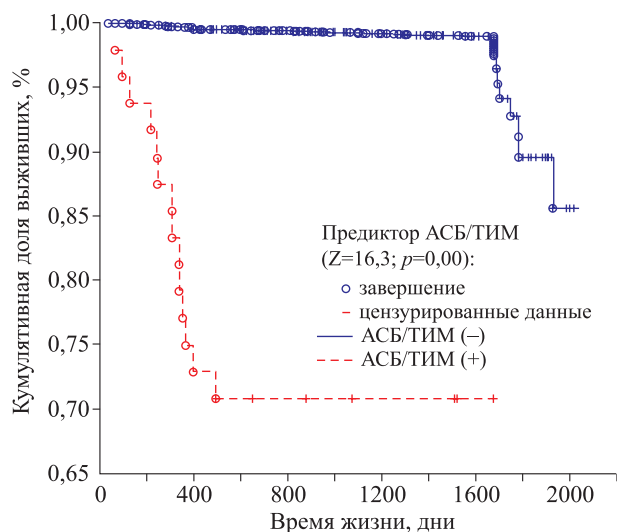


Рис. 12. ФВ в зависимости от воздействия ФР АСБ/ТИМ. РП I-II

Fig. 12. SF depending on exposure to RF ASB/TIM. I-II degree RP

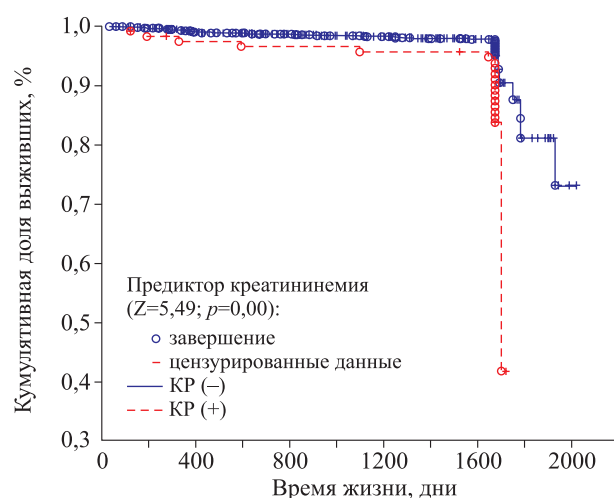


Рис. 13. ФВ в зависимости от воздействия ФР КР. РП I-II

Fig. 13. SF depending on exposure to RF CR. I-II degree RP

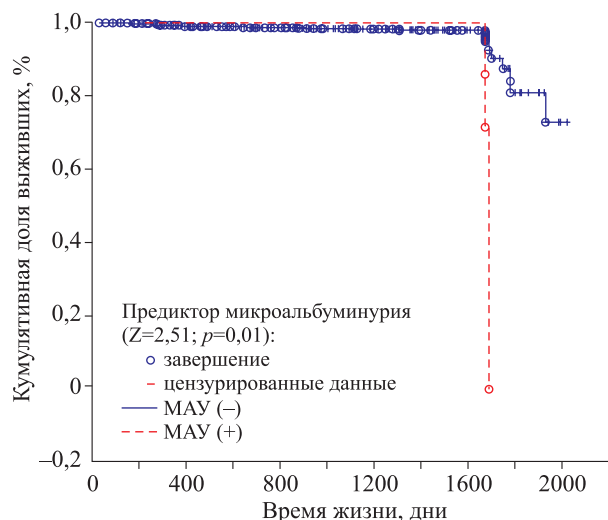


Рис. 14. ФВ в зависимости от воздействия ФР МАУ. РП I–II

Fig. 14. SF depending on exposure to RF MAU. I–II degree R

Динамика ФВ при воздействии предиктора «КР» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 13, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 122 дня. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 122-го до 1674-го дня (1552 дня). На 122-й день ФВ 99,14 %. Отказы 0,86 %. На 1674-й день ФВ 94,69 %. Отказы 5,31 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1699-й день (25 дней). ФВ 41,88 %. Отказы 58,12 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «МАУ» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 14, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 244 дня. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

2. Стадия компенсации ЭД с 244-го по 1674-й день (1430 дней). ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия субкомпенсации ЭД отсутствует.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1687-й день (13 дней). ФВ 0 %. Отказы 100 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «курение» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 15, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 30 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %. Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 30-го до 1674-го дня (1644 дня). На 30-й день ФВ 99,98 %. Отказы 0,02 %. На 1674-й день ФВ 97,82 %. Отказы 2,18 %.

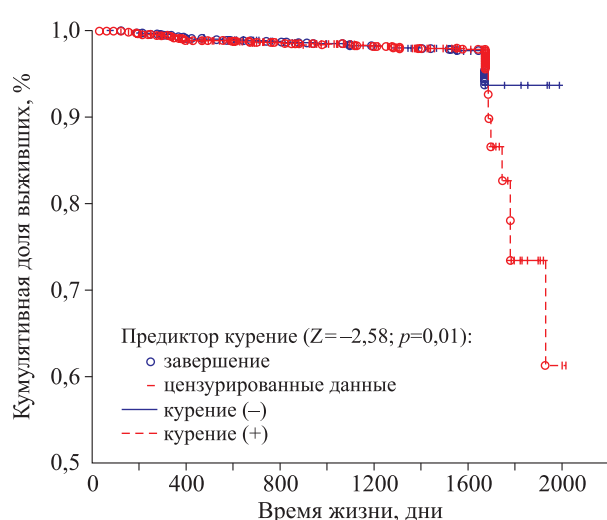


Рис. 15. ФВ в зависимости от воздействия ФР курение. РП I–II

Fig. 15. SF depending on exposure to RF smoking. I–II degree RP

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1930-й день (256 дней). ФВ 61,21 %. Отказы 38,79 %.

Динамика ФВ при воздействии предиктора «АТ.АО» в исходе «РП I–II» имеет три периода (см. рис. 16, табл. 4):

1. Повышение синтетической активности эндотелиоцитов – 275 дней. ФВ 100 %. Отказы 0 %.

Стадия компенсации ЭД отсутствует.

2. Стадия субкомпенсации ЭД с 275-го до 1674-го дня (1399 дней). На 275-й день ФВ

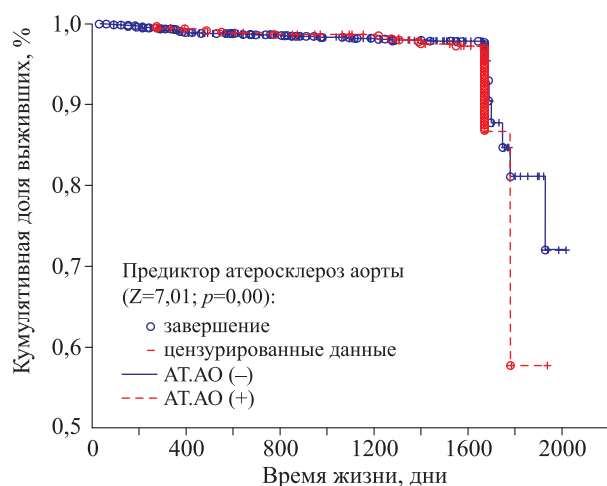


Рис. 16. ФВ в зависимости от воздействия ФР АТ.АО. РП I–II

Fig. 16. SF depending on exposure to RF AT. I–II degree RP

99,78 %. Отказы 0,22 %. На 1674-й день ФВ 97,26 %. Отказы 2,74 %.

3. Стадия декомпенсации ЭД и развития РП I–II с 1674-го по 1780-й день (106 дней). ФВ 57,83 %. Отказы 42,17 %.

Для сопоставления, сравнения качественных и количественных признаков предикторов РП I–II, формирующих ЭД в сетчатке глаза, данные анализа Каплана – Майера представлены в табл. 4.

Обсуждение

По мнению W.C. Aird [23], S.G. Neil et al. [24], ЭД под влиянием факторов среды формируется последовательно: на 1-й стадии повышается синтетическая активность эндотелиоцитов, на 2-й возникает дисбаланс синтеза факторов регуляции гемостаза, тонуса сосудов, барьерной функции, увеличивается проницаемость клетки, на 3-й формируется дистрофия, истощение, быстрый апоптоз, слущивание эндотелиоцитов, на 4-й возникает системная ЭД. Описано три основных типа эндотелиоцитов при атеросклеротическом повреждении каротидного синуса: 1-ю группу представляют ровные темные уплотненные клетки с широкими зонами межклеточных контактов, наибольшую 2-ю – увеличенные клетки неправильной формы с небольшими зонами слипания, выростов цитоплазмы, формирующих дополнительные контакты и расхождения контактов, 3-ю – очень светлые увеличенные эндотелиоциты, находящиеся рядом с дефектом эндотелиального пласта или в его зоне. Они выявляются в количестве, зависящем от размера зоны повреждения. Все типы клеток различаются ультраструктурой (норма, гипертрофия, дистрофия) и метаболической активностью [25].

Также установлена взаимосвязь между ДЛП, абдоминальным ОЖ, АГ, курением и другими ФР и маркерами ЭД при стенокардии и инфаркте миокарда, которая проявляется в увеличении количества слущенных эндотелиоцитов и его изменении в зависимости от стадии ЭД, что подтверждает неоднородность ЭД, различную степень ее проявления и связь с клинической формой болезни. Предложено выделять компенсированную и декомпенсированную стадии ЭД [26]; считается, что негативные факторы среды, влияя на сосудистую стенку, формируют ЭД – процесс динамичный и саморегулируемый [27–29]. Пролонгированное действие ФР сопровождается нарушением одного из звеньев регуляции функций эндотелия и компенсированной (скрытой) ЭД, которая может долго существовать в таком виде, проявляться нараста-

нием апоптоза эндотелиоцитов и маркеров ЭД, но последовательно ведет к прогрессированию болезни, срыву компенсации, дестабилизации функций эндотелия, вазоконстрикции, тромбообразованию и массивной гибели эндотелиоцитов. Авторы считают эти процессы острой декомпенсированной формой, которая последовательно сменяет субкомпенсированную промежуточную и компенсированную форму ЭД, и предполагают, что переход латентной формы ЭД к острой может быть без промежуточной стадии; диагностика этих форм ЭД необходима для прогнозирования и контроля лечения ССЗ [26].

По мнению В.А. Климова, при патологической беременности в фетоплацентарном комплексе ЭД протекает последовательно – гиперактивация, напряжение и истощение [30]. В работе Т.Н. Жевак и соавт. [31] обнаружено прогрессирующее повышение маркеров ЭД параллельно стадиям развития В-клеточного хронического лимфолейкоза. По данным Т.П. Макаровой, ЭД начинает проявляться с I стадии хронической болезни почек [32], на V стадии содержание эндотелина-1 возрастает в 2,5 раза, продукция NO снижается (соотношение NO/эндотелин-1 уменьшается в 5,5 раза), что подтверждает прогрессирование ЭД с клиническими стадиями ХБП. С.Т. Олжасовым и соавт. показана зависимость содержания маркеров ЭД и слущенных эндотелиоцитов в сравнении с контролем при III–IV стадиях рака желудка [33].

Мы выдвинули гипотезу, что скрытое течение РП I–II имеет связь с ее триггерами посредством нарушения ими функций эндотелия МЦР глаза и их прогрессивного развития до появления клиники [23, 24], поскольку:

1. ЭД вовлечена в патогенез и клиническое течение всех известных ССЗ и в исход РП и связана с будущим риском последующих неблагоприятных событий [34, 3–7, 9–11].

2. Методы анализа «выживаемости» изучают закономерности появления и формирования во времени предполагаемого исхода у субъектов наблюдаемой выборки [21].

3. График Каплана – Майера – это ступенчатая функция разделения вероятности развития события, показывающая долю числа субъектов выборки, оставшихся в «живых» на различных этапах времени с начала исследования [21, 35].

4. Переменная отклика в анализе выживаемости – это время до конечной точки и связанные с ней предикторы, которые могут ускорить или отодвинуть события конечной точки [35].

Кривые Каплана – Майера повторяют исключительность доклинического и клинического формирования и прогноза исследуемого исхода

Таблица 5

Опасные временные интервалы и вероятность появления РП I–II степени

Table 5

Dangerous time intervals and the probability of occurrence of grade I–II RP

Предикторы РП I–II / I–II RP predictors (n = 7959)	Весь опасный период / The entire dangerous period			Субкомпенсация ЭД / Subcompensation of ED			Декомпенсация ЭД / Decompensation of ED		
	Время (дни) / Time (days)			Время (дни) / Time (days)			Время (дни) / Time (days)		
	с / from	до / to	Отказы / Failures, %	с / from	до / to	Отказы / Failures, %	с / from	до / to	Отказы / Failures, %
АГ / Arterial hypertension	30	1930	50,77	30	1674	8,29	1674	1930	50,77
АСБ/ТИМ / atherosclerotic plaque/intima-media complex thickening	60	1674	58,34	—	—	—	60	1674	58,34
ГЛЖ / Left ventricular hypertrophy	30	1699	57,71	30	1674	14,63	1674	1699	57,71
МАУ / Microalbuminuria	1674	1687	100	—	—	—	1674	1687	100
СД2 / Diabetes mellitus type 2	60	1674	40,62	—	—	—	60	1674	40,62
КР / Creatininemia	122	1699	58,12	122	1674	5,31	1674	1699	58,12
ИМТ / BMI = 30,0–34,9 кг/м ²	60	1781	40,88	60	1674	4,40	1674	1781	40,88
ИМТ / BMI = 35,0–39,9 кг/м ²	30	1674	18,14	30	1674	7,22	1674	1674	18,14
ИМТ / BMI ≥ 40,0 кг/м ²	463	1674	17,39	463	1674	9,13	1674	1674	17,39
САР ССЗ / Family history of early CVD	30	1930	70,05	30	1674	4,41	1674	1930	70,05
АТ.АО / Aortic atherosclerosis	275	1780	42,17	275	1674	2,74	1674	1780	42,17
ДЛП / Dyslipidemia	60	1930	43,54	60	1674	3,02	1674	1930	43,54
Курение / Smoking	30	1930	38,79	30	1674	2,18	1674	1930	38,79
Все предикторы / All predictors	30	1930	28,87	30	1674	2,23	1674	1930	28,87

[25–33], что подтверждается уникальным ходом кривых каждого триггера РП и всех вместе (см. рис. 3–16, табл. 4) [3, 4].

При фрагментарном увеличении до определения значения точного времени и ФВ мы изучили диаграммы Каплана – Майера и выяснили, что они имеют от точки «0» разный временной отступ. Это время оценили как 1-ю стадию ЭД. После его завершения на 100%-й линии появляется точка отсчета и прямая линия, повторяющая 100%-й результат до какого-то времени. Все субъекты «живы», процессы восстановления функций эндотелия и деструкции уравновешены, клиника исхода у пациентов отсутствует. Данный отрезок на графике оценили как 2-ю стадию ЭД. При пролонгированном влиянии триггерных факторов на ткань органа-мишени постепенно нарушается баланс функций эндотелия, процессы деструкции начинают преобладать. Появляются «отказы» – первые клинические проявления, но они имеют невысокую вероятность, так как единичны, а процессы восстановления еще достаточны. Данный период на диаграмме Каплана – Майера

проявляется постепенным отклонением кривой от 100%-го результата по мере нарастания мощности триггера и процессов повреждения. Это время на графике оценили как 3-ю стадию – субкомпенсация ЭД. В последующем процессы разрушения начинают превосходить процессы восстановления, происходит нарушение систем компенсации эндотелия, появляется явная клиника болезни, совпадающая во времени с 4-й стадией ЭД и отображающаяся на графике резким падением ФВ и резким ростом числа «отказов» [3, 4, 23, 24]. Время опасных прогнозов РП I–II и мощность триггерных влияний предикторов показаны в табл. 5 [3].

ССЗ появляются и формируются задолго до возникновения клинических симптомов [36], но доклинические специфические проявления ЭД конкретных исходов и их патогенетическая доклиническая коррекция остаются неизвестными [37]. J. Deanfield et al., анализируя исследования ЭД, пришли к выводу об отсутствии оптимальной методологии ее изучения и четких диагностических критериев [38]. Это общая нерешенная проблема.

Анализ кривых Каплана – Майера показал, что такие предикторы РП, как АГ, курение, САР ССЗ и АСБ/ТИМ, СД, совпадают по длительности всех стадий ЭД. Это, вероятно, делает их превосходными для взаимодействия между собой и, видимо, позволяет им встраиваться в молекулярные и ультраструктурные негативные влияния друг друга в каждой стадии ЭД и усиливать их эффекты при взаимодействии между собой. Не исключается взаимодействие триггеров на протяжении определенных стадий ЭД, совпадающих по длительности – на I–III стадиях ЭД следующих предикторов: возраст 39–66 лет, АГ, курение, САР ССЗ, ГЛЖ, ОЖ II или ДЛП, ОЖ I, а также КР, ГЛЖ на протяжении IV стадии ЭД. Предикторы РП, согласно предложенной оценке величины триггерного влияния [3, 4], имеют сильный эффект повреждения: ФВ 69,9 % и менее, кроме ФР ОЖ II и ОЖ III, у которых эффект повреждения выражен умеренно. РП I–II формируется в 100 % случаев за 1687 дней негативного влияния МАУ. Все предикторы РП I–II не имеют II стадии ЭД, кроме МАУ и ОЖ III. Предикторы РП I–II: СД, АСБ/ТИМ, МАУ не имеют III стадии ЭД. Стадия декомпенсации ЭД у предикторов ОЖ II, ОЖ III совершается мгновенно. Кривая Каплана – Майера, несущая в себе все факторы РП I–II, которые могут ускорить или отдалить этот исход [35], показала падение ФВ до более высокого ее значения, чем кривые каждого предиктора РП I–II, кроме ОЖ II, ОЖ III (см. табл. 4, 5). Это можно объяснить вмешательством неизвестных протективных факторов в развитие РП I–II (см. рис. 2) и их смягчающим влиянием на суммарную мощность эффекта повреждения и взаимодействием ФР между собой [39]. Предиктор АГ играет наиболее важную роль в формировании РП I–II. При отсутствии АГ РП I–II практически не возникает. Диаграмма Каплана – Майера, не несущая в себе эффект повреждения АГ, почти не отклоняется от 100%-го результата ФВ, смещаясь на 0,09 % (см. рис. 4). Конфаундер ГГ не влияет на ФВ (не разрушает клетку), но повышает риск события РП I–II на 59 %. Конфаундер курение не влияет на риск, но увеличивает вероятность возникновения РП I–II (см. табл. 2–5). Графики формирования и прогрессирования ЭД РП I–II могут стать поводом для проведения прицельных научных исследований специфических ультраструктурных и биохимических процессов деструкции во времени в эндотелиальной клетке МЦР и их количественных значений на каждом этапе повреждения, так как любая гипотеза, основанная на логике знаний и неопровержимом предположении об устойчивой

качественной связи, требует своего завершения – практической проверки, опровержения или подтверждения [40].

Выводы

1. Течение ЭД при воздействии предикторов РП I–II имеет существенные различия и зависит от влияния конкретных ФР, формирующих нарушения функций, повреждение эндотелия и ранние атеросклеротические изменения МЦР смешанного генеза. При одновременном воздействии всех предикторов РП I–II ЭД также имеет свои особенности. Формирование специфических нарушений функций эндотелия, ранних морфологических изменений МЦР не исключается при уникальном наборе ФР в каждом частном случае.

2. Отличия заключаются в стадиях течения ЭД, их длительности, динамике ФВ на этих этапах, величине деструктивного эффекта, во влиянии предиктора на риск и вероятность развития исхода, взаимодействии предикторов и в скорости достижения конечной точки.

3. Время появления развернутой клиники РП I–II и, вероятно, необратимой патологии в поврежденной клетке наступает с 1674-го дня воздействия предикторов РП I–II. Возникновения первых деструктивных изменений в эндотелии МЦР при воздействии предикторов АГ, ГЛЖ, САР ССЗ, ОЖ II, курение следует ожидать с 30-го дня, предикторов АСБ/ТИМ, СД, ОЖ I, ДЛП – с 60-го дня, предикторов МАУ, КР, ОЖ III, АТ.АО – на 1674-й, 122-й, 463-й и 275-й день соответственно. Предикторы РП I–II обладают сильным эффектом повреждения (кроме ОЖ II и ОЖ III, у которых данный эффект выражен умеренно) и реализуются в две, три или четыре стадии ЭД. МАУ обладает 100%-м эффектом разрушения эндотелия МЦР глаза за 1687 дней воздействия. Конфаундер курение не повышает риск, но увеличивает вероятность возникновения РП I–II. Конфаундер ГГ не формирует РП I–II, но повышает риск ее возникновения и прогрессирования.

4. Полученные данные показывают необходимость выяснения специфических маркеров ЭД – предикторов РП I–II и динамики их количественных значений на биохимическом и/или ультраструктурном уровне в процессе формирования и прогрессирования РП I–II с целью восстановления функции клетки и ткани пораженного органа в целом, а также проведения специфического доклинического лечебно-профилактического вмешательства в каждом конкретном случае формирования и прогрессирования РП I–II пока точка приложения терапевтических усилий остается не утраченной.

Список литературы / References

1. Doronin A.A., Pavlina V.A., Sivakova L.V., Gulyaeva I.L. Etiology and pathogenesis of atherosclerosis. *Eur. J. Nat. History*, 2022; (4): 31–35. (In Russ.). [Доронин А.А., Павлина В.А., Сивакова Л.В., Гуляева И.Л. Этиология и патогенез атеросклероза, 2022; (4): 31–35. doi: 10.17513/ejnh.34285].
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*, 2014; 1 (105): 7–94. (In Russ.). [Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.*, 2014; 1 (105): 7–94].
3. Lazutkina A.Yu. Cardiorescerebrovascular continuum: (Continuum of chronic obliterating lower extremity arteries & Return to sudden cardiac death and chronic kidney disease). Khabarovsk: FESMU, 2019. 276 p. ISBN: 978-5-85797-394-3. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю. Кардиореноцереброваскулярный континуум (Континуум хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. Возвращение к внезапной сердечной смерти и хронической болезни почек). Хабаровск: ДВГМУ, 2019. 276 с. ISBN: 978-5-85797-394-3. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690506>].
4. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. The continuum of sudden death. Khabarovsk: FESMU, 2017. 192 p. ISBN: 978-5-85797-364-6 (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум внезапной сердечной смерти. Хабаровск: ДВГМУ, 2017. 192 с. ISBN: 978-5-85797-364-6. <https://elibrary.ru/item.asp?id=46690517>].
5. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. The continuum of coronary artery disease. Khabarovsk: FESMU, 2018. 332 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-85797-383-7. [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Континуум ишемической болезни сердца. Хабаровск: ДВГМУ, 2018. 332 с. ISBN: 978-5-85797-383-7. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36642962>].
6. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Assessing the influence of predictors the development of chronic obliterating diseases of lower-limb arteries. *Angiol. and Vascular. Surg.*, 2016; 22 (4): 30–35. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Оценка влияния предикторов развития хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2016; 22 (4): 30–35].
7. Lazutkina A.Yu., Gorbunov V.V. Predictors of chronic kidney disease in workers of locomotive crews. *Clin. Nephrol.*, 2015; (2-3): 21–26. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю., Горбунов В.В. Предикторы хронической болезни почек у работников локомотивных бригад. *Клин. нефрология*, 2015; (2-3): 21–26].
8. Savin V.A., Pokrovsky M.V., Novikov O.O., Novikova M.Y., Kiseleva T.S. Retinopathy as a part of generalized microangiopathy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2009; 17 (4): 123–128. (In Russ.). [Савин В.А., Покровский М.В., Новиков О.О., Новикова М.Ю., Киселева Т.С. Ретинопатия как проявление генерализованных микроангиопатий. *Рос. мед.-биол. вестн. им. академика И.П. Павлова*, 2009; 17 (4): 123–128].
9. Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Grigor'ev A.V. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eye diseases. *Vestnik Oftalmologii*, 2020; 136 (1): 117–123. (In Russ.). [Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. *Вестн. офтальмологии*, 2020; 136 (1): 117–123. doi: 10.17116/oftalma2020136011117].
10. Nugmanova A.R., Zagidullina A.Sh. Main markers of vascular endothelium dysfunction in primary open-angle glaucoma (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2018; 14 (4): 820–824. (In Russ.). [Нугманова А.Р., Загидуллина А.Ш. Основные маркеры дисфункции сосудистого эндотелия при первичной открытоугольной глаукоме (обзор). *Саратовский науч.-мед. журн.*, 2018; 14 (4): 820–824].
11. Dziedziak J., Zaleska-Żmijewska A., Szaflik J.P., Cudnoch-Jędrzejewska A. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy. *Med. Sci. Monit.*, 2022; 28: e935135. doi: 10.12659/MSM.935135
12. Lazutkina A.Yu. Prediction of cardiovascular diseases and their outcomes in workers of locomotive crews of the Trans-Baikal Railway (Results of a 6-year prospective observation): abstract dissertation. Chita, 2017. 22 p. (In Russ.). [Лазуткина А.Ю. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний и их исходов у работников локомотивных бригад Забайкальской железной дороги (Результаты 6-летнего проспективного наблюдения): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2017. 22 с. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30443563>].
13. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Recommendations RMSAH and RSSC. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*, 2008; 7 (6); Suppl. 2: 1–32. (In Russ.). [Диагностика и лечение артериальной гипертензии: рекомендации РМОАГ и ВНОК. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2008; 7 (6); (прил. 2): 1–32].
14. Cardiovascular prevention. Recommendations RSSH. *Cardiovascular. Ther. and Prevention*, 2011; 10 (6); Suppl. 2: 1–64. (In Russ.). [Кардиоваскулярная профилактика: Рекомендации ВНОК. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2011; 10 (6); (прил. 2): 1–64].
15. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 796 dated December 19, 2005 «On approval of the list of medical contraindications for work directly related to the movement of trains and shunting work» (In Russ.). [Приказ Минздравсоцразвития РФ № 796 от 19.12.2005 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к работам, непосредственно связанным с движением поездов и маневровой работой». <http://base.consultant.ru>].
16. Petri M.A., Sebin K. Medical Statistics at a Glance. Transl. Ed. V.P. Leonova. 2nd ed., revised and additional. M.: GEOTAR Media, 2010. 168 p. (In Russ.). ISBN: 978-5-9704-1676-1. [Петри М.А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. Пер. под ред. В.П. Леонова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР Медиа, 2010. 168 с. ISBN: 978-5-9704-1676-1].

17. Lazutkina A.Yu. Origin of stage I–II retinopathy. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*, 2023; 23 (4): 32–44. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.32-44 (In Russ.). [Лазуткина А.Ю. Происхождение ретинопатии I–II степени. *Аспирантский вестн. Поволжья*, 2023; 23 (4): 32–44. doi: 10.55531/2072-2354.2023.23.4.32-44].
18. Survival analysis and regression for censored data. STATISTICA. StatSoft, 1995: 3473–3534 (In Russ.). [Анализ выживаемости и регрессия для цензурированных данных. STATISTICA. StatSoft, 1995: 3473–3534].
19. Epidemiological dictionary. Ed. John M. Last. M., 2009. P. 316. (In Russ.). [Эпидемиологический словарь. Под ред. Джона М. Ласта. М., 2009. 316 с. ISBN: 5-00-009629-0].
20. Kornysheva E.A., Platonov D.Yu., Rodionov A.A., Shabashov A.E. Epidemiology and statistics as tools of evidence-based medicine. 2-nd ed. revised and updated. Tver, 2009. 80 p. (In Russ.). [Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е. Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. 2-е изд. испр. и доп. Тверь, 2009. 80 с.].
21. Rumyantsev P.O., Saenko V.A., Rumyantseva U.V., Chekin S.Yu. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part 2. Survival analysis and multivariate statistics. *Problems of Endocrinology*, 2009; 55 (6): 48–56 (In Russ.). [Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть II. Анализ выживаемости и многомерная статистика. *Проблемы эндокринологии*, 2009; 55 (6): 48–56].
22. Kochetov A.G., Lyang O.V., Masenko V.P., Zhigrov I.V., Nakonechnikov S.N., Tereshchenko S.N. Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers. Moscow: RCSPC, 2012. 42 p. (In Russ.). [Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терешенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК, 2012. 42 с.].
23. Aird W.C. Endothelium as an organ system. *Crit. Care Med.*, 2004; 32 (Suppl. 5): 271–279.
24. Heil S.G., de Vries A.S., Kluijtmans L.A., Mortier S., den Heijer M., Blom H.J. The role of hyperhomocysteinemia in nitric oxide (NO) and endothelium-derived hyperpolarizing factor. (EDHF)-mediated vasodilatation. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*, 2004; 50 (8): 911–916.
25. Evdokimenko A.N. Ultrastructural changes of endothelium in unstable atherosclerotic plaques of carotid sinus. *Int. J. Appl. and Fundamental Res.*, 2015; (11): 639–647 (In Russ.). [Евдокименко А.Н. Ультраструктурные изменения эндотелия в области нестабильных атеросклеротических бляшек каротидного синуса. *Международ. журн. прикл. и фундамент. исследований*, 2015; (11): 639–647].
26. Omelyanenko M.G., Sukhovey N.A., Nazarov S.B., Plekhanov V.G. Clinical significance of endothelial dysfunction in non-ST-segment-elevation acute coronary syndrome in subjects under 55 years of age. *Rus. J. Cardiol.*, 2003; (4): 36–40 (In Russ.). [Омельяненко М.Г., Суховой Н.А., Назаров С.Б., Плеханов В.Г. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у лиц в возрасте до 55 лет. *Рос. кардиол. журн.*, 2003; (4): 36–40].
27. Drexler H. Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans. *Rev. Cardiovasc. Res.*, 1999; 43: 572–579.
28. Vanchutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Europ. Heart J.*, 1997; 18 (Suppl. E): E19–E29.
29. Volpe M., Cosentino F. Abnormalities of endothelial function in the pathogenesis of stroke: the importance of endothelin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2000; 35 (Suppl. 2): S45–S48.
30. Klimov V.A. Endothelial dysfunction in complicated pregnancy. *Collection of scientific papers of the Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine*, 2014; 33/34 (1/2): 165–167 (In Ukrain.). [Климов В.А. Эндотелиальная дисфункция при осложненном течении беременности. *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України*, 2014; 33/34 (1/2): 165–167].
31. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V., Bizenkova M.N. The role of impaired functional activity of the endothelium in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia at various stages of its development. *Med. Sci. Basic Res.*, 2015; (1-6): 1156–1160 (In Russ.). [Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В., Бизенкова М.Н. Роль нарушения функциональной активности эндотелия в патогенезе хронического лимфолейкоза на различных стадиях его развития. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*, 2015; (1-6): 1156–1160].
32. Makarova T.P., Melnikova Yu.S. Endothelial dysfunction and elemental status in children with chronic kidney disease. *Rus. Bull. of Perinatol. and Pediatr.*, 2018; 63 (2): 48–52 (In Russ.). [Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*, 2018; 63 (2): 48–52. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-48-52].
33. Olzhaev S.T., Karibaev K.R. Endothelial dysfunction in patients with stomach cancer: dependence on the stage of malignant neoplasm. *Vestnik of Novgorod State University*, 2017; 106 (8): 32–36 (In Russ.). [Олжаев С.Т., Карибаев К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии образования. *Вестн. Новгородского гос. ун-та*, 2017; 106 (8): 32–36].
34. Schachinger V., Britten M.B., Zeiger A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*, 2000; 101: 1899–1906.
35. Lang T., Sesik M. How to describe statistics in medicine. A guide for authors, editors and reviewers. Ed. V.P. Leonov. Moscow, Practical medicine, 2011. 480 p. ISBN: 978-5-98811-173-3. (In Russ.). [Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов: пер. с англ. под

- ред. В.П. Леонова. М.: *Практическая медицина*, 2011. 480 с. ISBN: 978-5-98811-173-3].
36. Boytsov S.A., Drapkina O.M. Modern content and improvement of high cardiovascular risk strategy in reducing mortality from cardiovascular diseases. *Therapeutic archive*, 2021; 93 (1): 4–6 (In Russ.). [Бойцов С.А., Драпкина О.М. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевт. арх.*, 2021; 93 (1): 4–6. doi: 10.26442/00403660.2021.01.200543].
 37. Dzugkoev S.G., Mozhaeva I.V., Takoyeva E.A., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I. Mechanisms of endothelial dysfunction and prospects for correction. *Basic research*, 2014; 4-1: 198–204 (In Russ.). [Дзугкоев С.Г., Можеева И.В., Такоева Е.А., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции. *Фундамент. исследования*, 2014; 4-1: 198–204].
 38. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C., Halcox J., Halligan S., Lerman A., Mancina G., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Schiffrin E.L., Taddei S., Webb D.J. Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*, 2005; 23 (1): 7–17. doi: 10.1097/00004872-200501000-00004. PMID: 15643116.
 39. Zabolotskikh V.V., Vasil'ev A.V., Tereshchenko Yu.P. Synergetic effects during combined impact of physical and chemical factors. *The Proc. of the Samara Scientific Academy of Science*, 2016; 18 (5-2): 290–294 (In Russ.). [Заболотских В.В., Васильев А.В., Терещенко Ю.П. Синергические эффекты при одновременном воздействии физических и химических факторов. *Изв. Самарского науч. центра Российской академии наук*, 2016; 18 (5-2): 290–294].
 40. Babaylov V.K., Lebedeva L.V., Zhuravka E.N. Problem of hypothesis definition. *Biznes Inform*, 2009; 1: 146 (In Ukrain.). [Бабайлов В.К., Лебедева Л.В., Журавка Е.Н. К проблеме дефиниции гипотезы. *Бизнес Информ*, 2009; 1: 146].

Сведения об авторе:

Анна Юрьевна Лазуткина, канд. мед. наук, ведущий инспектор-врач отдела организации медицинской помощи, Хабаровск, Россия, ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Information about the author:

Anna Yu. Lazutkina, candidate of medical sciences, leading inspector-physician of the department of organization of medical care, Khabarovsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3024-8632, e-mail: Lazutkina_AU59@mail.ru

Статья поступила 05.08.2023

После доработки 17.10.2023

Принята к печати 27.10.2023

Received

05.08.2023

Revision received

17.10.2023

Accepted

27.10.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-404-414

Параметры липидного профиля у мужчин с ишемической болезнью сердца в различных возрастных категориях в связи с уровнем половых гормонов

О.В. Цыганкова^{1, 2}, О.В. Тимошенко¹, Л.Д. Латынцева¹, В.В. Веретюк²

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бариса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Аннотация

Цель исследования – изучить основные компоненты липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня эстрадиола (Е2), тестостерона (Т) и возраста. **Материал и методы.** Обследован 161 мужчина в возрасте 35–65 лет (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль] 53,1 [40,1; 59,4] года) с инфарктом миокарда, перенесенным не ранее чем за 30 дней до включения в исследование. Пациенты разделялись на группы по возрасту (35–55 и 56–65 лет), а также в соответствии с содержанием половых гормонов: $T \geq 12$ нмоль/л и $T < 12$ нмоль/л, $E2 \geq 0,194$ нмоль/л и $E2 < 0,194$ нмоль/л при двукратном определении. **Результаты.** Из изучаемых компонентов липидограммы наибольшее количество значимых изменений у мужчин с ИБС в различных группах в зависимости от возраста и уровня половых стероидов имело содержание триглицеридов (ТГ). У мужчин в возрасте 35–55 и 56–65 лет при наличии гипогонадизма концентрация ТГ была больше в сравнении со сверстниками с нормальным уровнем андрогена. В старшей возрастной группе, относительно более молодых пациентов мужского пола, как при сравнении когорты мужчин с низким Т, так и с его нормальными значениями содержание ТГ также было больше. В группах пациентов с уровнем $T > 12$ нмоль/л и ≤ 12 нмоль при контроле роста и массы тела отмечается его статистически значимая прямая ассоциация в группе лиц 56–65 лет с концентрацией ТГ ($r = 0,483$, $p = 0,023$ и $r = 0,549$, $p = 0,008$ соответственно). Обнаружено, что у пациентов с ИБС в возрастных группах 35–55 лет и 56–65 лет при содержании $E2 \geq 0,194$ нмоль/л уровень ТГ был выше, чем у мужчин с нормальной концентрацией эстрогена ($p = 0,008$ и $p = 0,033$ соответственно). При парциальном корреляционном анализе с контролем роста и массы тела у мужчин 35–55 лет с ИБС обнаружена статистически значимая связь уровня $E2 \geq 0,194$ нмоль/л с содержанием ТГ ($r = 0,566$, $p = 0,009$), аналогичная, независимая от антропометрических показателей связь верифицирована и в более старшей возрастной группе ($r = 0,316$, $p = 0,011$). При многофакторном анализе уровень ТГ определялся концентрацией Е2, другие рассматриваемые переменные статистически значимо на него не влияли. **Заключение.** Гипогонадизм у мужчин в каждой изучаемой возрастной группе ассоциирован с повышенной концентрацией ТГ. Значимую роль в развитии гипертриглицеридемии у пациентов с ИБС играет гиперэстрогемия в обеих возрастных группах, являясь самостоятельным, независимым от андрогенного статуса, проатерогенным фактором.

Ключевые слова: эстрадиол, тестостерон, мужчины, ишемическая болезнь сердца, липиды, половые гормоны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Вклад авторов. Цыганкова О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста, финальное редактирование рукописи; Тимошенко О.В. – анализ полученных материалов, написание текста; Латынцева Л.Д. – редактирование и финальное утверждение рукописи. Веретюк В.В. – анализ полученных материалов, написание текста.

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Автор для переписки: Цыганкова О.В., e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Для цитирования: Цыганкова О.В., Тимошенко О.В., Латынцева Л.Д., Веретюк В.В. Параметры липидного профиля у мужчин с ишемической болезнью сердца в различных возрастных категориях в связи с уровнем половых гормонов. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 404–414. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-404-414

Lipid profile parameters in men with coronary heart disease in different age categories in connection with sex hormone level

O.V. Tsygankova^{1, 2}, O.V. Timoshchenko¹, L.D. Latyntseva¹, V.V. Veretyuk²

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the main components of the lipid spectrum of blood serum in patients with coronary artery disease, depending on the level of estradiol (E2), testosterone (T) and age. **Material and methods.** We examined 161 men aged 35–65 years (median [lower quartile; upper quartile] 53.1 [40.1; 59.4] years) with a history of myocardial infarction more than 30 days before inclusion in the study. Patients were divided into groups by age (35–55 and 56–65 years), as well as according to the content of sex hormones: $T \geq 12$ nmol/l and $T < 12$ nmol/l, $E2 \geq 0.194$ nmol/l and $E2 < 0.194$ nmol/l with double determination. **Results.** Of the studied components of the lipid profile, the greatest number of significant changes in men with coronary artery disease in different groups, depending on age and levels of sex steroids, had triglyceride (TG) level. In men aged 35–55 and 56–65 years with hypogonadism, TG concentration was higher compared to peers with normal androgen levels. In the older age group, relatively younger male patients, both when comparing a cohort of men with low T and with its normal values, TG content was also higher. In groups of patients with T level > 12 nmol/l and ≤ 12 nmol, when controlling for height and body weight, there is a statistically significant direct association of age in men of 56–65 years with TG concentration ($r = 0.483$, $p = 0.023$ and $r = 0.549$, $p = 0.008$, respectively). It was found that in patients with coronary artery disease in the age groups of 35–55 years and 56–65 years with $E2$ content ≥ 0.194 nmol/l, the TG level was higher than in men with normal estrogen concentration ($p = 0.008$ and $p = 0.033$, respectively). In a partial correlation analysis with control of height and body weight in men aged 35–55 years with coronary artery disease, a statistically significant relationship was found between the level of $E2 \geq 0.194$ nmol/l and TG content ($r = 0.566$, $p = 0.009$), a similar relationship independent of anthropometric parameters was verified and in the older age group ($r = 0.316$, $p = 0.011$). In a multivariate analysis, the level of TG was determined by E2 concentration, the other variables under consideration did not statistically significantly affect it. **Conclusions.** Hypogonadism in men in each age group studied is associated with elevated TG content. A significant role in the development of hypertriglyceridemia in men is played by hyperestrogenemia in both age groups, being an independent, independent of androgenic status, proatherogenic factor.

Keywords: estradiol, testosterone, men, coronary artery disease, lipids, sex hormones.

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

Funding. The work was partially carried out according to the State assignment within the framework of budget theme No. 122031700094-5.

Contribution of the authors. Tsygankova O.V. – concept and design of the study, collection and analysis of materials obtained, writing the text, final editing of the manuscript; Timoshchenko O.V. – analysis of received materials, writing text; Latyntseva L.D. – editing and final approval of the manuscript. Veretyuk V.V. – analysis of received materials, writing text.

All authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate examination and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Correspondence: Tsygankova O.V., e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Citation: Tsygankova O.V., Timoshchenko O.V., Latyntseva L.D., Veretyuk V.V. Lipid profile parameters in men with coronary heart disease in different age categories in connection with sex hormone level. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 404–414. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-404-414

Введение

Гендерспецифические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и инфаркта миокарда (ИМ), давно привлекают внимание исследователей, поскольку данная патология продолжает оставаться основной причиной заболеваемости и смертности среди мужчин и женщин в РФ [1]. Особое внимание в этой связи обращено на уровень основных половых гормонов у лиц обоих полов при ССЗ, что находит отражение в рекомендациях, основанных на фактических данных и учитывающих гендерные аспекты (evidence-based gender-specific guidelines), выпущенных американской и европейской кардиологическими ассоциациями [2]. Долгое время общепринятой являлась позиция, согласно которой эстрогены у женщин обладают протективным действием в отношении ССЗ, а андрогены – негативным [3–6]. Действительно, в постменопаузе на фоне эстрогеновой недостаточности организм женщины особенно уязвим в отношении становления и прогрессирования атеросклероза, артериальной гипертензии, нарушений липидного, углеводного и жирового обмена, коагуляционного гомеостаза [7, 8].

С другой стороны, накапливаются данные, свидетельствующие о негативном влиянии эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, как у женщин, так и у мужчин. Так, их действие приводит к возрастанию уровня триглицеридов (ТГ) и высокочувствительного С-реактивного белка, за счет различных механизмов они способствуют повышению свертываемости крови, увеличивая содержание протромбина и снижая концентрацию антитромбина III [9, 10]. В работе С.О. Mendivil et al. не обнаружено достоверных различий между уровнем атерогенных фракций липопротеинов в мужской и женской выборках, сопоставимых по возрасту [11].

В большинстве работ из числа 41 наиболее известного исследования взаимосвязи уровня тестостерона (Т) и ССЗ, проанализированных в обзоре F.C. Wu, A. Von Eckardstein, не обнаружено связей между уровнем эндогенных андрогенов и сердечно-сосудистыми событиями у

лиц обоих полов [12]. В то же время в мужском организме не только Т, но и эстрогены модулируют клиническое течение и патофизиологические механизмы развития ИБС [13]. Учитывая потенциальный противовоспалительный и антиоксидантный потенциал эстрогенов [7, 8, 14], можно предполагать их протективное действие в отношении развития дислипидемии, окислительного стресса, нарушений обмена нелипидных биомаркеров атерогенеза, лизосомальной цитотоксичности и, следовательно, атеросклероза коронарных артерий у мужчин. Липиды – стратегический фактор риска ССЗ, нуждающийся в оценке и модификации у пациентов с ИБС. Учитывая литературные данные о тесной взаимосвязи половых стероидов с ключевыми липидными показателями, цель проведенного нами исследования заключалась в изучении основных компонентов липидного спектра сыворотки крови у пациентов с ИБС в зависимости от уровня эстрадиола (Е2), Т и возраста.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное сравнительное исследование включен 161 мужчина в возрасте 35–65 лет (53,1 [40,1; 59,4] года, медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль] (Me [Q1; Q3])) с ИМ, перенесенным не ранее чем за 30 дней до включения в исследование, который подтвержден документально в соответствии с международными диагностическими критериями (Third Universal definition of myocardial infarction), ESC/ACCF/ANA/WHF Expert Consensus Document, 2012). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренном локальным комитетом по биомедицинской этике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» г. Новосибирска (протокол № 4 от 06.03.2007). Пациенты разделялись на группы по возрасту, согласно дизайну протокола GENESIS-PRAXY, 2012 [15] (35–55 и 56–65 лет, первая и вторая возрастные группы соответственно), а также в соответствии с уровнем половых гормонов: $T \geq 12$ нмоль/л и $T < 12$ нмоль/л (согласно критериям Меж-

дународного общества по изучению вопросов старения мужчин (International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM), $E2 \geq 0,194$ нмоль/л и $E2 < 0,194$ нмоль/л (референсные значения лаборатории) при двукратном определении.

Критерии исключения: некоронарогенные заболевания миокарда, перенесенный острый коронарный синдром или операции по реваскуляризации миокарда менее четырех недель до включения в исследование, стенокардия напряжения IV функционального класса (ФК), вторичная артериальная гипертензия, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, тяжелая печеночная или почечная недостаточность (хроническая болезнь почек 3Б-5 стадии), декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания (кроме сахарного диабета 2 типа), инсулинотерапия, алкогольная и наркотическая зависимость, прием препаратов, содержащих половые гормоны или влияющие на их обмен.

Возраст первого ИМ для мужчин составил 46,1 [38,2; 52,4] года, повторный ИМ перенесли 43 пациента (26,7 %), острый коронарный синдром без подъема сегмента ST – 83 больных (51,6 %), частота хирургической реваскуляризации миокарда равнялась 47,8 % (77 человек). Длительность ИБС была представлена следующим образом: до 5 лет – 42,5 %, от 5 до 10 лет – 34,8 %, от 10 до 20 лет – 15,1 %, более 20 лет – 7,6 %, что отражает преобладание давности заболевания до 10 лет более чем у 70 % пациентов. В клинической структуре ИБС превалировала стабильная стенокардия напряжения I–II ФК (67 %), отсутствие ангинозных болей зарегистрировано в 28,5 % случаев, причем наиболее часто в первой возрастной группе. Хроническая сердечная недостаточность имела место у 120 (75 %) мужчин: I–II ФК – у 105 (87,2 %), III ФК – у 15 (12,8 %), III ФК регистрировался лишь во второй возрастной группе. Артериальная гипертензия встречалась у 117 человек (72,4 %), систолическое артериальное давление составило $149,18 \pm 10,45$ мм рт. ст. (среднее $\pm$ стандартное отклонение, $M \pm SD$), диастолическое – $80,77 \pm 5,85$ мм рт. ст. Сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 30 человек (18,6 %), начальные нарушения углеводного гомеостаза в виде изменения толерантности к глюкозе или гликемии натощак верифицированы у 14 мужчин (8,6 %). В качестве липидмодифицирующей терапии использовались статины: в первой возрастной группе – у 20,5 % человек, во второй – у 37,2 %.

Клиническое обследование включало в себя антропометрию: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер, артериальное давление, традиционное физикальное исследование. Для определения базальных биохимических характеристик и уровня гормонов кровь забирали в утреннее время натощак. Содержание гормонов измеряли иммуноферментным методом с применением тест-систем «Эстрадиол-ИФА» (ООО «Хема», Россия; норма для мужчин – 0,029–0,194 нмоль/л), «Тестостерон-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия; норма для мужчин – 4,5–35,4 нмоль/л), Insulin Elisa EIA-2935 (DRG Diagnostics, Германия; норма – 2–25 мкЕд/мл). Наличие инсулинорезистентности оценивали путем вычисления индекса НОМА-R: $НОМА-R = \text{уровень глюкозы в крови натощак в плазме венозной крови (ммоль/л)} \times \text{базальный уровень инсулина (мкЕд/мл)} / 22,5$. Параметры липидного спектра сыворотки крови (содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, ТГ), определяли энзиматическим колориметрическим методом (Vital Diagnostics, Россия).

Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью метода Колмогорова – Смирнова. Признаки, имеющие нормальное распределение, представлены как $M \pm SD$, переменные с отличным от нормального распределением – как $Me [Q1; Q3]$, для проверки различий между группами применяли соответственно t -тест Стьюдента и непараметрический тест Манна – Уитни. Ассоциации признаков оценивали с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена r), многофакторного ковариационного анализа, с использованием парциального корреляционного анализа проводилась стандартизация по росту-весовым показателям. Во всех процедурах статистического анализа различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценены ведущие компоненты липидограммы у мужчин с имеющейся ИБС в зависимости от возраста и сыровоточных уровней основного андрогена – Т (табл. 1).

У мужчин с ИБС в возрасте 35–55 лет при содержании $T \leq 12$ нмоль/л концентрации ОХС, ХС ЛПНП и ТГ были значимо больше, чем у пациентов с нормальным уровнем андрогена ($p < 0,05$). У пациентов старше 55 лет содержание ОХС и ТГ также было больше при низких концентрациях Т, чем при его уровне

Таблица 1

Липидные показатели у мужчин с ИБС в зависимости от возраста и уровня Т

Table 1

Lipid parameters in men with coronary artery disease, depending on age and testosterone level

Содержание липида, ммоль/л / Total lipid, mmol/l	35–55 лет / 35–55 years old		56–65 лет / 56–65 years old	
	1. Т > 12, n = 22	2. Т ≤ 12, n = 24	3. Т > 12, n = 64	4. Т ≤ 51, n = 24
ОХС / Total cholesterol	5,02 [3,84; 6,20]*	6,09 [4,60; 7,32] p₁₋₂ = 0,018	4,87 [4,40; 5,40] p₁₋₃ = 0,418	6,32 [4,63; 7,18] p₂₋₄ = 0,815 p₃₋₄ = 0,039
ХС ЛПВП / HDL cholesterol	0,97 ± 0,48	0,82 ± 0,10 p₁₋₂ = 0,819	0,95 ± 0,32 p₁₋₃ = 0,701	0,86 ± 0,22 p₂₋₄ = 0,601 p₃₋₄ = 0,704
ХС ЛПНП / LDL cholesterol	2,88 ± 0,70	4,06 ± 0,86 p₁₋₂ = 0,027	3,55 ± 0,79 p₁₋₃ = 0,322	4,54 ± 0,69 p₂₋₄ = 0,480 p₃₋₄ = 0,072
ТГ / Triglycerides	1,08 [0,72; 1,43]*	2,60 [1,94; 4,62]* p₁₋₂ < 0,001	2,02 [1,33; 2,33]* p₁₋₃ = 0,009	3,26 [0,93; 3,81] p₂₋₄ = 0,002 p₃₋₄ = 0,037

Примечание. Т > 12 – группа лиц с содержанием Т > 12 нмоль/л, Т ≤ 12 – группа лиц с содержанием Т ≤ 12 нмоль/л.

Note. Т > 12 is a group of people with testosterone content > 12 nmol/l, Т ≤ 12 is a group of people with testosterone content Т ≤ 12 nmol/l.

>12 нмоль/л ($p = 0,039$ и $p = 0,037$ соответственно). Кроме этого выявлено, что у больных ИБС мужчин как с достаточным уровнем андрогена, так и при его дефиците концентрация ТГ была выше в старшей возрастной группе относительно более молодых людей ($p = 0,009$ и $p = 0,002$ соответственно).

Использование парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела продемонстрировало, что у больных ИБС мужчин 35–55 лет содержание Т ≤ 12 нмоль/л статистически значимо прямо ассоциировано с уровнем ХС ЛПНП ($r = 0,348$, $p = 0,027$), ТГ ($r = 0,470$, $p = 0,002$) и не связано с концентрацией ОХС ($r = 0,194$, $p = 0,478$). У мужчин в возрастной декаде 56–65 лет оказалась независимой от роста и массы тела связь уровня Т ≤ 12 нмоль/л с содержанием ТГ ($r = 0,487$, $p = 0,001$), а связь с содержанием ОХС зависела от антропометрических показателей ($r = 0,227$, $p = 0,105$). В группах пациентов с уровнем Т > 12 нмоль/л и ≤12 нмоль при контроле роста и массы тела отмечается ее статистически значимая прямая ассоциация у лиц 56–65 лет с концентрацией ТГ ($r = 0,483$, $p = 0,023$ и $r = 0,549$, $p = 0,008$ соответственно).

Далее нами были изучены показатели липидного обмена у мужчин, больных ИБС, в зависимости от возраста и уровня Е2 (табл. 2).

Обнаружено, что у пациентов с ИБС первой и второй возрастных групп при содержании Е2 ≥ 0,194 нмоль/л уровень ТГ был выше, чем у мужчин с нормальным уровнем эстрогена ($p = 0,008$ и $p = 0,033$ соответственно). При парциальном корреляционном анализе с контролем роста и массы тела у мужчин 35–55 лет с ИБС обнаружена статистически значимая связь уровня Е2 ≥ 0,194 нмоль/л с концентрацией ТГ ($r = 0,566$, $p = 0,009$), аналогичная, независимая от антропометрических показателей связь верифицирована и в более старшей возрастной группе ($r = 0,316$, $p = 0,011$). Другие показатели липидограммы в различных возрастных группах, а также при различной эстрогенной насыщенности в рамках одной возрастной категории не различались.

Корреляционный анализ показал, что концентрация антиатерогенного ХС ЛПВП обратно ассоциирована с величиной ОТ ($r = -0,573$, $p < 0,001$), уровнем Е2 ($r = -0,576$, $p < 0,001$), индексом НОМА-Р ($r = -0,575$, $p = 0,003$) и гликемией ($r = -0,350$, $p = 0,023$). Обнаружены прямые связи содержания ТГ с ОТ ($r = 0,533$, $p < 0,001$), Е2 ($r = 0,547$, $p < 0,001$), индексом НОМА-Р ($r = 0,455$, $p = 0,017$), концентрацией глюкозы плазмы крови натощак ($r = 0,382$, $p = 0,005$) и обратная ассоциация с уровнем Е2

Таблица 2

Липидные показатели у мужчин с ИБС в зависимости от возраста и уровня E2

Table 2

Lipid parameters in men with coronary artery disease, depending on age and estradiol level

Содержание липида, ммоль/л / Total lipid, mmol/l	35–55 лет / 35–55 years old		56–65 лет / 56–65 years old	
	1. E2 ≥ 0,194, n = 12	2. E2 < 0,194, n = 34	3. E2 ≥ 0,194, n = 37	4. E2 < 0,194, n = 78
ОХС / Total cholesterol	5,03 [3,80; 6,20]	4,93 [4,65; 6,25] p ₁₋₂ = 0,467	5,72 [4,60; 6,44] p ₁₋₃ = 0,208	5,53 [4,85; 6,51] p ₂₋₄ = 0,138 p ₃₋₄ = 0,380
ХС ЛПВП / HDL cholesterol	0,80 ± 0,12	0,93 ± 0,45 p ₁₋₂ = 0,503	0,86 ± 0,21 p ₁₋₃ = 0,247	0,95 ± 0,42 p ₂₋₄ = 0,867 p ₃₋₄ = 0,774
ХС ЛПНП / LDL cholesterol	3,53 ± 1,22	3,47 ± 1,19 p ₁₋₂ = 0,583	3,62 ± 0,84 p ₁₋₃ = 0,596	4,23 ± 1,02 p ₂₋₄ = 0,704 p ₃₋₄ = 0,603
ТГ / Triglycerides	3,61 [1,31; 4,27]	1,14 [0,85; 1,45] p ₁₋₂ = 0,008	3,31 [1,17; 3,79] p ₁₋₃ = 0,265	1,73 [1,00; 2,39] p ₂₋₄ = 0,058 p ₃₋₄ = 0,033

Примечание. E2 ≥ 0,194 – группа лиц с содержанием E2 ≥ 0,194 нмоль/л, E2 < 0,194 – группа лиц с содержанием E2 < 0,194 нмоль/л.

Note. E2 ≥ 0,194 is a group of people with estradiol content ≥ 0,194 nmol/l, E2 < 0,194 is a group of people with estradiol content E2 < 0,194 nmol/l.

($r = -0,547$, $p < 0,001$). Представляется значимой в свете возможностей синтеза эстрогенов из андрогенов зарегистрированная нами обратная связь между содержанием Т и E2 ($r = -0,612$, $p = 0,013$). Также с помощью многофакторного анализа оценены ассоциации уровня ТГ с концентрацией E2, Т и инсулин-глюкозными показателями у мужчин, больных ИБС, первой возрастной группы (табл. 3). В данной категории пациентов определяющими факторами в отношении уровня ТГ явились содержание глюкозы и E2.

Далее нами выполнена оценка ассоциаций липидных показателей с половыми гормонами и метаболическими характеристиками у мужчин с имеющейся ИБС в возрасте старше 55 лет. Зафиксировано, что уровень ХС ЛПВП обратно ассоциирован с концентрацией глюкозы крови натощак ($r = -0,392$, $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,478$, $p < 0,001$) и индексом НОМА-R ($r = -0,306$, $p = 0,004$), связи между содержанием ТГ и этими переменными были прямыми. Уровень ТГ также отрицательно коррелирует с содержанием Т ($r = -0,513$, $p < 0,001$) и положительно – с кон-

Таблица 3

Многофакторный анализ ассоциаций содержания ТГ с ОТ, уровнем Т, E2, глюкозы крови и индексом НОМА-R у пациентов с ИБС 35–55 лет

Table 3

Multivariate analysis of associations of triglyceride content with waist circumference, testosterone, estradiol, blood glucose concentration and HOMA-R index in patients with coronary artery disease aged 35–55 years

Характеристика модели / Model characteristics	Сумма квадратов III типа / Type III sum of squares	F	p
Скорректированная модель / Adjusted Model	41,2	15,3	<0,001
Содержание глюкозы крови / Blood glucose content	17,0	25,2	<0,001
Содержание E2 / Estradiol content	8,9	12,8	0,008
Индекс НОМА-R / HOMA-R index	0,2	0,3	0,621
ОТ / Waist circumference	0,03	0,04	0,841
Содержание Т / Testosterone content	0,02	0,03	0,703

Таблица 4

Многофакторный анализ ассоциаций содержания ТГ с уровнем глюкозы крови, ОТ, индексом НОМА-R, концентрацией Т ≤ 12 нмоль/л и Е2 у пациентов с ИБС старше 55 лет

Table 4

Multivariate analysis of associations of triglyceride content with blood glucose level, waist circumference, HOMA-R index, testosterone concentration ≤ 12 nmol/l and E2 content in patients with coronary artery disease older than 55 years

Характеристика модели / Model characteristics	Сумма квадратов III типа / Type III sum of squares	F	p
Скорректированная модель / Adjusted Model	15,9	4,7	0,004
Содержание Е2 / Estradiol content	7,8	6,3	0,001
Содержание Т ≤ 12 нмоль/л / T content ≤ 12 nmol/l	3,2	5,8	0,059
Индекс НОМА-R / HOMA-R index	2,9	2,6	0,111
Содержание глюкозы крови / Blood glucose content	0,6	0,5	0,479
ОТ / Waist circumference	0,08	0,08	0,784

центрацией Е2 ($r = 0,429$, $p = 0,008$). Уровень ХС ЛПНП обратно коррелировал с содержанием Т ≤ 12 нмоль/л ($r = -0,345$, $p = 0,009$) и прямо – с концентрацией инсулина ($r = 0,257$, $p = 0,016$). Во второй возрастной группе мужчин с ИБС также сохраняется обнаруженная ранее у пациентов 35–55 лет отрицательная корреляция средней силы между уровнем Т и Е2 ($r = -0,517$, $p = 0,006$).

Изучено влияние показателей инсулин-глюкозного гомеостаза, содержания Т ≤ 12 нмоль/л и Е2 на уровень ТГ у пациентов с ИБС возрастной декады 56–65 лет с помощью ковариационного анализа (табл. 4). В данной категории пациентов уровень ТГ определялся содержанием Е2, другие рассматриваемые переменные статистически значимо на него не влияли.

Обсуждение

Многоцентровое наблюдательное исследование, проведенное в 11 городах России, ЭССЕ-РФ, с количеством участников 18305 оценивало распространенность ведущих сердечно-сосудистых факторов риска, в том числе гиперхолестеринемии, которая встречалась с одинаковой частотой как у мужчин, так и у женщин: в 58,4 и 56,3 % случаев соответственно, гипертриглицеридемия, напротив, была свойственна мужчинам чаще (30,8 %), чем лицам женского пола (22,8 %) [16]. Данные особенности дислипидемии у мужчин согласуются с результатами нашего исследования. Из изучаемых компонентов липидограммы наибольшее количество значимых изменений у мужчин с ИБС в различных группах в зависимости от возраста и уровня половых стероидов имел уровень ТГ.

По данным нашего исследования, у мужчин в возрасте 35–55 и 56–65 лет при уровне

Т ≤ 12 нмоль/л концентрация ТГ была больше ($p < 0,001$ и $p = 0,037$ соответственно) в сравнении со сверстниками с нормальным уровнем андрогена. В старшей возрастной группе, относительно более молодых пациентов мужского пола, как при сравнении когорты мужчин с низкой концентрацией Т, так и с его нормальными значениями уровень ТГ также был выше ($p = 0,002$ и $p = 0,009$ соответственно), акцентируя роль возраста в формировании гипертриглицеридемии у мужчин с ИБС, независимо от андрогенного статуса. Т.Н. Chung et al. в перекрестном исследовании, включающем 1055 мужчин старше 45 лет, которые прошли ежегодное медицинское обследование, определили, что соотношение ТГ/ХС ЛПВП обратно связано с уровнем Т у корейских мужчин среднего и пожилого возраста [17].

Схожие результаты получены I. Agledahl et al., которые сообщают об обратной связи концентрации Т с уровнем ТГ ($p < 0,001$) и прямой – с уровнем ХС ЛПВП ($p = 0,005$). Мужчины с неблагоприятным липидным профилем (содержание ХС ЛПВП $< 0,90$ и ТГ $> 1,8$ ммоль/л) имели значительно более низкий уровень общего Т ($p = 0,004$) в анализах с поправкой на возраст и массу тела по сравнению с мужчинами с нормальным липидным профилем [18]. По данным литературы, мужчины с низкой концентрацией Т могут иметь высокий уровень ХС ЛПНП и ТГ и сниженное содержание ХС ЛПВП, хотя эта взаимосвязь осложнялась наличием ожирения и метаболическим синдромом, которые являются как причиной, так и следствием мужского гипогонадизма [19].

В эпидемиологическом исследовании R. Srinath et al., включающем более 1500 мужчин, изучались ассоциации уровня Т с развитием ишемического инсульта и других ишемических

поражений головного мозга атеросклеротического генеза. Авторы сообщают о связи уменьшения содержания Т с высокими показателями индекса массы тела (ИМТ), ОТ, частоты сахарного диабета, артериальной гипертензии, низким уровнем ХС ЛПВП. Не установлено связи между уровнем Т и концентрацией ХС ЛПВП, что авторы относят к ограничениям исследования, однако указывают, что в ранее проведенных работах связь между содержанием Т и параметрами липидограммы также была противоречивой и не всегда полностью объяснимой [20]. Таким образом, на основании наших и литературных данных складывается впечатление о наличии ассоциаций гипогонадного статуса у мужчин с «метаболическим» типом дислипидемии. По данным когортного исследования Н. Pospíšilová et al., среди мужчин от 20 до 78 лет низкий уровень Т коррелировал с более высоким ИМТ, ОТ, содержанием жира, ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ, глюкозы натощак, резистентностью к инсулину [21]. Представляется вполне вероятным, что андрогены и липиды связаны между собой не столько напрямую, но и через такие факторы, как ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия.

Классическое представление о Т как ключевом инструменте метаболического контроля [22], возможно, опосредовано его тесными взаимодействиями с инсулин-глюкозными, антропометрическими характеристиками и Е2, в который он активно метаболизируется у мужчин с абдоминальным ожирением [19, 23, 24]. В нашем исследовании верифицирован широкий спектр корреляционных связей липидных характеристик с содержанием половых гормонов (прямые корреляции уровня атерогенных компонентов липидограммы с концентрацией Е2 и обратные – с уровнем Т) и метаболическими показателями (ОТ, гликемия, инсулинемия, индекс НОМА-*R*). Отдельного внимания заслуживает отрицательная ассоциация между содержанием Т и Е2, выявленная у пациентов как 35–55 лет ($r = -0,612$; $p = 0,013$), так и 56–65 лет ($r = -0,517$; $p = 0,006$).

У пациентов с ИБС в 35–55 и 56–65 лет более высокий уровень ТГ регистрировался при содержании Е2 $\geq 0,194$ нмоль/л в сравнении с мужчинами с нормальным уровнем эстрогена ($p = 0,008$ и $p = 0,033$ соответственно). При проведении парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела установлено, что полученные ассоциации статистически значимы. Как указано выше, у мужчин связь гиперэстрогемии с липидными нарушениями, возможно, является не причинно-следственной, а ассоциативной и может быть опосредована ги-

поандрогенией, инсулинорезистентностью, ожирением, нарушением углеводного обмена [24, 25]. В то же время в нашем исследовании с помощью ковариационного анализа определено, что у мужчин с ИБС в обеих изучаемых возрастных группах имеет место самостоятельная роль высокого уровня Е2 как проатерогенного фактора, который, наряду с индексом НОМА-*R*, гликемией и ОТ, прямо влиял на содержание ХС ЛПВП и ТГ ($p < 0,01$).

Влияние эстрогенов на липидный спектр крови и состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин привлекает внимание исследователей. По данным одних авторов, высокий уровень Т в сыворотке связан со сниженным риском ССЗ у пожилых мужчин, в то время как другие исследователи сообщают о наибольшем риске смертности у пожилых мужчин с низким содержанием как Т, так и Е2 [26, 27]. D. Aripah et al. в своем исследовании с участием 954 мужчин молодого и среднего возраста показали, что уменьшение концентрации общего и свободного эндогенного Е2 связано с увеличением риска смертности от ССЗ [28]. Эти результаты не согласуются с данными исследования, проведенного на 3650 мужчинах в возрасте ≥ 65 лет, с оценкой смертности в течение 12 лет, которое отразило нелинейную связь содержания общего и свободного Е2 со смертностью от всех причин, в том числе от ССЗ [29]. Несмотря на некоторые все еще открытые вопросы, наши данные согласуются с преобладающей в литературе концепцией о том, что как низкий, так и высокий уровень эндогенных эстрогенов связан с увеличением риска атеросклероза и, впоследствии, с заболеваемостью и смертностью от ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом у мужчин [28, 30].

Заключение

Из изучаемых компонентов липидограммы наибольшее количество значимых изменений у мужчин с ИБС в различных группах в зависимости от возраста и уровня половых стероидов имело содержание ТГ. У мужчин в возрасте 35–55 и 56–65 лет при наличии гипогонадизма концентрация ТГ как ключевого компонента «метаболической дислипидемии» была больше в сравнении со сверстниками с нормальным уровнем андрогена. В старшей возрастной группе относительно более молодых пациентов мужского пола у лиц как с низким, так и с нормальным уровнем Т содержание ТГ также было больше, акцентируя роль возраста в формировании гипертриглицеридемии у мужчин с ИБС, независимо от андрогенного статуса. Значимую

роль в развитии гипертриглицеридемии у мужчин играет гиперэстрогения в обеих возрастных группах, являясь самостоятельным, независимым от андрогенного статуса проатерогенным фактором. Данные особенности гормонального профиля мужчин можно учитывать при комплексной оценке индивидуального профиля сердечно-сосудистого риска.

Список сокращений

Е2	— эстрадиол
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
ИМТ	— индекс массы тела
ОТ	— окружность талии
ОХС	— общий холестерин
СД	— сахарный диабет
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
Т	— тестостерон
ТГ	— триглицериды
ФК	— функциональный класс
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности

Список литературы / References

- Shal'nova S.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Jarovaja E.B., Balanova Ju.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.Je., Shljakh-to E.V., Bojcov S.A., Astakhova Z.T., Barbarash O.L., Belova O.A., Grinshteyn Ju.I., Efanov A.Ju., Kalachikova O.N., Kulakova N.V., Nedogoda S.V., Rotar' O.P., Trubacheva I.A., Chernyh T.M. ot imeni uchastnikov issledovaniya JeSSE-RF. Infarkt miokarda v populjacii nekotoryh regionov Rossii i ego prognosticheskoe znachenie. *Rossiyskij kardiologicheskij zhurnal*, 2022; 27 (6): 9–19. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952 (in Russ). [Шальнова С.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Яровая Е.Б., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Астахова З.Т., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Недогода С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Черных Т.М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Инфаркт миокарда в популяции некоторых регионов России и его прогностическое значение. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (6): 9–19. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4952].
- Oertelt-Prigione S., Dalibert L., Verdonk P., Stutz E.Z., Klinge I. Implementation Strategies for Gender-Sensitive Public Health Practice: A European Workshop. *J. Womens Health (Larchmt)*, 2017 Nov; 26 (11): 1255–1261. doi: 10.1089/jwh.2017.6592
- Mali S., Kurosh I., Mohammadi S.M., Sarebanhasanbadi M. Serum free testosterone level in coronary artery disease in candidates for coronary artery bypass graft surgery: A cross-sectional study. *Int. J. Reprod Biomed.*, 2021; 19 (3): 293–302. doi: 10.18502/ijrm.v19i3.8577
- Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G., Ragino Yu.I., Platonov D.Yu., Pustovetova M.G. Faktory riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. Vzgljad na zhenshinu. *Ateroskleroz*, 2014; 10 (1): 44–55 (in Russ). [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].
- Tsygankova O.V., Nikolaev K.Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Obmen polovyh gormonov v organizme muzhchiny cherez prizmu kardiovaskuljarnogo riska. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2014; 1 (14): 17–24 (in Russ). [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 (14): 17–24].
- Kaur H., Werstuck G.H. The Effect of Testosterone on Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in Men: A Review of Clinical and Preclinical Data. *CJC Open*, 2021 May 17; 3 (10): 1238–1248. doi: 10.1016/j.cjco.2021.05.007
- Fortini F., Viecei Dalla Sega F., Caliceti C., Lambertini E., Pannuti A., Peiffer D.S., Balla C., Rizzo P. Estrogen-mediated protection against coronary heart disease: The role of the Notch pathway. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2019 May; 189: 87–100. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.02.008
- El Khoudary S.R., Aggarwal B., Beckie T.M., Hodis H.N., Johnson A.E., Langer R.D., Limacher M.C., Manson J.E., Stefanick M.L., Allison M.A.; American Heart Association Prevention Science Committee of the Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2020 Dec 22; 142 (25): e506–e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912
- Aljenedil S., Hegele R.A., Genest J., Awan Z. Estrogen-associated severe hypertriglyceridemia with pancreatitis. *J. Clin. Lipidol.*, 2017 Jan-Feb; 11 (1): 297–300. doi: 10.1016/j.jacl.2016.12.006
- Ueda, Kazutaka & Fukuma, Nobuaki & Adachi, Yusuke & Numata, Genri & Tokiwa, Hiroyuki & Toyoda, Masayuki & Otani, Akira & Hashimoto, Masaki & Liu, Pang-Yen & Takimoto, Eiki. Sex Differences and Regulatory Actions of Estrogen in Cardiovascular System. *Frontiers in Physiology*, 2021; 12: 738218. doi: 10.3389/fphys.2021.738218
- Amaya-Montoya M., Pinzón-Cortés J.A., Silva-Bermúdez L.S., Ruiz-Manco D., Pérez-Matos M.C., Jiménez-Mora M.A., Mendivil C.O. ApoE and apoC-III-defined HDL subtypes: a descriptive study of their lecithin cholesterol acyl transferase and cholesteryl ester transfer protein content and activity. *Lipids Health Dis.*, 2020 May 25; 19 (1): 106. doi: 10.1186/s12944-020-01291-x

12. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocrinol. Rev.*, 2003; 99 (3): 183–217.
13. Aryan L., Younessi D., Zargari M., Banerjee S., Agopian J., Rahman S., Borna R., Ruffenach G., Umar S., Eghbali M. The Role of Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (12): 4314. doi: 10.3390/ijms21124314
14. Platonov D.Yu., Kostjuk T.A., Brandt A.I. et al. Kompleksnaja otsenka profilakticheskogo povedeniya v otnoshenii serdechno-sosudistyx zabolevanij i faktorov riska ikh razvitiya u bol'nykh gipertonicheskoy bolezni i hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca. *Profilakticheskaya meditsina*, 2012; 15 (1): 26–31 (in Russ). [Платонов Д.Ю., Костюк Т.А., Брандт А.И. и др. Комплексная оценка профилактического поведения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития у больных гипертонической болезнью и хронической ишемической болезнью сердца. *Профилактик. медицина*, 2012; 15 (1): 26–31].
15. Pilote L., Karp I. GENESIS-PRAXY (GENdEr and Sex determinantS of cardiovascular disease: From bench to beyond-Premature Acute Coronary SYndrome). *Am. Heart J.*, 2012; 163 (5): 741–746.
16. Muromceva G.A., Koncevaja A.V., Konstantinov V.V. Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnyh zabolevanij v rossijskoj populjatsii v 2012–2013 gg. Rezul'taty issledovanija JeSSE-RF. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*, 2014; 6: 4–11. (in Russ). [Муromцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2014; 6: 4–11].
17. Chung T.H., Kwon Y.J., Lee Y.J. High triglyceride to HDL cholesterol ratio is associated with low testosterone and sex hormone-binding globulin levels in Middle-aged and elderly men. *Aging Male*, 2020 Jun; 23 (2): 93–97. doi: 10.1080/13685538.2018.1501015
18. Agledahl I., Skjaerpe P.A., Hansen J.B., Svartberg J. Low serum testosterone in men is inversely associated with non-fasting serum triglycerides: the Tromsø study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2008 May; 18 (4): 256–262. doi: 10.1016/j.numecd.2007.01.014
19. Feingold K.R. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins. 2023 Apr 6. In: Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrere B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P. (eds.) *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
20. Srinath R., Gottesman R.F., Golden H.S. et al. Association Between Endogenous Testosterone and Cerebrovascular Disease in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Stroke*, 2016; 47 (11): 2682–2688.
21. Pospíšilová H., Vaňková M., Hill M., Meloun M., Bendlová B., Dušková M., Stárka L. The differences between aromatizable and non-aromatizable androgens in relation to body composition and metabolic syndrome risk factors in men. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 2012 Oct; 132 (1-2): 105–111. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.02.005
22. Samaras N., Papadopoulou M.A., Samaras D., Ongaro F. Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clin. Interv. Aging.*, 2014 Jul 23; 9: 1175–1186. doi: 10.2147/CIA.S48918
23. Kurniawan L.B., Adnan E., Windarwati; Mulyono B. Insulin resistance and testosterone level in Indonesian young adult males. *Rom. J. Intern. Med.*, 2020 Jun 1; 58 (2): 93–98. doi: 10.2478/rjim-2020-0004
24. Dai W., Ming W., Li Y., Zheng H.Y., Wei C.D., Rui Z., Yan C. Synergistic Effect of a Physiological Ratio of Estradiol and Testosterone in the Treatment of Early-stage Atherosclerosis. *Arch. Med. Res.*, 2015 Nov; 46 (8): 619–629. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.11.003
25. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012 Apr 4; 351 (2): 269–278. doi: 10.1016/j.mce.2011.12.017
26. Ohlsson C. Barrett-Connor E. Bhasin S. et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MROS (osteoporotic fractures in men) study in Sweden. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011; 58: 1674–1681.
27. Kusters C.D., Paul K.C., Lu A.T., Ferruci L., Ritz B.R., Binder A.M., Horvath S. Higher testosterone and testosterone/estradiol ratio in men are associated with better epigenetic estimators of mortality risk. *medRxiv* [Preprint]. 2023 Feb 23; 2023.02.16.23285997. doi: 10.1101/2023.02.16.23285997
28. Apiah D., Luitel S., Nwabuo C.C. et al. Low Endogenous Estradiol Levels Are Associated with Elevated Risk of Cardiovascular Disease Mortality in Young and Middle-Aged Men in the United States. *Atherosclerosis*, 2022.
29. Laouali N., Brailly-Tabard S., Helmer C. et al. Oestradiol level, oestrogen receptors, and mortality in elderly men: the three-city cohort study. *Clin. Endocrinol.*, 2018; 89: 514–525.
30. Reiner Ž. Are endogenous sex hormones important for atherosclerotic cardiovascular disease risk in men? *Atherosclerosis*, 2022 Nov; 361: 32–33. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.10.011

Информация об авторах:

Оксана Васильевна Цыганкова, д-р мед. наук, проф., Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, eLibrary SPIN: 1817-4484, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Ольга Владимировна Тимошенко, канд. мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, eLibrary SPIN: 2202-3800, e-mail: lentis@yandex.ru

Людмила Дмитриевна Латынцева, канд. мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, eLibrary SPIN: 8647-6536, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Варвара Васильевна Веретюк, ассистент кафедры, Новосибирск, Россия, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, eLibrary SPIN: 1718-1649, e-mail: varmedic@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Tsygankova, doctor of medical sciences, professor, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0207-7063>, eLibrary SPIN: 1817-4484, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Olga V. Timoshchenko, candidate of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-2060>, eLibrary SPIN: 2202-3800, e-mail: lentis@yandex.ru

Lydmila D. Latyntseva, candidate of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-5231>, eLibrary SPIN: 8647-6536, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Varvara V. Veretyuk, assistant of the department, Novosibirsk, Russia, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1530-3106>, eLibrary SPIN: 1718-1649, e-mail: varmedic@gmail.com

Статья поступила 02.08.2023

После доработки 11.08.2023

Принята к печати 27.09.2023

Received

02.08.2023

Revision received

11.08.2023

Accepted

27.09.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-414-425

Половые различия в приверженности к лечению у пациентов с инфарктом миокарда

Д.Ю. Седых, О.Л. Барбараш

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Аннотация

Цель исследования — выделить факторы, определяющие приверженность к лечению среди женщин и мужчин с инфарктом миокарда (ИМ). **Материал и методы.** Включено 150 пациентов с диагнозом ИМ (47 женщин и 103 мужчины). Медико-социальная готовность к лечению оценивалась по методике С.В. Давыдова с вычислением интегрального показателя приверженности к лечению (ИППКЛ). **Результаты.** За 6 месяцев наблюдения смертность мужчин и женщин с ИМ была сопоставима, однако мужчины чаще госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам. Приверженность к приему препаратов была высокой у представителей обоих полов. Медико-социальная готовность на момент ИМ указывала на большую удовлетворенность результатами проводимой терапии у женщин, а также на большую готовность оплатить лечение, большее доверие к терапевтической стратегии лечащего врача и более высокий уровень ИППКЛ у мужчин. Как женщины, так и мужчины с ИМ сообщали о сопоставимой доле регулярно наблюдающихся амбулаторных пациентов на протяжении 6 месяцев (не превышающей 56 %). Отмечено недостаточное число больных, достигших за 6 месяцев целевых показателей частоты сердечных сокращений (ЧСС) и содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Пациенты обоих полов с достижением целевых значений уровня ЛПНП и ЧСС и без них не отличались по структуре смертности, госпитализаций и реальной приверженности к лечению за 6 месяцев. При этом лица, достигшие целевой ЧСС, независимо от пола, по сравнению с не достигшими чаще имели регулярное амбулаторное постинфарктное наблюдение; мужчины с ИМ без достижения целевой ЧСС реже совершали визиты к врачу/фельдшеру, а женщины с ИМ и достижением целевых ЧСС и ЛПНП чаще имели в стационаре высокий уровень ИППКЛ и характерную исключительно для женщин, достигших целевую ЧСС, большую готовность к оплате дальнейшего лечения. Далее были выявлены предикторы уровня ИППКЛ, достижения ЧСС и ЛПНП у женщин и мужчин с ИМ. **Заключение.** У пациентов с ИМ выделены половые различия в факторах приверженности к лечению, что важно при формировании мероприятий по вторичной профилактике заболевания.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, пол, готовность к лечению, приверженность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках фундаментальной темы «Разработка инновационных моделей управления риском развития болезней системы кровообращения с учетом коморбидности на основе изучения фундаментальных, клинических, эпидемиологических механизмов и организационных технологий медицинской помощи в условиях промышленного региона Сибири (№ 0419-2022-0002)».

Автор для переписки: Седых Д.Ю., e-mail: md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Седых Д.Ю., Барбараш О.Л. Половые различия в приверженности к лечению у пациентов с инфарктом миокарда. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 414–425. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-414-425

Sex differences in adherence to treatment in patients with myocardial infarction

D.Yu. Sedykh, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases
6, Sosnoviy bul'var, Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

The aim of the study is to identify factors affecting adherence to treatment in men and women with myocardial infarction (MI). **Material and methods.** The study included 150 patients diagnosed with MI (47 women and 103 men). Treatment readiness was assessed according to the S.V. Davydov method and with the calculation of the integral indicator of adherence to treatment (IIAT). **Results.** During 6-month follow-up, men and women with MI were comparable in mortality rates, however, men were more frequently hospitalized for cardiovascular complications. Adherence to treatment was high in both genders. Treatment readiness at the time of MI indicated higher satisfaction with the results of treatment in women, and higher willingness to pay for treatment, higher confidence in the treatment strategy and a higher IIAT in men. Both women and men with MI reported a comparable number of outpatient visits within 6 months (not exceeding 56 %). Only small number of patients reached the target heart rate (HR) and low-density lipoprotein (LDL) content within 6 months. Patients of both genders who reached and not reached the target LDL level and HR did not differ in mortality rates, hospitalizations and adherence to treatment within 6 months. At the same time, patients who reached the target HR, regardless of gender, were more likely to make outpatient post-MI visits compared with those who did not reach the targets; men with MI who did not achieve the target HR were less likely to visit a doctor, whereas women with MI who achieved the target HR and LDL were more likely to have a high IIAT during in-patient care and were more willing to pay for further treatment (an exclusive characteristic of women who reached target HR). Moreover, we have identified predictors of IIAT and achievement of HR and LDL in women and men with MI. **Conclusions.** Patients with MI present with sex-specific factors that are affecting treatment adherence, which should be accounted for in the development of measures for secondary prevention of disease.

Keywords: myocardial infarction, sex, readiness for treatment, adherence.

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

Funding. Work within the fundamental theme «Development of innovative models for management of cardiovascular disease risk factors and comorbidities based on the study of fundamental, clinical, and epidemiological mechanisms and healthcare management techniques in the industrial region of Siberia (№ 0419-2022-0002)».

Correspondence: Sedykh D.Yu., e-mail: md-sedih@mail.ru

Citation: Sedykh D.Yu., Barbarash O.L. Sex differences in adherence to treatment in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 414–425. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-414-425

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются лидирующей причиной в структуре смертности во всем мире, преимущественно за счет острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), в частности инфаркта миокарда (ИМ) [1]. Известно, что существуют половые различия факторов риска кардиоваскулярной патологии, клинических проявлений, особенностей ведения, соблюдения рекомендаций и исходов заболеваний [2]. В качестве вероятных причин таких различий обсуждают особенности основных звеньев патогенеза коронарной болезни сердца, связанные с полом, а также существующие предубеждения мужчин и женщин в отношении к

своему состоянию здоровья и лечению [3, 4]. Данные J. Stehli et al. подтверждают, что женщины чаще, чем мужчины, дискриминируются клиницистами в высокотехнологичных методах лечения при ИБС (чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и коронарное шунтирование), характеризуются большей временной задержкой при оказании неотложной помощи, как следствие, имеют затяжной период «дверь – баллон» при развитии ИМ, высокую госпитальную и отдаленную летальность, реже направляются на кардиологическую реабилитацию [5]. Кроме того, женщины при клинических испытаниях лекарственной терапии реже участвуют в доказательной оценке ее эффективности и безопасности, что лимитирует исследователей и прак-

тических специалистов в верификации половых различий [6].

Следует отметить, что фактор пола напрямую пересекается и с другими социальными и поведенческими детерминантами здоровья, влияющими на прогноз ИМ, например, с расовой и этнической принадлежностью, уровнем дохода, образованием и семейным положением, курением, употреблением алкоголя, наличием тревоги и депрессии [7, 8]. Для формирования эффективных подходов к вторичной профилактике ИБС в зависимости от пола требуется детальное понимание различия профилей модифицируемых факторов риска, среди которых важное место занимает приверженность к лечению.

Цель исследования — выделить факторы, определяющие приверженность к лечению среди женщин и мужчин с инфарктом миокарда.

Материал и методы

Настоящее исследование по дизайну относится к проспективному, неинвазивному, наблюдательному, одноцентровому. Его проведение одобрено Локальным этическим комитетом учреждения (протокол № 03/1 от 26 марта 2021 г.) ввиду соответствия принципам Хельсинкской декларации и стандартам надлежащей клинической практики.

Отбор участников происходил в стационаре кардиологического диспансера в период с марта по сентябрь 2021 г. В исследование включили 150 пациентов с диагностированным ИМ, не являющимся осложнением эндоваскулярной или открытой хирургической реваскуляризации коронарных артерий. При включении все пациенты подписали информированное добровольное согласие установленной формы, подходили к диапазону возраста от 35 до 70 лет, постоянно проживали и не планировали переезд в ближайшие 5 лет с территории областного центра и его муниципального округа (удаленность поселения более 50 км и численность более 5000 человек). Из исследования исключались пациенты с госпитальным летальным исходом ИМ, с «ожидаемой» продолжительностью жизни менее года в силу отягощенности тяжелой сопутствующей патологией (онкологические, ревматические, эндокринные заболевания (исключая сахарный диабет); тяжелые заболевания органов пищеварения и болезни крови; тяжелая сердечная недостаточность с IV функциональным классом; декомпенсированная патология клапанного аппарата и сосудов; тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких).

Включенные в исследование пациенты с ИМ в большинстве были мужчинами — 103 (68,7 %);

жителями областного центра — 107 (71,3 %); имели возраст 60 [50; 66] лет; состояли в официальном браке — 114 (76,5 %); имели среднее специальное образование — 88 (58,7 %); работали на момент ИМ — 78 (52 %). Ключевые характеристики общей группы пациентов с ИМ указаны в табл. 1.

Частая регистрация в анамнезе до ИМ атеросклеротических заболеваний при этом не сопровождалась высокой приверженностью к терапии (прием липидснижающих препаратов 26 (17,3 %) пациентами, антигипертензивных — 87 (58 %)). В стационаре ИМ с подъемом сегмента ST по электрокардиограмме установлен 105 (70 %) пациентам, без подъема ST — 45 (30 %). У 9 (6 %) человек ИМ был осложнен по Killip II–III и имел переднюю локализацию в 71 (47,3 %) случае. Тромболитическая терапия выполнялась 23 (15,3 %) больным. Все пациенты прошли коронарографическое обследование, которое в 132 (88 %) случаях закончилось ЧКВ со стентированием. Терапия, назначенная в стационаре и при выписке, соответствовала действующим клиническим рекомендациям. Треть обследованных (50 человек, 33,3 %) сразу после выписки с ИМ были направлены на второй этап стационарной реабилитации.

На 3–5-й день госпитализации с помощью анкетирования пациентов выяснялось предшествующее состояние их здоровья (наличие заболеваний, прием медикаментозных препаратов в анамнезе), социально-экономический и демографический статус (пол, возраст, место проживания, образование, семейное положение, уровень доходов, наличие работы), а также выявлялись поведенческие факторы сердечно-сосудистого риска (употребление алкоголя, курение). Перед выпиской осуществлялся анализ медицинской документации пациентов с ИМ (истории болезни и выписного эпикриза). Исходная медико-социальная готовность к лечению оценивалась в стационаре с вычислением интегрального показателя приверженности к лечению (ИППКЛ) в баллах, набранных по опроснику С.В. Давыдова [9]. Данная анкета выбрана авторами исследования в виду возможности комплексного учета влияния факторов, характеризующих степень потенциальной готовности индивидуума соблюдать назначения и следовать рекомендациям медицинских работников при возникновении соответствующей необходимости. По медиане баллов ИППКЛ в выборке пациентов с ИМ был выделен низкий его уровень (равный 5 и менее) и высокий (равный 6 и более).

Через 6 месяцев после госпитализации с ИМ осуществлялся контакт с пациентом или его родственниками для идентификации ви-

Таблица 1

Анамнестические характеристики группы пациентов с ИМ ($n = 150$)

Table 1

Anamnestic characteristics of the group of patients with MI ($n = 150$)

Показатель /Indicator	Значение / Value	
	n	%
Гипертоническая болезнь / Hypertension	129	86,0
Стенокардия / Angina	47	31,3
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	25	16,7
Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure	51	34,0
Инсульт или транзиторная ишемическая атака / Stroke	9	6,0
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	12	8,0
Заболевания церебральных или периферических артерий / Cerebral or peripheral arterial disease	30	20,0
ЧКВ / Percutaneous coronary intervention	20	13,3
Коронарное шунтирование / Coronary bypass surgery	3	2,0
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	35	23,3
Ожирение / Obesity	21	14,0
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	28	18,7
Перенесенная новая коронавирусная инфекция / New coronavirus infection	32	21,3
Хроническая обструктивная болезнь легких / Chronic obstructive pulmonary disease	5	3,3
Онкопатология / Oncopathology	11	7,3
Установленная ранее дислипидемия / Previously established dyslipidemia	83	55,3
Регулярный прием любой терапии до ИМ / Regular intake of any therapy before MI	94	62,7
Регулярная антигипертензивная терапия до ИМ / Regular antihypertensive therapy before MI	87	58,0
Регулярная липидснижающая терапия до ИМ / Regular lipid-lowering therapy before MI	26	17,3
Активное курение / Active smoking:		
бывший курильщик / ex-smoker	41	27,3
курильщик / smoker	67	44,7
некурящий / non-smoker	42	28,0
Пассивное курение /Passive smoking	91	60,7
Употребление алкоголя / Alcohol consumption:		
ранее употреблял / previously used	23	15,3
употребляет в настоящее время / currently using	99	66,0
никогда не употреблял / never used	28	18,7

тального статуса, выяснения частоты и характера новых госпитализаций (в случае наличия), приема основных групп препаратов (деагреганты, бета-блокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРААС), статины), достижения целевых параметров сердечно-сосудистого здоровья (уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ниже 1,4 ммоль/л, артериального давления менее 130/80 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое в пределах 55–60 ударов в минуту), оценки амбулаторного наблюдения в постинфарктном периоде. Приверженность счи-

талась высокой при достижении 80 % и более пациентов отдельных целевых показателей кардиоваскулярного здоровья, приеме 80 % и более пациентов каждой из групп препаратов, 80 % и более охвате пациентов амбулаторным наблюдением после ИМ.

Далее определялись отличительные особенности мужчин и женщин с ИМ, не достигших целевых показателей сердечно-сосудистого здоровья и проживших полгода от коронарной катастрофы. Дополнительно верифицировались факторы, ассоциированные с высоким уровнем ИППКЛ после ИМ у мужчин и женщин.

Для оценки и анализа полученных результатов применялся стандартный протокол описательной статистики. Проверка гипотезы о нормальности распределения количественных данных проводилась с помощью Критерия Колмогорова – Смирнова. При отличии от нормального распределения количественные показатели были отражены в виде медианы (Me) с указанием нижней и верхней квартилей [LQ; UQ]. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений (n) с выражением частоты встречаемости признака в процентах. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовался U-критерий Манна – Уитни, трех – критерий Краскела – Уоллиса, качественные признаки сравнивались с помощью построения таблиц сопряженности с применением критерия χ^2 Пирсона. Различия показателей считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Также в исследовании для выявления предикторов применен метод бинарной логистической регрессии с расчетами отношений шансов (OR) и нижней и верхней границы доверительных интервалов (CI) на уровне 95 %, а также метод линейного регрессионного анализа.

Результаты

В настоящем исследовании женщины ($n = 47$) по сравнению с мужчинами ($n = 103$) с перенесенным ИМ исходно были старше по возрасту (соответственно 62 [56; 67] и 58 [48; 65] лет; $p = 0,012$), в 2,8 раза чаще проживали вне брака (17 (36,2 %) и 13 (12,7 %); $p < 0,001$), в 5,6 раза чаще до ИМ имели ежемесячный доход домохозяйства ниже минимального размера оплаты труда по региону (5 (10,6 %) и 2 (1,9 %); $p = 0,022$), в 4 раза реже в анамнезе до ИМ указывали на ЧКВ (2 (4,3 %) и 18 (17,5 %); $p = 0,027$) и в 1,8 раза чаще – на сахарный диабет (16 (34,0 %) и 19 (18,4 %); $p = 0,036$), в 3,7 раза чаще являлись некурящими (27 (57,4 %) и 16 (15,5 %); $p = 0,001$), в 2 раза чаще никогда не употреблявшими алкоголь (14 (29,8 %) и 14 (13,6 %); $p = 0,004$). Также они в течение дня выкуривали меньшее количество сигарет (10 [10; 20] и 20 [13,5; 20] штук; $p = 0,003$), имели более поздний возраст начала употребления алкоголя (20 [18; 20] и 19 [17; 20] лет; $p = 0,045$), не отмечали факта злоупотребления алкоголем при однократном приеме (0 (0,0 %) и 11 (10,7 %); $p = 0,020$), при поступлении с ИМ у женщин был зарегистрирован меньший уровень креатинина (85 [71; 95] и 96 [85; 106] мкмоль/л; $p < 0,001$) и более выраженная гликемия (7 [6,2; 8,7] и 6,5 [5,7; 8,3] ммоль/л; $p = 0,031$).

Анализ регулярной предшествующей терапии до ИМ показал, что женщины в 1,4 раза чаще, чем мужчины, были склонны к приему любых препаратов (соответственно 37 (78,7 %) и 57 (55,3 %); $p = 0,009$), в том числе антигипертензивных (34 (72,3 %) и 53 (51,5 %); $p = 0,031$), в 2,2 раза чаще принимали терапию сахарного диабета (14 (29,8 %) и 14 (13,6 %); $p = 0,025$), при этом приверженность к приему липидснижающей терапии у них была в 2,5 раза ниже (4 (8,5 %) и 22 (21,4 %); $p = 0,043$).

За 6 месяцев наблюдения после ИМ умерли трое (2,9 %) мужчин и одна (2,1 %) женщина ($p = 0,782$). Все случаи смерти были зарегистрированы от сердечно-сосудистых причин. У четырех (8,7 %) женщин и 19 (19 %) мужчин с ИМ без фатальных исходов к 6-му месяцу наблюдения отмечались новые госпитализации ($p = 0,816$), при этом по сердечно-сосудистым причинам у мужчин в 4,2 раза чаще (16 (84,2 %) и 1 (20 %); $p = 0,014$), тогда как женщины с ИМ достоверно чаще не смогли указать точную причину госпитализации (3 (60 %) и 0 (0,0 %); $p = 0,001$). Частота госпитализаций по хирургическим причинам, с COVID-19 и вследствие других инфекций была сопоставима. По структуре новых сердечно-сосудистых госпитализаций за 6 месяцев мужчины и женщины с ИМ не отличались. Среди женщин и мужчин с ИМ, в течение 6 месяцев наблюдения оставшихся живыми, не получено различий по сообщаемой приверженности к приему дезагрегантов (соответственно 45 (97,83 %) и 97 (97 %); $p = 0,776$), бета-блокаторов и БРААС (по 45 (97,83 %) и 93 (93 %); $p = 0,234$), статинов (44 (95,65 %) и 95 (95 %); $p = 0,864$).

Женщины и мужчины с ИМ сообщали о равнозначно низкой доле регулярно наблюдающихся на протяжении 6 месяцев пациентов в постинфарктном периоде (соответственно 26 (55,32 %) и 57 (55,34 %); $p = 0,998$). При этом для лиц обоих полов сопоставимы были и профили специалистов, у которых осуществлялось амбулаторное наблюдение после ИМ: кардиолог (соответственно 12 (46,15 %) и 20 (35,09 %); $p = 0,337$), терапевт (9 (34,62 %) и 21 (36,84 %); $p = 0,845$), фельдшер на врачебном приеме (1 (3,85 %) и 7 (12,28 %); $p = 0,227$), сочетанное ведение кардиолога с терапевтом или с фельдшером (4 (15,38 %) и 9 (15,79 %); $p = 0,856$). За 6 месяцев после ИМ достигли целевого артериального давления 35 (76,1 %) женщин и 83 (83 %) мужчины ($p = 0,225$), целевого уровня ЛПНП – 28 (60,87 %) женщин и 67 (67 %) мужчин ($p = 0,470$), целевого ЧСС – 28 (60,87 %) женщин и 70 (70 %) мужчин ($p = 0,275$).

Таблица 2

Различия медико-социальной готовности к лечению в зависимости от пола пациентов с ИМ, баллы

Table 2

Differences in medical and social readiness for treatment depending on the sex of patients with MI, points

Показатель / Indicator	Женщины / Women	Мужчины / Men	<i>p</i>
Готовность оплачивать лечение / Willingness to pay for treatment	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,027
Медико-социальная адаптированность / Medical and social adaptation	1 [0; 2]	1 [0; 2]	0,814
Медико-социальная информированность / Medical and social awareness	-1 [-1; 1]	-1 [-1; 0]	0,852
Неприверженность к лечению нетрадиционными методами / Non-adherence to treatment with non-traditional methods	2 [0; 2]	2 [1; 2]	0,229
Медико-социальная коммуникабельность / Medical and social communication skills	2 [2; 2]	2 [2; 2]	0,873
Удовлетворенность режимом назначенной терапии / Satisfaction with the prescribed therapy regimen	1 [0; 1]	1 [0; 1]	0,929
Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции / Lack of propensity for medical and social isolation	-1 [-2; 0]	-1 [-2; 2]	0,112
Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача / Trust in the therapeutic strategy of the treating physician	-2 [-2; 0]	-1 [-2; 2]	0,019
Удовлетворенность результатами проводимой терапии / Satisfaction with the results of the therapy	2 [2; 2]	2 [1; 2]	0,006
ИППКЛ / ПАТ	5 [3; 6]	6 [4; 10]	0,018

Женщины с ИМ, в отличие от мужчин, в меньшей степени на момент госпитализации были готовы оплачивать лечение, меньше доверяли терапевтической стратегии лечащего врача, имели меньший ИППКЛ. При этом именно женщины выражали большую удовлетворенность результатами проводимой в стационаре терапии (табл. 2). Следует отметить, что низкий ИППКЛ (менее 5 баллов) отмечался у 79 (54,1 %) пациентов с ИМ (у 29 (63 %) женщин и у 50 (50 %) мужчин), высокий ИППКЛ (6 и более) – у 67 (45,9 %) (у 17 (37 %) женщин и у 50 (50 %) мужчин) ($p = 0,149$).

Среди женщин и мужчин с перенесенным ИМ выполнено сравнение пациентов с достижением целевых уровней ЛПНП и ЧСС через 6 месяцев и без них. Группы пациентов с ИМ, достигшие и не достигшие целевых ЧСС и содержания ЛПНП, были сопоставимы по структуре госпитализаций за 6 месяцев наблюдения и постинфарктной приверженности к приему основных групп препаратов. Однако женщины (соответственно 20 (71,4 %) и 6 (33,3 %); $p = 0,011$) и мужчины (48 (71,6 %) и 9 (27,3 %); $p < 0,001$) с ИМ и достижением целевой величины ЧСС по сравнению с лицами без него чаще регулярно наблюдались в амбулаторных условиях. При этом мужчины, не достигшие целевой ЧСС, в сравнении с достигшими необходимых значений в 7 раз чаще наблюдались в постинфарктном периоде у фельдшера на вра-

чебном приеме (соответственно 4 (44,4 %) и 3 (6,3 %); $p = 0,001$). Не верифицировано различий в профиле специалиста для амбулаторного наблюдения и регулярности последнего после ИМ среди женщин и мужчин, достигших и не достигших целевого уровня ЛПНП. В отношении различий показателей медико-социальной готовности к лечению у пациенток с достижением целевого содержания ЛПНП (соответственно 6 [4; 7] и 4 [2; 5] балла; $p = 0,014$) и величины ЧСС (6 [3; 7] и 4 [2; 5] балла; $p = 0,048$) и у женщин без их достижения зафиксирован более высокий уровень ИППКЛ, чем у мужчин, при этом среди женщин, достигших целевой ЧСС, в сравнении с не достигшими отмечена большая готовность оплачивать лечение (2 [1; 2] и 1 [1; 2] балл; $p = 0,032$). Мужчины с достижением целевого уровня ЧСС и ЛПНП и без них не различались по показателям медико-социальной готовности к лечению.

В последующем были определены факторы, ассоциирующиеся с достижением целевых показателей ЛПНП и ЧСС (табл. 3). Все предикторные модели имели удовлетворительные характеристики точности, специфичности и чувствительности.

Так, у общей группы пациентов с ИМ с достижением целевой ЧСС ассоциировались отсутствие предшествующего ИМ, госпитализация на второй этап стационарной реабилитации ИМ, высокий ИППКЛ на момент развития ИМ. Для

Таблица 3

Факторы, значимо ассоциирующиеся с достижением целевых ЧСС и ЛПНП в разных группах пациентов

Table 3

Factors that are significantly associated with reaching target heart rate and LDL content in different patient groups

	Предиктор / Predictor	Коэффициент регрессии / Esti-mate	SE	Z	p	OR	95 % CI
Достижение целевой ЧСС / Achievement of the target heart rate							
Все пациенты / All patients	ИМ в анамнезе / History of MI	−2,01	0,776	−2,59	0,010	0,13	0,03–0,61
	Госпитализация на второй этап стационарной реабилитации ИМ / Hospitalization for the second stage of inpatient rehabilitation for MI	1,28	0,426	3,00	0,003	3,59	1,56–8,28
	Высокий ИППКЛ при ИМ / High IAT with MI	1,29	0,418	3,08	0,002	3,62	1,59–8,21
Мужчины / Men	Регулярное диспансерное наблюдение / Regular follow-up	2,07	0,517	4,00	<0,001	7,91	2,87–21,81
	Госпитализация на второй этап стационарной реабилитации ИМ / Hospitalization for the second stage of inpatient rehabilitation for MI	1,49	0,520	2,86	0,004	4,42	1,59–12,24
Женщины / Women	Регулярное диспансерное наблюдение / Regular follow-up	1,61	0,652	2,47	0,014	5,00	1,39–17,94
Достижение целевого уровня ЛПНП / Achievement of target LDL content							
Все пациенты / All patients	Отсутствие регулярного диспансерного наблюдения / Lack of regular follow-up	−0,748	0,367	−2,04	0,041	0,43	0,21–0,90
	Высокий ИППКЛ при ИМ / High IAT with MI	0,809	0,374	2,16	0,030	2,25	1,08–4,68
Мужчины / Men	Проживание пациента в селе / The patient's residence in the village	1,267	0,606	2,09	0,036	3,55	1,08–11,6
	ИМ без подъема ST / MI without ST elevation	0,995	0,481	2,07	0,039	2,71	1,05–6,95
Женщины / Women	Количество гемодинамически значимо пораженных коронарных артерий > 1 / Number of hemodynamically significant coronary arteries > 1	0,530	0,268	1,98	0,048	1,699	1,01–2,87

Примечание. SE – стандартная ошибка; OR – отношение шансов, 95 % CI – 95%-й доверительный интервал.

Note. SE – standard error; OR – odds ratio, 95 % CI – 95 % confidence interval.

мужчин определяющими факторами были регулярное диспансерное наблюдение и проведение второго этапа стационарной реабилитации после выписки с ИМ, для женщин – исключительно регулярное постинфарктное наблюдение. Целевой уровень ЛПНП в общей группе больных ассоциировался с высоким ИППКЛ на момент ИМ и наличием регулярного амбулаторного наблюдения после выписки, у мужчин – с проживанием в селе и установленным ИМ без подъема ST, у женщин – с количеством коронарных артерий, пораженных атеросклерозом со степенью стеноза 70 % и более свыше одной.

Кроме того, в настоящей работе идентифицированы факторы, влияющие на величину ИППКЛ в разных группах пациентов (табл. 4).

В общей группе пациентов с ИМ увеличению ИППКЛ способствовал рост на одно значение текущего ежемесячного дохода пациента в рублях, проживание пациента в сельской местности, тогда как отсутствие в анамнезе до ИМ ЧКВ, хронической обструктивной болезни легких, дислипидемии снижали значения ИППКЛ. Среди мужчин знаковыми для увеличения ИППКЛ стали наличие стенокардии в анамнезе до ИМ, рост на одно значение теку-

Таблица 4

Факторы, значимо влияющие на величину ИППКЛ в разных группах пациентов

Table 4

Factors that significantly affect IAT in different groups of patients

	Предиктор / Predictor	Коэффициент регрессии / Estimate	SE	<i>t</i>	<i>p</i>
Все пациенты / All patients	Текущий ежемесячный доход пациента в рублях / Current monthly income of the patient in rubles	2,33	7,94	2,94	0,004
	Проживание пациента в селе / The patient's residence in the village	2,01	0,670	3,00	0,003
	Отсутствие ЧКВ до ИМ в анамнезе / No history of PCI prior to MI	−2,06	0,874	−2,35	0,020
	Отсутствие хронической обструктивной болезни легких в анамнезе до ИМ / No history of chronic obstructive pulmonary disease before MI	−4,56	1,660	−2,75	0,007
	Отсутствие дислипидемии в анамнезе до ИМ / No history of dyslipidemia before MI	−1,90	0,620	−3,06	0,003
Мужчины / Men	Стенокардия в анамнезе до ИМ / History of angina pectoris before MI	2,59	0,798	3,24	0,002
	Текущий ежемесячный доход пациента в рублях / Current monthly income of the patient in rubles	3,20	1,11	2,90	0,005
	Госпитализация на второй этап стационарной реабилитации ИМ / Hospitalization for the second stage of inpatient rehabilitation of MI	2,67	0,821	3,26	0,002
	Нарушения ритма по электрокардиограмме при ИМ / Rhythm disturbances according to the electrocardiogram in MI	1,61	0,779	2,07	0,042
Женщины / Women	Хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе до ИМ / Chronic obstructive pulmonary disease in history before MI	9,17	3,079	2,98	0,005
	Дислипидемия в анамнезе до ИМ / Dyslipidemia in history before MI	2,71	0,934	2,90	0,006
	Показан 2-й этап ЧКВ в отсроченную от ИМ госпитализацию / Stage 2 PCI indicated for MI-delayed hospitalization	−4,33	1,656	−2,62	0,012

щего ежемесячного дохода пациента в рублях, участие во втором этапе стационарной реабилитации ИМ, наличие нарушений ритма по электрокардиограмме на момент госпитализации с ИМ. У женщин повышало ИППКЛ выявление в анамнезе до ИМ дислипидемии и хронической обструктивной болезни легких, снижало — наличие показаний ко 2-му этапу ЧКВ в отсроченную от ИМ госпитализацию.

Обсуждение

В настоящем исследовании установлено, что у пациентов с ИМ существуют половые различия в ответах по опроснику медико-социальной готовности к лечению С.В. Давыдова. Так, женщины отмечали большую удовлетворенность результатами проводимой терапии, мужчины — большую готовность оплачивать лечение, боль-

шее доверие к терапевтической стратегии лечащего врача и более высокий ИППКЛ. При этом фактически сообщаемая пациентами приверженность к приему препаратов, улучшающих прогноз, в течение последующих 6 месяцев была у обоих полов сопоставимой. Между тем обращает на себя внимание факт более частых сердечно-сосудистых госпитализаций среди мужчин с ИМ при сопоставимой смертности мужчин и женщин в течение полугода постинфарктного периода.

Как женщины, так и мужчины с ИМ сообщили о равнозначной доле регулярно наблюдающихся пациентов на протяжении 6 месяцев от ИМ, не превышающей 56 %. Косвенным показателем низкой эффективности такого наблюдения и терапии стала недостаточная доля достижения целевых показателей ЧСС и ЛПНП среди пациентов обоих полов. При этом лица,

достигшие целевого значения ЧСС, независимо от пола, по сравнению с не достигшими чаще имели регулярное амбулаторное постинфарктное наблюдение; мужчины без достижения целевой ЧСС реже совершали визиты после ИМ к фельдшеру на врачебном приеме, а женщины с достижением целевого уровня ЧСС и ЛПНП чаще имели в стационаре при ИМ высокий ИПККЛ и характерную исключительно для женщин, достигших целевую ЧСС, большую готовность к оплате дальнейшего лечения.

В настоящей работе также продемонстрировано, что повышение ИПККЛ, определяющего последующую приверженность к лечению ИМ, у мужчин ассоциировалось с наличием таких факторов, как анамнез стенокардии, увеличение текущего ежемесячного дохода пациента в рублях, участие во втором стационарном этапе постинфарктной реабилитации и наличием на момент ИМ по электрокардиограмме нарушений ритма, тогда как у женщин — с анамнезом дислипидемии и хронической обструктивной болезни легких, показаниями ко второму этапу ЧКВ в госпитализацию, отсроченную от ИМ.

Дополнительно определены предикторы, косвенно влияющие на приверженность к лечению и наблюдению у пациентов разного пола, на основании выделения ассоциаций с достижением пациентами целевых ЧСС и содержания ЛПНП за 6 месяцев от ИМ. Так, значимо способствовали достижению целевой ЧСС у мужчин регулярное амбулаторное наблюдение на протяжении постинфарктного периода, участие во втором стационарном этапе реабилитации ИМ, тогда как у женщин — исключительно регулярное наблюдение в поликлинике после ИМ. При этом достижение целевого уровня ЛПНП в течение 6 месяцев от ИМ у мужчин ассоциировалось с проживанием пациента в сельской местности, развитием ИМ без подъема сегмента ST, у женщин — с количеством коронарных артерий, пораженных атеросклерозом со степенью стеноза 70 % и более одной. Отсутствие вышеперечисленных предикторов у пациентов позволяет прогнозировать вероятный недостаточный комплаенс.

Исходя из вышесказанного, целесообразными корректирующими мероприятиями для улучшения постинфарктной приверженности является увеличение охвата пациентов, направляемых на второй стационарный этап трехэтапной системы кардиологической реабилитации ИМ, а также активное вовлечение больного в регулярное амбулаторное наблюдение у врача-кардиолога и комплексную вторичную профилактику. Такие меры позволят не только удовлетворить медицинские потребности лиц с

ИМ, но и создадут необходимые условия для возвращения к труду и предотвращения повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе с фатальными исходами [10, 11]. Основываясь на наших результатах, по-видимому, данные изменения будут предпочтительней для недостаточно комплаентных мужчин с ИМ. Однако в работе S.Y. Soo Hoo et al., напротив, при ИМ с подъемом ST и выполненном ЧКВ представлена меньшая приверженность к полугодовой кардиологической реабилитации и вторичной профилактике австралийских женщин, что делает целесообразным отслеживать приверженность и выявлять уязвимую категорию пациентов с учетом половой принадлежности [12].

Несомненно, что любая кардиологическая реабилитация является одним из наиболее важных доказательных вмешательств во вторичной профилактике ИМ. Тем не менее лишь 25–35 % пациентов с ИМ в западных странах и около 30 % пациентов в России (по 15 % направляются поликлиникой и стационаром при выписке) получают ее второй стационарный этап [13, 14]. Выявлено, что именно участие пациента в программе реабилитации значительно способствует повышению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению психоэмоционального состояния пациентов, в том числе даже при многососудистом поражении коронарного русла и неполной реваскуляризации ИМ [15–17]. В экономическом и медико-социальном аспекте развитие кардиологических реабилитационных центров с масштабированием региональных доступных программ вторичной профилактики ИМ, проведение реабилитационных сессий, ориентированных на различный пол пациентов, организация специальных выездных программ, применяемых после ИМ у пожилых, в рамках отдельных общин и сообществ является перспективным в сравнении с кардиохирургией и интервенционными вмешательствами [18]. Следует отметить, что ввиду сокращения сроков госпитализации с ИМ в стационаре, при отсутствии эффективной реперфузии и/или коронарной реваскуляризации, возникает низкая готовность пациента к пребыванию в условиях специализированного санатория или кардиологического отделения на втором этапе реабилитации, в результате за счет малой двигательной активности создаются условия для роста осложнений и неблагоприятных ишемических исходов [14].

Поддерживающий этап реабилитации наступает после выписки со второго стационарного этапа и, по сути, продолжается всю последующую жизнь пациента с ИМ. Поэтому крайне важным является долгосрочное сохранение при-

верженности к улучшающей прогноз и качество жизни фармакотерапии, а также достижение благоприятных параметров сердечно-сосудистого здоровья за счет своевременного регулярного амбулаторного диспансерного наблюдения [19]. По данным российского многоцентрового исследования, в первые 6 месяцев от ИМ у пациентов младше 75 лет существует проблема невыполнения клинических рекомендаций по количеству посещений кардиолога (у 38,8 % мужчин и 38,5 % женщин) и выполнения диагностических процедур, что может отрицательно сказываться на эффективности ведения таких больных [20]. В нашей работе также в силу недостаточного количества регулярных амбулаторных посещений, даже несмотря на фактически высокую приверженность к фармакотерапии, не были достигнуты целевые уровни ЧСС и ЛПНП, что требует оптимизации системы диспансерного наблюдения после ИМ, например посредством увеличения кратности выдачи рецептов на льготное лекарственное обеспечение, четкого планирования предстоящих визитов и диагностических процедур, усиления обучающей работы с пациентом.

Заключение

Показано, что у пациентов с ИМ имеются половые различия в факторах приверженности к лечению. Повышение ИППКЛ у мужчин ассоциировано с анамнезом стенокардии, ростом текущего ежемесячного дохода пациента в рублях, участием во втором стационарном этапе постинфарктной реабилитации и наличием на момент ИМ нарушений ритма по электрокардиограмме, тогда как у женщин — с анамнезом дислипидемии и хронической обструктивной болезни легких, показаниями ко второму этапу чрескожного коронарного вмешательства в отсроченную от ИМ госпитализацию. Значимо способствовали достижению целевой ЧСС у мужчин регулярное амбулаторное наблюдение на протяжении постинфарктного периода и участие во втором стационарном этапе реабилитации ИМ, тогда как у женщин — исключительно регулярное наблюдение в поликлинике после ИМ. При этом достижение целевого уровня ЛПНП в течение 6 месяцев от ИМ у мужчин ассоциировалось с проживанием пациента в сельской местности, развитием ИМ без подъема сегмента ST, у женщин — с количеством коронарных артерий, пораженных атеросклерозом со степенью стеноза 70 % и более одной. Выявление и учет полученных предикторов крайне важны при формировании мероприятий по вторичной профилактике ИМ.

Список литературы / Reference

1. Dattoli-García C.A., Jackson-Pedroza C.N., Gallardo-Grajeda A.L., Gopar-Nieto R., Araiza-Garygordobil D., Arias-Mendoza A. Acute myocardial infarction: Review on risk factors, etiologies, angiographic characteristics and outcomes in young patients. *Arch. Cardiol. Mex.*, 2021 Nov 1; 91 (4): 485–492. doi: 10.24875/ACM.20000386
2. Fernández-Rodríguez D., Regueiro A., Cevallos J., Bosch X., Freixa X., Trilla M., Brugaletta S., Martín-Yuste V., Sabaté M., Bosa-Ojeda F., Masotti M; en representació de los investigadores del Registro Codi Infart. Gender gap in medical care in ST segment elevation myocardial infarction networks: Findings from the Catalan network Codi Infart. *Med. Intensiva*, 2017 Mar; 41 (2): 70–77. doi: 10.1016/j.medin.2016.06.008
3. Stehli J., Duffy S.J., Burgess S., Kuhn L., Gulati M., Chow C., Zaman S. Sex Disparities in Myocardial Infarction: Biology or Bias? *Heart Lung. Circ.*, 2021 Jan; 30 (1): 18–26. doi: 10.1016/j.hlc.2020.06.025
4. Man J.J., Beckman J.A., Jaffe I.Z. Sex as a Biological Variable in Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2020 Apr 24; 126 (9): 1297–1319. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315930
5. Stehli J., Martin C., Brennan A., Dinh D.T., Lefkowitz J., Zaman S. Sex Differences Persist in Time to Presentation, Revascularization, and Mortality in Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Heart Assoc.*, 2019 May 21; 8 (10): e012161. doi: 10.1161/JAHA.119.012161
6. Ghare M.I., Chandrasekhar J., Mehran R., Ng V., Grines C., Lansky A. Sex Disparities in Cardiovascular Device Evaluations: Strategies for Recruitment and Retention of Female Patients in Clinical Device Trials. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2019 Feb 11; 12 (3): 301–308. doi: 10.1016/j.jcin.2018.10.048
7. Lu Y., Li S.X., Liu Y., Rodriguez F., Watson K.E., Dreyer R.P., Khera R., Murugiah K., D'Onofrio G., Spatz E.S., Nasir K., Masoudi F.A., Krumholz H.M. Sex-Specific Risk Factors Associated With First Acute Myocardial Infarction in Young Adults. *JAMA Netw Open*, 2022 May 2; 5 (5): e229953. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.9953
8. Mehilli J., Presbitero P. Coronary artery disease and acute coronary syndrome in women. *Heart*, 2020 Apr; 106 (7): 487–492. doi: 10.1136/heartjnl-2019-315555
9. Galyavich A.S., Davydov S.V. Quality of life and commitment to treatment of hypertension patients. *Kazan. Med. J.*, 2001; (3): 198–202. doi: d10.17816/kazmj719002022 (In Russ.) [Галявич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью. *Казанский мед. журн.*, 2001; (3): 198–202. doi: d10.17816/kazmj71900]
10. Usacheva E.V., Shcherbakov D.V., Nelidova A.V., Zamakhina O.V., Sukonchik A.O., Kuznetsova V.V., Shishkina A.A. A three-stage system for cardiorehabilitation of patients after a vascular event — myocardial infarction and / or stenting of the coronary arteries. *Modern Problems of Science and Education*, 2016; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24908> (date of access: 06/27/2023). (In Russ.) [Усачева Е.В., Щербаков Д.В., Нелидова А.В.,

- Замахина О.В., Сукончик А.О., Кузнецова В.В., Шишкина А.А. Трехэтапная система кардиореабилитации пациентов, перенесших сосудистое событие — инфаркт миокарда и/или стентирование коронарных артерий. *Современные проблемы науки и образования*, 2016; 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24908> (дата обращения: 27.06.2023).]
11. Giannuzzi P., Temporelli P.L., Marchioli R., Maggioni A.P., Balestroni G., Ceci V., Chieffo C., Gattone M., Griffo R., Schweiger C., Tavazzi L., Urbinati S., Valagussa F., Vanuzzo D.; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch. Intern. Med.*, 2008 Nov 10; 168 (20): 2194–204. doi: 10.1001/archinte.168.20.2194
12. Soo Hoo S.Y., Gallagher R., Elliott D. Predictors of cardiac rehabilitation attendance following primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction in Australia. *Nurs. Health Sci.*, 2016 Jun; 18 (2): 230–237. doi: 10.1111/nhs.12258
13. Urbinati S., Tonet E. Cardiac rehabilitation after STEMI. *Minerva Cardioangiol.*, 2018 Aug; 66 (4): 464–470. doi: 10.23736/S0026-4725.18.04674-1
14. Aronov D.M., Bubnova M.G., Ivanova G.E. Organizational bases of cardiological rehabilitation in Russia: the current stage. *Cardiosomatics*, 2012; 3 (4): 5–11. (In Russ.). [Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Иванова Г.Е. Организационные основы кардиологической реабилитации в России: современный этап. *Кардиосоматика*, 2012; 3 (4): 5–11.]
15. Belov V.N., Burlachuk V.T., Kozhevnikova S.A., Budnevsky A.V. The effectiveness of the second stage of rehabilitation of patients with acute myocardial infarction. *Scientific and Medical Bulletin of the Central Chernozem Region*, 2020; 82: 3–5. (In Russ.). [Белов В.Н., Бурлачук В.Т., Кожевникова С.А., Будневский А.В. Эффективность второго этапа реабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*, 2020; 82: 3–5.]
16. Kurzaj M., Dziubek W., Porębska M., Rożek-Piechura K. Can Inspiratory Muscle Training Improve Exercise Tolerance and Lower Limb Function After Myocardial Infarction? *Med. Sci. Monit.*, 2019 Jul 12; 25: 5159–5169. doi: 10.12659/MSM.914684
17. Gao Y., Yue L., Miao Z., Wang F., Wang S., Luan B., Hao W. The Effect and Possible Mechanism of Cardiac Rehabilitation in Partial Revascularization Performed on Multiple Coronary Artery Lesions. *Clin. Interv. Aging.*, 2023 Feb 19; 18: 235–248. doi: 10.2147/CIA.S398732
18. Piepoli M.F., Corrà U., Dendale P., Frederix I., Prescott E., Schmid J.P., Cupples M., Deaton C., Doherty P., Giannuzzi P., Graham I., Hansen T.B., Jennings C., Landmesser U., Marques-Vidal P., Vrints C., Walker D., Bueno H., Fitzsimons D., Pelliccia A. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2017 Jun; 16 (5): 369–380. doi: 10.1177/1474515117702594
19. Garganeeva A.A., Kuzheleva E.A., Tukish O.V. The role of treatment adherence after myocardial infarction (according to the acute myocardial infarction registry). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2019; 8 (4): 56–64. (In Russ.). [Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Тукиш О.В. Роль приверженности лечению в клиническом течении постинфарктного периода (по данным регистра острого инфаркта миокарда). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2019; 8 (4): 56–64. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-56-64]
20. Kontsevaya A.V., Veretennikova A.V., Rozanov V.B., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Characteristics of a 1-year outpatient management of patients after myocardial infarction: data from a Russian multicenter study. *Rus. J. Cardiol.*, 2022; 27 (5): 5004. (In Russ.). [Концевая А.В., Веретенникова А.В., Розанов В.Б., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Характеристика первого года амбулаторного ведения пациентов, перенесших инфаркт миокарда (по данным российского многоцентрового исследования). *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (5): 5004. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5004]

Информация об авторах:

Дарья Юрьевна Седых, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru
Ольга Леонидовна Барбараш, д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Information about the authors:

Darya Yu. Sedykh, candidate of medical sciences, senior researcher, laboratory of circulatory pathology, department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0001-7058-2008, e-mail: md-sedih@mail.ru
Olga L. Barbarash, doctor of medical sciences, professor, academician of the Russian Academy of Science, director, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4642-3610, e-mail: olb61@mail.ru

Статья поступила 23.08.2023
 После доработки 29.08.2023
 Принята к печати 20.09.2023

Received 23.08.2023
 Revision received 29.08.2023
 Accepted 20.09.2023



Ассоциации уровня белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом сонных артерий у мужчин

О.В. Тимошенко, Ю.В. Щепина, Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнёва,
В.С. Шрамко, А.Н. Рябиков

*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»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Цель исследования – изучить ассоциации сывороточного содержания белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) у мужчин. **Материал и методы.** Одномоментное сравнительное исследование, в которое были включены мужчины 50–65 лет ($n = 63$, возраст 54 [53; 60] года (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль])), проходящие ультразвуковое исследование БЦА в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН. Биохимические показатели определяли стандартными энзиматическими методами, концентрацию в сыворотке крови белка Клото – с помощью иммуноферментного анализа. **Результаты.** Обнаружена тенденция к увеличению содержания сывороточного белка Клото в группе лиц с атеросклерозом БЦА по сравнению с группой без атеросклероза БЦА (соответственно 705 [463; 1255] и 447 [282; 881] пг/мл, $p = 0,061$). Также у мужчин этой группы выявлен более высокий уровень триглицеридов (ТГ) (1,7 [1,1; 2,2] и 1,4 [0,9; 1,8] ммоль/л, $p = 0,046$) и меньшее содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (1,1 [0,8; 1,3] и 1,4 [0,9; 1,6] ммоль/л, $p = 0,016$). При корреляционном анализе в группе мужчин с атеросклерозом БЦА обнаружена прямая связь уровня белка Клото с концентрацией ТГ (0,290; $p = 0,031$) и отрицательная – с содержанием ХС ЛПВП (–0,361; $p = 0,046$). Результаты логистического регрессионного анализа показали, что вероятность обнаружения атеросклеротических бляшек в БЦА возрастает в 1,2 раза (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,0–1,4, $p = 0,038$) при увеличении возраста и в 9,2 раза (95 % ДИ 2,3–36,5, $p = 0,002$) при наличии гипертонической болезни. **Заключение.** В клинической выборке мужчин 50–65 лет относительный риск атеросклеротического поражения сонных артерий прямо ассоциирован с возрастом и наличием гипертонической болезни и не связан с уровнем сывороточного белка Клото.

Ключевые слова: атеросклероз, белок Клото, сонные артерии, мужчины.

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

Финансирование. Работа выполнена частично по Государственному заданию в рамках бюджетной темы № 122031700094-5 и при поддержке гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

Вклад авторов: Тимошенко О.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста, финальное редактирование рукописи; Щепина Ю.В. – проведение ультразвуковых исследований, анализ полученных материалов, написание текста; Рагино Ю.И. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных материалов; Стахнёва Е.М. – выполнение биохимических и иммуноферментных исследований; Шрамко В.С. – выполнение биохимических исследований, анализ результатов исследования, написание текста статьи; Рябиков А.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ полученных материалов, написание текста, финальное редактирование рукописи.

Автор для переписки: Тимошенко О.В., e-mail: lentis@yandex.ru

Для цитирования: Тимошенко О.В., Щепина Ю.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Рябиков А.Н. Ассоциации уровня белка Клото и липидных показателей крови с атеросклерозом сонных артерий у мужчин. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 426–433. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-426-433

Associations of Klotho protein level and blood lipid parameters with carotid atherosclerosis in men

O.V. Timoshchenko, Yu.V. Shchepina, Yu.I. Ragino, E.M. Stakhneva,
V.S. Shramko, A.N. Ryabikov

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

Aim of the study was to investigate the association of serum Klotho protein content and lipid parameters with atherosclerosis of the brachiocephalic arteries (BCA) in men. **Material and methods.** A cross-sectional comparative study that included men aged 50–65 years ($n = 63$, age 54 [53; 60] years (median [lower quartile; upper quartile])) underwent ultrasound examination of BCA at the outpatient department of the Institute of Internal and Preventive Medicine. Biochemical parameters were determined by standard enzymatic methods. Serum concentration of Klotho protein was measured by enzyme immunoassay. **Results.** A trend towards content of Klotho protein in serum was found in the group of persons with BCA atherosclerosis compared to the group without BCA atherosclerosis (705 [463; 1255] and 447 [282; 881] pg/ml, respectively, $p = 0.061$). Also, in men of this group, higher level of triglycerides (TG) (1.7 [1.1; 2.2] and 1.4 [0.9; 1.8] mmol/l, $p = 0.046$) and lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) content (1.1 [0.8; 1.3] and 1.4 [0.9; 1.6] mmol/l, $p = 0.016$) has been found. Correlation analysis in the group of men with BCA atherosclerosis revealed a direct relationship of Klotho protein with TG level (0.290; $p = 0.031$) and a negative relationship with HDL-C content (-0.361 ; $p = 0.046$). The results of logistic regression analysis showed that the probability of atherosclerotic plaques presence in BCA increased by 1.2 times (95 % confidence interval (95 % CI) 1.0–1.4, $p = 0.038$) with increasing age and by 9.2 times (95 % CI 2, 3–36.5, $p = 0.002$) in the presence of hypertension. **Conclusions.** In a clinical sample of men aged 50–65 years, the relative risk of carotid atherosclerosis is directly associated with age and the presence of hypertension and is not associated with the level of Klotho serum protein.

Keywords: atherosclerosis, Klotho protein, carotid arteries, men.

Conflict of interest. The authors declare no explicit or potential conflicts of interest related to the publication of this manuscript.

Funding. The work was partially carried out according to the State task within the framework of the budget topic No. 122031700094-5 and with the support of the grant of the President of the Russian Federation No. MK-1641.2022.3.

Contribution of the authors: Timoshchenko O.V. – concept and design of the study, collection and analysis of the received materials, writing the text, final editing of the manuscript; Shchepina Yu.V. – conducting ultrasound examinations, analysis of the obtained materials, writing the text; Ragino Yu.I. – concept and design of the study, analysis of the obtained materials; Stakhneva E.M. – performance of biochemical and enzyme immunoassays; Shramko V.S. – performing biochemical studies, analyzing the results of the study, writing the text of the article; Ryabikov A.N. – the concept and design of the study, analysis of the received materials, writing the text, final editing of the manuscript.

Correspondence: Timoshchenko O.V., e-mail: lentis@yandex.ru

Citation: Timoshchenko O.V., Shchepina Yu.V., Ragino Yu.I., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Ryabikov A.N. Associations of Klotho protein level and blood lipid parameters with carotid atherosclerosis in men. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 426–433. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-426-433

Введение

Атеросклероз является основной из основных медико-социальных проблем современной медицины, поскольку по настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с ним, лидируют среди причин смер-

ности и инвалидности [1]. Появляется все больше данных о белке Клото как о важном звене минерального обмена с противовоспалительной, антиоксидантной функцией и протективной ролью в патогенезе атеросклероза, полученных как в клинических, так и в доклинических исследованиях [2–4]. Трансмембранный белок Клото

преимущественно экспрессируется в почках и в меньшей степени в других органах и тканях [5]. Недавно обнаружено, что он локально синтезируется в адвентициальной области аорты, поддерживая сосудистый защитный эффект [6].

По данным ряда исследований, снижение содержания циркулирующего белка Клото может рассматриваться как предиктор развития атеросклероза [3, 4, 7], так как прослеживается его ассоциация с увеличением толщины комплекса «интима-медиа» (КИМ) сонных артерий, маркером субклинического атеросклероза [8], а также с повышением частоты ССЗ [9]. Данные связи особенно актуальны у пациентов с заболеванием почек, поскольку уровень белка Клото снижается на всех стадиях хронической болезни почек [10, 11]. Так, в одном из современных клинических исследований J. Donate-Correa et al., среди 35 пациентов с сохранной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин/1,73 м²), которым была проведена плановая операция на сонных артериях, определено, что меньшее содержание белка Клото наблюдается у пациентов с большей толщиной КИМ (430,8 [357,7; 592,9] и 667,8 [632,5; 712,9] пг/мл соответственно (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль]), $p < 0,001$), и величины этих показателей находятся в обратной зависимости ($r = -0,717$, $p < 0,001$) [11]. Однако имеются и противоположные данные, опровергающие наличие взаимосвязи между уровнем циркулирующего белка Клото и толщиной КИМ у пациентов с сохраненной функцией почек [12, 13]. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение ассоциаций сыровоточной концентрации белка Клото и липидных показателей с атеросклерозом брахиоцефальных артерий (БЦА) у мужчин.

Материал и методы

Проведено одномоментное сравнительное исследование, в которое были включены мужчины 50–65 лет ($n = 63$, возраст 54 [53; 60] года), проходящие ультразвуковое исследование БЦА в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Критерии включения: мужской пол, возраст 50–65 лет. Критерии исключения: возраст менее 50 и более 66 лет, женский пол, клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой стадии или стадии обострения, известные активные онкологические заболевания, патология околощитовидной и щитовидной же-

лез, СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², прием витамина D, глюкокортикостероидов, препаратов кальция, злоупотребление алкоголем. Основную группу составили пациенты с атеросклерозом БЦА по данным ультразвукового сканирования ($n = 43$, возраст 54 [53; 60] года), группу сравнения – лица без атеросклероза БЦА ($n = 20$, возраст 54 [51; 56] года).

Обследование выполнялось по единому протоколу, согласно которому собраны анамнестические и демографические данные, выполнен физикальный осмотр с оценкой антропометрических и гемодинамических показателей. Ультразвуковое исследование БЦА выполнено одним специалистом на сканере Aplio 500 (Toshiba, Япония) по описанной ранее методике [14]. Кровь забирали натошак из локтевой вены для определения содержания общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина, кальция, фосфора и белка Клото сыворотки с помощью иммуноферментного метода (наборы Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Human Klotho, Cloud-Clone Corp., США, и Human Klotho ELISA Kit, WuhanFineBiotechCo. Ltd, Китай).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета программ SPSS 19.0. Характер распределения количественных признаков определялся методом Колмогорова – Смирнова. Учитывая, что распределение изучаемых признаков отличалось от нормального, вычислялись медиана, нижняя и верхняя квартили (Me [Q1; Q3]). Количественные переменные в двух группах сравнивали при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни, качественные признаки – с использованием критерия χ^2 . Для анализа зависимости количественных признаков применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты исследуемых групп не отличались по возрасту, доле лиц, употребляющих алкоголь, частоте отягощенной наследственности по ССЗ, антропометрическим и гемодинамическим показателям, доле лиц с сахарным диабетом 2 типа (табл. 1). В группе мужчин с атеросклерозом БЦА больше доля курящих, пациентов с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, чем в группе без атеросклероза сонных артерий. Диагнозы сахарного диабета, ишемической болезни сердца и гипертонической болезни были установлены ранее согласно действующим рекомендациям. Среди мужчин с

Таблица 1

Клинические характеристики пациентов с атеросклерозом БЦА и лиц группы сравнения

Table 1

Clinical characteristics of patients with BCA atherosclerosis and comparison group

Параметр / Parameter	Группа с атеросклерозом БЦА / Group with atherosclerosis BCA, n = 43	Группа без атеросклероза БЦА / Group without atherosclerosis BCA, n = 20	p
Возраст, лет / Age, years	54 [53; 60]	54 [51; 56]	0,970
Курение (в настоящее время) / Smoking (currently), n/%	31 / 72	7 / 35	0,001
Употребление алкоголя / Alcohol consumption, n/%	38 / 88	16 / 80	0,730
Отягощенная наследственность по ССЗ / Family history of CVD, n/%	27 / 63	14 / 70	0,114
Соотношение окружности талии к окружности бедер / Waist to hip ratio	0,98 [0,94; 1,03]	0,95 [0,89; 1,02]	0,162
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	25,9 [22,7; 28,9]	24,7 [21,6; 27,8]	0,426
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mm Hg	127 [118; 143]	125 [113; 143]	0,687
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mm Hg	80 [72; 90]	82 [70; 95]	0,974
Частота сердечных сокращений, уд/мин / Heart rate, beats/min	67 [62; 70]	66 [64; 72]	0,921
Ишемическая болезнь сердца / Cardiac ischemia, n/%	29 / 67	5 / 25	0,008
Гипертоническая болезнь / Hypertonic disease, n/%	35 / 81	6 / 30	0,001
Сахарный диабет 2 типа / Diabetes mellitus type 2, n/%	4 / 9	2 / 10	0,874

Примечание. АД — артериальное давление.

Note. BP is blood pressure.

атеросклерозом множественные (две и более) бляшки диагностированы в 35 % случаев, стеноз более 50 % — в 12 %, кальцинированные бляшки — в 33 %, наиболее частой локализацией являлось место бифуркации общей сонной артерии. Толщина КИМ была статистически значимо больше в группе с выявленным атеросклерозом сонных артерий, чем в группе сравнения (соответственно 0,91 [0,82; 1,33] и 0,72 [0,61; 0,86] мм, $p = 0,008$).

Обнаружена тенденция к увеличению содержания сывороточного белка Клото в группе лиц с атеросклерозом БЦА по сравнению с группой без атеросклеротического поражения БЦА (табл. 2). Также у мужчин этой группы выявлен более высокий уровень ТГ и меньший — ХС ЛПВП. Статистически значимых различий по остальным изучаемым биохимическим показателям не обнаружено.

При корреляционном анализе в группе мужчин с атеросклерозом БЦА выявлена прямая связь уровня белка Клото с содержанием ТГ (0,290; $p = 0,031$) и отрицательная — с концентрацией ХС ЛПВП (–0,361; $p = 0,046$). Статистически значимой зависимости между уровнем белка Клото и толщиной КИМ не обнаружено.

В группе сравнения статистически значимых корреляционных связей не отмечено.

Для оценки вероятности наличия атеросклеротических бляшек в сонных артериях в зависимости от уровня белка Клото и липидов применен многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ (табл. 3). В качестве зависимой переменной использовали наличие атеросклероза в сонных артериях по отношению к его отсутствию, в качестве независимых переменных — содержание в крови белка Клото, липидов, наличие гипертонической болезни и возраст пациентов. Установлено, что относительный риск наличия атеросклероза в БЦА прямо зависит от возраста и наличия гипертонической болезни: вероятность обнаружения атеросклеротических бляшек в БЦА возрастает в 1,2 раза при увеличении возраста и в 9,2 раза — при наличии гипертонической болезни.

Обсуждение

Результаты нашего исследования среди мужчин 50–65 лет показали, что у пациентов с атеросклерозом сонных артерий имеется тенденция к увеличению содержания сывороточ-

Таблица 2

Содержание белка Клото и биохимические показатели у пациентов с атеросклерозом БЦА и в группе сравнения

Table 2

Klotho protein content and biochemical parameters in patients with BCA atherosclerosis and in the comparison group

Параметр / Parameter	Группа с атеросклерозом БЦА / Group with atherosclerosis BCA, n = 43	Группа без атеросклероза БЦА / Group without atherosclerosis BCA, n = 20	p
Белок Клото, пг/мл / Protein Klotho, pg/ml	705 [463; 1255]	447 [282; 881]	0,061
ОХС, моль / л/ТС, mmol/l	4,8 [3,9; 6,0]	4,3 [3,6; 5,9]	0,850
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	2,9 [2,1; 3,9]	3,3 [1,7; 3,8]	0,762
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	1,1 [0,8; 1,3]	1,4 [0,9; 1,6]	0,016
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,7 [1,1; 2,2]	1,4 [0,9; 1,8]	0,046
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	5,8 [5,6; 6,4]	5,8 [5,5; 6,4]	0,645
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μ mol/l	67 [62; 70]	66 [64; 72]	0,501
СКФ, мл/мин/1,73 м ² / GFR, ml/min/1.73 m ²	97 [79; 98]	91 [73; 99]	0,724
Фосфор, ммоль/л / Phosphorus, mmol/l	1,2 [1,1; 1,4]	1,1 [1,0; 1,2]	0,173
Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/l	2,3 [2,2; 2,4]	1,1 [1,0; 2,3]	0,247

Таблица 3

Результаты логистического регрессионного анализа

Table 3

Results of logistic regression analysis

Показатель / Index	В	95 % ДИ / 95 % CI		p
		Нижний / lower	Верхний / upper	
Возраст, лет / Age, years	1,201	1,011	1,428	0,038
Наличие гипертонической болезни / Presence of hypertension	9,166	2,301	36,514	0,002
Белок Клото, пг/мл / Protein Klotho, pg/ml	1,045	0,081	1,302	0,289
ОХС, моль/л / TC, mmol/l	0,899	0,484	1,620	0,694
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	0,789	0,364	1,952	0,751
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	0,322	0,036	2,892	0,312
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,873	0,385	1,983	0,746

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

ного белка Клото. Обращает на себя внимание более высокая доля пациентов с ишемической болезнью сердца в этой группе. Несмотря на многочисленные свидетельства, указывающие на ССЗ как на состояния, ассоциированные с дефицитом белка Клото [7, 11, 13], в единичном клиническом исследовании R.S. Paula et al., была выдвинута гипотеза о предположительном компенсаторном повышении концентрации белка Клото у мужчин с ишемической болезнью сердца. Авторы исследовали связь уровня белка Клото в крови с классическими кардиоваскулярными факторами риска и ССЗ в анамнезе (инфаркт миокарда, реваскуляризация

коронарных артерий и инсульт). В группу обследования вошли 168 пожилых людей (возраст $73,1 \pm 9,0$ года), которые перенесли инфаркт миокарда и инсульт. У пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе выявлена более высокая концентрация белка Клото в крови, чем у обследованных лиц без предшествующих ССЗ. Эта ассоциация была подтверждена с помощью пошагового регрессионного анализа с различными факторами (возраст, пол, индекс массы тела, систолическое АД, содержание ОХС, ТГ, тиреотропного гормона, С-реактивного белка и гомоцистеина), которые тестировались вместе с уровнем белка Клото. Авторы предположили,

что высокий уровень белка Клото у пожилых лиц с инфарктом миокарда в анамнезе может быть обусловлен его компенсаторным увеличением для предотвращения развития патологической гипертрофии сердца [15]. По данным экспериментальных исследований, возможным механизмом, защищающим миокард от патологического ремоделирования, является способность белка Клото блокировать повышенную экспрессию потенциальных рецепторных катионных каналов. Аденовирус-опосредованная доставка гена белка Клото в животной модели уменьшала дисфункцию эндотелия сосудов и предотвращала гипертрофию миокарда [16]. По данным предыдущих исследований, изменения уровня белка Клото могут зависеть от ряда факторов — например, от воспаления, которое обычно сопровождается ССЗ. Так, показана обратная зависимость между содержанием белка Клото и С-реактивного белка, соотношением $TNF\alpha/IL-10$ [17].

Поскольку в задачи нашей работы не входило изучение влияния факторов воспаления при ССЗ на уровень белка Клото, это является ограничением настоящего исследования и требует дальнейшего изучения. Также исследование имеет небольшой размер выборки, его дизайн позволяет показать только ассоциации без окончательных выводов об их направлении или причинно-следственной связи. Кроме того, мы не анализировали медикаментозную терапию (гипотензивные и липидкорректирующие препараты), которая может оказывать влияние на уровень белка Клото.

Мы выявили большее содержание ТГ и меньшее — ХС ЛПВП в группе мужчин с атеросклерозом БЦА, что согласуется с данными эпидемиологических, доклинических и клинических испытаний, убедительно подтверждающих наличие причинно-следственной связи между повышением уровня ТГ, снижением концентрации ХС ЛПВП и увеличением риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом [18, 19]. В нашем исследовании относительный риск наличия атеросклероза в БЦА прямо зависел от возраста и наличия гипертонической болезни, известных и хорошо изученных факторов риска ССЗ [20].

Таким образом, более высокий уровень белка Клото характерен для мужчин с атеросклерозом БЦА, что может отражать его компенсаторное увеличение при ССЗ. Необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, чтобы углубиться во взаимодействие между белком Клото и прогрессированием атеросклероза. В частности, исследования *in vitro* необходимы для определения основных механизмов, с по-

мощью которых белок Клото поддерживает целостность эндотелия и предотвращает дифференцировку гладкомышечных клеток сосудов в проатерогенные фенотипы. Эти эффекты могут быть опосредованы подавлением окислительного стресса и воспаления, а также поддержанием эндотелиальной продукции оксида азота.

Заключение

В клинической выборке мужчин 50–65 лет относительный риск атеросклеротического поражения сонных артерий прямо ассоциирован с возрастом и наличием гипертонической болезни и не связан с уровнем сывороточного белка Клото.

Список сокращений

АД	— артериальное давление
БЦА	— брахиоцефальные артерии
ДИ	— доверительный интервал
КИМ	— комплекс интима-медиа
ОХС	— общий холестерин
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	— триглицериды
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности

Список литературы / References

1. Global health estimates 2020: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000–2019. Geneva World Health Organ.
2. Martín-Núñez E., Donate-Correa J., López-Castillo Á., Delgado-Molinos A., Ferri C., Rodríguez-Ramos S., Cerro P., Pérez-Delgado N., Castro V., Hernández-Carballo C., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Soluble levels and endogenous vascular gene expression of *KLOTHO* are related to inflammation in human atherosclerotic disease. *Clin. Sci. (Lond)*, 2017 Oct 25; 131 (21): 2601–2609. doi: 10.1042/CS20171242
3. Mylonas K.S., Karangelis D., Androutsopoulou V., Chalikias G., Tziakas D., Mikroulis D., Iliopoulos D.C., Nikiteas N., Schizas D. Stem cell genes in atheromatosis: The role of Klotho, HIF1 α , OCT4, and BMP4. *IUBMB Life*, 2022 Oct; 74 (10): 1003–1011. doi: 10.1002/iub.2667
4. Martín-Núñez E., Pérez-Castro A., Tagua V.G., Hernández-Carballo C., Ferri C., Pérez-Delgado N., Rodríguez-Ramos S., Cerro-López P., López-Castillo B., Delgado-Molinos A., López-Tarruella V.C., Arévalo-Gómez M.A., González-Luis A., Martín-Olivera A., Morales-Estévez C.C., Mora-Fernández C., Donate-Correa J., Navarro-González J.F. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associ-

- ated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease. *Sci. Rep.*, 2022 May 19; 12 (1): 8422. doi: 10.1038/s41598-022-12548-z
5. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 1997; 390: 45–51. doi: 10.1038/36285
6. Ritter C.S., Zhang S., Delmez J., Finch J.L., Slatopolsky E. Differential expression and regulation of Klotho by paricalcitol in the kidney, parathyroid, and aorta of uremic rats. *Kidney Int.*, 2015 Jun; 87 (6): 1141–1152. doi: 10.1038/ki.2015.22
7. Donate-Correa J., Martín-Núñez E., Martín-Olivera A., Mora-Fernández C., Tagua V.G., Ferri C.M., López-Castillo Á., Delgado-Molinos A., López-Taruella V.C., Arévalo-Gómez M.A., Pérez-Delgado N., González-Luis A., Navarro-González J.F. Klotho inversely relates with carotid intima-media thickness in atherosclerotic patients with normal renal function (eGFR ≥ 60 mL/min/1.73m²): a proof-of-concept study. *Front Endocrinol. (Lausanne)*, 2023 May 19; 14: 1146012. doi: 10.3389/fendo.2023.1146012
8. Willeit P., Tschiderer L., Allara E., Reuber K., Seekircher L., Gao L., Liao X., Lonn E., Gerstein H.C., Yusuf S., Brouwers F.P., Asselbergs F.W., van Gilst W., Anderssen S.A., Grobbee D.E., Kastelein J.J.P., Visseren F.L.J., Ntaios G., Hatzitolios A.I., Savopoulos C., Nieuwkerk P.T., Stroes E., Walters M., Higgins P., Dawson J., Gresele P., Guglielmini G., Migliacci R., Ezhov M., Safarova M., Balakhonova T., Sato E., Amaha M., Nakamura T., Kapellas K., Jamieson L.M., Skilton M., Blumenthal J.A., Hinderliter A., Sherwood A., Smith P.J., van Agtmael M.A., Reiss P., van Vonderen M.G.A., Kiechl S., Klingenschmid G., Sitzer M., Stehouwer C.D.A., Uthoff H., Zou Z.Y., Cunha A.R., Neves M.F., Witham M.D., Park H.W., Lee M.S., Bae J.H., Bernal E., Wachtell K., Kjeldsen S.E., Olsen M.H., Preiss D., Sattar N., Beishuizen E., Huisman M.V., Espeland M.A., Schmidt C., Agewall S., Ok E., Aşçi G., de Groot E., Grooteman M.P.C., Blankestijn P.J., Bots M.L., Sweeting M.J., Thompson S.G., Lorenz M.W.; PROG-IMT and the Proof-ATHERO Study Groups. Carotid Intima-Media Thickness Progression as Surrogate Marker for Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of 119 Clinical Trials Involving 100 667 Patients. *Circulation*, 2020 Aug 18; 142 (7): 621–642. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046361
9. Navarro-González J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Pérez-Hernández H., Martínez-Sanz R., Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*, 2014 Jan; 100 (1): 34–40. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304746
10. Zheng S., Zheng Y., Jin L., Zhou Z., Li Z. Relationship between serum soluble klotho protein and coronary artery calcification and prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Iran. J. Public. Health*, 2018; 47: 510–518.
11. Donate-Correa J., Ferri C.M., Martín-Núñez E., Pérez-Delgado N., González-Luis A., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Klotho as a biomarker of subclinical atherosclerosis in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Sci. Rep.*, 2021; 11 (1): 15877. doi: 10.1038/s41598-021-95488-4
12. Inci A., Sari F., Olmaz R., Coban M., Dolu S., Sarıkaya M., Ellidag H.Y. Soluble klotho levels in diabetic nephropathy: relationship with arterial stiffness. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016; 20 (15): 3230–3237.
13. Castelblanco E., Hernández M., Alonso N., Ribes-Betriu A., Real J., Granado-Casas M., Rossell J., Rojo-López M.I., Dusso A.S., Julve J., Mauricio D. Association of α -klotho with subclinical carotid atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 207. doi: 10.1186/s12933-022-01640-3
14. Трошина М.С., Рябиков А.Н., Палехина Ю.Ю., Рябиков М.Н., Малиютина С.К. Эндотелиальная функция и структурные маркеры атеросклероза: оценка связи в пожилом и старческом возрасте. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (12): 19–25. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4614 [Troshina M.S., Ryabikov A.N., Palekhina Yu.Yu., Ryabikov M.N., Malyutina S.K. Endothelial Function and Structural Markers of Atherosclerosis: Assessing the Association in the Elderly and old age. *Rus. J. Cardiol.*, 2021; 26 (12): 19–25 (In Russ.).]
15. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Córdova C., Moraes C.F., Nóbrega O.T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016 Dec 1; 71 (12): 725–732. doi: 10.6061/clinics/2016(12)09
16. Chen K., Wang S., Sun Q.W., Zhang B., Ullah M., Sun Z. Klotho Deficiency Causes Heart Aging via Impairing the Nrf2-GR Pathway. *Circ. Res.*, 2021 Feb 19; 128 (4): 492–507. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317348
17. Martín-Núñez E., Donate-Correa J., Ferri C., López-Castillo Á., Delgado-Molinos A., Hernández-Carballo C., Pérez-Delgado N., Rodríguez-Ramos S., Cerro-López P., Tagua V.G., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Association between serum levels of Klotho and inflammatory cytokines in cardiovascular disease: a case-control study. *Aging (Albany NY)*, 2020 Jan 27; 12 (2): 1952–1964. doi: 10.18632/aging.102734
18. Ginsberg H.N., Packard C.J., Chapman M.J., Borén J., Aguilar-Salinas C.A., Averna M., Ference B.A., Gaudet D., Hegele R.A., Kersten S., Lewis G.F., Lichtenstein A.H., Moulin P., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., Staels B., Stroes E.S.G., Taskinen M.R., Tokgozoglu L.S., Tybjaerg-Hansen A., Stock J.K., Catapano A.L. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.*, 2021 Dec 14; 42 (47): 4791–4806. doi: 10.1093/eurheartj/ehab551

19. Estrada-Luna D., Ortiz-Rodriguez M.A., Medina-Briseño L., Carreón-Torres E., Izquierdo-Vega J.A., Sharma A., Cancino-Díaz J.C., Pérez-Méndez O., Belefant-Miller H., Betanzos-Cabrera G. Current Therapies Focused on High-Density Lipoproteins Associated with Cardiovascular Disease. *Molecules*, 2018 Oct 23; 23 (11): 2730. doi: 10.3390/molecules23112730
20. Poznyak A.V., Sadykhov N.K., Kartuesov A.G., Borisov E.E., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Hypertension as a risk factor for atherosclerosis: Cardiovascular risk assessment. *Front Cardiovasc. Med.*, 2022 Aug 22; 9: 959285. doi: 10.3389/fcvm.2022.959285

Информация об авторах:

Ольга Владимировна Тимощенко, канд. мед. наук, научный сотрудник сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Юлия Владимировна Щепина, врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3465-7572, e-mail: yulia@shchepin.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Екатерина Михайловна Стахнёва, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Виктория Сергеевна Шрамко, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Андрей Николаевич Рябиков, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Information about the authors:

Olga V. Timoshchenko, candidate of medical sciences, researcher sector of analytical and methodological problems of therapeutic diseases laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-6584-2060, e-mail: lentis@yandex.ru

Yuliya V. Shchepina, ultrasound diagnostics physician, researcher laboratory of etiopathogenesis and clinic of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3465-7572, e-mail: yulia@shchepin.ru

Yuliya I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member RAS, head of the RIIPM – Branch ICG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Ekaterina M. Stakhneva, candidate of biological sciences, senior researcher laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0484-6540, e-mail: stahneva@yandex.ru

Victoria S. Shramko, candidate of medical sciences, researcher laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: Shramko-90@inbox.ru

Andrey N. Ryabikov, doctor of medical sciences, professor, chief researcher laboratory of Etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9868-855X, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Статья поступила 12.09.2023

После доработки 20.09.2023

Принята к печати 02.10.2023

Received

12.09.2023

Revision received

20.09.2023

Accepted

02.10.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-434-443

Личностная тревожность и самоопределение здоровья как одна из причин атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц молодого возраста

В.В. Гафаров^{1, 2}, К.А. Стригалёва¹, Е.А. Громова^{1, 2},
И.В. Гагулин^{1, 2}, А.В. Гафарова^{1, 2}

¹ 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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова 175/1

² Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Аннотация

Цель исследования — провести ассоциативный анализ между личностной тревожностью и самоопределением сердечно-сосудистого здоровья среди молодежи. **Материал и методы.** В типичном районе крупного промышленного и научного центра (г. Новосибирск) в 2013–2016 гг. выполнено исследование случайной выборки молодых людей 25–44 лет, в которое вошло 975 участников, в том числе 427 мужчин. Для оценки личностной тревожности предлагался бланк шкал самооценки Спилбергера. **Результаты.** Мужчины и женщины с высоким уровнем тревожности (ВУТ) соответственно в 57,1 и 64,9 % случаев придерживались мнения, что не могут причислить себя к здоровым людям, тем более что треть респондентов высказывали жалобы на состояние здоровья; почти 30 % участников с ВУТ не проявляли заботы о своем здоровье ($p < 0,001$). Лица обоего пола в 41 % случаев и 38,6 % женщин с ВУТ допускали высокую вероятность тяжелого заболевания в ближайшее время ($p < 0,01$). Однако даже ярко выраженные болевые ощущения у лиц обоего пола с ВУТ в 60,3 % случаев не служили причиной обращения за медицинской помощью, тем более что доверия к рутинному осмотру врача у них не было (47,4 % лиц обоего пола, 57,1 % мужчин). Всего 5,1 % опрошенных обоего пола с ВУТ обратились бы к врачу, если бы недомогание застало их на работе ($p < 0,05$). При заболевании гриппом или повышении температуры тела работали как обычно 44,9 % лиц с ВУТ, 26,6 % — с низким уровнем тревожности ($p < 0,01$). **Заключение.** Личностная тревожность способствует более низкой самооценке состояния здоровья, особенно сердечно-сосудистого, и не побуждает к своевременному обращению за медицинской помощью.

Ключевые слова: личностная тревожность, самоопределение состояния здоровья, информированность о факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний, отношение к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИ терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН, Рег. № 122031700094-5.

Автор для переписки: Гафаров В.В., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Для цитирования: Гафаров В.В., Стригалёва К.А., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Личностная тревожность и самоопределение здоровья как одна из причин атеросклероз-связанных заболеваний сердечно-сосудистой системы среди лиц молодого возраста. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 434–443. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-434-443

Trait anxiety and health self-esteem of as one of the causes of atherosclerosis related diseases of the cardiovascular system among young age people

**V.V. Gafarov^{1,2}, K.A. Strigaleva¹, E.A. Gromova^{1,2},
I.V. Gagulin^{1,2}, A.V. Gafarova^{1,2}**

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

² *Collaborative Laboratory of Cardiovascular Diseases Epidemiology
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The aim of the study was to conduct an associative analysis between trait anxiety and self-determination of one's cardiovascular health among young people. **Material and methods.** In a typical area of a large industrial and scientific center (Novosibirsk) in 2013–2016 a study of a random sample of young people aged 25–44 was performed, which included 975 participants, 427 of which 427 are men. To assess trait anxiety, a form of Spielberger self-assessment scales was proposed. **Results.** Men and women with a high level of trait anxiety (HTA) in 57.1 and 64.9 % cases, respectively, believed that they could not classify themselves as healthy people, especially since a third of the respondents complained about their health status; almost 30 % of participants with HTA did not take care of their health ($p < 0.001$). Persons of both sexes in 41 % cases and 38.6% women with HTA admitted a high probability of a severe illness soon ($p < 0.01$). However, even pronounced pain sensations in persons of both sexes with HTA in 60.3 % cases was not the reason for seeking medical help, especially since they did not have confidence in the routine examination of a doctor (47.4 % persons of both sexes and 57.1 % men). Only 5.1 % of both sexes examined with HTA would go to the doctor if they were unwell at work ($p < 0.05$). If they had the flu or had a temperature, then 44.9 % people with HTA worked as usual, with low TA — 26.6 % ($p < 0.01$). **Conclusions.** Personal anxiety contributes to a lower health self-esteem, especially cardiovascular, and does not encourage timely seeking medical help.

Keywords: personal anxiety, health self-esteem, awareness of cardiovascular diseases risk factors, attitude to cardiovascular diseases prevention.

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

Funding. The study was carried out within the framework of the budget topic Reg. No. 122031 700094-5.

Correspondence: Gafarov V.V., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Citation: Gafarov V.V., Strigaleva K.A., Gromova E.A., Gagulin I.V., Gafarova A.V. Trait anxiety and health self-esteem of as one of the causes of atherosclerosis related diseases of the cardiovascular system among young age people. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 434–443. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-434-443

Введение

Периодическое беспокойство является нормальной частью жизни. Многие люди волнуются о таких вещах, как здоровье, деньги или семейные проблемы. Но тревожные расстройства связаны не только с временным беспокойством или страхом. У людей с тревожным расстройством тревога не проходит и со временем может усиливаться. Симптомы могут мешать повседневной деятельности, такой как производительность труда, школьные занятия и отношения [1]. В 1966 г. Спилбергер предположил, что концептуальную тревогу можно ввести в состав много-

гранных определений тревоги, отделив личностную тревожность (ЛТ) от состояния тревоги. Спилбергер определил ЛТ как индивидуальную предрасположенность реагировать, а ситуационную тревогу — как преходящую эмоцию, характеризующуюся физиологическим возбуждением и осознанно воспринимаемыми чувствами предчувствия, страха и напряжения. Различие между ЛТ и тревожностью ситуационного состояния аналогично различию между потенциальной и кинетической энергией [2]. С биологической точки зрения предполагается, что тревожность, как и другие негативные эмоции и хронический стресс, изменяет функцию вегетативной

нервной системы за счет чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы [3]. Это, в свою очередь, вызывает повреждение эндотелия вследствие повышенного выброса катехоламинов плазмы, что в конечном итоге приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и острые коронарные события [4]. Отношение к своему здоровью и профилактике ССЗ «представляет собой сводное утверждение о том, как многочисленные аспекты здоровья, как субъективные, так и объективные, сочетаются в рамках восприятия отдельного респондента». Отношение к своему здоровью является надежным индикатором объективного здоровья, поскольку оно объединяет объективные знания о потенциальных медицинских состояниях с интерпретацией физических и психических признаков человека [5]. Это позволяет провести общую оценку здоровья респондента в целом, но также связано с прогнозированием смертности. Данный тип самооценки имеет надежность, которая определена как хорошая или даже более высокая, чем надежность показателей, связанных с хроническими заболеваниями, функциональными способностями и психологическим благополучием, а также является прогностической для таких аспектов, как заболеваемость хроническими патологиями и ухудшение функционирования работы органов и систем [6].

Учитывая вышеизложенные факты, представляет интерес ассоциативный анализ между личностной тревожностью и самоопределением состояния сердечно-сосудистого здоровья среди молодежи.

Материал и методы

Исследование, участниками которого стали 975 молодых людей (427 (43,7 %) мужчин) в возрасте от 25 до 44 лет, выполнено в типичном районе г. Новосибирска с 2013 по 2016 г. в рамках бюджетной темы НИИ терапии и профилактической медицины, рег. № 122031700094-5. Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (MONICA-MOPSY) [7]. Самоопределение состояния здоровья изучалось с использованием анкеты «Знание и отношение к своему здоровью». Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкал самооценки Спилберга в модификации Ханина [8]. При интерпретации показателей использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: низкий (НУТ), средний (СУТ) и высокий уровень личностной тревожности (ВУТ). Стати-

стический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 20 [9], для проверки значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [8]. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Распространенность ЛТ среди лиц обоего пола составила 53,2 % (СУТ — 44,8 %, ВУТ — 8,4 %). Среди мужчин уровень ЛТ был 46,1 % (СУТ — 40,9 %, ВУТ — 5,2 %); среди женщин — 58,3 % (СУТ — 47,6 %, ВУТ — 10,7 %). Большинство респондентов с ВУТ склонны были считать, что они «не совсем здоровы», в отличие от лиц с НУТ, как для обоих полов, так и среди мужчин и женщин (табл. 1). Считавших себя «здоровыми людьми» среди лиц с НУТ было больше, чем среди опрошенных с ВУТ, как для обоих полов, так и среди мужчин и женщин. Как лица обоего пола, так и мужчины с ВУТ, чаще, чем опрошенные с НУТ, отвечали утвердительно, полагая, что их здоровье ухудшилось. Женщины с СУТ и ВУТ чаще жаловались на свое здоровье, чем опрошенные с НУТ. Большинство лиц с ВУТ обоего пола достоверно чаще полагали, что мало следили за своим здоровьем в сравнении с лицами с НУТ. Лица обоего пола с ВУТ чаще допускали мысль, что человек, ведущий здоровый образ жизни, может тяжело заболеть в ближайшие 5–10 лет в сравнении с опрошенными с НУТ и СУТ; среди женщин доля лиц, ответивших так же, была больше при СУТ и ВУТ, чем при НУТ (см. табл. 1).

Среди обоих полов большинство опрошенных обратились бы за консультативной помощью к врачам в одном единственном случае — при ярко выраженных болях в области сердца как при НУТ, так и при СУТ и ВУТ (табл. 2). Однако респонденты с ВУТ чаще, чем лица с НУТ, даже не рассматривали вопрос о том, что необходимо проходить профилактические проверки своего здоровья у врача, а тем более обращаться за медицинской помощью, если почувствовали очень сильные боли в области сердца. Невзирая на обстоятельства, наличие болевых ощущений в области сердца на постоянной основе лица с ВУТ реже охотно посещали врача, чем опрошенные с НУТ (см. табл. 2). Как лица обоего пола, так и мужчины с ВУТ по сравнению с респондентами с НУТ больше уповали на инструментально подтвержденные методы исследования, чем на рутинный осмотр врача. Реже доверяли осмотру врача без дополнительных исследований мужчины с ВУТ, чем с НУТ.

Таблица 1

Table 1

Информированность, отношение к своему здоровью и личностная тревожность среди лиц 25–44 лет

Awareness, attitude to one's health and trait anxiety among the population aged 25–44

Вопрос / Question	Оба пола / Both sexes						Мужчины / Men						Женщины / Women					
	НУТ / LPA			ВУТ / HPA			НУТ / LPA			ВУТ / HPA			НУТ / LPA			ВУТ / HPA		
	n	%		n	%		n	%		n	%		n	%		n	%	
Как Вы оцениваете состояние своего здоровья? / How do you assess your health?																		
Совершенно здоров / Perfectly healthy	18	4,1	5	1,2	0	0	11	5,1	3	1,8	0	0	7	3,2	2	0,8	0	0
Здоровье хорошее / Health is good	115	26,3	72	17,3	10	12,8	50	23,0	33	20	2	9,5	65	29,4	39	15,5	8	14
Здоров / Healthy	161	36,8	130	31,2	17	21,8	95	43,8	58	35,2	7	33,3	66	29,9	72	28,6	10	17,5
Не совсем здоров / Not quite healthy	140	32,0	196	47,0	49	62,8	58	26,7	66	40	12	57,1	82	37,1	130	51,6	37	64,9
Болен /Is ill	4	0,9	14	3,4	2	2,6	3	1,4	5	3,0	0	0	1	0,5	9	3,6	2	3,5
Итого / Total	438	100	417	100	78	100	217	100	165	100	21	100	221	100	252	100	57	100
	$\chi^2 = 52,965, df = 8, p < 0,0001$						$\chi^2 = 17,629, df = 8, p < 0,05$						$\chi^2 = 34,993, df = 8, p < 0,001$					
Имеете ли Вы жалобы на свое здоровье? / Do you have any complaints about your health?																		
Да / Yes	230	52,9	307	73,4	58	74,4	115	53,5	111	67,3	16	76,2	115	52,3	196	77,5	42	73,7
Нет / No	205	47,1	111	26,6	20	25,6	100	46,5	54	32,7	5	23,8	105	47,7	57	22,5	15	26,3
Итого / Total	435	100	418	100	78	100	215	100	165	100	21	100	220	100	253	100	57	100
	$\chi^2 = 43,140, df = 2, p < 0,001$						$\chi^2 = 9,737, df = 2, p < 0,01$						$\chi^2 = 35,029, df = 2, p < 0,001$					
Как по Вашему, достаточно ли Вы заботитесь о своем здоровье? / Do you think you take enough care of your health?																		
Да / Yes	79	18,1	48	11,5	6	7,7	29	13,5	13	7,9	3	14,3	50	22,6	35	13,8	3	5,3
Мог бы заботиться больше / Could care more	297	68,1	254	60,8	49	62,8	153	71,2	103	62,4	12	57,1	144	65,2	151	59,7	37	64,9
Явно недостаточно / Clearly not enough	60	13,8	116	27,8	23	29,5	33	15,3	49	29,7	6	28,6	27	12,2	67	26,5	17	29,8
Итого / Total	436	100	418	100	78	100	215	100	165	100	21	100	221	100	253	100	57	100
	$\chi^2 = 33,191, df = 4, p < 0,001$						$\chi^2 = 13,382, df = 4, p < 0,01$						$\chi^2 = 24,966, df = 4, p < 0,001$					
Считаете ли Вы, что здоровый человек Вашего возраста может заболеть серьезной болезнью в течение ближайших 5–10 лет? / Do you think that a healthy person your age could develop a serious illness within the next 5–10 years?																		
Очень возможно / Very possible	121	27,8	155	37,1	32	41	58	27,0	49	29,7	10	47,6	63	28,5	106	41,9	22	38,6
Возможно / Maybe	299	68,6	250	59,8	40	51,3	149	69,3	109	66,1	10	47,6	150	67,9	141	55,7	30	52,6
Невероятно / Incredible	16	3,7	13	3,1	6	7,7	8	3,7	7	4,2	1	4,8	8	3,6	6	2,4	5	8,8
Итого / Total	436	100	418	100	78	100	215	100	165	100	21	100	221	100	253	100	57	100
	$\chi^2 = 15,46, df = 4, p < 0,01$						$\chi^2 = 4,288, df = 4, p > 0,05$						$\chi^2 = 14,853, df = 4, p < 0,01$					

Примечание. НУТ – низкий уровень личностной тревожности; СУТ – средний уровень личностной тревожности; ВУТ – высокий уровень личностной тревожности.

Note. LPA – low level of personal anxiety; MPA – median level of personal anxiety; HPA – high level of personal anxiety.

Таблица 2

Отношение к профилактике ССЗ, медицинской помощи и личностная тревожность среди населения 25–44 лет

Table 2

Attitude towards, prevention of cardiovascular diseases, medical care and trait anxiety among the, population aged 25–44

Вопрос / Question	Оба пола / Both sexes						Мужчины / Men						Женщины / Women					
	НУТ / LPA		СУТ / MPA		ВУТ / HPA		НУТ / LPA		СУТ / MPA		ВУТ / HPA		НУТ / LPA		СУТ / MPA		ВУТ / HPA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Одними из нарушений здоровья у человека среднего возраста являются болезни сердца. Существуют различные мнения о них. Какое мнение для Вас наиболее приемлемое? / One of the health problems in middle-aged people is heart disease. There are different opinions about them. Which opinion is most acceptable to you?																		
Независимо от того, чувствую ли я какие-либо боли или неприятные ощущения в области сердца или нет, я регулярно проверяюсь у врача / Regardless of whether I feel any pain or discomfort in the heart area or not, I check with my doctor regularly	41	9,4	28	6,7	5	6,4	22	10,2	6	3,6	2	9,5	19	8,6	22	8,7	3	5,3
Я обратился к врачу при появлении любой боли или неприятного ощущения в области сердца / I consulted a doctor if I had any pain or discomfort in the heart area	156	35,8	111	26,6	22	28,2	71	32,9	42	25,5	6	28,6	85	38,6	69	27,3	16	28,1
Я обратился к врачу при сильной боли или неприятного ощущения в области сердца, но не обратился бы, если эта боль или неприятное ощущение были бы слабо выражены / I consulted a doctor if there was severe pain or discomfort in the heart area, but I would not have consulted if this pain or discomfort was mild	226	51,8	260	62,2	47	60,3	115	53,2	108	65,5	12	57,1	111	50,5	152	60,1	35	61,4
Я не обратился бы к врачу даже при появлении сильной боли или неприятного ощущения в области сердца / I would not consult a doctor even if there was severe pain or discomfort in the heart area	13	3	19	4,5	4	5,1	8	3,7	9	5,5	1	4,8	5	2,3	10	4	3	5,3
Итого / Total	436	100	418	100	78	100	216	100	165	100	21	100	220	100	253	100	57	100
Мнения людей о современных методах диагностики сердечных заболеваний различны. С которым мнением Вы согласны? / People's opinions about modern methods for diagnosing heart disease vary. Which opinion do you agree with?																		
Я доверяюсь своему самочувствию. Если я чувствую себя хорошо, это значит, что я не боюсь / I trust how I feel. If I feel good, it means I'm not sick	105	24	106	25,4	15	19,2	62	28,7	49	29,9	3	14,3	43	19,5	57	22,5	12	21,1
Врач знает больше меня. Если он осмотрел меня и сказал, что я больной или здоров, я ему верю / The doctor knows more than me. If he examined me and said that I was sick or healthy, I believe him	141	32,3	125	30	25	32,1	71	32,9	51	31,1	5	23,8	70	31,7	74	29,2	20	35,1

Я не обязательно соглашусь с мнением врача после общего осмотра, пока специалистами не будут проведены тщательные исследования / I will not necessarily agree with the doctor's opinion after a general examination until thorough examinations have been carried out by specialists	191	43,7	186	44,6	37	47,4	83	38,4	64	39	12	57,1	108	48,9	122	48,2	25	43,9
Итого / Total	437	100	417	100	78	100	216	100	164	100	21	100	221	100	253	100	57	100
$\chi^2 = 12,593, df = 6, p < 0,001$																		
Испытывали ли Вы приятные переживания, связанные с медицинским обслуживанием? / Have you had any pleasant experiences related to medical care?																		
Никогда / Never	127	29,5	92	22,2	10	12,8	73	34,6	43	26,4	2	9,5	54	24,7	49	19,5	8	14
Раз или два / Once or twice	101	23,5	101	24,4	26	33,3	55	26,1	45	27,6	11	52,4	46	21	56	22,3	15	26,3
Несколько раз / Repeatedly	160	37,2	175	42,3	31	39,7	68	32,2	61	37,4	3	14,3	92	42	114	45,4	28	49,1
Часто / Often	41	9,5	40	9,7	10	12,8	15	7,1	12	7,4	4	19	26	11,9	28	11,2	6	10,5
Очень часто / Many times	1	0,2	6	1,4	1	1,3	0	0	2	1,2	1	4,8	1	0,5	4	1,6	0	0
Итого / Total	430	100	414	100	78	100	211	100	163	100	21	100	219	100	251	100	57	100
$\chi^2 = 18,000, df = 8, p < 0,05$																		
$\chi^2 = 23,109, df = 8, p < 0,01$																		
$\chi^2 = 6,461, df = 8, p < 0,05$																		

Примечание. НУТ – низкий уровень личностной тревожности; СУТ – средний уровень личностной тревожности; ВУТ – высокий уровень личностной тревожности.

Note. LPA – low level of personal anxiety; MPA – median level of personal anxiety; HPA – high level of personal anxiety.

В то же время отмечалось снижение доверия к своему самочувствию среди респондентов, при этом лица обоего пола и мужчины с ВУТ реже ориентировались на свое самочувствие, чем лица с СУТ и НУТ. Респонденты обоего пола и мужчины с ВУТ чаще испытывали положительные эмоции, связанные с медицинским обслуживанием, чем лица с НУТ. Напротив, участники обоего пола и мужчины с НУТ чаще ни при каких условиях не испытывали положительных эмоций по отношению к медицинским услугам, чем лица с ВУТ (см. табл. 2).

Участники обоего пола и мужчины с ВУТ чаще не останавливали работу при плохом самочувствии, чем лица с НУТ; среди респондентов обоего пола с ВУТ обратиться к врачу планировало меньше участников исследования, чем при НУТ (табл. 3). Лица обоего пола с ВУТ чаще отвечали «работаю как обычно, если грипповал или температурил», чем участники с НУТ. Более популярным среди лиц обоего пола с НУТ и СУТ, чем среди опрошенных с ВУТ, было мнение том, что необходимо остаться дома до полного выздоровления, чтобы как можно раньше приступить к трудовой деятельности. Участники обоего пола с ВУТ реже оставались дома до тех пор, пока не почувствуют себя лучше, чем лица с НУТ (см. табл. 3). Мы не нашли значимых различий между группами, отличающихся по уровню ЛТ, в отношении профилактики ССЗ, поскольку большинство опрошенных склонялись к мнению о безоговорочной пользе превентивных мер относительно своего здоровья.

Обсуждение

Исследования, посвященные ЛТ как фактору ССЗ, часто представляют собой сложную мозаику различных определений, показателей и характеристик выборки. Этого следовало ожидать, поскольку под ССЗ подразумевают очень широкий спектр заболеваний и определений. Однако поскольку различные практики, наблюдаемые во многих исследованиях, препятствуют дальнейшему пониманию потенциально очень значимой связи, мы делаем акцент на том, чтобы определить реальную зависимость между ЛТ и самоопределением здоровья, прежде всего сердечно-сосудистого [4]. ЛТ может влиять на восприятие болезни и, следовательно, на потребность в медицинском обслуживании, отношении к профилактическим программам [10, 11]. Поэтому изучение влияния ЛТ на то, как меняются объективно-субъективные показатели здоровья молодого населения, являются весьма актуальным и отражает потребности этой группы населения в профилактике ССЗ [12].

Таблица 3

Отношение к работе, профилактическим проверкам своего здоровья и личностная тревожность среди населения 25–44 лет

Table 3

Attitude towards work,, preventive checks of one's health and trait anxiety among the, population aged 25–44

Вопрос / Question	Оба пола / Both sexes						Мужчины / Men						Женщины / Women					
	НУТ / LPA		СУТ / MPA		ВУТ / HPA		НУТ / LPA		СУТ / MPA		ВУТ / HPA		НУТ / LPA		СУТ / MPA		ВУТ / HPA	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Если на работе Вы почувствовали себя не совсем хорошо, что Вы делаете? (пенсионеры и неработающие отвечают так, как будто бы они работали) / If you don't feel well at work, what do you do? (pensioners and unemployed people answer as if they were working)																		
Продолжаю работу / I continue to work	165	37,8	181	43,3	39	50	80	37	64	38,8	9	42,9	85	38,5	117	46,2	30	52,6
Сокращаю работу и отдыхаю / I cut down on work and rest	219	50,1	208	49,8	35	44,9	111	51,4	95	57,6	12	57,1	108	48,9	113	44,7	23	40,4
Обращаюсь к врачу / I'm going to see a doctor	53	12,1	29	6,9	4	5,1	25	11,6	6	3,6	0	0	28	12,7	23	9,1	4	7
Итого / Total	437	100	418	100	78	100	216	100	165	100	21	100	221	100	253	100	57	100
Если Вы гриппуете или температурайте, что Вы предпринимаете? / If you have the flu or fever, what do you do?																		
Работаю как обычно / I work as usual	116	26,6	117	28,1	35	44,9	64	29,8	48	29,1	10	47,6	52	23,5	69	27,4	25	43,9
Остаюсь дома и делаю все возможное, чтобы поскорее вернуться на работу / Staying home and doing everything possible to get back to work as soon as possible	215	49,3	223	53,5	27	34,6	99	46	92	55,8	8	38,1	116	52,5	131	52	19	33,3
Остаюсь дома до тех пор, пока не почувствую себя лучше / Staying home until I feel better	105	24,1	77	18,5	16	20,5	52	24,2	25	15,2	3	14,3	53	24	52	20,6	13	22,8
Итого / Total	436	100	417	100	78	100	215	100	165	100	21	100	221	100	252	100	57	100
$\chi^2 = 11,330, df = 4, p < 0,05$ $\chi^2 = 10,256, df = 4, p < 0,05$ $\chi^2 = 5,840, df = 4, p < 0,05$																		

Примечание. НУТ – низкий уровень личностной тревожности; СУТ – средний уровень личностной тревожности; ВУТ – высокий уровень личностной тревожности.

Note. LPA – low level of personal anxiety; MPA – median level of personal anxiety; HPA – high level of personal anxiety.

Более половины участников обоего пола, а также более трети мужчин-респондентов и две трети участвующих в исследовании женщин переживали ЛТ. При этом значительная часть респондентов с ВУТ допускали мысль о том, что они недомогают или имели конкретные жалобы на свое здоровье. Безусловно, забота о собственном здоровье выполняет важную адаптивную функцию — повышает выживаемость. Своевременное устранение симптомов болезни полезно, однако некоторые люди становятся чрезмерно озабоченными своим здоровьем, и у них появляется беспокойство, которое варьирует от легкого до крайне выраженного [13]. Участники исследования обоего пола с ВУТ считали весьма вероятной возможность заболеть в ближайшее время, тем более не проявляя в полной мере заботу о своем здоровье. То есть ВУТ увеличивает потребность в медицинской помощи и увеличивает риск длительного отпуска по болезни [14].

Одним из видов поведения, связанного со здоровьем, которому уделяется значительное внимание в связи с ЛТ, является обращение за медицинской помощью или контакт с медицинским работником или учреждением [11]. Существует представление, что люди с ЛТ испытывают большее количество или большую тяжесть физического состояния здоровья, с большей вероятностью ошибочно принимают соматические или связанные с тревогой ощущения за медицинские симптомы или имеют повышенную склонность реагировать на опасения, связанные со здоровьем [10]. Теоретически многие тревожные люди, которые имеют тенденцию бояться соматических ощущений, связанных с ЛТ, или имеют определенные страхи, связанные со здоровьем, могут предпочесть избежать потенциально угрожающей информации от врача, связанной с этими ощущениями и проблемами; вместо того, чтобы уменьшать беспокойство, ища поддержки у врача, они могут предпочесть отложить визит или вообще избежать посещения врача [10]. Это вполне объясняет тот факт, что среди молодых людей в нашем исследовании преобладало мнение о необходимости обратиться к врачу преимущественно при ярко выраженных болезненных симптомах в области сердца. Аналогичный результат получен в тюменской выборке: более половины женщин безотносительно возраста лишь в случае болевых ощущений в области сердца крайней степени выраженности обратились бы за медицинской помощью и только третья часть — при появлении боли любой интенсивности и локализации либо при крайне неприятном ощущении в области сердца [15]. Среди участников исследования с ВУТ, что составляло около половины опрошенных среди

населения и больше половины среди мужчин, вызывали большее доверие инструментальным методам исследования, чем обычному врачебному осмотру; они реже испытывали негативные эмоции по поводу медицинского обслуживания. Не только чрезмерное, но и недостаточное использование медицинских услуг имеет важные последствия как для индивидуального, так и для общественного здравоохранения: поиск уверенности и избегание способствуют сохранению ЛТ и ухудшению состояния здоровья с течением времени и оба могут быть обременительны для системы здравоохранения, поскольку несвоевременная помощь может привести к развитию более серьезных и/или длительных проблем со здоровьем [11].

Ограничение исследования

Участники исследования, прошедшие скрининг, но не корректно заполнившие анкеты, были исключены из математического анализа.

Заключение

ЛТ испытывали более половины участников обоего пола, а также более трети мужчин и две трети женщин. Обнаружено, что ЛТ особенно важна для самооценки состояния здоровья, поскольку связанные с тревогой черты, симптомы и расстройства сопровождалась меньшей приверженностью здоровому поведению и большей вовлеченностью в нездоровое поведение. ЛТ способствует низкой самооценке состояния здоровья. С другой стороны, тревожность может быть связана с задержкой, нерегулярным или непоследовательным обращением за медицинской помощью.

Список литературы / References

1. Krymov E.A., Gafarov V.V., Gromova E.A., Gaguln I.V., Gafarova A.V., Panov D.O. Long-term trends in psychosocial factors and cardiovascular events in Russia/Siberia (WHO international program "MONICA-psychosocial", HAPIEE). *Eur. Cardiol. J.*, 2019; (2S): 11. (In Russ.) [Крымов Э.А., Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О. Длительные тренды психосоциальных факторов и кардиоваскулярных событий в России/Сибири (Международная программа ВОЗ «MONICA-психосоциальная», HAPIEE). *Евраз. кардиол. журн.*, 2019; (2S): 11].
2. Spielberger C.D. CHAPTER 14 — The Effects of Anxiety on Complex Learning and Academic Achievement, Editor(s): CHARLES D. SPIELBERGER, Anxiety and Behavior, Academic Press, 1966. P. 361–398. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4832-3131-0.50019-6>

3. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the art review: Depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am. J. Hypertension.*, 2015; 28 (11): 1295–1302.
4. Karlsen H.R., Matejschek F., Saksvik-Lehouillier I., Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings. *Health Psychol. Open.*, 2021; 8 (1): 2055102920987462. doi: 10.1177/2055102920987462
5. Kayumova M.M., Gafarov V.V., Bessonova M.I., Gakova E.I., Gakova A.A., Akimova E.V. Parameters of self-assessment of public health associated with the prevalence of coronary heart disease in an open population of a moderately urbanized city of Western Siberia: gender characteristics. *Preventive Medicine*, 2022; 25 (1): 35–40. (In Russ.) [Каюмова М.М., Гафаров В.В., Бессонова М.И., Гакова Е.И., Гакова А.А., Акимова Е.В. Параметры самооценки здоровья населения, ассоциированные с распространенностью ишемической болезни сердца, в открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. *Профилактик. медицина*, 2022; 25 (1): 35–40. <https://doi.org/10.17116/profmed20222501135>]
6. Gafarov V.V., Gromova E.A., Gagulin I.V., Panov D.O., Krymov E.A., Gafarova A.V. Trends in attitudes towards the prevention of cardiovascular diseases, awareness, and attitudes to one's health in 1984–2016 among men of 25 to 44 years old in Russia/Siberia. *Profilakticheskaya meditsina*, 2020; 23 (2): 47–52. (In Russ.) [Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В., Панов Д.О., Крымов Э.А., Гафарова А.В. Тренды отношения к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, информированности, отношения к своему здоровью в 1984–2016 гг. среди мужчин 25–44 лет в России/Сибири. *Профилактик. медицина*, 2020; 23 (2): 47–52. <https://doi.org/10.17116/profmed20202302147>]
7. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1988.
8. Spielberger C.D. Anxiety as an emotional state / In: C.D. Spielberger (Ed.), *Anxiety: Current trends in theory and research*. N. Y.: Academic Press, 1972. T. 1. P. 24–49.
9. Bühl A., Zöfel P. SPSS Einführung in die modern Datenanalyse unter Windows. St. Petersburg: ООО DiaSoftUP, 2002. P. 608. (In Germ.) [Бюль А., Цёфель П. SPSS искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб.: ООО «DiaSoftЮП», 2002. С. 608. ISBN 5-93772-032-6.
10. Akimov A.M., Bessonova M.I., Akimova E.V. Personal anxiety and its associations with stress at work in an open urban population. *Vrach*, 2022; 33 (12): 38–42 (In Russ.) [Акимов А.М., Бессонова М.И., Акимова Е.В. Личностная тревожность и ее ассоциации со стрессом на работе в открытой городской популяции. *Врач*, 2022; 33 (12): 38–42. doi: 10.29296/25877305-2022-12-07]
11. Gafarov V.V., Gromova E.A., Panov D.O., Gagulin I.V. Prevalence of personal anxiety and attitude to their health among women residents of a large industrial center. *Archive of Internal Medicine*, 2012; (3): 42–47. (In Russ.) [Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В. Распространенность личностной тревожности и отношение к своему здоровью среди женщин – жительниц крупного промышленного центра. *Архивъ внутренней медицины*, 2012; (3): 42–47. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2012-0-3-42-47>]
12. Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.O., Krymov E.A., Gromova E.A. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: gender differences and 22-year dynamics among the Siberian population (WHO MONICA-psychosocial, HAPIEE programs). *Therapeutic. archive*, 2020; 92 (1): 15–24. (In Russ.) [Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.О., Крымов Э.А., Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», HAPIEE). *Терапевт. арх.*, 2020; 92 (1): 15–24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249]
13. Tolmachev D.A., Kazakova T.A., Kudryavtseva A.L. Anxiety as a criterion for assessing the health of young people. *Sci., Education and Culture*, 2017; 9 (24). (In Russ.) [Толмачев Д.А., Казакова Т.А., Кудрявцева А.Л. Тревожность как критерий оценки здоровья молодежи. *Наука, образование и культура*, 2017; 9 (24). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/trevozhnost-kak-kriteriy-otsenki-zdorovya-molodezhi>]
14. Sokolovskaya T.A., Bakhadova E.V. Anxiety and personal self-actualization as an emotional cognitive and behavioral response to self-isolation during Covid-19: new challenges for public health. Scientific review. *Med. Sci.*, 2020; 3: 64–70. (In Russ.) [Соколовская Т.А., Бахадова Е.В. Тревожность и самоактуализация личности как эмоциональный когнитивный и поведенческий ответ на самоизоляцию в период Covid-19: новые вызовы для общественного здоровья. *Научное обозрение. Мед. науки*, 2020; 3: 64–70. URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1117>]
15. Kayumova M.M., Akimov A.M., Gorbunova T.Yu., Gafarov V.V. Self-assessment of the health status of men and women in the open population of a medium urbanized city of Western Siberia: gender characteristics. *Siberian Scientific Medical Journal*, 2019; 39 (5): 149–155. (In Russ.) [Каюмова М.М., Акимов А.М., Горбунова Т.Ю., Гафаров В.В. Самооценка состояния здоровья мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири: гендерные особенности. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2019; 39 (5): 149–55. doi: 10.15372/SSMJ20190518]

Информация об авторах:

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, руководитель межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Ксения Андреевна Стригалёва, клинический ординатор, Новосибирск, Россия, <https://orcid.org/0009-0006-2838-9443>

Елена Алексеевна Громова, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-8313-3893>

Игорь Вячеславович Гагулин, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5255-5647>

Альмира Валерьевна Гафарова, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, сотрудник межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Новосибирск, Россия, <http://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Information about the authors:

Valery V. Gafarov, doctor of science, professor, the head of collaborative laboratory of cardiovascular diseases epidemiology, principal research associate of the laboratory of psychological and sociological issues of internal diseases at Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Ksenija A. Strigaleva, clinical resident of Internal diseases at Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia, <https://orcid.org/0009-0006-2838-9443>

Elena A. Gromova, doctor of science, leading researcher of laboratory of psychological and sociological issues of internal diseases at Research Institute of Internal and Preventive Medicine, collaborative laboratory of cardiovascular diseases epidemiology, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-8313-3893>

Igor V. Gagulin, senior research scientist of laboratory of psychological and sociological issues of internal diseases at Research Institute of Internal and Preventive Medicine, collaborative laboratory of cardiovascular diseases epidemiology, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5255-5647>

Almira V. Gafarova, senior research scientist of laboratory of psychological and sociological issues of internal diseases at Research Institute of Internal and Preventive Medicine, collaborative laboratory of cardiovascular diseases epidemiology, Novosibirsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0001-5380-9434>

Статья поступила 20.07.2023

После доработки 01.08.2023

Принята к печати 08.09.2023

Received

20.07.2023

Revision received

01.08.2023

Accepted

08.09.2023



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-444-456

**Ассоциации адипокинов с ишемической болезнью сердца
у людей молодого и среднего возраста****Е.В. Гарбузова, А.Д. Худякова, С.Е. Алексеев**

*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»
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Аннотация

Целью данного обзора являлось найти ответ на вопрос: «Существует ли ассоциация адипокинов (адипонектин, адипсин, интерлейкин-6, липокалин-2, PAI-1, резистин, MCP-1, лептин, TNF- α , висфатин, оментин-1) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и абдоминальным ожирением у лиц до 65 лет?». В анализ включались публикации последних 10 лет (2013–2023 гг.), в которых исследовались больные ИБС в возрасте от 18 до 65 лет. Обнаружено, что крупные исследования и метаанализы указывают на большой вклад адипоцитокинов в развитие и течение ИБС. Исходя из этого, весьма актуальным представляется изучение адипоцитокинового профиля у людей молодого и среднего возраста с ИБС, особенно на фоне абдоминального ожирения.

Ключевые слова: адипоцитокины, ИБС, адипонектин, адипсин, интерлейкин-6, липокалин-2, PAI-1, резистин, MCP-1, лептин, TNF- α , висфатин, оментин-1, молодой и средний возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

Автор для переписки: Гарбузова Е.В., e-mail: stryukova.j@mail.ru

Для цитирования: Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Алексеев С.Е. Ассоциации адипокинов с ишемической болезнью сердца у людей молодого и среднего возраста. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 444–456. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-444-456

**Associations of adipokines with coronary heart disease
in young and middle-aged people****E.V. Garbuzova, A.D. Khudiakova, S.E. Alekseev**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

Abstract

The purpose of this review was to find an answer to the question: “Is there an association of adipokines (adiponectin, adipsin, interleukin-6, lipocalin-2, PAI-1, resistin, MCP-1, leptin, TNF- α , visfatin, omentin-1) with coronary artery disease and abdominal obesity in people under 65 years of age?”. Articles investigating patients aged 18 to 65 years with coronary heart disease were included. The analysis included only publications of the last 10 years (2013–2023). As a result of the analyzed literature, most of the publications of the last 10 years are devoted to studies conducted on persons

over 65 years of age. At the same time, the available large studies and meta-analyses indicate a large contribution of adipocytokines to the development and course of coronary heart disease. Based on this, it is very relevant to study the adipocytokine profile in young and middle-aged people with coronary heart disease, especially against the background of AO.

Keywords: adipocytokines, CHD, adiponectin, adipisin, interleukin-6, lipocalin-2, PAI-1, resistin, MCP-1, leptin, TNF- α , visfatin, omentin-1, young and middle age.

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

Funding. This research was funded by (1) budget theme on State Assignment No. 122031700115-7; (2) grant of the President of the Russian Federation No. MK-1641.2022.3.

Correspondence: Garbuzova E.V., e-mail: strukova.j@mail.ru

Citation: Garbuzova E.V., Khudiakova A.D., Alekseev S.E. Associations of adipokines with coronary heart disease in young and middle-aged people. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 444–456. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-444-456

Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений во всем мире неуклонно растет, причем Российская Федерация лидирует по данному показателю среди развитых европейских стран [1]. Считается, что одной из первостепенных причин этого может являться поздняя диагностика и коррекция факторов риска (ФР) ССЗ, от распространенности которых зависит 60–75 % сердечно-сосудистой смертности [2]. Среди 250 известных на сегодняшний день ФР ССЗ выделяют как немодифицируемые (пол, возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, генетические факторы, наследственность – раннее начало ССЗ у ближайших родственников или внезапная смерть у мужчин младше 55 лет, у женщин младше 65 лет), так и модифицируемые (образ жизни или поведенческие факторы, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2 типа) [3]. Учитывая высокую распространенность абдоминального ожирения (АО) в мире [4], данный фактор становится одним из ведущих ФР развития ССЗ и, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС).

В настоящее время большое значение при изучении причин развития и прогрессирования атеросклероза как основы развития ИБС уделяется экспрессии адипоцитокинов в локальных жировых депо. Эпикардальная и периваскулярная жировая ткань (ЖТ), расположенная в непосредственной близости к миокарду и коронарным артериям, рассматривается в качестве активного эндокринного органа [5]. Адипоцитокины обладают потенциальной патофизиологической ролью в атерогенезе. Так, показано повышение экспрессии мРНК провоспалительных адипоцитокинов в эпикардальной ЖТ относительно подкожной ЖТ у пациентов высокого

сердечно-сосудистого риска, а также корреляция ее толщины с метаболическими ФР и развитием бляшек в коронарных артериях [6].

Данные о взаимосвязи экспрессии адипоцитокинов в жировых депо различной локализации с возрастом, полом и другими параметрами немногочисленны и противоречивы. В этой связи выявление факторов, потенциально оказывающих влияние на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения патогенетических зависимостей между адипоцитокинами и ФР ССЗ, что существенно улучшит стратификацию риска для пациентов. Исходя из вышесказанного, целью данного обзора являлось найти ответ на вопрос «Существует ли ассоциация адипокинов (адипонектин, адипсин, интерлейкин-6, липокалин-2, PAI-1, резистин, MCP-1, лептин, TNF- α , висфатин, оментин-1) с ИБС и АО у лиц до 65 лет?».

Для поиска использовались БД eLIBRARY.RU (Научная электронная библиотека) и PubMed, включены статьи последних 10 лет (2013–2023 гг.), касающиеся пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ИБС. В анализ не включались клинические исследования препаратов и работы, выполненные на животных.

Адипонектин

Хорошо известно, что инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия связаны с ИБС [7]. Уровень адипонектина демонстрирует устойчивую обратную связь с ожирением и положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину [8]. Таким образом, интуитивно понятно, что увеличение его содержания может играть защитную роль при ИБС, а уменьшение – приводить к неблагоприятным исходам.

В популяционном исследовании, проведенном среди американских индейцев [9] с

избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) в группе исследования $31,5 \pm 5,9$ кг/м² (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего), в контрольной группе $30,7 \pm 6,0$ кг/м²), авторы впервые предположили, что уровень адипонектина не связан с ИБС (возраст исследуемой группы из 251 пациента $61,7 \pm 8,4$ года), хотя эти результаты, возможно, были искажены включенными пациентами высокого риска. В более крупном проспективном исследовании среди лиц без ИБС и ожирения N. Sattar et al. [10] также предположили, что адипонектин не является прогностическим фактором риска ИБС (589 случаев перенесенного инфаркта миокарда и смерти от ИБС, возраст $52,6 \pm 5,2$ года, ИМТ $25,9 \pm 3,4$ кг/м², и 1231 случай контроля, возраст $52,5 \pm 5,3$ года, ИМТ $25,4 \pm 3,3$ кг/м²). С другой стороны, показано, что низкая концентрация адипонектина в плазме крови связана с ИБС [11] и ее неблагоприятными исходами (427 пациентов, возраст $58,5$ [51,9; 66,0] года (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль])) [12].

Несколько метаанализов показало, что нет никакой связи между уровнем адипонектина и фатальными или нефатальными явлениями ИБС: работа G. Nao et al. (17 проспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 23 717 человек) [13] и Lee E. Sook et al. (24 проспективных исследования с участием 30943 человек) [14]. Возраст может быть важным фактором, который следует учитывать при интерпретации результатов изучения зависимости между содержанием адипонектина и ИБС: не установлено связи у лиц среднего возраста (40–59 лет) [10], но выявлена положительная ассоциация у более старших лиц (60–79 лет) [15]. Lee E. Sook et al. провели метаанализ, стратифицированный по среднему возрасту в 60 лет, и не обнаружили различий между концентрацией адипонектина и фатальными или нефатальными явлениями ИБС: отношение шансов (ОШ) составило 0,99 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,96–1,02, $p = 0,46$) для лиц младше 60 и ОШ 1,05 (95 % ДИ 1,00–1,10, $p = 0,05$) для лиц 60 лет и старше. Однако более поздний метаанализ L. Yang et al. указывает на то, что повышенный уровень адипонектина является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов с ИБС (12 исследований, включавших 10 974 больных ИБС) [16]. В большинстве исследований средний возраст включенных пациентов был более 60 лет. Таким образом, до настоящего времени вопрос связи адипонектина и ИБС у лиц молодого и среднего возраста остается открытым.

Адипсин

Адипсин синтезируется во время липолиза и стимулирует центр голода [17]. Существуют данные, свидетельствующие о повышении содержания адипсина у больных ожирением и уже на стадии избыточной массы тела [18]. T. Ohtsuki et al. продемонстрировали, что увеличение содержания адипсина в сыворотке крови у пациентов с ИБС без ожирения повышает риск смерти и повторной госпитализации (370 пациентов, возраст $63,9 \pm 13,1$ года, ИМТ $19,0 \pm 10,1$ кг/м²). Сочетание уровня адипсина с другими установленными биомаркерами (концентрация натрийуретического пептида В-типа или высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ)) может дополнительно усилить его прогностическое значение при ИБС [19]. При этом в исследовании пациентов с ИБС уровень адипсина в сыворотке крови значительно и положительно коррелировал с частотой развития атеросклеротической бляшки с тонкой крышкой (99 пациентов, возраст $60,6 \pm 12,0$ года, ИМТ $25,0 \pm 3,57$ кг/м²) [20]. У лиц с ИБС молодого возраста выявлено уменьшение концентрации адипсина относительно лиц без ИБС (49 больных ИБС с АО и его отсутствием в возрасте 34,5 [31,3; 41,5] и 41,0 [36,8; 45,3] года соответственно, 74 человека без ИБС с АО и его отсутствием в возрасте 37,0 [30,5; 42,0] и 35,0 [31,0; 40,3] года соответственно) [21]. Исследования связи адипсина с ИБС крайне малочисленны в любых возрастных группах и требуют более тщательного дальнейшего изучения.

Оментин-1

Как и другие адипокины, оментин-1 (интектин-1, рецептор лактоферрина, эндотелиальный лектин) синтезируется в висцеральной ЖТ. Уровень циркулирующего оментина и его экспрессия в висцеральной ЖТ положительно коррелируют с содержанием адипонектина и липопротеинов высокой плотности в плазме крови и отрицательно – с окружностью талии, ИМТ, уровнем лептина и инсулина натощак [22]. Эти выводы подтверждаются в нескольких исследованиях, где снижение концентрации оментина-1 было обратно ассоциировано с ИБС (300 пациентов с ИБС, из них 43,6 % с ожирением, возраст 52 ± 10 лет; 300 человек без ИБС, из них 42,6 % с ожирением, возраст 53 ± 10 лет) [23], и у женщин с ИБС в постменопаузе уменьшение уровня оментина в сыворотке крови было независимым предиктором ИБС и ассоциировалось с тяжестью заболевания, а также коррелировало с ИМТ (193 женщины, возраст $68,2 \pm 10,2$ года

в группе с ИБС и $66,2 \pm 11,9$ года в контрольной группе) [24]. Содержание циркулирующего оментина снижено у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с ИБС и СД2 по сравнению со здоровыми людьми (всего 38 человек, лица без ИБС и СД2, возраст $59,8 \pm 15,9$ года, с ИБС без СД2, возраст $67,9 \pm 8,76$ года, с ИБС и СД2, возраст $67,0 \pm 8,76$ года) [25]. У пациентов с избыточной массой тела, ожирением, острым инфарктом миокарда (возраст $54,94 \pm 9,08$ года) уровень оментина в сыворотке крови значительно повышается после шести месяцев наблюдения и связан с содержанием СРБ и IL-18, позволяя предположить, что увеличение концентрации оментина может опосредовать уменьшение воспаления через шесть месяцев после острого инфаркта миокарда [26]. Также J.P. Zhou et al. [27] обнаружили связь между более высоким уровнем оментина-1 в плазме и лучшим развитием коронарного коллатерального кровообращения.

В противоречие вышесказанному, С.Н. Saely et al. заявляют, что у пациентов с высоким содержанием оментина сердечно-сосудистые события встречаются чаще, чем у больных с низким содержанием оментина (295 пациентов с ИБС) [28]. Однако других исследований, подтверждающих данную точку зрения, нами не найдено. Таким образом, большинство исследований говорит об обратной ассоциации оментина-1 и ИБС, однако у лиц молодого возраста данный показатель практически не изучался.

Висфатин

Висфатин (пре-В-клеточный колониестимулирующий фактор, PBEF) экспрессируется висцеральной ЖТ [29]. Изначально висфатин рассматривали как медиатор воспаления, локализованный в пенистых клетках нестабильных атеросклеротических бляшек, который потенциально играет роль в их дестабилизации [30]. Последующие исследования показали, что циркулирующий висфатин связан с ИБС у лиц, страдающих диабетом (возраст $61,2 \pm 11,7$ года) [31], и у пациентов старше 60 лет [32]. Также отмечено, что у больных острым инфарктом миокарда (238 человек, возраст $64,40 \pm 10,68$ года) уровень висфатина в сыворотке крови выше, чем у контрольной группы; в группе с высоким содержанием висфатина ($\geq 8,799$ нг/мл) частота встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий больше, чем у лиц с низким содержанием висфатина ($\leq 8,799$ нг/мл) [33]. При этом повышенный уровень адипокина в сыворотке крови после установки стента с лекарственным покрытием независимо свя-

зан с рестенозом стента и может быть использован как его предиктор (пациенты в возрасте $59,8 \pm 8,6$ года) [34].

Наконец, в единственном метаанализе опубликованных наблюдательных исследований сделана попытка количественно оценить взаимосвязь между ИБС и висфатином. В него включено 15 статей, касающихся 1053 случаев ИБС и 714 контрольных случаев. В целом установлено, что концентрация висфатина в периферической крови при ИБС значительно выше, чем в контрольной группе (в среднем на $4,72$ нг/мл; 95% ДИ $2,97-6,47$; $p < 0,001$), со значительной неоднородностью и предвзятостью публикаций. Подгрупповой и метарегрессионный анализ показал, что возраст, ИМТ, расовая принадлежность, СД, систолическое артериальное давление, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности и холестерин липопротеинов низкой плотности являются возможными причинами гетерогенности. Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что повышенная концентрация висфатина в периферической крови может быть маркером риска развития ИБС [35]. Однако в большинстве включенных исследований средний возраст пациентов превышал 60 лет.

Моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1)

MCP-1, он же CCL2, принадлежит к семейству хемотаксических цитокинов. MCP-1 играет важную роль в воспалении, действует как мощный агонист моноцитов, Т-клеток памяти и базофилов [36]. Известно, что MCP-1 является одним из факторов, связывающих вызванное ожирением воспаление и развитие атеросклероза, и действует, вызывая миграцию макрофагов в атеросклеротическую бляшку. Его концентрация в крови увеличивается у людей с ожирением, что способствует рекрутированию моноцитов из костного мозга в ткани через кровотоки [37, 38]. Также, по данным S. Fuchs et al., уровень MCP-1 в сыворотке у пациентов с ИБС коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения и составом бляшек коронарных артерий [39].

В исследовании L. Piemonti et al. у лиц среднего возраста (61 ± 12 лет) с избыточной массой тела и ожирением уровень MCP-1 был независимо связан со смертностью от ССЗ [40]. Разработаны селективные антагонисты MCP-1/CCL2, которые в настоящее время вступили в фазу I/II клинических испытаний для лечения воспалительных заболеваний, атеросклероза и рака. Считается, что плеiotропное неселек-

тивное ингибирование MCP-1/CCL2 данными антагонистами обуславливает их противовоспалительный и антиатеросклеротический эффект. Однако терапевтическая эффективность и безопасность выбора целью фармакотерапии MCP-1/CCL2 все еще находится в процессе изучения [41].

Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)

PAI-1 угнетает как тканевой (t-PA), так и урокиназный (uPA) активатор плазминогена, представляет собой гликопротеин длиной 52 кДа, принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и является многогранным протеолитическим фактором. Будучи главным ингибитором t-PA, PAI-1 служит важнейшим регуляторным протеином фибринолиза. Исследования, выполненные на артериях субъектов с атеросклерозом, подтвердили значительно более высокий уровень мРНК PAI-1 в сосудах с сильно выраженным атеросклерозом по сравнению с субъектами, имеющими нормальные или слабо пораженные артерии [42]. Однако точная роль, которую играет PAI-1, до сих пор не известна, поскольку часто определяется другими факторами, потенциально объясняющими связь фибринолиза с атеросклеротическим заболеванием (например, СД, гипертония, ожирение, дислипидемия) [43]. Исследование E. Orenes-Riñero et al. выявило корреляцию между ИМТ или жировыми отложениями и содержанием PAI-1 [44]. Повышение уровня PAI-1 в ЖТ лиц, страдающих ожирением, сопровождается увеличением активности PAI-1 в плазме крови [45], а при снижении массы тела у лиц с ожирением его концентрация уменьшается [46]. Ряд исследований продемонстрировал независимую связь между уровнем PAI-1 и компонентами метаболического синдрома, в частности ИМТ и ОТ, как у мужчин, так и у женщин [47–49].

В исследовании S. Bilgic Gazioglu et al. [50] сделан вывод, что сывороточное содержание PAI-1 значительно больше у пациентов с ожирением и ИБС по сравнению с пациентами с ожирением без ИБС (возраст больных $60,6 \pm 8,9$ и $54,85 \pm 7,3$ года соответственно). Результаты исследования, проведенного в Японии, показали, что уровень PAI-1 связан с дисфункцией эндотелия коронарных артерий в зоне инфаркта миокарда и с прогрессирующей дисфункцией пораженной инфарктом области левого желудочка [51]. В последние годы влияние PAI-1 на развитие ИБС рассматривается в контексте полиморфизма гена *SERPINE1* 4G/5G [52], который может вносить вклад в развитие

ИБС, при этом мало затрагиваются вопросы содержания PAI-1 в крови, особенно у молодых пациентов с ожирением.

Липокалин-2

Известно, что липокалин-2, многокомпонентный биоактивный гормон, экспрессируемый в ЖТ, нейтрофилах и макрофагах, проявляет противомикробное действие, повышает уровень воспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз глюкозы. По данным ряда исследований содержание сывороточного липокалина-2 положительно коррелирует с тяжестью ИБС [53–55]. Исследования на животных показали, что адипонектин ускоряет атеросклероз за счет усиления воспалительных реакций и адгезии моноцитов, образования пенных клеток, а также миграции гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, липокалин-2 может способствовать нестабильности бляшек за счет снижения пролиферации эндотелиоцитов [56, 57]. K. Soyulu et al. показали, что уровень липокалина-2 в сыворотке крови больных острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST ($n = 47$) значительно выше, чем у пациентов с нормальными коронарными артериями по данным коронарографии ($n = 45$) (возраст обследованных $54,1 \pm 10,3$ года), при этом увеличение содержания адипокина связано с обширностью поражения коронарных артерий и тяжестью пациентов [58]. Исследование, проведенное в Индии, включало 87 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС (средний возраст 59,9 года). Авторы пришли к выводу, что липокалин-2 достоверно предсказывает риск клинических исходов ОКС во время госпитализации и через месяц наблюдения и значимо коррелирует с риском по шкале TIMI, однако повышение концентрации адипокина не позволяло предсказать тяжесть течения ИБС [59]. Напротив, у пациентов с СД2 моложе 65 лет увеличение уровня липокалина-2 было значимо и независимо от других факторов риска (в том числе альбуминурии) связано с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [60]. В другом когортном исследовании лиц с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и без СД (возраст $61,6 \pm 13,3$ года) после чрескожного коронарного вмешательства при более высоком содержании липокалина-2 вероятность таких событий в течение двух лет повышалась, особенно у пациентов со снижением концентрации гликированного гемоглобина [61]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ассоциациям уровня липокалина-2 и ССЗ,

остается неясным место этого биомаркера в прогнозировании риска развития ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Резистин

Резистин относится к семейству резистин-подобных молекул (RELM), также известного как обнаруживаемых в очаге воспаления (FIZZ) [62]. Современные данные свидетельствуют, что увеличение уровня резистина связано со многими хроническими заболеваниями. Вероятно, адипокин играет синергетическую роль с воспалением в возникновении и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний [63]. Существует ряд исследований, подтверждающих связь резистина с ИБС и, в частности, с инфарктом миокарда. А.Т. Теплякова и соавт. обнаружили, что уровень резистина в крови может выступать в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов, а также позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование (возраст $61,4 \pm 48,0$; $74,0$ года) [64]. В исследовании S. Niaz et al., включавшем 80 человек в возрасте от 30 до 55 лет, показано, что уровень резистина в сыворотке наряду с СРБ выше у пациентов с гипертонией и ИБС по сравнению с лицами без ИБС, но с гипертонией, и здоровыми лицами [65]. Это указывает на независимые ассоциации циркулирующего резистина и коронарного атеросклероза, что подтверждают И.Н. Заковряшина и соавт. По их данным, мужчины (возраст $59,9 \pm 6,43$ года) после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с избыточной массой тела имеют повышенный уровень резистина крови, который снижается в 1,5 раза через год наблюдения, но остается значительно больше по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом как на госпитальном этапе, так и через год после острого ИМпST содержание резистина коррелирует с концентрацией общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [66].

В другом исследовании с участием 120 больных с ОКС (возраст $57,7 \pm 8,9$ года) при проспективном наблюдении повышение уровня резистина в крови сопровождалось увеличением риска возникновения аритмий. Изолированный рост риска повторного ОКС был на грани статистической значимости, также как и госпитализации по причине обострения хронической сердечной недостаточности. Кроме этого показано влияние содержания резистина крови, как самостоятельное, так и в сочетании с СРБ, на риск развития ряда конечных точек из числа

сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет считать гиперрезистинемию (концентрация резистина более $8,5$ нг/мл) фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после перенесенного ОКС [67]. Согласно ряду наблюдений, резистин также может выступать в качестве предиктора утяжеления течения ИБС. Так, в исследовании, включавшем 220 человек с болью в груди (возраст $58,5 \pm 9,5$ года), показано, что у пациентов с ОКС уровень сывороточного резистина значительно больше ($1,18 \pm 0,48$ мг/л), чем у больных стабильной стенокардией ($0,66 \pm 0,40$ мг/л) [68]. У пациентов с СД2 продемонстрировано значительное увеличение содержания адипокина в плазме крови пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с лицами со стабильной стенокардией и группой контроля [69], что нашло свое подтверждение в метаанализе, включавшем 2070 человек [70]. Однако в другом исследовании связи между уровнем резистина с ИБС не получено, но обнаружена связь с риском развития фибрилляции предсердий [71]. В целом резистин представляется перспективным маркером ИБС у лиц молодого и среднего возраста, однако исследований у пациентов младше 60 лет выполнено крайне мало.

IL-6

IL-6 представляет собой циркулирующий цитокин, который секретируется в основном активированными макрофагами и лимфоцитами [72]. Ожирение способствует повышению его уровня, и считается, что часть циркулирующего IL-6 продуцируется подкожной ЖТ. Кроме того, содержание IL-6 в сыворотке коррелирует с ИМТ и резистентностью к инсулину [73]. При этом известно, что концентрация IL-6 в плазме крови значительно увеличивается у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена [74]. Исходя из этого можно предположить, что продукция IL-6 и других воспалительных белков может быть ключевым звеном в механизмах, способствующих развитию ССЗ на фоне АО, в частности ИБС. Этот факт подтверждается исследованием, выполненным в Тайване [75]. У пациентов с ИБС (возраст $63,4 \pm 10,4$ года) продемонстрировано повышение тканевого уровня TNF- α , IL-6, лептина и висфатина и снижение содержания адипонектина. Экспрессия адипоцитокинов была более выраженной в абдоминальной, чем в эпикардиальной ЖТ, что может свидетельствовать о том, что АО может играть более важную роль в патогенезе атеросклероза.

Согласно ряду данных, повышение уровня циркулирующего IL-6 также является предиктором сердечно-сосудистых событий [76, 77]. Кроме того, при обследовании 342 пациентов с ИБС (возраст $57,13 \pm 11,3$ года), у которых определялось содержание ряда адипоцитокинов, включая эпидермальный фактор роста, интерферон- γ , IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF- α и фактор роста эндотелия сосудов, установлено, что сывороточный уровень IL-6 обладает высокой чувствительностью (94,11 %) и специфичностью (70,5 %) для прогнозирования смертности у пациентов с ИБС, подвергшихся коронароангиографии [78]. Согласно результатам крупного метаанализа, включившего в общей сложности 175 778 человек, прогностическая ценность биомаркеров воспаления (IL-6, TNF- α и CRP) в отношении ССЗ не зависит от других факторов, включая размер исследования, продолжительность наблюдения, частоту событий в популяции, производительность базовой модели и уровень статистической корректировки [79]. В проспективном когортном исследовании Датского исследовательского центра профилактики и здоровья (RCPH), включившем 1514 участников (средний возраст $52,8 \pm 8,5$ года), определена линейная зависимость между риском развития ИБС и уровнем IL-6, IL-18, при этом ОШ с поправкой на возраст составило 1,37 (95 % ДИ 1,21–1,54) для IL-6 и 1,26 (95 % ДИ 1,11–1,44) для IL-18 [80]. В общем, ассоциации IL-6 с ССЗ являются достаточно изученными, хотя данных, полученных на молодой популяции, крайне мало.

Лептин

Лептин, экспрессирующийся в ЖТ, играет центральную роль в поддержании энергетического гомеостаза человека и, предположительно, является «сигналом ожирения» для долгосрочной регуляции массы тела мозгом [81]. В ряде исследований установлено, что его потенциальная роль во влиянии на факторы риска ССЗ включает регуляцию артериального давления, чувствительности к инсулину, содержания глюкозы, катаболизма жирных кислот, агрегации тромбоцитов, ангиогенеза и воспалительных сосудистых реакций [82, 83]. Метаанализ, общее число участников которого составило 21 064 (10 842 мужчины, 53 %) человека, показал, что с поправкой на социально-демографические показатели ОШ наличия ИБС при повышении уровня лептина составляет 1,57 у мужчин и 1,72 у женщин ($p < 0,05$), однако после корректировки других установленных факторов сердечно-сосудистого риска ОШ не было

статистически значимыми ни для мужчин, и ни для женщин [84]. В более раннем метаанализе, в который было включено 13 эпидемиологических исследований с участием 4257 пациентов с ССЗ и 26 710 лиц контрольных групп, увеличение содержания лептина также не было связано с ИБС как у женщин, так и у мужчин [85].

Однако существуют и противоположные сведения. В метаанализе восьми исследований типа «случай-контроль», включавших 1980 пациентов и 11 567 лиц контрольных групп, ОШ ассоциации концентрации лептина с ИБС и инсультом составило 1,90 (95 % ДИ 1,06–3,43) и 2,14 (95 % ДИ 1,48–3,08) соответственно. Кроме того, был получен значимый результат относительно изменения риска ИБС с каждым повышением содержания лептина на одну единицу (ОШ = 1,04, 95 % ДИ 1,00–1,08, $p = 0,044$) [86]. В исследовании, проведенном в Иране, установлено, что у больных ИБС (150 человек (42,7 % мужчин), возраст $59,5 \pm 11,4$ года) уровень лептина в плазме крови и соотношение лептин/адипонектин больше по сравнению с контрольной группой (150 человек (50,7 % мужчин), возраст $59,8 \pm 10,7$ года), а количество пораженных коронарных сосудов коррелирует с концентрацией лептина в плазме [87]. В исследование, выполненное в Санкт-Петербурге, вошли 744 пациента, включая 465 больных ИБС, возраст которых составил 56 [44; 62] лет, из них 265 мужчин, в группу сравнения (без ИБС) – 270 человек, возраст 52 [44; 56] года, из них 160 мужчин, которые проходили обследование сердечно-сосудистой системы по иным причинам. Уровень лептина был достоверно выше в группе ИБС по сравнению с контрольной группой, индекс свободного лептина статистически значимо увеличивался с ростом ИМТ [88]. В целом остается неясным самостоятельный вклад лептина в развитие и течение ИБС, особенно у лиц молодого и среднего возраста. Однако перспективность изучения данного маркера не вызывает сомнения.

TNF- α

Участие TNF- α в развитии и течении ССЗ складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов); 3) нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол; 4) усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [89]. TNF- α увеличивает в эндотелии сосудов экспрессию многих провоспалительных, прокоагулянтных, про-

лиферативных и проапоптотических генов [90]. Существуют данные, что после перенесенного инфаркта миокарда активированные ишемией и гипоксией кардиомиоциты синтезируют большое количество TNF- α [91], что в свою очередь может привести к рецидивам сердечно-сосудистых событий. М. González et al. доказали, что уровень TNF- α выше у лиц, у которых были ишемические события, чем у тех, у кого их не было, а также что у пациентов с ИМТпСТ содержание TNF- α в плазме крови через 48 ч после появления симптомов было независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [92]. Аналогичные результаты получены в исследовании А. Rascalet et al., включавшем 251 пациента с ИМТпСТ (возраст 59 ± 12 лет). Кроме того, авторы продемонстрировали, что TNF- α является более мощным независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с тропонином I [93]. Крупное одномоментное обследование 30912 лиц европейского происхождения, которое заключалось в определении однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с концентрацией TNF- α , показало, что генетически предсказанное содержание TNF- α положительно связано с ИБС и ишемическим инсультом [94]. Однако место сывороточного TNF- α в патогенезе развития ИБС остается неясным.

Заключение

Несмотря на проведенные исследования, данные об ассоциациях метаболических изменений, в частности баланса про- и противовосполительных адипоцитов, в организме при АО с развитием ИБС весьма малочисленны и носят противоречивый характер. Большинство публикаций последних 10 лет посвящено исследованиям, проведенным с участием пациентов старше 60 лет. Исходя из этого, весьма актуальным представляется изучение адипоцитокинового профиля у людей молодого и среднего возраста с ИБС, особенно на фоне АО.

Список литературы / References

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Рос. кардиол. журн.*, 2012; 5: 6–11. [Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., Kontseva A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Russian Journal of Cardiology*, 2012; 5: 6–11. (In Russ.).]
2. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактикт. медицина*, 2013; 16 (6): 25–34. [Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (esse-rf). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2013; 16 (6): 25–34. (In Russ.).]
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; 6: 7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*, 2018; 6: 7–122. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122]
4. Ural D., Kiliçkap M., Göksülük H., Karaaslan D., Kayıkçioğlu M., Özer N., Barçın C., Yılmaz M.B., Abacı A., Şengül Ş., Arınsoy T., Erdem Y., Sanısoğlu Y., Şahin M., Tokgözoğlu L. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 2018; 46: 577–590. doi: 10.5543/tkda.2018.62200
5. Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е., Галкина О.В., Колодина Д.А., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2020; 60 (4): 62–69. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n517 [Pobozheva I.A., Razgildina N.D., Polyakova E.A., Panteleeva A.A., Belyaeva O.D., Nifontov S.E., Galkina O.V., Kolodina D.A., Berkovich O.A., Baranova E.I., Pchelina S.N., Miroshnikova V.V. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. *Kardiologiya*, 2020; 60 (4): 62–69. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n517 (In Russ.).]
6. Picard F.A., Gueret P., Laissy J.P., Champagne S., Leclercq F., Carrié D., Juliard J.M., Henry P., Niarra R., Chatellier G., Steg P.G. Epicardial Adipose Tissue Thickness Correlates with the Presence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Stable Patients with Chest Pain. *PLoS ONE*, 2014; 9 (10): e110005. doi: 10.1371/journal.pone.0110005
7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4076. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076]
8. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр*, 2019; 10 (2): 83–87. doi: 10.17816/PED10283-87 [Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biological and pathophysiological

- ical role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2019; 10 (2): 83–87. doi: 10.17816/PED10283-87 (In Russ.).]
9. Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y., Yeh J., Best L.G. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25 (3): e15–e16. doi: 10.1161/01.ATV.0000153090.21990.8c
 10. Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Tchernova J., Cherry L., Wallace A.M., Danesh J., Whincup P.H. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*, 2006; 114 (7): 623–629. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618918
 11. Diah M., Lelo A., Lindarto D., Mukhtar Z. Plasma Concentrations of Adiponectin in Patients with Coronary Artery Disease and Coronary Slow Flow. *Acta Med. Indones.*, 2019; 51 (4): 290–295.
 12. Полякова Е.А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 1 (46): 47–56. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005 [Polyakova E.A. Low level of adiponectin in the blood as a risk factor for severe coronary heart disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2022; 1 (46): 47–56. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005 (In Russ.).]
 13. Hao G., Li W., Guo R., Yang J.G., Wang Y., Tian Y., Liu M.Y., Peng Y.G., Wang Z.W. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*, 2013; 228 (1): 29–35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.018
 14. Sook Lee E., Park S.S., Kim E., Sook Yoon Y., Ahn H.Y., Park C.Y., Ho Yun Y., Woo Oh.S. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2013; 42 (4): 1029–1039. doi: 10.1093/ije/dyt087
 15. Wannamethee S.G., Welsh P., Whincup P.H., Sarwar N., Thomas M.C., Gudnarsson V., Sattar N. High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2011; 18 (1): 65–71. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833b09d9
 16. Yang L., Li B., Zhao Y., Zhang Z. Prognostic value of adiponectin level in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2019; 18 (1): 227. doi: 10.1186/s12944-019-1168-3
 17. Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B., Kern M., Leibiger I.B., Moede T., Kelly M.E., Chatterjee Bhowmick D., Murano I., Cohen P., Banks A.S., Khandekar M.J., Dietrich A., Flier J.S., Cinti S., Blüher M., Dhanial N.N., Berggren P.O., Spiegelman B.M. Adipsin is an adipokine that improves β cell function in diabetes. *Cell*, 2014; 158 (1): 41–53. doi: 10.1016/j.cell.2014.06.005
 18. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А. Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. *Докл. АН*, 2017; 475 (3): 336–341. doi: 10.7868/S0869565217210228 [Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaia D.A., Zatolokin P.A., Mironyuk N.I., Litvinova L.S. The role of adipsin and leptin production in the formation of insulin resistance in abdominal obesity patients. *Acad. Sci. Rep.*, 2017; 475 (3): 336–341. doi: 10.7868/S0869565217210228 (In Russ.).]
 19. Ohtsuki T., Satoh K., Shimizu T., Ikeda S., Kikuchi N., Satoh T., Kurosawa R., Nogi M., Sunamura S., Yaoita N., Omura J., Aoki T., Tatebe S., Sugimura K., Takahashi J., Miyata S., Shimokawa H. Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.*, 2019; 8 (23): e013716. doi: 10.1161/JAHA.119.013716
 20. Sun R., Qiao Y., Yan G., Wang D., Zuo W., Ji Z., Zhang X., Yao Y., Ma G., Tang C. Association between serum adipsin and plaque vulnerability determined by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *J. Thorac. Dis.*, 2021; 13 (4): 2414–2425. doi: 10.21037/jtd-21-259
 21. Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Облаухова В.И., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кузьминых Н.А., Каштанова Е.В. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Кардиология*, 2021; 61 (4): 32–38. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1369 [Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kuzminykh N.A., Kashtanova E.V. Blood Adipokins in Young People with Early Ischemic Heart Disease on the Background of Abdominal Obesity. *Kardiologiya*, 2021; 61 (4): 32–38. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1369 (In Russ.).]
 22. de Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., Glynn N.M., Yu D.Z., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Kligman M., Fried S.K., Gong D.W., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007; 56 (6): 1655–1661. doi: 10.2337/db06-1506
 23. Bai P., Abdullah F., Lodi M., Sarhadi M., Dilip A., Shahab S., Yasir F., Jahangir M. Association Between Coronary Artery Disease and Plasma Omentin-1 Levels. *Cureus*, 2021; 13 (8): e17347. doi: 10.7759/cureus.17347
 24. Onur I., Oz F., Yildiz S., Oflaz H., Sigirci S., Elitok A., Piltan S., Karaayvaz E.B., Cizgici A.Y., Kaya M.G., Onur S.T., Sahin I., Dinckal H.M. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology*, 2014; 65 (10): 896–900. doi: 10.1177/0003319713511322
 25. Matloch Z., Kratochvílová H., Cinkajlová A., Kopecný P., Pořízka M., Haluzíková D., Lindner J., Mráz M., Kloučková J., Lacínová Z., Haluzík M. Changes in omentin levels and its mRNA expression in epicardial adipose tissue in patients undergoing elective cardiac surgery: the influence of type 2 diabetes and coronary heart disease. *Physiol. Res.*, 2018; 67 (6): 881–890. doi: 10.33549/physiolres.933909
 26. Baig M., Alghalayini K.W., Gazzaz Z.J., Atta H. Association of Serum Omentin-1, Chemerin, and Leptin with Acute Myocardial Infarction and its Risk Factors. *Pak. J. Med. Sci.*, 2020; 36 (6): 1183–1188. doi: 10.12669/pjms.36.6.2372

27. Zhou J.P., Tong X.Y., Zhu L.P., Luo J.M., Luo Y., Bai Y.P., Li C.C., Zhang G.G. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2017; 24 (9): 940–948. doi: 10.5551/jat.37440
28. Saely C.H., Leiberer A., Muendlein A., Vonbank A., Rein P., Geiger K., Malin C., Drexel H. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk. *Data Brief.*, 2015; 6: 158–161. doi: 10.1016/j.dib.2015.11.065
29. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (20): 2360–2372. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
30. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M., Øie E., Dahl A., Michelsen A., Damås J.K., Tunheim S.H., Ueland T., Smith C., Bendz B., Tonstad S., Gullestad L., Frøland S.S., Krohg-Sørensen K., Russell D., Aukrust P., Halvorsen B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 2007; 115 (8): 972–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893
31. Xu F., Ning X., Zhao T., Lu Q., Chen H. Visfatin is negatively associated with coronary artery lesions in subjects with impaired fasting glucose. *Open Med. (Wars)*, 2022; 17 (1): 1405–1411. doi: 10.1515/med-2022-0540
32. Wang X.H., Dou L.Z., Gu C., Wang X.Q. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2014; 7 (1): 55–62. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3
33. Zheng M., Lu N., Ren M., Chen H. Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 271. doi: 10.1186/s12872-020-01549-3
34. Wu X.A., Xie G., Li X.Q., Wu H.T., Wang X. The value of serum visfatin in predicting in-stent restenosis of drug-eluting stents. *Clin. Chim. Acta*, 2018; 479: 20–24. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.004
35. Yu F., Li J., Huang Q., Cai H. Increased Peripheral Blood Visfatin Concentrations May Be a Risk Marker of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Angiology*, 2018; 69 (9): 825–834. doi: 10.1177/0003319718771125
36. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.*, 2021; 101: 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
37. Bremer A.A., Devaraj S., Afify A., Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96 (11): E1782–E1788. doi: 10.1210/jc.2011-1577
38. Arner E., Mejhert N., Kulyté A., Balwierz P.J., Pachkov M., Cormont M., Lorente-Cebrián S., Ehrlund A., Laurencikiene J., Hedén P., Dahlman-Wright K., Tanti J.F., Hayashizaki Y., Rydén M., Dahlman I., van Nimwegen E., Daub C.O., Arner P. Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity. *Diabetes*, 2012; 61 (8): 1986–1993. doi: 10.2337/db11-1508
39. Fuchs S., Lavi I., Tzang O., Bessler H., Brosh D., Bental T., Dvir D., Einav S., Kornowski R. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study. *Cardiology*, 2012; 123 (2): 125–132. doi: 10.1159/000342050
40. Piemonti L., Calori G., Lattuada G., Mercalli A., Ragona F., Garancini M.P., Ruotolo G., Luzi L., Perseghin G. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care*, 2009; 32 (11): 2105–2110. doi: 10.2337/dc09-0763
41. Bianconi V., Sahebkar A., Atkin S.L., Pirro M. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr. Opin. Hematol.*, 2018; 25 (1): 44–51. doi: 10.1097/MOH.0000000000000389
42. Schneiderman J., Sawdey M.S., Keeton M.R., Bordin G.M., Bernstein E.F., Dilley R.B., Loskutoff D.J. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1992; 89 (15): 6998–7002. doi: 10.1073/pnas.89.15.6998
43. Cesari M., Pahor M., Incalzi R.A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc. Ther.*, 2010; 28 (5): e72–e91. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x
44. Orenes-Piñero E., Pineda J., Roldán V., Hernández-Romero D., Marco P., Tello-Montoliu A., Sogorb F., Valdés M., Lip G.Y., Marín F. Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015; 22 (6): 610–617. doi: 10.5551/jat.26161
45. Chen R., Yan J., Liu P., Wang Z., Wang C. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. *Metab. Brain. Dis.*, 2017; 32 (3): 667–673. doi: 10.1007/s11011-017-0007-3
46. Tschoner A., Sturm W., Engl J., Kaser S., Laimer M., Laimer E., Klaus A., Patsch J.R., Ebenbichler C.F. Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2012; 22 (4): 340–346. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.009
47. Barnard S.A., Pieters M., Nienaber-Rousseau C., Kruger H.S. Degree of obesity influences the relationship of PAI-1 with body fat distribution and metabolic variables in African women. *Thromb. Res.*, 2016; 146: 95–102. doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.003
48. Barbato A., Iacone R., Tarantino G., Russo O., Sorrentino P., Avallone S., Galletti F., Farinano E., Della Valle E., Strazzullo P. Olivetti Heart Study Research Group. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. *Intern. Emerg. Med.*, 2009; 4 (4): 315–323. doi: 10.1007/s11739-009-0240-9
49. Landin K., Stigendal L., Eriksson E., Krotkiewski M., Risberg B., Tengborn L., Smith U. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabo-*

- lism, 1990; 39 (10): 1044–1048. doi: 10.1016/0026-0495(90)90164-8
50. Bilgic Gazioglu S., Akan G., Atalar F., Erten G. PAI-1 and TNF- α profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015; 8 (12): 15919–15925. ISSN: 1936-2625
51. Shimizu T., Uematsu M., Yoshizaki T., Obata J.E., Nakamura T., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Kugiyama K. Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2016; 23 (5): 557–566. doi: 10.5551/jat.32300
52. Liang Z., Jiang W., Ouyang M., Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8 (2): 2097–2107. ISSN: 1940-5901
53. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J., Baik S.H., Seo H.S., Choi D.S., Oh D.J., Park C.G. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008; 158 (2): 203–207. doi: 10.1530/EJE-07-0633
54. Ni J., Ma X., Zhou M., Pan X., Tang J., Hao Y., Lu Z., Gao M., Bao Y., Jia W. Serum lipocalin-2 levels positively correlate with coronary artery disease and metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 176. doi: 10.1186/1475-2840-12-176
55. Li C., Zhang Z., Peng Y., Gao H., Wang Y., Zhao J., Pan C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *PLoS One*, 2019; 14 (8): e0220841. doi: 10.1371/journal.pone.0220841
56. Shibata K., Sato K., Shirai R., Seki T., Okano T., Yamashita T., Koide A., Mitsuboshi M., Mori Y., Hirano T., Watanabe T. Lipocalin-2 exerts pro-atherosclerotic effects as evidenced by *in vitro* and *in vivo* experiments. *Heart Vessels*, 2020; 35 (7): 1012–1024. doi: 10.1007/s00380-020-01556-6
57. Oberoi R., Bogalle E.P., Matthes L.A., Schuett H., Koch A.K., Grote K., Schieffer B., Schuett J., Luchtefeld M. Lipocalin (LCN) 2 Mediates Pro-Atherosclerotic Processes and Is Elevated in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One*, 2015; 10 (9): e0137924. doi: 10.1371/journal.pone.0137924
58. Soylu K., Aksan G., Nar G., Özdemir M., Günel O., İnci S., Aksakal A., Soylu A.I., Yılmaz Ö. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol. J. Cardiol.*, 2015; 15 (6): 450–455. doi: 10.5152/akd.2014.5513
59. Lahiri A., Alex A.G., George P.V. Estimating the prevalence of elevated plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level in patients with acute coronary syndromes and its association with outcomes. *Indian. Heart J.*, 2018; 70 (2): 220–224. doi: 10.1016/j.ihj.2017.06.005
60. Chen Y., Fu Y., Wang S., Chen P., Pei Y., Zhang J., Zhang R., Niu G., Gu F., Li X. Clinical significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and sdLDL-C for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus aged $\geq$ 65 years. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 252. doi: 10.1186/s12933-022-01668-5
61. Peng W., Zhang C., Wang Z., Yang W., Luo H., Li X., Fu D., Yu C., Zhou Y. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and glycosylated hemoglobin for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients with single concomitant chronic total occlusion following primary percutaneous coronary intervention: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98 (39): e16982. doi: 10.1097/MD.00000000000016982
62. Kim M., Oh J.K., Sakata S., Liang I., Park W., Hajar R.J., Lebeche D. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2008; 45 (2): 270–280. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.05.006
63. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech. Ageing. Dev.*, 2019; 178: 46–63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004
64. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюл. сиб. мед.*, 2015; 14 (5): 73–82. doi: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82 [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2015; 14 (5): 73–82. doi: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82 (In Russ.).]
65. Niaz S., Latif J., Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pak. J. Med. Sci.*, 2019; 35(3): 641–646. doi:10.12669/pjms.35.3.274
66. Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Изучение уровня резистина и липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, результаты годового наблюдения. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 4 (45): 51–58. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006 [Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Study of the level of resistin and lipid profile in patients with myocardial infarction with ST segment elevation, results of annual follow-up. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2022; 4 (45): 51–58. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006 82 (In Russ.).]
67. Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В. Влияние адипокина резистина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом. *Вестн. новых мед. технологий*, 2019; 4: 49–52. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16513 [Avsaragov A.Z., Astakhova Z.T., Remizov O.V. The effect of adiponectin resistin on the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Bulletin of New Medical Technologies*, 2019; 4: 49–52. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16513 (In Russ.).]
68. Hu W.L., Qiao S.B., Hou Q., Yuan J.S. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2007; 120 (10): 871–875.
69. On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ. J.*, 2007; 71 (6): 868–873. doi: 10.1253/circj.71.868

70. Zhang J.Z., Gao Y., Zheng Y.Y., Liu F., Yang Y.N., Li X.M., Ma X., Ma Y.T., Xie X. Increased serum resistin level is associated with coronary heart disease. *Oncotarget*, 2017; 8 (30): 50148–50154. doi: 10.18632/oncotarget
71. Chen D., Zhang Y., Yidilisi A., Xu Y., Dong Q., Jiang J. Causal Associations Between Circulating Adipokines and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022; 107 (6): e2572–e2580. doi: 10.1210/clinem/dgac048
72. Mauer J., Denson J.L., Bruning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.*, 2015; 36 (2): 92–101 doi: 10.1016/j.it.2014.12.008
73. Mauer J., Chaurasia B., Goldau J., Vogt M.C., Ruud J., Nguyen K.D. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat. Immunol.*, 2014; 15 (5): 423–430. doi: 10.1038/ni.2865
74. Yaseen F., Jaleel A., Aftab J., Zuberi A., Alam E. Circulating levels of resistin, IL-6 and lipid profile in elderly patients with ischemic heart disease with and without diabetes. *Biomark Med.*, 2012; 6 (1): 97–102. doi: 10.2217/bmm.11.104
75. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., Chiu C.C., Voon W.C., Sheu S.H., Lai W.T. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2008; 32 (2): 268–274. doi: 10.1038/sj.ijo.0803726
76. Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E., Siscovick D.S., Mouton C.P., Rifai N., Wallace R.B., Jackson R.D., Pettinger M.B., Ridker P.M. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, 2002; 288 (8): 980–987. doi: 10.1001/jama.288.8.980
77. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., Maeda K., Ohnishi M., Fukai D., Mabuchi N., Sawaki M., Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998; 31 (2): 391–398. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00494-4
78. Tajfard M., Latiff L.A., Rahimi H.R., Moohebaty M., Hasanzadeh M., Emrani A.S., Esmaily H., Taghipour A., Mirhafez S.R., Ferns G.A., Mardan-Nik M., Mohammadzadeh E., Avan A., Hanachi P., Ghayour-Mobarhan M. Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography. *Mol. Cell Biochem.*, 2017; 435 (1-2): 37–45. doi: 10.1007/s11010-017-3054-5
79. Antonopoulos A.S., Angelopoulos A., Papanikolaou P., Simantiris S., Oikonomou E.K., Vamvakaris K., Koupoura A., Farmaki M., Trivella M., Vlachopoulos C., Tsioufis K., Antoniadou C., Tousoulis D. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication: A Meta-Analysis. *JACC Cardio-vasc. Imaging.*, 2022; 15 (3): 460–471. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.09.014
80. Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P., Freitag D.F., Butterworth A.S., Borglykke A., di Angelantonio E., Gudnason V., Rumley A., Lowe G.D., Jørgensen T., Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 2014; 35 (9): 578–589. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367
81. Blum W.F., Englaro P., Hanitsch S., Juul A., Hertel N.T., Müller J., Skakkebaek N.E., Heiman M.L., Birkett M., Attanasio A.M., Kiess W., Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82 (9): 2904–2910. doi: 10.1210/jcem.82.9.4251
82. Bigalke B., Stellos K., Geisler T., Seizer P., Mozes V., Gawaz M. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets*, 2010; 21 (1): 11–19. doi: 10.3109/09537100903377584
83. Anagnostoulis S., Karayiannakis A.J., Lambropoulou M., Efthimiadou A., Polychronidis A., Simopoulos C. Human leptin induces angiogenesis *in vivo*. *Cytokine*, 2008; 42 (3): 353–357. doi: 10.1016/j.cyto.2008.03.009
84. Chai S.B., Sun F., Nie X.L., Wang J. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2014; 233 (1): 3–10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.069
85. Yang H., Guo W., Li J., Cao S., Zhang J., Pan J., Wang Z., Wen P., Shi X., Zhang S. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12 (3): e0166360. doi: 10.1371/journal.pone.0166360
86. Zeng R., Xu C.H., Xu Y.N., Wang Y.L., Wang M. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2014; 58 (8): 817–823. doi: 10.1590/0004-2730000003390
87. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7
88. Полякова Е.А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2021; 20 (3): 34–45. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45 [Polyakova E.A. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. *Regional blood circulation and microcirculation*, 2021; 20 (3): 34–45. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45 (In Russ.)]
89. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. *Артериальная гипертензия*, 2011; 17 (3): 203–208. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-3-203-208 [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O. Adipokines and cardiovascular diseases: patho-

- genesis and therapeutic strategies. *Arterial'naya gipertenziya (Arterial Hypertension)*, 2011; 17 (3): 203–208. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-3-203-208 (In Russ.).]
90. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K., Jern S., Karlsson L. Influence of TNF-alpha and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 385 (3): 314–318. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.046
 91. Hu J., Liu X., Tang Y. HMGB1/Foxp1 regulates hypoxia-induced inflammatory response in macrophages. *Cell Biol. Int.*, 2022; 46 (2): 265–277. doi: 10.1002/cbin.11728
 92. González M., Ruiz-Ros J.A., Pérez-Paredes M., Lozano M.L., García-Almagro F.J., Martínez-Corbán F., Giménez D.M., Carrillo A., Carnero A., Cubero T., González J.J., Ureña I., Vicente V. Valor pronóstico del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [Prognostic value of tumor necrosis factor-alpha in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction]. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2007; 60 (12): 1233–1241. doi: 10.1157/13113928 (In Spanish)
 93. Paccalet A., Crola Da Silva C., Mechtaouff L., Amaz C., Varillon Y., de Bourguignon C., Cartier R., Prieur C., Tomasevic D., Genot N., Leboube S., Derimay F., Rioufol G., Bonnefoy-Cudraz E., Mewton N., Ovize M., Bidaux G., Bochaton T. Serum Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 Are Early Prognosis Markers After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Front. Pharmacol.*, 2021; 12: 656928. doi: 10.3389/fphar.2021.656928
 94. Yuan S., Carter P., Bruzelius M., Vithayathil M., Kar S., Mason A.M., Lin A., Burgess S., Larsson S.C. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*, 2020; 59: 102956. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102956

Информация об авторах:

Евгения Витальевна Гарбузова, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCHID: ID 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Алёна Дмитриевна Худякова, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCHID: ID 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Станислав Евгеньевич Алексеев, ординатор по специальности терапия, Новосибирск, Россия, e-mail: stanislavalexeev1996@gmail.com

Information about the authors:

Evgeniia V. Garbuzova, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCHID: ID 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

Alena D. Khudiakova, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCHID: ID 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

Stanislav E. Alekseev, resident in the specialty therapy, Novosibirsk, Russia, e-mail: stanislavalexeev1996@gmail.com

Статья поступила 26.09.2023

После доработки 19.10.2023

Принята к печати 30.10.2023

Received 26.09.2023

Revision received 19.10.2023

Accepted 30.10.2023



DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-457-468

**Распространенность «скрытых» форм
хронической сердечной недостаточности****Е.А. Медведева¹, Н.Г. Ложкина^{1, 2}, З.Х. Жилоков²**

¹ *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1*

² *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
630117, Россия, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Аннотация

В статье рассмотрены распространенность хронической сердечной недостаточности и возможности ее выявления на раннем, бессимптомном этапе, когда своевременно начатое лечение может замедлить прогрессирование заболевания. Представлены сведения о широко используемых и признанных биомаркерах и их информативности при диагностике «скрытых» форм, а также о поиске новых маркеров. Использованы сведения по теме из публикаций на основе баз данных PubMed и Google Scholar, глубина охвата 5 лет.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, распространенность, прогноз, биомаркеры, эхокардиография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ложкина Н.Г., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Для цитирования: Медведева Е.А., Ложкина Н.Г., Жилоков З.Х. Распространенность «скрытых» форм хронической сердечной недостаточности. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 457–468. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-457-468

Prevalence of “hidden” forms of chronic heart failure**E.A. Medvedeva¹, N.G. Lozhkina^{1, 2}, Z.Kh. Zhilokov²**

¹ *Novosibirsk State University
1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russia*

² *Federal State Budgetary Scientific Institution
“Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”
2, Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russia*

Abstract

The article discusses the prevalence of chronic heart failure and the possibility of its detection at an early, asymptomatic stage, when timely treatment can slow the progression of the disease. The data on the widely used and recognized biomarkers and their informative value for diagnostics of the “hidden: forms are presented, and also on the search of new markers. We used information on the topic from publications based on PubMed and Google Scholar databases, 5 years in depth.

Keywords: chronic heart failure, prevalence, prognosis, biomarkers, echocardiography.

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

Correspondence: Lozhkina N.G., e-mail: e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Citation: Medvedeva E.A., Lozhkina N.G., Zhilokov Z.Kh. Prevalence of “hidden” forms of chronic heart failure. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 457–468. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-4-457-468

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из острых проблем современной кардиологии в силу распространенности, частых повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией состояния, высокого уровня инвалидности и смертности. ХСН может длительное время развиваться без явной симптоматики, но при этом у человека уже могут быть функциональные и структурные изменения сердца — предвестники ХСН. Их раннее выявление и начало лечения являются особенно важными, так как позволяют снизить число отрицательных исходов.

Цель данного обзора — обсуждение распространенности ХСН в целом и бессимптомных, «скрытых» ее форм в частности, информативности известных и новых биомаркеров, данных эхокардиографии в диагностике и прогнозе бессимптомных форм ХСН, а также возможностей использования методов искусственного интеллекта в прогнозировании развития этого заболевания, на основе анализа публикаций из баз данных PubMed и Google Scholar за последние 5 лет.

Распространенность ХСН

Еще в конце прошлого века прогноз пациента с диагнозом «ХСН» был неутешительным [1]. Но сегодня благодаря внедрению фармакологических методов лечения (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы неприлизина и, в последнее время, ингибиторы совместного транспорта натрия и глюкозы-2) и устройств (имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, сердечная ресинхронизирующая терапия) выживаемость пациентов с ХСН постепенно улучшается [2], так как данные методы и устройства предупреждают прогрессирование поражения миокарда и тем самым улучшают выживаемость пациентов с поздними стадиями ХСН.

Все это сказывается на увеличении распространенности ХСН среди населения. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества «Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020» распространенность ХСН в России оценивается следующим образом: «В России распространенность составляет 7 %, в том числе клинически выраженная — 4,5 %, увеличиваясь от 0,3 % в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70 % у лиц старше 90 лет» [3]. По данным многолетних исследований, проведенных в Российской Феде-

рации (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), за 16 лет распространенность ХСН выросла достоверно с 4,9 % (1998 г.) до 10,2 % (2014 г.), $p = 0,01$. При этом число пациентов с ХСН III-IV ФК увеличилось значительно: с 1,2 % (1998 г.) до 4,1 % (2014 г.), $p = 0,002$ [1, 4].

Заболеваемость СН в Европе составляет около трех случаев на 1000 населения (все возрастные группы) или около пяти случаев на 1000 взрослых. Однако, поскольку исследования включают только выявленные или диагностированные случаи СН, истинное число пациентов, вероятно, будет намного выше. При этом распространенность СН увеличивается с возрастом и составляет среди мужчин 50–59 и 80–89 лет 8 и 66 случаев на 1000 человек соответственно; среди женщин — 8 и 79 случаев на 1000 человек соответственно [5]. По другим данным, в Европе СН встречается у 1,2 % лиц старше 15 лет и 2,7 % лиц старше 44 лет; распространенность в разных возрастных группах составляет 0,3, 0,9, 2,5 и 8,8 % для лиц 45–54, 55–64, 65–74 и старше 74 лет соответственно [4].

Распространенность ХСН в мире варьирует от 0,3 % (Индия) до 5,3 % (коренное население Австралии) [6]. Этот показатель также оценивался в рамках исследования «Глобальное бремя болезней за 2019 год». В 2019 г. глобальная стандартизованная по возрасту встречаемость ХСН и количество лет жизни с инвалидностью составляли 711,90 (95%-й интервал неопределенности (95 % ИН) 591,15–858,29) и 63,92 (95 % ИН, 41,49–91,95) на 100 000 населения соответственно [7]. По другим данным, в развитых странах распространенность известной, диагностированной СН обычно оценивается в 1–2 % от общего взрослого населения. Но в исследованиях с проведением эхокардиографического скрининга среди населения в целом, с учетом ранее нераспознанных случаев, частота СН «всех типов» в развитых странах составляет около 11,8 % среди лиц в возрасте 65 лет и старше. Это привело бы к расчетной распространенности среди населения в целом в 4,2 %, что примерно в 2 раза больше, чем показатели, содержащие только установленные случаи.

Разница между 4,2 и 2 % показывает, что даже прогностически тяжелый синдром ХСН может оставаться необнаруженным более чем в половине случаев [8]. Но невыявленная, бессимптомная ХСН рано или поздно прогрессирует, становясь явной и влияя на качество жизни, ее продолжительность и т.д. Поэтому критически важно диагностировать скрытую форму и начинать терапию уже на данном этапе. Эти выводы подтверждены в одном из исследований, в ко-

тором участники были разделены на несколько категорий в зависимости от наличия и достаточности критериев диагноза ХСН. Пациенты с наличием некоторых клинических критериев, недостаточных для постановки диагноза ХСН (например, с одним основным критерием, или двумя второстепенными критериями, или одним основным и одним второстепенным критерием), были отнесены к имеющим «вероятную ХСН», участники, которые соответствовали критериям ХСН, но имели альтернативное объяснение симптомов и признаков (например, заболевания легких, почек или печени), — к «возможной ХСН», также выделена группа лиц с «определенной ХСН». В этом исследовании оценивались отличия пациентов с неявной ХСН от контрольной группы здоровых людей, а также от участников с определенной ХСН в отношении последующей частоты сердечно-сосудистых событий и смерти. В результате установлено, что возможная ХСН связана с большей частотой сердечно-сосудистых событий и смертностью по сравнению с контрольной группой, соответствующей по возрасту и полу. Риск определенной ХСН, ишемической болезни сердца и смерти был статистически значимо выше в группах с возможной ХСН по сравнению с контрольной группой даже через 5 лет наблюдения. При этом риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у этих участников сопоставим с риском, которому подвергаются лица с определенной ХСН [9].

Хотя смертность, связанная с ХСН, снизилась за последние несколько десятилетий, ХСН по-прежнему характеризуется низкой 5-летней выживаемостью, которая конкурирует со многими видами онкологических заболеваний, а распространенность ХСН увеличивается из-за старения населения и увеличения распространенности факторов риска [10].

Существует множество классификаций ХСН: по фракции выброса (ФВ), функциональные классы по NYHA (New York Heart Association), стадии по Образцову — Стражеско. Эти классификации ориентированы преимущественно на явные формы ХСН, поэтому хотелось бы обратить особое внимание на классификацию Американского колледжа кардиологов (АСС) и Американской кардиологической ассоциации (АНА), согласно которой пациенты подразделяются на подверженных риску ХСН (стадия А), со структурным заболеванием сердца (стадия В), со структурным заболеванием сердца и симптомами ХСН (стадия С) или с рефрактерной ХСН, требующей специализированных вмешательств (стадия D). Эта классификация может помочь выявить пациентов с бессимптомной

ХСН и дополнить клинически другие широко используемые рубрикаторы, которые фокусируются исключительно на симптоматической СН. Включение стадий А и В в определение ХСН может помочь в раннем выявлении и предотвращении прогрессирования СН от бессимптомной до симптоматической [11–13].

Одно из первых исследований, в котором определяется частота доклинической ХСН (стадии А и В), было проведено на популяционной случайной выборке из 2042 жителей округа Олмстед, штат Миннесота. Участникам проводились доплеровская эхокардиография, клиническая оценка и определение содержания некоторых биомаркеров (NT-proBNP, альдостерон и т.д.). Была выявлена подгруппа из 393 здоровых людей, которые обследовались во время как первого (1997–2000 гг.), так и второго визита (2001–2004 гг.). У этих людей отсутствовали факторы риска ХСН и были нормальные структура и функция сердца на исходном этапе. При втором посещении у 191 (49 %) пациента развилась доклиническая ХСН, что соответствует 12,1 случая на 100 человеко-лет наблюдения; у 65 человек из них (34 %) развилась далее СН стадии А и у 126 (66 %) — СН стадии В. Лица с доклинической ХСН были старше ($p = 0,004$) и имели более высокий исходный индекс массы тела ($p < 0,001$). У тех, у кого развилась СН стадии В, были больше индекс объема левого предсердия ($p < 0,001$), соотношение E/e' ($p < 0,001$), содержание мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) ($p < 0,001$) и меньше — величина e' ($p < 0,001$), конечно-диастолического объема левого желудочка (ЛЖ) ($p < 0,001$) и нижнего конечно-систолического объема ЛЖ ($p = 0,001$) [14].

Эффективность различных методов в выявлении «скрытой» ХСН

X. Jia et al. оценивали влияние включения сердечных биомаркеров для реклассификации стадии ХСН у 5324 участников без явно выраженной ХСН и прогноз стадии В с их использованием. Исследование проводилось с определением содержания NT-proBNP (< 125 пг/мл или ≥ 125 пг/мл), высокочувствительного тропонина Т (hs-TnT) (< 14 нг/л или ≥ 14 нг/л) и аномалий структуры или функции сердца по эхокардиографии, в результате чего пациенты были классифицированы соответственно на имеющие стадию А и стадию В. Стадия В дополнительно определялась при наличии только повышенного содержания биомаркера, только аномальной эхокардиограммы и отклонений в обоих параметрах. В итоге значительная доля исследуемых

(>1 из 5) были переклассифицированы со стадии А на стадию В при включении сердечных биомаркеров (NT-proBNP и hs-TnT) в обследование, эти переклассифицированные пациенты имели повышенный риск развития симптомной ХСН в будущем, а также смерти от всех причин [15].

К сожалению, в большинстве случаев из-за недостаточной приверженности бессимптомных лиц программам медицинского скрининга у них в последующем диагностируется явная ХСН, когда симптомы становятся очевидными.

В настоящее время существует настоятельная потребность в новых биомаркерах, способных указывать на повышенную вероятность развития ХСН и раскрывать процессы, ответственные за ухудшение сердечной функции в самом ее начале [16, 17].

Натрийуретические пептиды. Натрийуретические пептиды являются наиболее широко изученными и используемыми биомаркерами СН [3, 11, 18]. В ответ на перегрузку объемом или давлением в кардиомиоцитах желудочков сердца активируется ген натрийуретического пептида В-типа (BNP) и вырабатывается прогормон proBNP. Он расщепляется протеолитическими ферментами фурином и коринном на биологически активный BNP и инертный, но стабильный NT-proBNP. Они подавляют симпатическую систему, увеличивают диурез, снижают периферическое сопротивление сосудов и усиливают расслабление гладкой мускулатуры [19], оказывают антигипертрофический и антифибротический эффект и противодействуют активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиновых систем. Около 25 % BNP выводится почками в неизменном виде, оставшаяся часть — после связывания с рецептором NPR-C или путем ферментативного разложения неприлизинном. Напротив, NT-proBNP выводится только пассивно, главным образом почками. Из-за их различного клиренса NT-proBNP имеет более длительный период полувыведения, чем BNP (соответственно 120 и 20 мин), и более высокую концентрацию в плазме крови (примерно в 6 раз) [2].

В крупномасштабном открытом одноцентровом исследовании STOP-HF скрининг на основе BNP и лечение снизили частоту развития ХСН у пациентов из группы риска, а также систолическую и диастолическую дисфункцию ЛЖ [20]. На данный момент АСС/АНА дали рекомендацию IIa класса для скрининга на BNP амбулаторных пациентов с СН для профилактики дисфункции ЛЖ или вновь возникшей ХСН [11]. Но не все так однозначно. В одном из исследований NT-proBNP не добавлял ни-

какого дополнительного вклада в обследование для выявления стадии А, а для стадии В позволял выявить лиц с более высоким риском прогрессирования до клинической СН. Поэтому использование NT-proBNP для скрининга СН у бессимптомных пациентов, по-видимому, лучше всего зарезервировать для пациентов с известными структурными/функциональными нарушениями сердца [21]. Еще одним недостатком этого маркера является то, что в некоторых случаях его измеренный уровень может быть выше или ниже, не будучи истинным отражением СН: он повышается при почечной дисфункции, пожилом возрасте пациента, фибрилляции предсердий, воспалительных и онкологических процессах, гипертиреозе, снижается при ожирении [22].

Высокочувствительные сердечные тропонины. Сердечные тропонины (cardiac troponin, cTn) представляют собой семейство белков, широко признанных золотым стандартом при остром инфаркте миокарда, в частности тропонин I (cTnI) и тропонин T (cTnT). Уровень cTn повышается также у пациентов с острой и хронической СН и связан с наихудшим прогнозом [20].

Обнаружение cTn среди населения в целом вызвало интерес к этому белку как индикатору повреждения миокарда также у бессимптомных индивидуумов. Поскольку концентрация cTn в плазме крови здоровых лиц низка, его обнаружение в основном обеспечивается высокочувствительными (high sensitivity, hs-cTn) анализами. Но определение универсальных пороговых значений среди бессимптомных лиц может быть сложным из-за влияния возраста, пола, индекса массы тела и систолического давления на уровень cTnI и влияния сахарного диабета на содержание cTnT [17, 20]. И все же измерение концентрации hs-cTn может быть полезным для прогнозирования возникновения ХСН у практически здоровых людей, особенно при серийном измерении. В одном из исследований, включавшем 4221 пожилого человека, уровень hs-cTnT > 13 нг/л был связан с частотой возникновения ХСН, равной 6,4 на 100 человеко-лет (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 5,8–7,2), и это выражалось в скорректированном коэффициенте риска 2,48 (95 % ДИ 2,04–3,00) [23]. Однако также есть данные о том, что высокочувствительные сердечные тропонины и NT-proBNP обладают низкой чувствительностью относительно бессимптомной ХСН [24].

Галектин-3. ХСН — сложный клинический синдром, поражающий как кардиомиоциты, так и интерстициальные клетки. Фиброз является патологическим процессом, распространенным при ремоделировании сердца, и связан почти

со всеми формами его заболеваний и синдромами, включая артериальную гипертензию, кардиомиопатию, ХСН. Галектин-3, представитель суперсемейства галектинов, обладающий разнообразной биологической активностью при воспалении, фиброзе, онкологических заболеваниях, привлек особое внимание за последнее десятилетие благодаря своей роли в регуляции фиброза органов, в том числе миокарда при remodelировании сердца [20].

Галектин-3 в основном содержится в цитоплазме, но может легко проникать через клеточные мембраны, попадая в ядро и митохондрии, а также в изобилии выводиться во внеклеточное пространство. В цитозоле и митохондриях он взаимодействует с антиапоптотическими факторами, такими как Bcl-2, в то время как во внеклеточном компартменте, по-видимому, регулирует клеточную адгезию [25]. Галектин-3 связывается с внутри- и внеклеточными гликопротеинами и активирует фибробласты для выработки волокон соединительной ткани, тем самым индуцируя фиброз. Несколько клинических и экспериментальных исследований показали, что увеличение содержания галектина-3 связано с ХСН, фибрилляцией предсердий, дилатационной кардиомиопатией, фиброгенезом и смертностью, тем самым свидетельствуя о его способности служить биомаркером сердечной патологии [26]. Обнаружено, что низкий уровень галектина-3 в крови ($<11,8$ нг/мл) является хорошим предиктором отсутствия смертности и повторной госпитализации через 6 месяцев, тогда как его увеличение ($>17,8$ нг/мл) — на повышение риска повторной госпитализации (в 2–3 раза) [27, 28].

Уровень галектина-3 тесно связан с содержанием маркеров СН, используемых в клинической практике, а именно натрийуретических пептидов. Установлена взаимосвязь между концентрацией галектина-3 в сыворотке крови и выраженностью СН в отдельных классах NYHA, контролируемой по концентрации NT-proBNP. Также обнаружена зависимость между содержанием галектина-3 в плазме крови и изменением структуры и функции ЛЖ, что подтвердило возможность участия галектина-3 в его remodelировании у пациентов с ХСН. Однако это не было показано в отношении чувствительности к галектину-3 в прогнозе возникновения и развития ХСН [26].

В то же время взятие биопсии эндомикарда у пациентов с ХСН позволило установить, что концентрация галектина-3 в плазме не отражает его содержание в сердечной ткани. Во многих случаях уровень галектина-3 в крови пациентов с СН до и после трансплантации сердца оста-

вался неизменным, указывая на то, что другие органы ответственны за его гиперпродукцию. Противоречивость данных, представленных в литературе о роли галектина-3 при ХСН, снижает возможность его использования в качестве потенциальной мишени для диагностики и медикаментозного лечения [27, 28].

Галектин-3 был прогностически значим для возникновения ХСН с сохраненной ФВ (как в нескорректированной, так и в скорректированной моделях) только в момент времени, наиболее близкий к индексному событию ХСН и лишь после контроля уровня других биомаркеров [29]. Следует также отметить, что биологическая вариабельность галектина-3 низка по сравнению с другими установленными и новыми сердечно-сосудистыми биомаркерами (например, NT-proBNP, GDF-15, sST2). У здоровых субъектов галектин-3 имел минимальные биологические вариации как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе без половых различий [30].

Учитывая сложную механистическую взаимосвязь между галектином-3 и сердечно-сосудистой патофизиологией, рекомендуется дальнейшее исследование возможного внедрения галектина-3 в модели прогнозирования клинического риска.

Растворимый белок подавления онкогенности 2 (soluble suppression of tumorigenesis-2, sST2). Маркер sST2 впервые идентифицирован в 1989 г. Определение «ингибитор онкогенности» вытекает из гипотезы о том, что sST2 может притуплять неконтролируемую клеточную пролиферацию. В качестве лиганда sST2 идентифицирован IL-33, который в сердце угнетает гипертрофию кардиомиоцитов и фиброз в ответ на такие стимулы, как ангиотензин-II или фенилэфрин, уменьшает апоптоз путем индукции антиапоптотических факторов и подавления активности каспазы-3. IL-33 оказывает эти кардиопротекторные эффекты путем связывания с ST2-лигандом (ST2L) — рецептором, экспрессируемым на плазматической мембране кардиомиоцитов и фибробластов; sST2 представляет собой циркулирующую форму этого рецептора [23]. В отличие от специфичных для сердца биомаркеров, уровень sST2 у здоровых людей, пациентов с СН и лиц, страдающих воспалительными заболеваниями (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких), одинаков. Измерение содержания sST2 в этом случае не помогает различать сердечную и некардиальную одышку [31]. Поэтому в рекомендациях ACC/AHA sST2 классифицирован как маркер фиброза миокарда для дополнительной (относительно BNP) стратификации риска [11]. sST2 недоста-

точно специфичен для включения в клинические условия при различных заболеваниях и является, скорее, общим маркером заболевания и смертности [20].

Про-*N*-кадгерин (PNC). Про-*N*-кадгерин (PNC) — относительно новый биомаркер для диагностики ХСН. В исследовании P.D. Ferrell et al. популяция включала 690 участников, на момент включения в группу не имевших СН. Впоследствии в течение 1–13 лет за ними наблюдали с помощью опросника в стиле самоотчета, в котором отмечались любые изменения состояния здоровья. В когорту А ($n = 345$) вошли лица, не сообщавшие о развитии СН на протяжении всего периода наблюдения, в когорту В ($n = 345$) — те, у кого не было признаков СН на момент регистрации и сбора сыворотки, но сообщалось о ее появлении при последующем наблюдении. У участников когорты В содержание сывороточного PNC было значительно больше, чем у лиц когорты А ($p < 0,0001$), что свидетельствовало о диагностической ценности PNC для субклинической СН и о его диагностическом потенциале в течение 13-летнего наблюдения; участники, у которых уровень PNC превышал 6 нг/мл, имели повышенный риск смертности от всех причин на 41 %, независимо от возраста, индекса массы тела, пола, NT-proBNP, артериального давления, перенесенного сердечного приступа и ишемической болезни сердца ($p = 0,044$, $n = 596$) [32].

МикроРНК. МикроРНК представляют собой небольшие эндогенные молекулы РНК, состоящие примерно из 22 нуклеотидов, которые участвуют в посттранскрипционной регуляции экспрессии генов почти во всех физиологических и патологических процессах [33, 34]. Циркулирующие микроРНК все чаще предлагаются в качестве биомаркеров сердечной патологии. Сообщалось, что у пациентов с острым ИМ повышается уровень miR-1, miR-133a, miR-499 и miR-208 в плазме крови и в миокарде, что указывает на повреждение кардиомиоцитов и массовый их выброс в кровь. Уникальное профилирование микроРНК при СН пока не определено, однако предприняты исследовательские усилия, чтобы показать, что уровни специфических микроРНК, циркулирующих у пациентов с СН, могут быть использованы в качестве биомаркеров для диагностики СН или в качестве прогностических индикаторов [30]; для раннего скрининга СН предложены miR-21-5p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a и miR-217 [34]. В пилотном исследовании Y. D'Alessandra et al. провели скрининг 367 микроРНК с использованием матриц микроРНК TaqMan в образцах плазмы от здоровых людей и пациентов с

ХСН I–IV степени по NYHA. Обнаружено, что кластер, состоящий из пяти микроРНК (miR-221, -21, -409-5p, -376a и -154), может достигать наивысшей способности различения между здоровыми контрольными субъектами и лицами с ранней стадией ХСН (класс I NYHA) [35].

Эхокардиографические признаки

Эхокардиография играет ключевую роль в оценке структуры и функции сердца, являясь неинвазивным, недорогостоящим, довольно легко выполнимым и надежным инструментом по сравнению с другими методами визуализации. Проведено много исследований с целью продемонстрировать полезность эхокардиографического скрининга в общей популяции у пациентов с наличием и отсутствием факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Они продемонстрировали, что систолическая и диастолическая дисфункция часто наблюдалась у лиц без выявленной СН. Распространенность любой систолической дисфункции ($\PhiВ \leq 50$ %) составила 6,0 %, при этом умеренная или тяжелая систолическая дисфункция ($\PhiВ \leq 40$ %) присутствовала у 2,0 %; многофакторный анализ показал, что после учета возраста, пола и $\PhiВ$ диастолическая дисфункция была предиктором смертности от всех причин [36].

Изучению факторов риска (особенно ранее не известных), связанных с бессимптомными эхокардиографическими структурными, систолическими и диастолическими аномалиями, которые предсказывают симптоматическую ХСН, посвящена работа SCREEN-HF. Это проспективное когортное исследование мужчин и женщин, в котором к участию были приглашены 3190 человек в возрасте ≥ 60 лет с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но без симптомной СН. Установлено, что 728 участников (23 %) не имели эхокардиографических аномалий, 340 (11 %) имели изолированные структурные аномалии, 316 (10 %) — изолированные систолические аномалии, 474 (15,5 %) — изолированные диастолические аномалии, 187 (6 %) — комбинированные структурные и систолические аномалии, 481 (15 %) — комбинированные структурные и диастолические аномалии, 282 (9 %) — комбинированные систолические и диастолические аномалии и 382 (12 %) — комбинированные структурные, систолические и диастолические аномалии. Определены факторы риска для каждой из групп эхокардиографических изменений: например, для изолированной диастолической дисфункции было четыре комбинации: возраст и высокий уровень NT-proBNP, возраст и высокое пуль-

совое давление, частота сердечных сокращений и содержание NT-proBNP, а также пульсовое давление и терапия варфарином [37]. В отношении ХСН диастолические параметры показали более высокую чувствительность по сравнению с систолическими при прогнозировании клинически выраженной формы [21]. Бессимптомная диастолическая дисфункция ЛЖ связана с возникновением СН и снижением выживаемости [38]. Однако самая высокая чувствительность наблюдается при использовании совокупности параметров эхокардиографии [21]. Консорциум СТААВ опубликовал свои выводы о распространенности и характеристиках доклинических стадий СН и определил, что примерно у трети пациентов со стадией В отсутствуют факторы риска, определяющие стадию А. Эти люди со структурными/функциональными нарушениями сердца были бы пропущены при традиционном скрининге, не основанном на визуализации [39].

Известно, что структурные аномалии (увеличенная толщина стенки, малый объем желудочков и т.д.), характерные для гипертонической болезни и гипертрофической кардиомиопатии, где есть истинная гипертрофия кардиомиоцитов, могут присутствовать и при инфильтративных кардиомиопатиях (амилоидоз, мукополисахаридозы и т.д.). Кроме того, инфильтративные заболевания, которые проявляются дилатационными изменениями (например, саркоидоз) могут имитировать ишемическую кардиомиопатию. Однако инфильтративные кардиомиопатии имеют патофизиологически отличные причины возникновения ХСН и, как правило, не рассматриваются как часть этого синдрома. Хотя сердечный амилоидоз обычно считается редким, последние данные свидетельствуют о том, что сердечный амилоидоз с транстиретином дикого типа, характеризующийся отложением неправильно сформированного белка транстиретина, может встречаться у 13–19 % лиц с распространенным синдромом ХСН с сохраненной ФВ. Высокая чувствительность и специфичность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с пирофосфатом технеция-99m для выявления отложения транстиретина в сердце позволяет использовать неинвазивный подход для обследования соответствующих пациентов [40].

Использование искусственного интеллекта для прогнозирования развития «явной» ХСН

Использование искусственного интеллекта для прогнозирования развития «явной» ХСН постепенно входит в нашу жизнь. М. Kobayashi et al. провели кластеризацию исследуемой груп-

пы с использованием машинного обучения для создания алгоритма выявления однородных групп среди населения с гетерогенными базовыми признаками. Авторы выдвинули гипотезу, что в бессимптомных популяциях эхокардиографические фенотипы можно идентифицировать с использованием алгоритмов принятия решений, основанных на машинном обучении, и что эти фенотипы связаны с выраженностью сосудистых нарушений, содержанием циркулирующих биомаркеров и долгосрочным риском ХСН. Кластерный анализ проводился на основе эхокардиографических данных (индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), индекса ЛЖ в диастолу (ИЛЖд), индекса объема левого предсердия, ФВ ЛЖ, глобальной продольной деформации, отношения E/A , e' среднего и отношения E/e' и др.). Кластерный анализ выявил три группы с различными эхокардиографическими фенотипами. Самый большой кластер ($n = 334$), названный как «в основном нормальный» (MN), имел наибольшую величину e' , E/A и систолического напряжения ЛЖ. У лиц следующего по величине кластера ($n = 323$) – «диастолические изменения (D)» – были меньше значения e' и больше соотношение E/e' . Последний кластер ($n = 170$), обозначенный как «диастолические изменения со структурным ремоделированием (D/S)», имел наибольшую массу и объем ЛЖ и наименьшее систолическое напряжение ЛЖ, а также более низкое e' и более высокое соотношение E/e' .

Для оценки сосудистых нарушений измерялись центральное и периферическое артериальное давление и индекс увеличения, жесткость аорты, толщина комплекса «интима-медиа», общий индекс податливости артерий [равен ударный объем/центральное пульсовое давление $\times$ площадь поверхности тела] и индекс системного сосудистого сопротивления [равен $80 \times$ среднее центральное давление/сердечный индекс]. Определяли уровень некоторых биомаркеров по данным литературы связанных с диастолической дисфункцией при ХСН с сохраненной ФВ (FABP-4, GDF-15, Gal-3, молекулы адгезии VCAM-1, ICAM-1 и др.).

Дерево принятия решений определило e' , ИЛЖд и ИММЛЖ как наиболее релевантные переменные для правильной классификации участников в один из эхокардиографических профилей. Фенотип «диастолических изменений» и фенотип «диастолических изменений со структурным ремоделированием» были связаны с более высоким риском развития СН или сердечно-сосудистой смерти. Глобальная точность дерева решений была хорошей (79,0 %). Представленный здесь алгоритм на основе эхокардио-

графии может выявлять бессимптомных людей с более высоким риском развития СН или сердечно-сосудистой смерти [41].

Учитывая сложность СН, маловероятно, что только одного прогностического фактора будет достаточно для удовлетворения потребностей в диагностике лиц с СН. Следовательно, мультимаркерный подход, включающий биомаркеры, участвующие в различных патофизиологических процессах, может быть многообещающим для ранней идентификации пациентов с риском СН, что стало бы радикальным шагом вперед в персонализированной медицине [17].

Y. Miyashita et al. в своей работе стремились идентифицировать комбинации клинических факторов, которые предсказывают развитие ХСН, используя новую процедуру многократного тестирования с неограниченным разнообразием (novel limitless-arity multiple-testing procedure, LAMP). Были набраны люди без ХСН, которые проходили медицинские осмотры в 2010 г. и наблюдались ежегодно в течение 4 лет. С участием 32 547 человек выполнена LAMP для выявления комбинаций факторов, включающих менее четырех факторов, которые могли бы предсказать возникновение ХСН. Способность метода прогнозировать вероятность возникновения СН на основе количества совпадающих прогностических комбинаций факторов определена у 275 658 человек. Исследователи идентифицировали 549 комбинаций факторов для возникновения ХСН, затем разделили участников на шесть групп, у которых было 0, 1–50, 51–100, 101–150, 151–200 или 201–250 прогностических комбинаций факторов для возникновения СН. Обнаружено, что вероятность СН прогрессивно возрастает по мере возрастания числа прогностических комбинаций факторов. Так были определены комбинации переменных, которые предсказывают возникновение СН. Увеличение числа совпадающих прогностических комбинаций для возникновения СН повышает вероятность возникновения СН [7].

Профилактика сопутствующих ХСН состояний

У многих пациентов, помимо ХСН, одновременно имеются признаки других клинических состояний. Например, очень часто встречается сочетание СН и почечной недостаточности, что имеет специальное название — кардиоренальный синдром [42]. Взаимосвязь между СН и нарушением функции почек является двунаправленной. Показано, что почечная дисфункция служит независимым фактором риска развития СН и, наоборот, повышение центрального венозного

давления приводит к почечной дисфункции за счет снижения почечного кровотока и перфузионного давления у пациентов с СН, что связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [42–44]. Так, в работе S. Jung et al. у пациентов с ХСН СКФ и внутриклубочковое давление были меньше, чем у лиц контрольной группы, а общее сопротивление сосудов почек и сопротивление афферентных артериол — значительно больше [43].

У пациентов с бессимптомной ХСН уже на раннем этапе следует обращать внимание на функцию почек и предпринимать меры для предотвращения развития кардиоренального синдрома. С этой целью можно использовать следующие подходы: отказ от курения и ограничение потребления алкоголя, поддержание индекса массы тела в пределах 20–25 кг/м², осторожное применение нефротоксичных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, нефротоксичные антибиотики и т.д.), строгий контроль артериального давления и уровня гликемии, а также рациональная лекарственная терапия с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, в том числе в комбинациях с ингибиторами неприлизина (АРНИ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 [45]. Так как ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывают временное и обратимое ухудшение функции почек, могут приводить к гиперкалиемии и т.д., то рекомендуется использование более совершенного препарата двойного действия группы АРНИ, комплекса валсартан + сакубитрил. Добавление сакубитрила оказывает модулирующее действие на эндогенные вазоактивные пептиды, такие как натрийуретические пептиды и брадикинин, что приводит к благоприятному ремоделированию и расширению сосудов [44]. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 в дополнение к своему сахароснижающему действию предотвращают как повреждение почек, так и возникновение хронического заболевания почек и сердечно-сосудистых событий, в частности СН, как со сниженной, так и с сохраненной ФВ [46].

Еще одними из состояний, часто встречающихся у пациентов с ХСН, являются дефицит железа и анемия. Согласно французскому исследованию CARENFER, дефицит железа обнаружен у 783 из 1579 пациентов с СН (49,6 %, 95 % ДИ 47,1–52,1), который у больных с сохраненной ФВ ЛЖ наблюдался значительно чаще (57,5 %, 95 % ДИ 53,1–61,8), чем у лиц с умеренно сниженной (47,4 %, 95 % ДИ 45,7–65,0)

или сниженной ФВ ЛЖ (44,3 %, 95 % ДИ 40,5–48,2) [47]. В другом исследовании обнаружено ступенчатое снижение уровня гемоглобина при повышении функционального класса по NYHA; у пациентов с анемией риск неблагоприятного события был более чем в 2 раза выше, чем в ее отсутствие [48]. В литературе все чаще появляются данные о том, что даже незначительная анемия ассоциирована с ухудшением симптомов, повышением функционального класса по NYHA, уменьшением толерантности к физической нагрузке, увеличением числа госпитализаций с СН, а также снижением качества жизни и выживаемости пациентов с ХСН [49]. Именно поэтому современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН указывают на необходимость определения уровня ферритина и насыщения трансферрина у всех пациентов с подозрением на наличие СН для выявления и своевременной профилактики дефицита железа [50].

Заключение

Успехи лечения пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, повышение продолжительности жизни привели к увеличению распространенности ХСН. Поздние стадии ХСН являются причиной повторных госпитализаций, высокого уровня инвалидности и смертности. Несомненно, одной из актуальных задач в области кардиологии на данный момент является выявление пациентов на ранней, «скрытой» стадии ХСН. В этом контексте следует уделять большое внимание стратификации риска бессимптомного пациента, учитывая коморбидность и используя комплекс биомаркеров и данных эхокардиографии, чтобы установить индивидуальные терапевтические цели, предотвращающие прогрессирование до поздних стадий ХСН.

Список литературы / References

- Поляков Д.С., Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА – ХСН. *Кардиология*, 2021; 61 (4): 4–14.
- Castiglione V., Aimo A., Vergaro G., Saccaro L., Passino C., Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail. Rev.*, 2022 Mar; 27 (2): 625–643. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w. Epub 2021 Apr 14. PMID: 33852110; PMCID: PMC8898236.
- Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4083. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083>
- Алешечкин П.А., Щукина Е.В., Циба И.Н., Шевченко А.С., Василенко В.В., Шулик А.И. Распространенность хронической сердечной недостаточности и стратификация рисков ранней постгоспитальной летальности (обзор литературы). *Актуальные проблемы медицины*, 2021; 44 (3): 305–318. doi: 10.52575/2687-0940-2021-44-3-305-318
- Бубешко Д.А., Снежицкий В.А. Хроническая сердечная недостаточность: взгляд на актуальное определение и классификацию. *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та*, 2021; 19 (6): 696–702. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-6-696-702>
- Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевт. арх.*, 2022; 94 (1): 5–8. doi: 10.26442/00403660.2022.01. 201317
- Yan T., Zhu S., Yin X., Xie C., Xue J., Zhu M., Weng F., Zhu S., Xiang B., Zhou X., Liu G., Ming Y., Zhu K., Wang C., Guo C. Burden, Trends, and Inequalities of Heart Failure Globally, 1990 to 2019: A Secondary Analysis Based on the Global Burden of Disease 2019 Study. *J. Am. Heart Assoc.*, 2023 Mar 21; 12 (6): e027852. doi: 10.1161/JAHA.122.027852. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892088; PMCID: PMC10111559.
- Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W. Epidemiology of heart failure. *Eur. J. Heart Fail*, 2020; 22: 1342–1356. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
- Velagaleti R.S., Short M.I., Larson M.G., Vasan R.S. Prognosis of “pre-heart failure” clinical phenotypes. *PLoS One*, 2020 Apr 10; 15 (4): e0231254. doi: 10.1371/journal.pone.0231254. PMID: 32275698; PMCID: PMC7147998.
- Miyashita Y., Hitsumoto T., Fukuda H., Kim J., Washio T., Kitakaze M. Predicting heart failure onset in the general population using a novel data-mining artificial intelligence method. *Sci. Rep.*, 2023 Mar 16; 13 (1): 4352. doi: 10.1038/s41598-023-31600-0. PMID: 36928666; PMCID: PMC10020464.
- 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Paul A. Heidenreich, MD, MS, FACC, FAHA, FHFSa, Chair, Biykem Bozkurt, MD, PhD, FACC, FAHA, FHFSa, Vice Chair, David Aguilar, MD, MSc, FAHA, Larry A. Allen, MD, MHS, FACC, FAHA, FHFSa, Joni J. Byun, Monica M. Colvin, MD, MS, FAHA, Anita Deswal, MD, MPH, FACC, FAHA, FHFSa, Mark H. Drazner, MD, MSc, FACC, FAHA, FHFSa, Shannon M. Dunlay, MD, MS, FAHA, FHFSa, Linda R. Evers, JD, James C. Fang, MD, FACC, FAHA, FHFSa, Savitri E. Fedson, MD, MA, Gregg C. Fonarow, MD, FACC, FAHA, FHFSa, Salim S. Hayek, MD, FACC, Adrian F. Hernandez, MD, MHS, Prateeti Khazanie, MD, MPH, FHFSa, Michelle M. Kittleson, MD, PhD, Christopher S. Lee, PhD, RN, FAHA, FHFSa, Mark S. Link, MD, Carmelo A. Milano, MD, Lorraine C. Nnacheta, DrPH, MPH, Alexander T. Sandhu, MD, MS, Lynne Warner Stevenson, MD, FACC, FAHA, FHFSa, Orly Vardeny, PharmD, MS, FAHA, FHFSa, Amanda R. Vest, MBBS, MPH, FHFSa, Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC, FAHA, FHFSa.

12. Bergamasco A., Luyet-Déruaz A., Gollop N.D. et al. Epidemiology of Asymptomatic Pre-heart Failure: a Systematic Review. *Curr. Heart Fail Rep.*, 2022; 19: 146–156.
13. Bozkurt B., Coats A.J., Tsutsui H., Abdelhamid M., Adamopoulos S., Albert N., Anker S.D., Atherton J., Böhm M., Butler J., Drazner M.H., Felker G.M., Filippatos G., Fonarow G.C., Fiuzat M., Gomez-Mesa J.E., Heidenreich P., Imamura T., Januzzi J., Jankowska E.A., Khazanie P., Kinugawa K., Lam C.S.P., Matsue Y., Metra M., Ohtani T., Francesco Piepoli M., Ponikowski P., Rosano G.M.C., Sakata Y., Seferović Č.P., Starling R.C., Teerlink J.R., Vardeny O., Yamamoto K., Yancy C., Zhang J., Zieroth S. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J. Card. Fail.*, 2021 Mar 1; S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022. Epub ahead of print. PMID: 33663906.
14. Young K.A., Scott C.G., Rodeheffer R.J., Chen H.H. Incidence of Preclinical Heart Failure in a Community Population. *J. Am. Heart Assoc.*, 2022 Aug 2; 11 (15): e025519. doi: 10.1161/JAHA.122.025519. Epub 2022 Jul 20. PMID: 35862175; PMCID: PMC9375502.
15. Jia X., Al Rifai M., Ndumele C.E., Virani S.S., de Lemos J.A., Lee E., Shah A.M., Echouffo-Tcheugui J.B., Bozkurt B., Hoogeveen R., Selvin E., Bal-lantyne C.M., Nambi V. Reclassification of Pre-Heart Failure Stages Using Cardiac Biomarkers: The ARIC Study. *JACC Heart Fail.*, 2023 Apr; 11 (4): 440–450. doi: 10.1016/j.jchf.2022.12.005. Epub 2023 Feb 1. PMID: 36881398.
16. Faggiano P., Bernardi N., Calvi E., Bonelli A., Faggiano A., Bursi F., Bosisio M. Stage A Heart Failure: Modern Strategies for an Effective Prevention. *Heart Fail. Clin.*, 2021 Apr; 17 (2): 167–177. doi: 10.1016/j.hfc.2021.01.004. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33673942.
17. Janjusevic M., Fluca A.L., Ferro F., Gagno G., D'Alessandra Y., Beltrami A.P., Sinagra G., Aleksova A. Traditional and Emerging Biomarkers in Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction-Promising Non-Coding RNAs and Exosomes as Biomarkers in Early Phases of Cardiac Damage. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021 May 6; 22 (9): 4937. doi: 10.3390/ijms22094937. PMID: 34066533; PMCID: PMC8125492.
18. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibelund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2021 Sep 21; 42 (36): 3599–3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur. Heart J.*, 2021 Oct 14; PMID: 34447992.
19. Nadar S.K., Shaikh M.M. Biomarkers in Routine Heart Failure Clinical Care. *Card. Fail. Rev.*, 2019 Feb; 5 (1): 50–56. doi: 10.15420/cfr.2018.27.2. PMID: 30847246; PMCID: PMC6396063.
20. Sarhene M., Wang Y., Wei J., Huang Y., Li M., Li L., Acheampong E., Zhengcan Z., Xiaoyan Q., Yunsheng X., Jingyuan M., Xiumei G., Guanwei F. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail. Rev.*, 2019 Nov; 24 (6): 867–903. doi: 10.1007/s10741-019-09807-z. PMID: 31183637.
21. Young K.A., Scott C.G., Rodeheffer R.J., Chen H.H. Progression of Preclinical Heart Failure: A Description of Stage A and B Heart Failure in a Community Population. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2021.
22. Nishikimi T., Nakagawa Y. Potential pitfalls when interpreting plasma BNP levels in heart failure practice. *J. Cardiol.*, 2021 Oct; 78 (4): 269–274. doi: 10.1016/j.jcc.2021.05.003. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34088563.
23. Meijers W.C., Bayes-Genis A., Mebazaa A., Bauersachs J., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Januzzi J.L., Maisel A.S., McDonald K., Mueller T., Richards A.M., Seferović P., Mueller C., de Boer R.A. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Heart Fail.*, 2021 Oct; 23 (10): 1610–1632. doi: 10.1002/ehf.2346. Epub 2021 Oct 10. PMID: 34498368; PMCID: PMC9292239.
24. Averina M., Styliadis M., Brox J., Schirmer H. NT-ProBNP and high-sensitivity troponin T as screening tests for subclinical chronic heart failure in a general population. *ESC Heart Fail.*, 2022 Jun; 9 (3): 1954–1962. doi: 10.1002/ehf2.13906. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35322586; PMCID: PMC9065856.
25. Shi Y., Dong G., Liu J., Shuang X., Liu C., Yang C., Qing W., Qiao W. Clinical Implications of Plasma Galectin-3 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022 Apr 14; 9: 854501. doi: 10.3389/fcvm.2022.854501. PMID: 35498052; PMCID: PMC9046693.
26. Hara A., Niwa M., Kanayama T., Noguchi K., Niwa A., Matsuo M., Kuroda T., Hatano Y., Okada H., Tomita H. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*, 2020 Sep 4; 10 (9): 1277. doi: 10.3390/biom10091277. PMID: 32899694; PMCID: PMC7565392.
27. Lubrano V., Balzan S. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? *Mol. and Cell. Biochem.*, 2019. doi: 10.1007/s11010-019-03656-y
28. Baccouche B.M., Mahmoud M.A., Nief C., Patel K., Natterson-Horowitz B. Galectin-3 is Associated with Heart Failure Incidence: A Meta-Analysis. *Curr. Cardiol. Rev.*, 2023; 19 (3): 50–62. doi: 10.2174/1573403X19666221117122012. PMID: 36397629.
29. Watson C.J., Gallagher J., Wilkinson M., Russell-Hallinan A., Tea I., James S., O'Reilly J., O'Connell E., Zhou S., Ledwidge M., McDonald K. Biomarker profiling for risk of future heart failure (HFpEF) development. *J. Transl. Med.*, 2021 Feb 9; 19 (1): 61. doi: 10.1186/s12967-021-02735-3. PMID: 33563287; PMCID: PMC7871401.

30. Sygitowicz G., Maciejak-Jastrzębska A., Sitkiewicz D. The Diagnostic and Therapeutic Potential of Galectin-3 in Cardiovascular Diseases. *Biomolecules*, 2021 Dec 29; 12 (1): 46. doi: 10.3390/biom12010046. PMID: 35053194; PMCID: PMC8774137.
31. Aimo A., Januzzi J.L.Jr, Bayes-Genis A., Vergaro G., Sciarrone P., Passino C., Emdin M. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019 Oct 29; 74 (17): 2193–2203. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1039. PMID: 31648713.
32. Ferrell P.D., Oristian K.M., Puranam I., Pizzo S.V. Serum Pro-N-Cadherin Is a Marker of Subclinical Heart Failure in the General Population. *J. Am. Heart Assoc.*, 2023 Mar 21; 12 (6): e028234. doi: 10.1161/JAHA.122.028234. Epub 2023 Mar 9. PMID: 36892069; PMCID: PMC10111553.
33. Gargiulo P., Marzano F., Salvatore M., Basile C., Buonocore D., Parlati A.L.M., Nardi E., Asile G., Abbate V., Colella A., Chirico A., Marciano C., Paolillo S., Perrone-Filardi P. MicroRNAs: diagnostic, prognostic and therapeutic role in heart failure—a review. *ESC Heart Fail.*, 2023 Apr; 10 (2): 753–761. doi: 10.1002/ehf2.14153. Epub 2022 Nov 8. PMID: 36349485; PMCID: PMC10053166.
34. Ding H., Wang Y., Hu L., Xue S., Wang Y., Zhang L., Zhang Y., Qi H., Yu H., Aung L.H.H., An Y., Li P. Combined detection of miR-21-5p, miR-30a-3p, miR-30a-5p, miR-155-5p, miR-216a and miR-217 for screening of early heart failure diseases. *Biosci. Rep.*, 2020 Mar 27; 40 (3): BSR20191653. doi: 10.1042/BSR20191653. PMID: 32124924; PMCID: PMC7080642.
35. D'Alessandra Y., Chiesa M., Carena M.C., Beltrami A.P., Rizzo P., Buzzetti M., Ricci V., Ferrari R., Fucili A., Livi U., Aleksova A., Pompilio G., Colombo G.I. Differential Role of Circulating microRNAs to Track Progression and Pre-Symptomatic Stage of Chronic Heart Failure: A Pilot Study. *Biomedicines*, 2020 Dec 11; 8 (12): 597. doi: 10.3390/biomedicines8120597. PMID: 33322648; PMCID: PMC7764340.
36. Carrubba S.L., Manganaro R., Zito C., di Bella G., Carerj M.L., Longobardo L., ... Carerj S. Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. *Heart Failure Clinics*, 2021; 17 (2): 179–186. doi: 10.1016/j.hfc.2020.12.001
37. Collier J.M., Gong F.F., McGrady M., Shiel L., Liew D., Stewart S., Owen A.J., Krum H., Reid C.M., Prior D.L., Campbell D.J. Risk factors for asymptomatic echocardiographic abnormalities that predict symptomatic heart failure. *ESC Heart Fail.*, 2022 Feb; 9 (1): 196–212. doi: 10.1002/ehf2.13695. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34850597; PMCID: PMC8788044.
38. Kosmala W., Marwick T.H. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2020 Jan; 13 (1 Pt 2): 215–227. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.039. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31005530.
39. Morbach C., Gelbrich G., Tiffe T., Eichner F.A., Christa M., Mattern R., Breunig M., Cejka V., Wagner M., Heuschmann P.U., Störk S; STAAAB consortium. Prevalence and determinants of the precursor stages of heart failure: results from the population-based STAAAB cohort study. *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2021 Aug 9; 28 (9): 924–934. doi: 10.1177/2047487320922636. Epub 2020 May 6. PMID: 34402874.
40. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ. Res.*, 2019 May 24; 124 (11): 1598–1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572. PMID: 31120821; PMCID: PMC6534165.
41. Kobayashi M., Huttin O., Magnusson M., Ferreira J.P., Bozec E., Huby A.C., Preud'homme G., Duarte K., Lamiral Z., Dalleau K., Bresso E., Smaïl-Tabbone M., Devignes M.D., Nilsson P.M., Leosdotir M., Boivin J.M., Zannad F., Rossignol P., Girerd N.; STANISLAS Study Investigators. Machine Learning-Derived Echocardiographic Phenotypes Predict Heart Failure Incidence in Asymptomatic Individuals. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2022 Feb; 15 (2): 193–208. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.07.004. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34538625.
42. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 1): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (Обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*, 2019; 9 (1): 5–22. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22.
43. Jung S., Bosch A., Kolwelter J., Striepe K., Kannenkeril D., Schuster T., Ott C., Achenbach S., Schmieder R.E. Renal and intraglomerular haemodynamics in chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.*, 2021 Apr; 8 (2): 1562–1570. doi: 10.1002/ehf2.13257. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559346; PMCID: PMC8006684.
44. Savira F., Magaye R., Liew D., Reid C., Kelly D.J., Kompa A.R., Sangaralingham S.J., Burnett J.C.Jr, Kaye D., Wang B.H. Cardiorenal syndrome: Multi-organ dysfunction involving the heart, kidney and vasculature. *Br. J. Pharmacol.*, 2020 Jul; 177 (13): 2906–2922. doi: 10.1111/bph.15065. Epub 2020 May 13. PMID: 32250449; PMCID: PMC7280015.
45. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение. *Архивъ внутренней медицины*, 2019; 9 (2): 93–106. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-2-93-106
46. Salvatore T., Galiero R., Caturano A., Rinaldi L., di Martino A., Albanese G., di Salvo J., Epifani R., Marfella R., Docimo G., Lettieri M., Sardu C., Sasso F.C. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022 Mar 26; 23 (7): 3651. doi: 10.3390/ijms23073651. PMID: 35409011; PMCID: PMC8998569.
47. Cohen-Solal A., Philip J.L., Picard F., Delarche N., Taldir G., Gzara H., Korichi A., Trochu J.N., Cacoub P; CARENFER Study Group. Iron deficiency in heart failure patients: the French CARENFER prospective study. *ESC Heart Fail.*, 2022 Apr; 9 (2): 874–884. doi: 10.1002/ehf2.13850. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35170249; PMCID: PMC8934919.
48. Kurz K., Lanser L., Seifert M., Kocher F., Pölzl G., Weiss G. Anaemia, iron status, and gender predict

- the outcome in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail.*, 2020 Aug; 7 (4): 1880–1890. doi: 10.1002/ehf2.12755. Epub 2020 May 27. PMID: 32458571; PMCID: PMC7373900.
49. Абросимова Н.В., Мещерина Н.С., Леонтьева Т.С., Степченко М.А. Анемия, эритроцитоз и дефицит железа как прогностические маркеры течения хронической сердечной недостаточности. *Медицинский совет*, 2022; 16 (17): 34–43. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-34-43>
50. Ускач Т.М. Значение дефицита железа при хронической сердечной недостаточности. *Терапевт. арх.*, 2022; 94 (4): 572–578. doi: 10.26442/00403660.2022.04.201451

Сведения об авторах:

Елизавета Алексеевна Медведева, студент 5-го курса ИМПЗ НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0000-3279-1490.

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., рук. группы «Клиническая и экспериментальная кардиология», ФИЦ ФТМ; профессор кафедры иммунологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РСЦ № 1 ГКБ № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4832-3197.

Заур Хасанбиевич Жилоков, соискатель ФИЦ ФТМ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6995-4126.

Information about the authors:

Elizaveta A. Medvedeva, 5th year student, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0000-3279-1490.

Nataliya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of clinical and experimental cardiology group, frc ftm; professor of the Immunology Novosibirsk National Research State University, Cardiologist, Supervisor of Department for treatment of patients with acute coronary syndrome of RCVC № 1 of Municipal Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4832-3197.

Zaur Kh. Zhilokov, FRC FTM degree applicant, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6995-4126.

Статья поступила 04.06.2023

После доработки 06.08.2023

Принята к печати 12.08.2023

Received

04.06.2023

Revision received

06.08.2023

Accepted

12.08.2023



НЕКРОЛОГ / OBITUARY

**Академик РАН Леонид Семенович Барбараш
(22.06.1941–14.11.2023)**

Леонид Семенович Барбараш, выдающийся советский и российский кардиохирург, талантливый ученый, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, профессор, доктор медицинских наук ушел из жизни.

Под его непосредственным руководством коллектив вел работы по созданию новых моделей биологических протезов для сердечно-сосудистой хирургии, результатом чего стало создание и широкое внедрение в рутинную работу кардиохирургических центров и отделений линейки уникальных медицинских изделий, успешно и с нарастающим итогом производимых на базе ЗАО «Неокор». Кемеровский клинический кардиологический диспансер, основанный Леонидом Семеновичем в 1990 г., стал центром компетенций для разработки и внедрения системы «замкнутого» цикла оказания медицинской помощи при болезнях системы кровообращения, разработки медизделий, образования и науки. Кузбасский кардиодиспансер известен как ведущее учреждение региона в реализации идеи вертикализации кардиологической

службы и успешно достигает целевых показателей национальных и региональных программ. В 2008 г. академик РАН Л.С. Барбараш создал Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, где впервые были объединены усилия и научный потенциал кардиологов, кардиохирургов, специалистов по созданию медизделий, внедрены такие технологии, как реконструктивная хирургия мультифокального атеросклероза, операции при врожденных пороках сердца новорожденным детям, процедуры эндоваскулярной хирургии коронарных и каротидных бассейнов, малоинвазивные технологии в коррекции приобретенных пороков сердца, хирургическая коррекция сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции. НИИ КПССЗ под руководством академика Барбараша стал одним из ведущих и молодых центров сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии среди научно-медицинских учреждений Сибирского отделения Российской академии наук. Вершиной организации медицинской помощи при болезнях системы кровообращения и важнейшей вехой в лечении терминальной хронической сердечной недостаточности явилась выполненная впервые в Кузбассе операция ортотопической трансплантации сердца. Коллектив под руководством Л.С. Барбараша заслуженно отмечен Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов — премией Лиллеха. Будучи создателем первой в России студенческой кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии в Кемеровской государственной медицинской академии, академик Л.С. Барбараш и коллектив его соратников передавал свои знания студентам, клиническим ординаторам и аспирантам, молодым врачам.

Все достижения Л.С. Барбараша стали результатом кропотливого труда, научного и организаторского таланта, реализации планов и стратегий, в основе которых был пациент, оказание всего спектра медицинской помощи и использование при этом научно-практических достижений центра.

Мы будем помнить нашего товарища, коллегу, друга и выдающегося ученого!