

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

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно - практический журнал

2025

Основан в 2004 г.

Том 21

ATHEROSCLEROS

No 1

«АТЕРОСКЛЕРОЗ» («ATEROSCLEROS»)
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. Бориса 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 зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций за серией 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 по специальностям:

- 1.5.4. Биохимия (биологические науки),
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20. Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия (медицинские науки),
- 3.3.3. Патологическая физиология (биологические науки)
- 1.5.3. Молекулярная биология (биологические науки)
- 1.5.7. Генетика (медицинские науки)

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

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

Выход в свет 31.03.2025. Формат 60×84/8.
Уч.-изд. л. 12,0. Усл. печ. л. 13,95
Тираж 50 экз. Заказ № 40. 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)

Научный редактор:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

В.В. Генкель – д.м.н. (Челябинск, 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)

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

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

В.А. Метельская – д.б.н., проф. (Москва, 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)

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

А.М. Чернявский – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Новосибирск, РФ)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. Арутюнов – чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, РФ)

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)

Ю.А. Карпов – д.м.н., проф. (Москва, 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)

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. Абалиев – 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. Чэпмен – 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: atherosclerоз@gmail.com

The main goal of the journal “Atherosclerоз” 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.

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (PI № 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 in the following specialties:

- 1.5.4. Biochemistry (biological sciences),
- 3.1.18. Internal Medicine (Medical Sciences),
- 3.1.20. Cardiology (medical sciences),
- 3.1.15. Cardiovascular Surgery (Medical Sciences),
- 3.3.3. Pathological physiology (biological sciences)
- 1.5.3. Molecular biology (biological sciences),
- 1.5.7. Genetics (medical sciences)

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

For subscription write to editor (aterosclerоз@gmail.com)

Publication: 31.03.2025. Size 60×84 1/8. Conditionally Printed Sheet 12,0. Registration Sheet 13,95. Circulation of 50. Order No. 40. 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)

Scientific editor:

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

EDITORIAL BOARD

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

V.V. Genkel – Dr. of Med. Sci., (Chelyabinsk, Russia)

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

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

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

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

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

V.A. Metelskaya – Dr. of Biol. Sci., Prof. (Moscow, 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)

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

G.P. Arutyunov – RAS cor. member, Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

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)

Yu.A. Karpov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, 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. Putyrev – RAS academician, Dr. of Med. Sci., Prof. (Tomsk, 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. Mirzakhimov – 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

2025

Научно-практический журнал

Том 21, № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Кручинина М.В., Букарев Р.А., Паруликова М.В., Громов А.А.**
Профиль жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови пациентов со стеатозом и стеатогепатитом при жировой болезни печени различного генеза 6
- Акимова Е.В., Гафаров В.В., Каюмова М.М., Громова Е.А., Гакова Е.И., Гафарова А.В., Бессонова М.И., Гагулин И.В., Лебедев Е.В., Новоселов А.В., Акимов А.М.**
Анализ половозрастных особенностей распространенности психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в условиях мегаполиса и крупного города Западной Сибири 23
- Яхонтов Д.А., Деришева Д.А.**
Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде 34
- Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Зеленская Е.М., Астраханцева И.Д., Марков И.В., Николаев К.Ю.**
Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда 49

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Большаков И.Н., Шиндякин Д.В., Кириченко А.К., Бахшян В.А., Архипкин С.В.**
Цитокиновые факторы роста в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Аналитический обзор. Часть 1 60
- Козлов Д.В., Загорюлько А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П.**
Артериальная тромбоэмболия и острый коронарный синдром у больных со злокачественными новообразованиями. Аналитический обзор. Часть 1 92

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

- Руководство ESC 2024 г. по ведению пациентов с повышенным артериальным давлением и гипертензией 105
- Информационное письмо о Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Кардиометаболические заболевания: проблемы в Сибири», Новосибирск, 9 октября 2025 г., в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии» 113
- Информационное письмо № 2 о I Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины», Новосибирск, 10 октября 2025 г. 117

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2025

Research and Practical Journal

Volume 21, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

Kruchinina M.V., Bukarev R.A., Parulikova M.V., Gromov A.A.

Profile of fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum of patients with steatosis and steatohepatitis in fatty liver disease of various genesis 6

Akimova E.V., Gafarov V.V., Kayumova M.M., Gromova E.A., Gakova E.I., Gafarova A.V., Bessonova M.I., Gagulin I.V., Lebedev E.V., Novoselov A.V., Akimov A.M.

Analysis of age and gender characteristics of the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases in a metropolis and a large city in Western Siberia 23

Yakhontov D.A., Derisheva D.A.

Lipoprotein (a) as a predictor of the possibility of multifocal atherosclerosis in patients with stable CHD in the post-COVID period 34

Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Zelenskaya E.M., Astrakhantseva I.D., Markov I.V., Nikolaev K.Yu.

Analysis of associations of rs2305948 genotypes of *KDR (VEGFR2)* gene, collateral coronary blood flow degree and statin treatment dose intensity with long-term prognosis in patients with myocardial infarction 49

REVIEWS

Bolshakov I.N., Shindyakin D.V., Kirichenko A.K., Bahshyan V.A., Arkhipkin S.V.

Cytokine growth factors in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. The role of polysaccharide polymers. Analytical review. Part 1..... 60

Kozlov D.V., Zagorulko A.I., Nistratov G.P., Rykov S.P.

Arterial thromboembolism and acute coronary syndrome in patients with malignant diseases. Analytical review. Part 1 92

INFORMATION MATERIALS

2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension 105

Information letter about the Interregional interdisciplinary scientific and practical conference “Cardiometabolic diseases: problems in Siberia”, Novosibirsk, October 9, 2025, within the framework of the Forum “Siberian Days of Cardiology”..... 113

Information letter No. 2 about the 1st All-Russian conference with international participation “Fundamental aspects of atherosclerosis: scientific research for improving personalized medicine technologies”, Novosibirsk, October 10, 2025 117

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-6-22

Профиль жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови пациентов со стеатозом и стеатогепатитом при жировой болезни печени различного генеза**М.В. Кручинина^{1,2}, Р.А. Букарев¹, 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»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

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

Аннотация

Цель исследования – изучить возможности использования жирных кислот (ЖК) мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференцирования стеатоза и стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени (ЖБП) различного генеза. **Материал и методы.** Обследованы 84 мужчины с ЖБП различного генеза (алкогольный, неалкогольный, смешанный, т.е. алкогольный + метаболический), средний возраст $48,4 \pm 13,9$ года, степень фиброза 0-1 (FibroScan® 502 Echosens, Франция). С помощью сывороточных тестов NashTest, AshTest в составе FibroMax, ActiTest в составе FibroTest (BioPredictive, Франция) у 44 пациентов установлена минимальная некровоспалительная активность в ткани печени (стеатоз), у 40 – выраженная (рассматривали как стеатогепатит). Исследование ЖК состава мембран эритроцитов, сыворотки крови проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии – системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). **Результаты.** Установлены ЖК мембран эритроцитов, значимые для дифференцирования стеатогепатита и стеатоза у пациентов с ЖБП различного генеза: уровень докозатетраеновой C22:4n-6 ($p = 0,0001$), арахидиновой C20:0 ($p = 0,034$) оказались значимо выше, а содержание пентадекановой C15:0 ($p = 0,0006$), 7-пальмитоолеиновой C16:1;7 ($p = 0,0093$), миристиновой C14:0 ($p = 0,025$), эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,032$), гексадекадиеновой C16:2 n-6 ($p = 0,042$) – ниже при стеатогепатите, чем у пациентов со стеатозом печени. Наибольшим потенциалом в различении степеней некровоспалительной активности в печени обладала пентадекановая кислота C15:0 – AUC 0,736 (95 % ДИ 0,63–0,843), чувствительность 68,3%, специфичность 75,9 %. Созданная диагностическая панель из комбинации ЖК мембран эритроцитов (C15:0, C14:0, C16:1;7) показала наибольшую чувствительность – 76,5 % при невысокой специфичности 67,1 %. **Заключение.** Выявленные особенности профиля жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови следует рассматривать как перспективные биомаркеры для выявления стеатогепатита с точки зрения дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, генез, некровоспалительная активность, стеатогепатит, жирные кислоты, мембраны эритроцитов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем FWNR-2024-0004, FWNR-2023-0003.

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

Для цитирования: Кручинина М.В., Букарев Р.А., Паруликова М.В., Громов А.А. Профиль жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови пациентов со стеатозом и стеатогепатитом при жировой болезни печени различного генеза. Атеросклероз. 2025; 21(1): 6-22.

титом при жировой болезни печени различного генеза. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 6–22. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-6-22

Profile of fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum of patients with steatosis and steatohepatitis in fatty liver disease of various genesis

M.V. Kruchinina^{1, 2}, R.A. Bukarev¹, 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 st., 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 ave., Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract

The aim of the study is to investigate the possibilities of using fatty acids of erythrocyte membranes and blood serum to differentiate steatosis and steatohepatitis in patients with fatty liver disease (FLD) of various origins. **Material and methods.** The study included 84 men with FLD of various origins (alcoholic, non-alcoholic, mixed, i.e. alcoholic + metabolic), average age 48.4 ± 13.9 years, fibrosis degree 0–1 (FibroScan® 502 Echosens, France). Using serum tests NashTest, AshTest as part of FibroMax, ActiTest as part of FibroTest (BioPredictive, France), 44 patients showed minimal necroinflammatory activity in the liver tissue (steatosis), and 40 patients showed pronounced necroinflammatory activity (considered as steatohepatitis). The study of the composition of fatty acids of erythrocyte membrane, blood serum was carried out using gas chromatography/mass spectrometry – a system based on three Agilent 7000B quadrupoles (USA). **Results.** Fatty acids of erythrocyte membranes, significant for differentiation of steatohepatitis and steatosis in patients with FLD of various genesis, were established: levels of docosatetraenoic C22:4n-6 ($p = 0.0001$), arachidic C20:0 ($p = 0.034$) were significantly higher, and the content of pentadecanoic C15:0 ($p = 0.0006$), 7-palmitoleic C16:1;7 ($p = 0.0093$), myristic C14:0 ($p = 0.025$), eicosapentaenoic C20:5n-3 ($p = 0.032$), hexadecadienoic acid C16:2 n-6 ($p = 0.042$) – lower in steatohepatitis than those in patients with liver steatosis. The greatest potential in distinguishing the degree of necroinflammatory activity in the liver was demonstrated by pentadecanoic acid C15:0 – AUC 0.736 (95 % CI 0.63–0.843), sensitivity 68.3 %, specificity 75.9 %. The created diagnostic panel of a combination of erythrocyte membrane fatty acids (C15:0, C14:0, C16:1;7) showed the highest sensitivity – 76.5 % with low specificity of 67.1 %. **Conclusions.** The identified features of the fatty acid profile of erythrocyte membranes and blood serum should be considered as promising biomarkers for the detection of steatohepatitis from the point of view of further research in this area.

Keywords: fatty liver disease, genesis, necroinflammatory activity, steatohepatitis, fatty acids, erythrocyte membranes.

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

Funding. The work was carried out under the State assignment within the framework of budget topics FWNR-2024-0004, FWNR-2023-0003.

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

Citation: Kruchinina M.V., Bukarev R.A., Parulikova M.V., Gromov A.A. Profile of fatty acids of erythrocyte membranes, blood serum of patients with steatosis and steatohepatitis in fatty liver disease of various genesis. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 6–22. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-1-6-22

Введение

Жировая болезнь печени (ЖБП) – распространенное заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в печени. Термин «стеатотическая или стеатозная болезнь печени», предложенный в 2023 г., является «зонтичным»,

объединяющим патологии с разными этиологическими факторами развития стеатоза (кардио-метаболические, алкоголь, вирусы гепатита и другие) [1]. В соответствии с новой классификацией, адаптированной в России, «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени»

соответствует термину «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) [2]. При сочетании метаболической дисфункции с потреблением алкоголя в дозах, больших, чем допустимо при НАЖБП, диагностируют «метаболически ассоциированную жировую болезнь печени в сочетании с избыточным употреблением алкоголя» [2], которую можно рассматривать как жировую болезнь печени смешанного генеза (метаболический + алкогольный). Алкогольный генез ЖБП подразумевает систематическое потребление алкоголя в высоких дозах [1]. ЖБП охватывает спектр нарушений печени, начиная от избыточного накопления жира в органе (простой стеатоз) до стеатогепатита, отличающегося наличием гибели гепатоцитов и воспаления и тесно связанного с развитием запущенных заболеваний печени, таких как фиброз, цирроз и даже гепатоцеллюлярная карцинома [3, 4]. Показано, что неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) может быть связан с резистентностью к инсулину, что вызывает чрезмерный липолиз в жировой ткани. В результате повышается уровень свободных жирных кислот (ЖК) в сыворотке и триацилглицеридов в печени [5].

В ряде исследований показаны ассоциации стеатогепатита с повышенным риском развития сердечно-сосудистой смертности [6], сахарного диабета 2 типа [7], хронической болезни почек, онкологических заболеваний [8], прогрессированием атеросклероза [9]. ЖБП и атеросклероз рассматриваются как хронические воспалительные заболевания с метаболической дисфункцией, оба тесно связаны с дефектным липидным обменом и воспалением. Кроме того, ЖБП и атеросклероз ассоциированы с ожирением [10], сахарным диабетом [11] и дислипидемией [12]. Вероятно, совпадение ряда патогенетических механизмов развития и прогрессирования данных расстройств [13].

В клинической практике диагностические усилия направлены на выявление стеатогепатита в связи с необходимостью терапии до развития продвинутого фиброза печени и осложнений со стороны других органов и систем [14].

«Золотым стандартом» диагностики НАСГ является гистопатологический анализ биоптата печени, однако биопсия является инвазивной процедурой, сопряженной с вероятностью осложнений, возможностью «ошибки взятия образца», потребностью в квалифицированных морфологах, поэтому ее применение ограничено [15].

Количество специфических неинвазивных диагностических тестов на выявление стеатогепатита весьма ограничено. Уровень сывороточных трансаминаз (аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза) указывает только на

повреждение гепатоцитов, но они недостаточно чувствительны и специфичны, чтобы служить надежным неинвазивным тестом некровоспалительных изменений у пациентов с ЖБП [16]. В качестве суррогатных маркеров стеатогепатита используются сывороточные тесты ActiTest в составе FibroTest, NashTest, AshTest в составе FibroMax [17], которые предполагают наличие информации об этиологии заболевания (алкогольная, неалкогольная).

Показано, что тесты, определяющие уровень адипокинов (например, адипонектина), гепатокинов (FGF21) или САР некоторых провоспалительных цитокинов, обладают большей чувствительностью для прогнозирования статуса НАЖБП, хотя имеющиеся данные все еще ограничены и требуют дальнейшей проверки перед их внедрением в клинических лабораториях [18, 19]. Другим потенциальным биомаркером является цитокератин – 18 (СК-18), фрагменты которого высвобождаются в кровотоке в результате гибели гепатоцитов; определение СК-18 показало многообещающие результаты для различения стеатоза и стеатогепатита, но оно требует дальнейшей проверки на более крупных когортах пациентов [18].

В последние годы обсуждалось использование диагностических панелей, включающих клинические признаки, полиморфизмы генов PNPLA3/NV6SF2 [20].

В настоящее время количественная оценка стеатоза печени может быть выполнена несколькими визуализирующими методами: параметр контролируемого затухания (САР, controlled attenuation parameter) – это метод, доступный в системе FibroScan (Echosens, Париж, Франция) [21], компьютерная томография или магнитно-резонансная томография [22]. Но эти подходы не позволяют отличить стеатоз от стеатогепатита.

Появляющиеся новые данные предполагают потенциальное использование метаболических подходов для поиска новых неинвазивных биомаркеров ЖБП [23]. Уровень ЖК в плазме у пациентов с НАЖБП оценивался в нескольких липидных исследованиях [24–27]. В целом, не существует линейной корреляции между уровнем ЖК в печени и крови, но содержание ЖК сыворотки может отражать метаболические изменения в клетках печени [25, 27].

ЖК являются компонентами почти каждой существующей липидной структуры. В организме человека ЖК могут присутствовать в автономной (свободные ЖК) и этерифицированной форме, например, в триглицеридах и фосфолипидах. Функции ЖК многообразны, начиная от формирования и стабилизации внутри- и внеклеточных мембран, модуляции сигнальных пу-

лей клеток, выступая как источники энергии, предшественники биоактивных молекул, заканчивая регуляцией экспрессии генов [5, 28].

Поэтому ЖК сыворотки крови, мембран эритроцитов могут быть исследованы как потенциальные биомаркеры для различения стеатоза и стеатогепатита при жировой болезни печени.

Цель исследования: изучить возможности использования ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови для дифференцирования стеатоза и стеатогепатита у пациентов с жировой болезнью печени различного генеза.

Материал и методы

Обследованы 84 мужчины с ЖБП различного генеза (алкогольный, неалкогольный, смешанный, т.е. алкогольный+метаболический), средний возраст $48,4 \pm 13,9$ года. Жировая болезнь печени диагностирована с помощью ультразвукового исследования органов брюшной полости в соответствии с УЗИ-критериями патологии [29]. Диагноз был подтвержден значениями индекса стеатоза печени FLI (Fatty liver index), превышающими 60.

Согласно МКБ-10 в работе использован термин «алкогольная болезнь печени», что соответствовало кодам K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени (стеатоз) и K70.1 Алкогольный гепатит. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) соответствовал коду K76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках [29].

Критериями установления диагноза НАЖБП, согласно Российским клиническим рекомендациям, считали подтверждение стеатоза печени с наличием воспаления или без него и исключение других причин развития стеатоза печени [29]. Диагноз НАЖБП был подтвержден вычислением индекса NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) liver fat score со значениями, превышающими $-0,64$ [28]. Пациенты эпизодически (1–4 раза в год) потребляли низкие дозы алкоголя, в среднем $(15,8 \pm 3,9)$ г в сутки в пересчете на чистый этанол, или не потребляли спиртные напитки вообще. Данные опросников AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener), биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП.

Алкогольный генез ЖБП устанавливался по данным подтвержденного систематического потребления алкоголя в настоящее время и в анамнезе (по данным стандартного опроса, в том числе с помощью CAGE-опросника, AU-

DIT более 8 баллов, при обнаружении стигм алкогольного поражения печени, повышении активности гамма-глутамилтранспептидазы, коэффициента де Ритиса более 1 (соотношение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Алкогольная болезнь печени у взрослых» [30]. Согласно новой классификации ЖБП, при установлении алкогольного генеза ЖБП учитывалась разовая доза потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол (> 60 г) и недельная (> 420 г) [1].

Смешанная этиология (метаболическая + алкогольная) диагностировалась в случае регулярного потребления алкоголя пациентами с проявлениями метаболического синдрома согласно Рекомендациям экспертов ВНОК [30]. У пациентов данной группы разовая и недельная дозы этанола не превышали 60 и 420 г соответственно [1].

У больных с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза выявлены проявления метаболического синдрома – в качестве основного критерия – абдоминальный тип ожирения; как дополнительные критерии – артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев – одного основного и двух дополнительных [31].

В процессе обследования у пациентов с ЖБП были исключены хронические вирусные гепатиты, ассоциированные с ЖБП генетические заболевания: болезнь Вильсона–Коновалова (исследован уровень церулоплазмينا крови), врожденная недостаточность альфа1-антитрипсина (при наличии показаний количественно определен альфа1-антитрипсин), гемохроматоз (ферритин сыворотки, процент насыщения трансферрина, при синдроме перегрузки железом наличие мутаций в гене *HFE* (в локусах 187 C > G (H63D) и 845 G > A (C282Y)). Определение антител ANA, SMA и AT-LKM-1 дало возможность исключить аутоиммунный гепатит. Подробное изучение лекарственного анамнеза обеспечило исключение лекарственного гепатита. У пациентов не было длительного (более двух недель) парентерального питания, голодания как возможных причин развития ЖБП.

У пациентов с ЖБП была определена степень некротовоспалительной активности по данным сывороточных тестов NashTest, AshTest в составе FibroMax у пациентов с неалкогольной и алкогольной ЖБП; ActiTest в составе FibroTest (BioPredictive, Франция) у пациентов с ЖБП смешанного генеза. Несмотря на то что эти

тесты имеют ограничения по диагностической точности, в ряде исследований показана возможность использования, в частности ActiTest, для неинвазивного определения степени воспалительной активности при НАЖБП [17, 32]. Поскольку стеатогепатит в отличие от стеатоза печени обычно характеризуется не только накоплением липидов, но и баллонной дистрофией гепатоцитов и лобулярным воспалением [8], использование вышеуказанных тестов, косвенно оценивающих некровоспаление в печени с градацией по степени, представляется вполне уместным.

У пациентов с НАЖБП некровоспалительная активность оценена с помощью алгоритма NashTest, значения N0-1 (0–0,5) расценивались как минимальная, N2 (0,75 и более) – как активная. У мужчин с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) был использован алгоритм AshTest, значения теста N0-1 (0–0,54) считали минимальной, N2-3 (0,55–1) – выраженной активностью. При смешанном генезе ЖБП применен ActiTest, значения теста A0-1 (0–0,36) рассматривали как минимальную, A 2-3 (0,53 и более) – как выраженную некровоспалительную активность в печени. В соответствии с данными тестов у 44 пациентов установлена минимальная некровоспалительная активность, которую рассматривали как пациентов со стеатозом печени; у 40 пациентов – выраженная активность – пациенты со стеатогепатитом. В группе со стеатозом печени оказалось 11 пациентов с АЖБП (25 %), 10 мужчин с НАЖБП (22,7 %) и 23 пациента с ЖБП смешанного генеза (52,3 %). В группу со стеатогепатитом включены 12 пациентов с АЖБП (30 %), 10 – с НАЖБП (25 %) и 18 человек со смешанным генезом заболевания (45 %). Таким образом, в обеих группах преобладали пациенты с ЖБП смешанного генеза.

Обследование пациентов с ЖБП включало сбор анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные исследования для оценки состояния заболевания по клиническим показателям. У всех обследованных методом непрямой эластометрии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) [21] определена степень выраженности фиброза печени, которая не превышала первую.

Исследование состава ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови проведено с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии с использованием системы на основе трех квадруполов Agilent 7000B (США). Для получения взвеси эритроцитов пробирки с антикоагулянтном центрифугировали при 2000 об./мин в течение 20 мин и удаляли плазму. Полученные эритроциты отмывали фосфатным буфером, со-

держащим 0,103М Na_2HPO_4 и 0,155М KH_2PO_4 , pH 7,36, без добавления комплексообразующих соединений с трехкратным центрифугированием со скоростью 2000 об./мин при температуре 2–3 °С в течение 20 мин. Мембраны эритроцитов получали путем гемолиза клеток дистиллированной водой. К 0,5 мл взвеси отмытых эритроцитов добавляли 1,5 мл дистиллированной воды, тщательно встряхивали и центрифугировали в течение 15 мин со скоростью 10000 об./мин. После удаления супернатанта процедуры добавления дистиллированной воды и центрифугирования повторяли. Образцы мембран эритроцитов экстрагировали смесью хлороформ : метанол (2:1) 1 мл. Далее проводилась переэтерификация – добавлялся 0,5 мл 0,5М раствор КОН в метаноле. После окончания реакции проводили двукратную экстракцию полученных эфиров *n*-гексаном по 0,5 мл. Экстракт переносили в стеклянные виалы и отдували сухим азотом до объема 50 мкл. Полученные образцы использовали для анализа ЖК. Концентрации ЖК выражали в относительных процентах. Предел обнаружения ЖК ~ 1 мкг на образец [33]. Кроме содержания отдельных ЖК определяли суммарное содержание насыщенных ЖК (НЖК), ненасыщенных ЖК, полиненасыщенных ЖК (ПНЖК), омега-3 ПНЖК, омега-6 ПНЖК, их соотношения.

При статистической обработке данных определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное квадратичное отклонение ($M \pm SD$). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался *t*-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25 и 75 % процентиля (25 %; 75 %) (Me [25 %; 75 %]), достоверность различий показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (*U*-критерий Манна – Уитни, χ^2). Для оценки статистической значимости различий относительных показателей использован критерий χ^2 Пирсона. Для определения потенциальных биомаркеров стеатогепатита проведена процедура нормализации концентрации ЖК по медиане с последующим применением методов непарной статистики с использованием Volcano plot и дискриминантного анализа на основе ортогональных наименьших квадратов (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis, OPLS-DA). Оценка диагностической точности произведена с помощью ROC-анализа. Рассчитана чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой (AUC). Использовалось программное обеспечение MATLAB

(R2019a, MathWorks) [34]. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол № 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 № 266 от 19.06.2003.

Результаты

Пациенты со стеатозом и стеатогепатитом оказались сопоставимы по возрасту, этиологии ЖБП, показателям липидного профиля, пуринового обмена. Вместе с тем в группе со стеатогепатитом были статистически значимо выше показатели синдрома цитолиза (трансаминазы, билирубин, сывороточное железо) ($p = 0,0005-0,029$), маркеры воспаления (фибриноген, С-реактивный белок, ферритин) ($p = 0,00007-0,041$). Индекс Саго со значениями менее 0,33 свидетельствовал о наличии инсулинорезистентности у большей части пациентов обеих групп. Индекс NAFLD liver fat score не различался в обеих группах, поскольку в обеих группах преобладали пациенты с метаболическим синдромом.

Клинико-биохимические показатели пациентов исследуемых групп со стеатогепатитом и стеатозом представлены в табл. 1.

У пациентов обеих групп со стеатозом и стеатогепатитом исследовали показатели общего анализа крови, красной крови и ряд индексов эритроцитов. При наличии тенденции к более низким уровням количества эритроцитов, гемоглобина и более высокой СОЭ у пациентов с выраженной некрвоспалительной активностью в печени статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Первый этап статистической обработки предполагал выполнение процедуры нормализации уровня ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови (рис. 1).

Дискриминантный анализ выявил перечень ЖК мембран эритроцитов, различающихся в группах пациентов с ЖБП с разной некрвоспалительной активностью (рис. 2).

С помощью тепловой карты иерархической кластеризации уровня ЖК (построена по медиане концентраций ЖК, центрирование по среднему значению) визуализированы различия в «паттернах» ЖК между пациентами с разной степенью некрвоспалительной активности (рис. 3).

На рис. 4 представлен график со степенью вклада уровня отдельных ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови в различение пациентов со стеатозом и стеатогепатитом. По данным рисунка наиболее высока значимость для различения групп пациентов с А0-1 и А2-3 омега-6 ПНЖК (C22:4n-6, C20:4n-6), насыщенных ЖК (C14:0, C15:0), мононенасыщенных ЖК (C16:1;7, C16:1;9), а также соотношения омега-6/омега-3 ПНЖК.

Исследование методом Volcano-plot дало возможность выявить ЖК мембран эритроцитов, дифференцирующих пациентов со стеатогепатитом и стеатозом с наибольшей точностью (табл. 2). Различия концентрации ЖК сыворотки оказались ниже уровня статистической значимости.

ЖК мембран эритроцитов – потенциальные биомаркеры для дифференцирования стеатогепатита и стеатоза у пациентов с ЖБП различного генеза см. в табл. 2.

Уровни докозатетраеновой C22:4n-6 ($p = 0,0001$) и арахидоновой C20:0 ($p = 0,034$) кислот оказались статистически значимо выше при стеатогепатите, а содержание пентадекановой C15:0 ($p = 0,0006$), 7-пальмитолеиновой C16:1;7 ($p = 0,0093$), миристиновой C14:0 ($p = 0,025$), эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,032$), гексадекадиеновой C16:2 n-6 ($p = 0,042$) кислот – ниже при выраженной некрвоспалительной активности, чем у пациентов со стеатозом печени.

Тепловая карта корреляций уровней ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови между собой представлена на рис. 5. Так, пентадекановая кислота мембран эритроцитов (C15:0) прямо с высокой силой связи ($r > 0,5$) ассоциирована с уровнем ряда насыщенных ЖК мембран эритроцитов (C12:0, C14:0) и сыворотки крови (C15:0, C17:0); суммарным содержанием мононенасыщенных ЖК как в мембранах эритроцитов, так и в сыворотке крови, а также уровнем отдельных мононенасыщенных ЖК – C16:1;7, C16:1;9, с-C18:1; уровнем одной омега-6 ПНЖК – C16:2n-6. Напротив, обратные корреляции средней силы связи ($r > 0,5$) выявлены между уровнем данной кислоты C15:0 и перечнем других НЖК (C18:0, C20:0), омега-6 ПНЖК (C20:2n-6, C20:3n-6, C20:4n-6, C22:4n-6) как в мембранах клеток, так и в сыворотке кро-

Таблица 1

Клинико-биохимические показатели у пациентов с ЖБП с разной степенью некрвоспалительной активности ($M \pm SD$)

Table 1

Clinical and biochemical parameters in patients with fatty liver disease (FLD) with different degrees of necroinflammatory activity ($M \pm SD$)

Показатель / Indicator	Группа пациентов со стеатогепатитом, $n = 40$ / Group of patients with steatohepatitis, $n = 40$	Группа пациентов со стеатозом, $n = 44$ / Group of patients with steatosis, $n = 44$	p
Возраст, лет / Age, years	48,9 $\pm$ 12,6	47,8 $\pm$ 15,2	0,719
Эластичность печени, кПа / Liver elasticity, kPa	6,18 $\pm$ 18,7	5,57 $\pm$ 10,2	0,856
Индекс NAFLD liver fat score / Index NAFLD liver fat score	2,98 $\pm$ 2,8	3,42 $\pm$ 2,1	0,432
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	107,9 $\pm$ 11,9	110,7 $\pm$ 17,9	0,398
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	32,8 $\pm$ 5,3	33,9 $\pm$ 6,0	0,379
Содержание триглицеридов, ммоль/л / Triglyceride content, mmol/l	2,57 $\pm$ 0,9	2,44 $\pm$ 0,89	0,506
Содержание общего холестерина, ммоль/л / Total cholesterol content, mmol/l	6,5 $\pm$ 1,29	6,39 $\pm$ 1,46	0,718
Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High-density lipoprotein cholesterol content, mmol/l	0,95 $\pm$ 0,32	0,96 $\pm$ 0,36	0,917
Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности, ммоль/л / Low-density lipoprotein cholesterol content, mmol/l	4,67 $\pm$ 1,12	4,47 $\pm$ 1,35	0,453
Содержание глюкозы крови натощак, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/l	6,95 $\pm$ 4,2	6,82 $\pm$ 4,1	0,873
Содержание инсулина сыворотки, мкЕд/мл / Serum insulin content, μ U/ml	34,1 $\pm$ 17,6	33,82 $\pm$ 16,5	0,940
Индекс Caro / Index Caro	0,23 $\pm$ 0,5	0,24 $\pm$ 0,59	0,934
Содержание общего белка, г/л / Total protein content, g/l	72,5 $\pm$ 4,6	71,4 $\pm$ 4,6	0,257
Содержание альбумина, г/л / Albumin content, g/l	44,8 $\pm$ 4,1	45,6 $\pm$ 3,38	0,340
Активность АСТ, Ед/л / AST activity, U/L	60,4 $\pm$ 47,2	21,7 $\pm$ 50,4	0,0008
Активность АЛТ, Ед/л / ALT activity, U/L	54,9 $\pm$ 38,4	19,8 $\pm$ 50,3	0,0005
Коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) / de Ritis coefficient (AST/ALT)	1,06 $\pm$ 0,31	0,98 $\pm$ 0,26	0,215
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л / Alkaline phosphatase activity, U/L	157,3 $\pm$ 52,9	145,2 $\pm$ 47,7	0,277
Активность гамма-глутамилтранспептидазы, Ед/л / Gamma-glutamyl transpeptidase activity, U/L	42,4 $\pm$ 23,9	38,6 $\pm$ 27,8	0,504
Содержание железа в сыворотке, мкмоль/л / Serum iron content, μ mol/l	24,8 $\pm$ 11,1	15,9 $\pm$ 12,0	0,0007
Содержание общего билирубина, мкмоль/л / Total bilirubin content, μ mol/l	32,4 $\pm$ 37,6	15,7 $\pm$ 30,6	0,029
Содержание прямого билирубина, мкмоль/л / Direct bilirubin content, μ mol/l	7,54 $\pm$ 7,8	3,25 $\pm$ 6,1	0,007
Содержание фибриногена, г/л / Fibrinogen content, g/l	4,59 $\pm$ 5,7	2,29 $\pm$ 4,2	0,041
Содержание С-реактивного белка, мг/л / C-reactive protein content, mg/l	5,78 $\pm$ 5,9	2,33 $\pm$ 5,7	0,008
Содержание ферритина, мкг/л / Ferritin content, mcg/l	337,7 $\pm$ 133,5	187,8 $\pm$ 191,6	0,00007

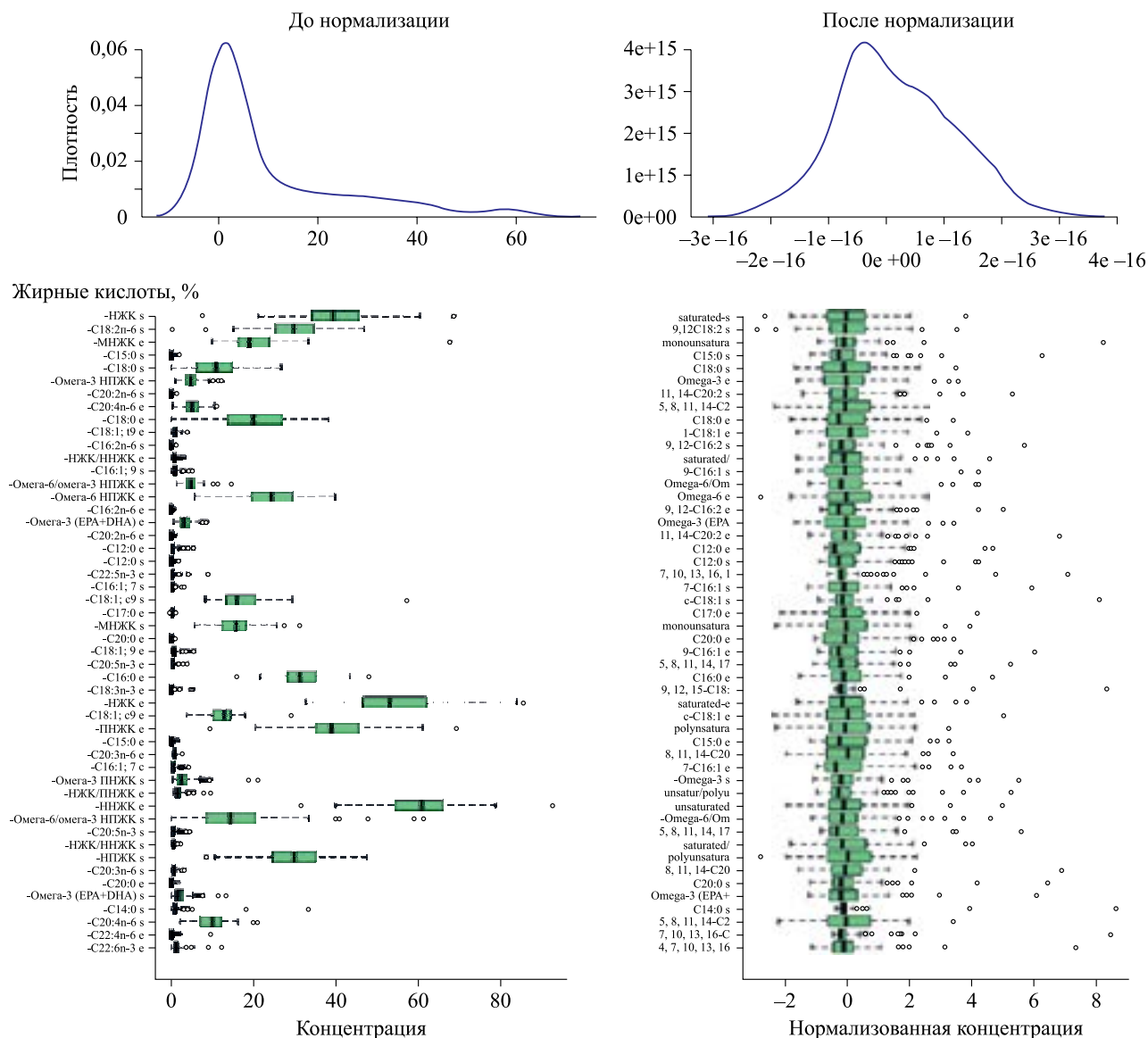


Рис. 1. Нормализация уровня ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови пациентов с ЖБП с разной некровоспалительной активностью

Fig. 1. Normalization of fatty acid (FA) level in erythrocyte membranes and blood serum of patients with fatty liver disease with different necroinflammatory activity

ви; омега-3 ПНЖК (суммарного содержания, C22:6n-3, C20:5n-3+ C22:6n-3) в сыворотке крови.

Использование ROC-анализа продемонстрировало возможности как отдельных ЖК, так и их комбинации в различении пациентов со стеатогепатитом и стеатозом (рис. 6). Эритроцитарные ЖК обеспечили следующий уровень диагностической точности при дифференцировании пациентов с разной степенью некротического воспаления: пентадекановая кислота C15:0 – AUC 0,736 (95 % ДИ 0,63–

0,843), чувствительность 68,3 %, специфичность 75,9 %; докозатетраеновая кислота C22:4n-6 – AUC 0,691 (95 % ДИ 0,596–0,792), чувствительность 70,7 %, специфичность 64,8 %; миристиновая C14:0 – AUC 0,711 (95 % ДИ 0,6–0,806), чувствительность 65,9 %, специфичность 72,2 %; 7-пальмитолеиновая C16:1;7 – AUC 0,715 (95 % ДИ 0,609–0,807), чувствительность 68,3 %, специфичность 68,5 % (рис. 6, а–г). На рис. 6, д представлены варианты моделей, включающих разное число ЖК (от 3 до 62), которые

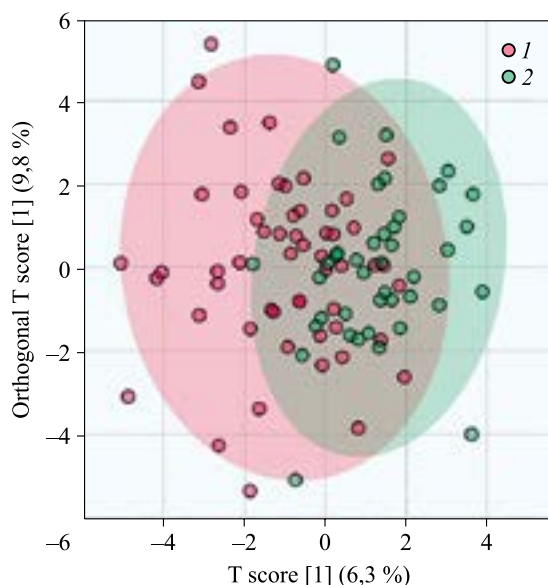


Рис. 2. Дискриминантный ортогональный анализ методом частных наименьших квадратов (ortoPLSDA) у пациентов с ЖБП с разным уровнем некровоспалительной активности: 1 – минимальная некровоспалительная активность – A0-1; 2 – выраженная некровоспалительная активность – A2-3

Fig. 2. Orthogonal partial least squares discriminant analysis (ortoPLSDA) in patients with FLD with different levels of necroinflammatory activity: 1 – minimal necroinflammatory activity – A0-1; 2 – pronounced necroinflammatory activity – A2-3

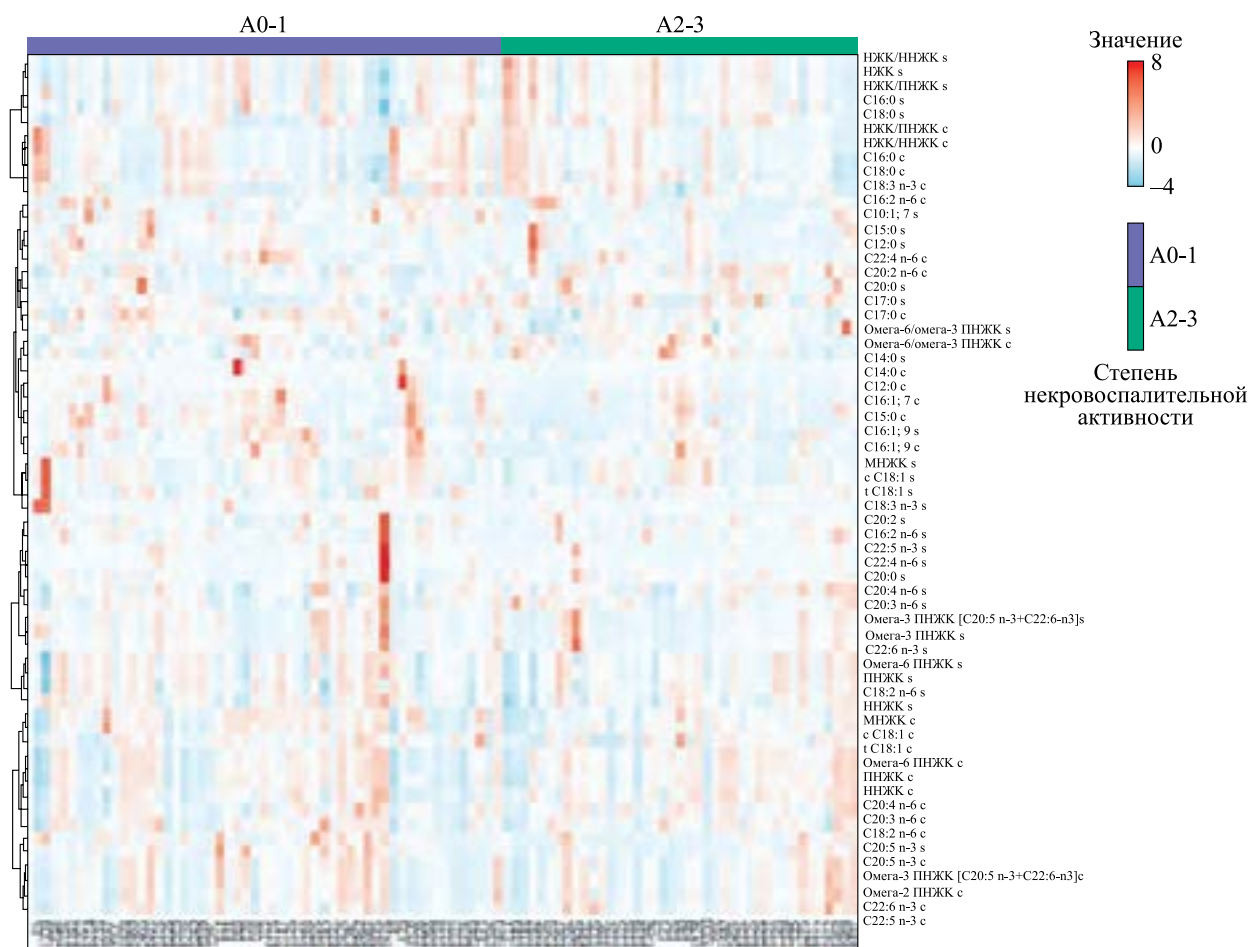


Рис. 3. Тепловая карта иерархической кластеризации уровня ЖК у пациентов с разной степенью некровоспалительной активности

Fig. 3. Heat map of hierarchical clustering of FA level in patients with different degrees of necroinflammatory activity

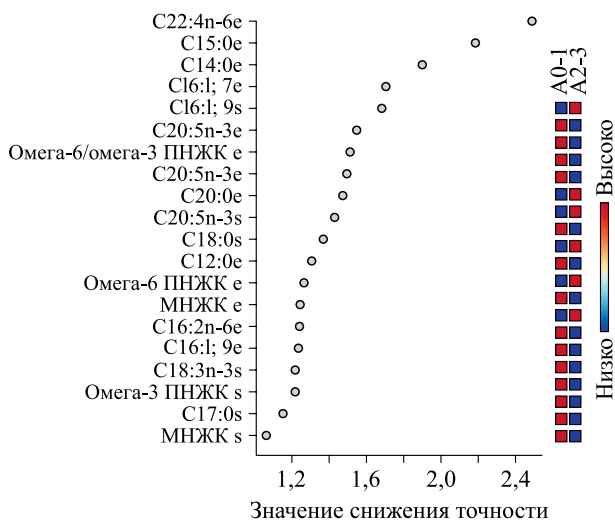


Рис. 4. Ранжирование ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови по их степени вклада в различение пациентов с минимальной и выраженной некрОВОспалительной активностью

Fig. 4. Ranking of FA of erythrocyte membranes and blood serum according to their degree of contribution to distinguishing patients with minimal and pronounced necroinflammatory activity

Обсуждение

В настоящей работе был проанализирован уровень ЖК сыворотки крови и мембран эритроцитов, но только последние оказались значимыми для дифференцирования выраженности некрОВОспалительной активности у пациентов с ЖБП. Вероятно, это связано с большим влиянием диеты на метаболиты сыворотки, в то же время, более стабильным ЖК профилем мембран эритроцитов, в большей степени отражающим имеющуюся патологию печени.

К настоящему времени липидный ландшафт ЖБП недостаточно хорошо определен. Анализ изменений в гепатическом и плазменном липидном гомеостазе у пациентов с ЖБП может предоставить существенные доказательства участия липидов, включая ЖК, в патогенезе стеатоза и стеатогепатоза [35]. Считается, что повышенный уровень циркулирующих свободных ЖК может быть основной причиной

имели AUC от 0,638 до 0,718, но не показали достаточный уровень диагностической точности при высокой затратности. Модель, состоящая из уровней трех ЖК мембран эритроцитов – C15:0, C14:0, C16:1;7, при минимальном перечне составляющих показала наибольшую чувствительность – 76,5 % при невысокой специфичности – 67,1 % (AUC 0,668 (95 % ДИ 0,541–0,8).

Таблица 2

ЖК мембран эритроцитов – потенциальные биомаркеры для различения стеатогепатита и стеатоза у пациентов с ЖБП (данные получены при использовании Volcano plot, непарная статистика)

Table 2

FA of erythrocyte membranes are potential biomarkers for distinguishing steatohepatitis and steatosis in patients with alcoholic FLD (data obtained using Volcano plot, unpaired statistics)

ЖК / FA	Кратность изменений / Frequency of changes (FC)	log2(FC)	p	–log10 (p)
Докозатетраеновая кислота C22:4n-6 / Docosatetraenoic acid C22:4n-6	1,4701	0,55593	0,000104	3,9817
Пентадекановая кислота C15:0 / Pentadecanoic acid C15:0	0,55805	–0,84153	0,000604	3,2188
7-Пальмитолеиновая кислота C16:1;7 / 7-Palmitoleic acid C16:1;7	0,56735	–0,8177	0,00934	2,0297
Миристиновая кислота C14:0 / Myristic acid C14:0	0,51927	–0,94543	0,025685	1,5903
Эйкозапентаеновая кислота C20:5n-3 / Eicosapentaenoic acid C20:5n-3	0,68004	–0,55631	0,03284	1,4836
Арахидоновая кислота C20:0 / Arachidic acid C20:0	1,4931	0,57833	0,034653	1,4603
Гексадекадиеновая кислота C16:2n-6 / Hexadecadienoic acid C16:2 n-6	0,60669	–0,72097	0,042487	1,3717

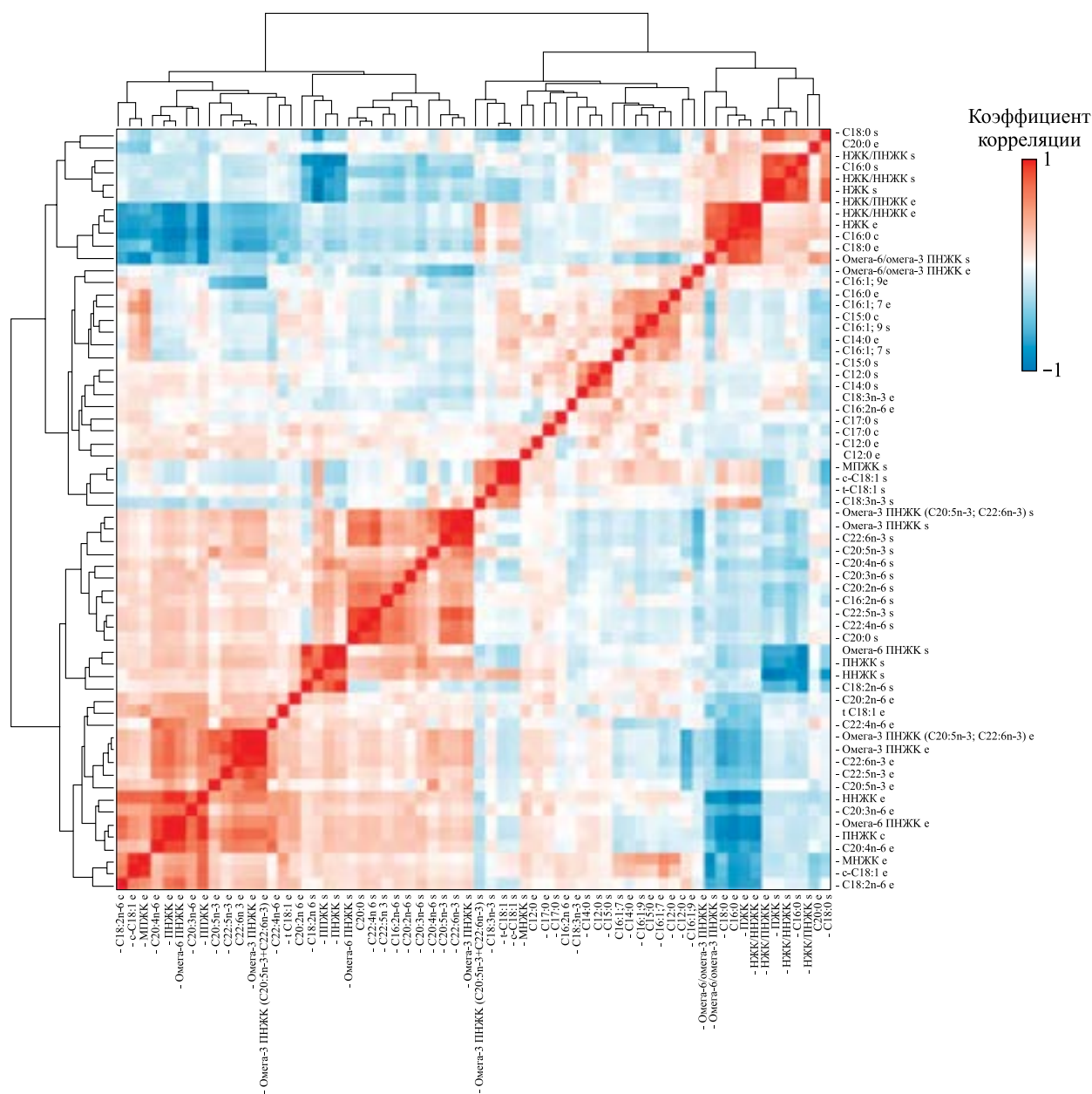


Рис. 5. Тепловая карта корреляций уровня ЖК мембран эритроцитов и сыворотки крови между собой у пациентов с разной степенью некрвоспалительной активности при ЖБП

Fig. 5. A heat map of correlations of FA levels of erythrocyte membranes and blood serum among themselves in patients with varying degrees of necroinflammatory activity in FLD

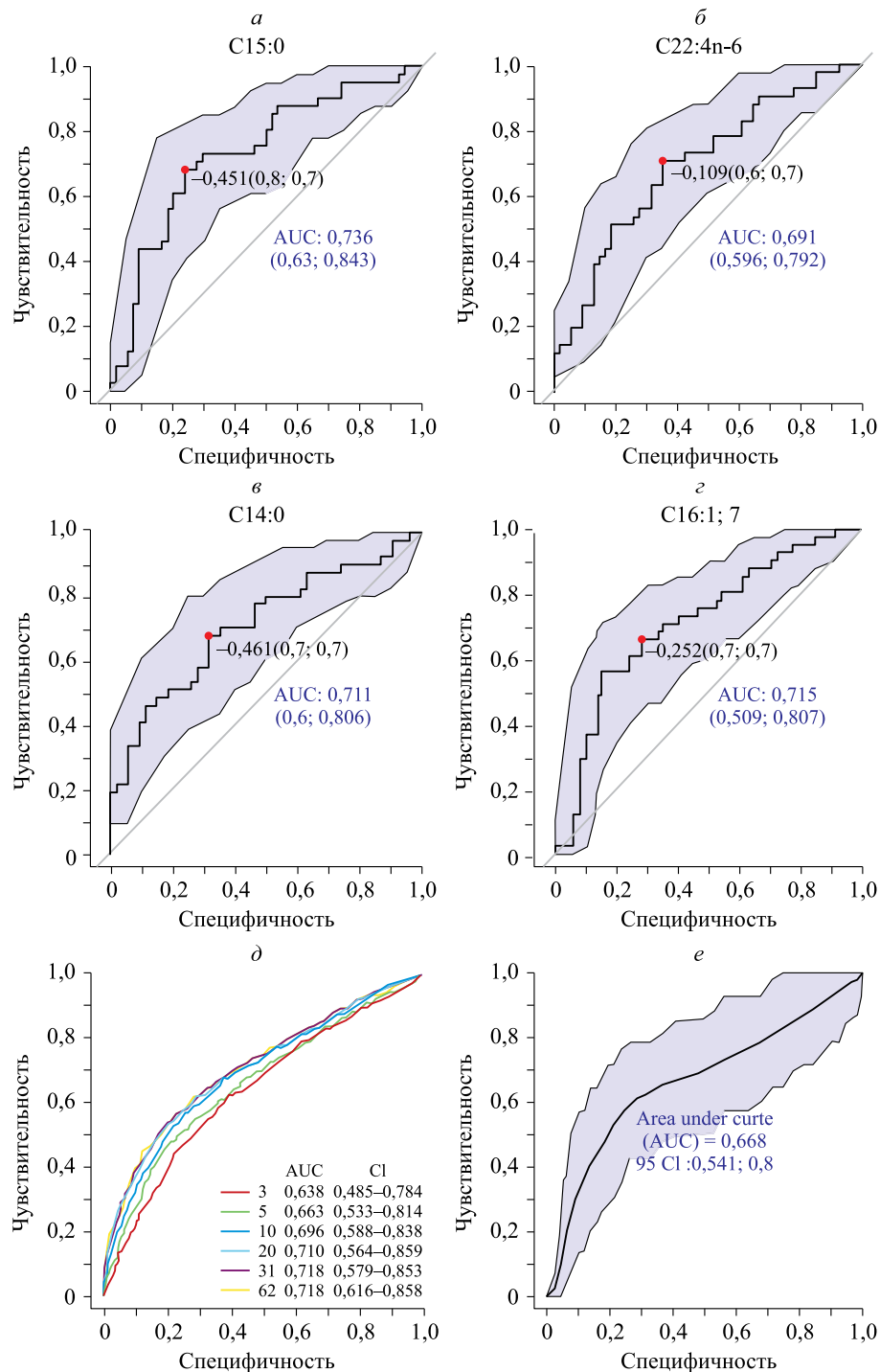


Рис. 6. ROC-кривые с использованием уровней отдельных ЖК мембран эритроцитов и их комбинации для различения стеатогепатита и стеатоза у пациентов с ЖБП: *а* – пентадекановая кислота C15:0 – AUC 0,736 (95 % ДИ 0,63–0,843); *б* – докозатетраеновая кислота C22:4n-6 – AUC 0,691 (95 % ДИ 0,596–0,792); *в* – миристиновая кислота C14:0 – AUC 0,711 (95 % ДИ 0,6–0,806); *г* – 7-пальмитолеиновая кислота C16:1;7 – AUC 0,715 (95 % ДИ 0,609–0,807); *д* – варианты комбинированных моделей с AUC от 0,638 до 0,718; *е* – комбинированная модель, состоящая из C15:0, C14:0, C16:1;7 (AUC 0,668 (95 % ДИ 0,541–0,8))

Fig. 6. ROC curves using the levels of individual erythrocyte membrane FA and their combination to distinguish steatohepatitis and steatosis in patients with FLD: *a* – pentadecanoic acid C15:0 – AUC 0.736 (95 % CI 0.63–0.843); *b* – docosatetraenoic acid C22:4n-6 – AUC 0.691 (95 % CI 0.596–0.792); *c* – myristic acid C14:0 – AUC 0.711 (95 % CI 0.6–0.806); *d* – 7-palmitoleic acid C16:1;7 – AUC 0.715 (95 % CI 0.609–0.807); *e* – variants of combined models with AUC from 0.638 to 0.718; *e* – a combined model consisting of C15:0, C14:0, C16:1;7 (AUC 0.668 (95 % CI 0.541–0.8))

липотоксичности печени и сопутствующего повреждения гепатоцитов, развития их баллонной дистрофии [36].

В 2017 г. R. Feng et al. предложили панель сывороточных свободных ЖК для ранней диагностики НАСГ [37]. Интересно, что у пациентов с НАЖБП были более высокие концентрации сывороточных свободных ЖК всех классов, и не было существенных различий между суммарным уровнем свободных ЖК у худых или полных пациентов с НАЖБП [38]. Исследователи подчеркнули потенциальное использование липидов 14:0 и 16:1 в качестве возможных биомаркеров для ранней диагностики НАСГ.

Показано, что влияние различных классов ЖК на некровоспаление в ткани печени существенно различалось [5].

В нашей работе выявлен повышенный уровень насыщенной арахидоновой кислоты мембран эритроцитов (C20:0) у пациентов со стеатогепатитом, уровень двух других насыщенных ЖК C15:0 и C14:0 оказался ниже у пациентов с выраженной некровоспалительной активностью. Это, возможно, связано с разной ролью НЖК в патогенезе ЖБП. Так, в эксперименте на животных была показана протективная роль пентадекановой C15:0 и маргаритиновой C17:0 ЖК в отношении развития баллонной дистрофии гепатоцитов и их повреждения при НАСГ у мышей [39]. Миристиновая кислота C14:0 может расходоваться в процессе ацилирования белков, значимых для перечня сигнальных путей, в том числе провоспалительных [40].

По данным литературных источников, повреждение печени было приписано токсическим эффектам накопления НЖК (особенно пальмитиновой 16:0) в этом органе. Показано, что соотношения конкретных ЖК зависят не только от диеты и липогенеза *de novo*, но также от пола и возраста. Так, K. Yamada et al. сообщили, что у мужчин наблюдались более значительные изменения при сравнении пациентов с стеатозом и стеатогепатитом, чем у женщин в постменопаузе [38]. Повышенный уровень печеночных НЖК были зарегистрированы у пациентов обоего пола с НАЖБП [41]. В исследованиях *in vitro* было показано, что НЖК вызывают синтез провоспалительных цитокинов, что приводит

к апоптозу и нарушению структуры сигнальных зон инсулина [42]. Избыточное накопление НЖК (особенно C16:0, C18:0, C20:0) в гепатоцитах способно вызывать стресс эндоплазматического ретикулума [43] и может представлять собой основную причину повреждения гепатоцитов. Кроме того, животные модели НАЖБП показали более высокие концентрации НЖК в печени по сравнению с контрольной группой, эта разница в большей степени обусловлена значительным увеличением уровня миристиновой (14:0), пальмитиновой (16:0) и стеариновой (18:0) кислот [35]. Подобная картина увеличения НЖК наблюдалась в исследовании, проведенном у пациентов с НАЖБП [44]. Напротив, другое липидомное исследование печени человека показало незначительную тенденцию к более высокой концентрации НЖК, со значительным увеличением только уровня 16:0 среди различных видов ЖК, включенных в анализ [45]. В частности, высокое содержание 16:0 и измененный баланс между 18:0 и 16:0 были связаны с баллонированием гепатоцитов у пациентов, страдающих стеатогепатитом [38].

В настоящем исследовании выявлен сниженный уровень мононенасыщенной 7-пальмитолеиновой кислоты мембран эритроцитов C16:1;7, что, возможно, обусловлено ее избыточным расходом в связи с подавлением сигнальных путей PI3K/Akt, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход, или дальнейшим превращением в полиненасыщенные ЖК в связи с высокой активностью стеарил-КоА десатуразы-1 (SCD1) и липогенеза *de novo* [46].

По данным ряда исследований обнаружен повышенный уровень мононенасыщенных ЖК (пальмитолеиновой кислоты (16:1 n7) и олеиновой кислоты (18:1 n9) в диацилглицеридах, триглицеридах и фосфолипидах образцов ткани печени человека [44, 45] и мышей [35] при НАЖБП. Интересно, что повышенные соотношения 16:1 n7/16:0 и 18:1 n9/18:0 были зарегистрированы у пациентов с НАСГ [38, 44, 45], что предполагает повышение активности стеарил-КоА-десатуразы SCD1 при стеатогепатите [35, 38, 45].

ПНЖК проявляют различную биологическую активность в зависимости от расположения двойных связей. Так, омега-3 ПНЖК могут приводить к разным биологическим эффектам, поскольку они способны изменять состав плазматических мембран, а также модулировать экспрессию генов и определенные сигнальные пути клеток [47]. Омега-3 ПНЖК также играют важную защитную роль при хронических заболеваниях, включая сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, диабет 2 типа и даже рак [47]. Омега-3 ПНЖК являются предшественниками различных липидных медиаторов с противовоспалительным потенциалом, таких как эйкозаноиды, резолвины и протектины [47]. Кроме того, омега-3 ПНЖК считаются ключевыми факторами в профилактике некоторых нежелательных реакций организма, таких как аутоиммунный ответ [47]. Напротив, провоспалительные оксипирины, включая эйкозаноиды, в основном являются производными омега-6 ПНЖК [47].

Выявленный в нашей работе повышенный уровень омега-6 полиненасыщенной докозатетраеновой C22:4n-6, вероятно, ассоциирован с потенциалом метаболизма данной кислоты в провоспалительные простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, а сниженная концентрация гексадекадиеновой кислоты C16:2 n-6 обусловлена ее расходом на синтез ЖК с более длинной цепью [47]. Сниженное содержание омега-3 ПНЖК — эйкозапентаеновой, установлено при наличии высокой некровоспалительной активности при ЖБП, вероятно, из-за низкого уровня ее противовоспалительных производных.

Исследования липидома выявили прогрессирующее снижение печеночных ПНЖК параллельно нарастанию тяжести НАСГ [44, 45]. Показано, что молярные проценты как омега-3, так и омега-6 ПНЖК были снижены в биоптатах печени пациентов с НАЖБП [45], в то же время во фракции триглицеридов было значительно снижено только содержание омега-3 ПНЖК. Соответственно, соотношение омега-6/омега-3 ПНЖК оказалось повышенным в ткани печени пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом. Напротив, в ткани печени мышей при экспериментальной НАЖБП это отношение было снижено [35, 38, 45]. Эти расхождения между данными, полученными на людях, и исследованиями на экспериментальных животных с НАЖБП предполагают, что последние могут быть неподходящей моделью для изучения метаболизма ПНЖК при НАЖБП человека. F. Chiappini et al., L.V. Herrera-Marcos et al. выявили значительно сниженный уровень эйкоза-

пентаеновой кислоты (C20:5 n-3) и докозагексаеновой кислоты (C22:6 n-3) при стеатогепатите [44, 45], что согласуется с результатами нашей работы. Кроме того, наблюдалось значительное истощение гамма-линоленовой (C18:3 n-6) и арахидоновой (C20:4 n-6) кислот, что может указывать на их чрезмерное использование для синтеза воспалительных производных, значимых в патогенезе НАСГ [44]. Важно отметить, что омега-3 ПНЖК являются предшественниками клеточных фосфолипидов, что может частично объяснить более низкие количества фосфолипидов, наблюдаемые у пациентов с НАСГ [44].

Заключение

Таким образом, установлены ЖК мембран эритроцитов, значимые для дифференцирования стеатогепатита и стеатоза у пациентов с ЖБП различного генеза: уровень докозатетраеновой C22:4n-6 ($p = 0,0001$) и арахидоновой C20:0 ($p = 0,034$) кислот оказались статистически значимо выше, а содержание пентадекановой C15:0 ($p = 0,0006$), 7-пальмитоолеиновой C16:1;7 ($p = 0,0093$), миристиновой C14:0 ($p = 0,025$), эйкозапентаеновой C20:5n-3 ($p = 0,032$), гексадекадиеновой C16:2 n-6 ($p = 0,042$) кислот — ниже при стеатогепатите, чем у пациентов со стеатозом печени. Наибольшим потенциалом в различении степени некровоспалительной активности в печени обладала пентадекановая кислота C15:0 — AUC 0,736 (95 % ДИ 0,63–0,843), чувствительность 68,3 %, специфичность 75,9 %. Созданная диагностическая панель из комбинации ЖК мембран эритроцитов (C15:0, C14:0, C16:1;7) показала наибольшую чувствительность — 76,5 % при невысокой специфичности — 67,1 %.

Выявленные особенности профиля жирных кислот мембран эритроцитов, сыворотки крови следует рассматривать как перспективные биомаркеры для выявления стеатогепатита с точки зрения дальнейших исследований в данном направлении.

Список литературы / References

1. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzliff V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., Romero D., Abdelmalek M.F., Anstee Q.M., Arab J.P., Arrese M., Bataller R., Beuers U., Boursier J., Bugianesi E., Byrne C.D., Castro Narro G.E., Chowdhury A., Cortez-Pinto H., Cryer D.R., Cusi K., El-Kassas M., Klein S., Eskridge W., Fan J., Gawrieh S., Guy C.D., Harrison S.A., Kim S.U., Koot B.G., Korenjak M., Kowd-

- ley K.V., Lacaille F., Loomba R., Mitchell-Thain R., Morgan T.R., Powell E.E., Roden M., Romero-Gomez M., Silva M., Singh S.P., Sookoian S.C., Spearman C.W., Tiniakos D., Valenti L., Vos M.B., Wong V.W., Xanthakos S., Yilmaz Y., Younossi Z., Hobbs A., Villota-Rivas M., Newsome P.N.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*, 2023; 78 (6): 1966–1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520
2. Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А., Марченко Н.В., Прашнова М.К., Ивашкин В.Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2024; 34 (2): 35–44. doi: 10.22416/1382-4376-2024-961 [Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., Marchenko N.V., Prashnova M.K., Ivashkin V.T. Steatotic liver disease: new nomenclature and its localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2024; 34 (2): 35–44. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2024-961
3. Loomba R., Friedman S.L., Shulman G.I. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*, 2021; 184 (10): 2537–2564. doi: 10.1016/j.cell.2021.04.015
4. Elsaid M.I., Bridges J.F.P., Li N., Rustgi V.K. Metabolic syndrome severity predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastro. Hep. Adv.*, 2022; 1 (3): 445–456. doi: 10.1016/j.gastha.2022.02.002
5. Hliwa A., Ramos-Molina B., Laski D., Mika A., Sledzinski T. The role of fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease progression: an update. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021; 22 (13): 6900. doi: 10.3390/ijms22136900
6. Shroff H., VanWagner L.B. Cardiovascular disease in nonalcoholic steatohepatitis: screening and management. *Curr. Hepatol. Rep.*, 2020; 19 (3): 315–326. doi: 10.1007/s11901-020-00530-0
7. Dharmalingam M., Yamasandhi P.G. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2018; 22 (3): 421–428. doi: 10.4103/ijem.IJEM_585_17
8. Tapper E.B., Fleming C., Rendon A., Fernandes J., Johansen P., Augusto M., Nair S. The burden of nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review of epidemiology studies. *Gastro. Hep. Adv.*, 2022; 1 (6): 1049–1087. doi: 10.1016/j.gastha.2022.06.016
9. Galatou E., Mourelatou E., Hatziantoniou S., Viziianakis I.S. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and atherosclerosis: explaining their pathophysiology, association and the role of incretin-based drugs. *Antioxidants (Basel)*, 2022; 11 (6): 1060. doi: 10.3390/antiox11061060
10. Dağ H., İncirkuş F., Dikker O. Atherogenic Index of Plasma (AIP) and its association with fatty liver in obese adolescents. *Children (Basel)*, 2023; 10 (4): 641. doi: 10.3390/children10040641
11. Avanaki F.A., Esteghamati A. Atherogenic index of plasma is an independent predictor of metabolic-associated fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Med. Res.*, 2022; 27 (1): 112. doi: 10.1186/s40001-022-00731-x
12. Liu J., Zhou L., An Y., Wang Y., Wang G. The atherogenic index of plasma: A novel factor more closely related to non-alcoholic fatty liver disease than other lipid parameters in adults. *Front. Nutr.*, 2022; 9: 954219. doi: 10.3389/fnut.2022.954219
13. Balta S. Atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease. *Angiology*, 2022; 73 (8): 701–711. doi: 10.1177/00033197221091317
14. Wei S., Wang L., Evans P.C., Xu S. NAFLD and NASH: etiology, targets and emerging therapies. *Drug Discov. Today*, 2024; 29 (3): 103910. doi: 10.1016/j.drudis.2024.103910
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J. Hepatol.*, 2021; 75 (3): 659–689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025
16. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S.A., Brunt E.M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018; 67 (1): 328–357. doi: 10.1002/hep.29367
17. Chen Z., Ma Y., Cai J., Sun M., Zeng L., Wu F., Zhang Y., Hu M. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin. Chim. Acta*, 2022; 537: 16–25. doi: 10.1016/j.cca.2022.09.022
18. Long M.T., Gandhi S., Loomba R. Advances in non-invasive biomarkers for the diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 2020; 111: 154259. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154259
19. Wong V.W.S., Adams L.A., de Lédinghen V., Wong G.L.H., Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH – current progress and future promise. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018; 15: 461–478. doi: 10.1038/s41575-018-0014-9
20. Yuan L., Terrault N.A. PNPLA3 and nonalcoholic fatty liver disease: towards personalized medicine for fatty liver. *Hepatobiliary Surg. Nutr.*, 2020; 9 (3): 353–356. doi: 10.21037/hbsn.2019.10.35
21. Ferraioli G., Monteiro L.B.S. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J. Gastroenterol.*, 2019; 25: 6053–6062. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053
22. Peng C., Stewart A.G., Woodman O.L., Ritchie R.H., Qin C.X. Non-alcoholic steatohepatitis: A review of its mechanism, models and medical treatments. *Front. Pharmacol.*, 2020; 11: 1864. doi: 10.3389/fphar.2020.603926
23. Masarone M., Troisi J., Aglitti A., Torre P., Colucci A., Dallio M., Federico A., Balsano C., Persico M. Untargeted metabolomics as a diagnostic tool in NAFLD: Discrimination of steatosis, steatohepatitis and cirrhosis. *Metabolomics*, 2021; 17: 12. doi: 10.1007/s11306-020-01756-1
24. Tavares De Almeida I., Cortez-Pinto H., Fidalgo G., Rodrigues D., Camilo M.E. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Nutr.*, 2002; 21: 219–223. doi: 10.1054/clnu.2001.0529

25. Zhou Y., Orešić M., Leivonen M., Gopalacharyulu P., Huysalo 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
26. Feng R., Luo C., Li C., Du S., Okekunle A.P., Li Y., Chen Y., Zi T., Niu Y. Free fatty acids profile among lean, overweight and obese non-alcoholic fatty liver disease patients: A case-Control study. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16 (1): 165. doi: 10.1186/s12944-017-0551-1
27. 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
28. Calder P.C. Functional roles of fatty acids and their effects on human health. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2015; 39 (1 Suppl): 18S–32S. doi: 10.1177/0148607115595980.
29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дошечин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2022; 32 (4): 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotoskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., Shestakova M.V., Maev I.V., Breder V.V., Gheivandova N.I., Doshchitsin V.L., Dudinskaya E.N., Ershova E.V., Kodzoeva Kh.B., Komshilova K.A., Korochanskaya N.V., Mayorov A.Yu., Mishina E.E., Nadinskaya M.Yu., Nikitin I.G., Pogossova N.V., Tarzimanova A.I., Shamkhalova M.Sh. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for preventive cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2022; 32 (4): 104–140. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
30. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/12/1219_kr21K-70MZ.pdf [Alcoholic liver disease (ALD) in adults. Clinical guidelines. 2021–2022–2023. Available at: http://disuria.ru/_ld/12/1219_kr21K70MZ.pdf (In Russ.)].
31. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Доктор.Ру*, 2010; 3 (54): 15–18. [Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Recommendations of experts from the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Doctor.Ru*, 2010; 3 (54): 15–18. (In Russ.)].
32. Munteanu M., Tiniakos D., Anstee Q., Charlotte F., Marchesini G., Bugianesi E., Trauner M., Romero Gomez M., Oliveira C., Day C., Dufour J.F., Bellentani S., Ngo Y., Traussnig S., Perazzo H., Deckmyn O., Bedossa P., Ratzu V., Poynard T.; FLIP Consortium and the FibroFrance Group. Diagnostic performance of FibroTest, SteatoTest and ActiTest in patients with NAFLD using the SAF score as histological reference. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2016; 44 (8): 877–889. doi: 10.1111/apt.13770.
33. 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. Study of the level of fatty acids in erythrocyte membranes and serum of patients with colorectal cancer in Novosibirsk. *Advances in Molecular Oncology*, 2018; 5 (2): 50–61 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-50-61
34. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*, 2001; 45: 5–32. doi: 10.1023/A:1010933404324
35. Wang X., Cao Y., Fu Y., Guo G., Zhang X. Liver fatty acid composition in mice with or without nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.*, 2011; 10: 234. doi: 10.1186/1476-511X-10-234
36. Rada P., González-Rodríguez Á., García-Monzyn C., Valverde Á.M. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: Is CD36 a key driver? *Cell Death Dis.*, 2020; 11: 1–15. doi: 10.1038/s41419-020-03003-w
37. Feng R., Luo C., Li C., Du S., Okekunle A.P., Li Y., Chen Y., Zi T., Niu Y. Free fatty acids profile among lean, overweight and obese non-alcoholic fatty liver disease patients: A case-Control study. *Lipids Health Dis.*, 2017; 16 (1): 165. doi: 10.1186/s12944-017-0551-1
38. 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.
39. 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
40. Chen J.J., Fan Y., Boehning D. Regulation of dynamic protein s-acylation. *Front. Mol. Biosci.*, 2021; 8: 656440. doi: 10.3389/fmolb.2021.656440
 41. Powell E.E. A new treatment and updated clinical practice guidelines for MASLD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2025; 22 (2): 88–89. doi: 10.1038/s41575-024-01014-y
 42. Goldberg I.J., Ginsberg H.N. Ins and outs modulating hepatic triglyceride and development of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2006; 130: 1343–1346. doi: 10.1053/j.gastro.2006.02.040
 43. Pfaffenbach K.T., Gentile C.L., Nivala A.M., Wang D., Wei Y., Pagliassotti M.J. Linking endoplasmic reticulum stress to cell death in hepatocytes: Roles of C/EBP homologous protein and chemical chaperones in palmitate-mediated cell death. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010; 298: E1027–E1035. doi: 10.1152/ajpendo.00642.2009
 44. Chiappini F., Coilly A., Kadar H., Gual P., Tran A., Desterke C., Samuel D., Duclos-Vallée J.C., Touboul D., Bertrand-Michel J., Brunelle A., Guettier C., Le Naour F. Metabolism dysregulation induces a specific lipid signature of nonalcoholic steatohepatitis in patients. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 46658. doi: 10.1038/srep46658
 45. Herrera-Marcos L.V., Arbones-Mainar J.M., Osada J. Lipoprotein lipidomics as a frontier in non-alcoholic fatty liver disease biomarker discovery. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024; 25 (15): 8285. doi: 10.3390/ijms25158285
 46. Syed-Abdul M.M. Lipid metabolism in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD). *Metabolites*, 2023; 14 (1): 12. doi: 10.3390/metabo14010012
 47. Czumaj A., Śledziński T. Biological role of unsaturated fatty acid desaturases in health and disease. *Nutrients*, 2020; 12: 356. doi: 10.3390/nu12020356

Сведения об авторах:

Маргарита Витальевна Кручинина, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией гастроэнтерологии, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Рудольф Александрович Букарев, ординатор лаборатории гастроэнтерологии, Новосибирск, Россия, e-mail: r.bukarev@mail.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, professor of the department of propaedeutics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0077-3823, e-mail: kruchmargo@yandex.ru

Rudolf A. Bukarev, clinical resident of the laboratory of gastroenterology, Novosibirsk, Russia, e-mail: r.bukarev@mail.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 13.01.2025

После доработки 29.01.2025

Принята к печати 27.02.2025

Received 13.01.2025

Revision received 29.01.2025

Accepted 27.02.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-23-33

Анализ половозрастных особенностей распространенности психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в условиях мегаполиса и крупного города Западной Сибири

Е.В. Акимов¹, В.В. Гафаров², М.М. Каюмова¹, Е.А. Громова², Е.И. Гакова¹, А.В. Гафарова²,
М.И. Бессонова¹, И.В. Гагулин², Е.В. Лебедев¹, А.В. Новоселов¹, А.М. Акимов¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр
Томского национального исследовательского медицинского центра
Российской академии наук
Россия, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² 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 сравнительные характеристики распространенности психосоциальных факторов (ПСФ) риска в условиях крупнейшего (мегаполиса) и крупного города Западной Сибири среди лиц 25–64 лет. **Материал и методы.** Обследованы репрезентативные выборки лиц 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) и крупного сибирского города (г. Тюмень) в 2010–2013 и 2015–2017 гг. Оценка уровня личностной тревожности (ЛТ), жизненного истощения (ЖИ), депрессии (Д) проводилась по стандартным методикам протокола программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная». **Результаты.** Анализ показал, что в мегаполисе Западной Сибири распространенность высокого уровня ЛТ и Д превалировала над распространенностью ПСФ в крупном сибирском городе – у мужчин младших возрастных групп 25–34 лет (Д) и 35–44 лет (ЛТ, Д); у женщин крайних возрастных групп 25–34 и 55–64 лет (Д). В крупном сибирском городе распространенность высокого уровня некоторых ПСФ преобладала над их распространенностью в мегаполисе Западной Сибири – у мужчин старшей возрастной группы 55–64 лет (Д), у женщин 25–34 лет (ЖИ) и 45–54 лет (ЛТ). **Заключение.** Таким образом, результаты исследования ПСФ риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин экономически эффективного возраста на открытых городских популяциях крупнейшего (мегаполиса) и крупного городов Западной Сибири продемонстрировали существенные различия по распространенности ПСФ в различных возрастных категориях и тем самым показали необходимость оценки ПСФ при планировании профилактических программ в сибирских городах.

Ключевые слова: мегаполис, крупный город Западной Сибири, психосоциальные факторы риска, личностная тревожность, депрессия, жизненное истощение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетных тем: Тюменский кардиологический центр – филиал Томского НИМЦ, рег. № НИОКТР: 122020300112-4; НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН, рег. № FWNR-2024-0002.

Автор для переписки: Акимова Е.В., e-mail: akimovaev@infarkta.net

Для цитирования: Акимова Е.В., Гафаров В.В., Каюмова М.М., Громова Е.А., Гакова Е.И., Гафарова А.В., Бессонова М.И., Гагулин И.В., Лебедев Е.В., Новоселов А.В., Акимов А.М. Анализ половозрастных особенностей распространенности психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в условиях мегаполиса и крупного города Западной Сибири. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 23–33. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-23-33

Analysis of age and gender characteristics of the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases in a metropolis and a large city in Western Siberia

E.V. Akimova¹, V.V. Gafarov², M.M. Kayumova¹, E.A. Gromova², E.I. Gakova¹, A.V. Gafarova², M.I. Bessonova¹, I.V. Gagulin², E.V. Lebedev¹, A.V. Novoselov¹, A.M. Akimov¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center of Tomsk National Research Medical Center
of Russian Academy of Sciences
111, Melnikayte st., Tyumen, 625026, Russia

² 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 st., Novosibirsk, 630089, Russia

Abstract

This study aimed to compare the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular disease (CVD) among adults aged 25–64 in the largest metropolis (Novosibirsk) and a large city (Tyumen) in Western Siberia. **Material and methods** Representative samples of adults aged 25–64 from Novosibirsk (metropolis) and Tyumen (large city) were examined between 2010–2013 and 2015–2017. Psychosocial factors, including personal anxiety (PA), vital exhaustion (VE), and depression (D), were assessed using standardized methods from the WHO MONICA-psychosocial program protocol. **Results.** In the Siberian metropolis, higher prevalence rates of elevated PA and D were observed compared to the large city: in men in younger age groups (25–34 years for D; 35–44 years for PA and D); in women in extreme age groups (25–34 and 55–64 years for D). Conversely, the large city showed higher prevalence rates for certain psychosocial factors: in men in older age group (55–64 years for D). and in women in younger (25–34 years for VE) and middle-aged (45–54 years for PA) groups. **Conclusions.** Significant differences in the prevalence of psychosocial CVD risk factors were identified across age categories in urban populations of Western Siberia. These findings underscore the importance of tailoring preventive programs to address age- and location-specific risk profiles in Siberian cities.

Keywords: metropolis, large city of Western Siberia, psychosocial risk factors, personal anxiety, depression, life exhaustion.

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

Funding. The study was carried out within the framework of budget themes: Tyumen Cardiology Center – branch of Tomsk National Research Medical Center, Reg. No. NIOKTR: 122020300112-4; Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Reg. No. FWNR-2024-0002.

Correspondence: Akimova E.V., e-mail: akimovaev@infarkta.net

Citation: Akimova E.V., Gafarov V.V., Kayumova M.M., Gromova E.A., Gakova E.I., Gafarova A.V., Bessonova M.I., Gagulin I.V., Lebedev E.V., Novoselov A.V., Akimov A.M. Analysis of age and gender characteristics of the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases in a metropolis and a large city in Western Siberia. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 23–33. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-23-33

Введение

Мировые тенденции по снижению сердечно-сосудистой смертности во второй декаде XXI века выдвигают на первый план феномен роста распространенности психосоциальных факторов (ПСФ) риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). При этом продемонстрировано, что наибольшее значение в развитии кардиоваскулярной патологии имеют факторы психоэмоционального напряжения — личностная тревожность (ЛТ), депрессия (Д), жизненное истощение (ЖИ) [1–5]. Научные исследования, проведенные за последние три десятилетия, сформировали доказательную базу, подтверждающую ключевую роль психосоциальных факторов в возникновении и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эти исследования также продемонстрировали, что ПСФ могут объяснять более половины вариативности в выявлении случаев ССЗ [6–8]. Тревога, определяемая как ощущение диффузного опасения и неопределенной угрозы, относится к наиболее сильнодействующему механизму интрапсихической адаптации. Адаптационные возможности личности могут быть оценены через анализ ее психологических особенностей. Чем выше уровень развития личностных характеристик, тем шире диапазон внешних факторов, к которым индивидум способен успешно адаптироваться [9–11].

Одним из ключевых ПСФ развития ССЗ являются депрессивные расстройства [12]. За последние тридцать лет на пике исследований, находящихся в зоне изучения ПСФ риска ССЗ находится Д [12–16]. Согласно оценкам ВОЗ, Д станет ведущим заболеванием в 2030 году, и уже является таковым среди женщин в некоторых странах [1, 7]. Еще одно проявление хронического социального стресса — ЖИ. Это психическое состояние, характеризующееся крайней усталостью, чувством деморализации и повышенной раздражительностью. Считается, что ЖИ является потенциальным ответом на трудноразрешимые проблемы в жизни людей, особенно когда они не могут адаптироваться к длительному воздействию психологических стрессоров. Сообщения о распространенности ЖИ немногочисленны; в литературе часто описываются такие «суррогаты», как эмоциональное выгорание и хроническая усталость [17–19]. Отсутствие кросс-секционных исследований случайных репрезентативных выборок городских жителей в нашей стране указывает на необходимость изучения распространенности этих проявлений хронического социального стресса [16]. В то же время в Западной Сибири по стандартным методикам протокола программы

ВОЗ «MONICA-психосоциальная» (Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease — Optional Psychosocial Substudy) проведены кросс-секционные исследования случайных репрезентативных выборок лиц 25–64 лет, позволяющие выполнить сравнительный анализ встречаемости ПСФ в мегаполисе и крупном сибирском городе [2, 3, 14, 19].

Поэтому целью настоящей работы послужило исследование сравнительных характеристик распространенности ПСФ риска в условиях крупнейшего (мегаполиса) и крупного города Западной Сибири среди лиц 25–64 лет.

Материал и методы

Научно-исследовательским институтом терапии и профилактической медицины — филиалом ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ) и Тюменским кардиологическим научным центром — филиалом Томского национального исследовательского центра РАН (Тюменский кардиоцентр) обследованы репрезентативные выборки лиц 25–64 лет Октябрьского района мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) и крупного сибирского города (г. Тюмень) в 2010–2013, 2015–2017 гг. (бюджетная тема НИИТПМ № FWNР-2024-0002, бюджетная тема Тюменского кардиоцентра № FGWM-2022-0024). Все выборки формировались на основе избирательных списков граждан с использованием таблицы случайных чисел. Применялась процедура случайного механического отбора. Оценка уровня ЛТ, ЖИ, Д проводилась по стандартным методикам протокола программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» [20]. Методы были строго стандартизированы и соответствовали требованиям протокола программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная». Репрезентативные выборки 25–64 лет включали по 800 мужчин и женщин в г. Новосибирске, соответственно, по 200 лиц в каждом десятилетии жизни, отклик составил 74,6 %. В г. Тюмени репрезентативные выборки 25–64 лет включали по 1000 мужчин и женщин, соответственно, по 250 лиц в возрастных группах 25–34, 35–44 лет (младшие возрастные категории), 45–54, 55–64 лет (старшие возрастные категории), отклик составил 70,3 %.

Исследования были выполнены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследований был одобрен этическими комитетами двух участвующих клинических центров (НИИТПМ, протокол № 11 от 16.09.1982; Тюменский кардиоцентр, протокол № 39

от 25.12.2009). До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие. Уровень ЛТ оценивали с помощью теста Спилберга (подшкала тревожности как черты личности), Д — шкалой программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)», ЖИ — шкалой на основе Маастрихтского опросника по ЖИ, принятого протоколом программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» [20], выделяли низкий, средний и высокий уровень. Интерпретация данных ЛТ основывалась на следующих критериях: оценка тревожности менее 30 баллов соответствовала низкому уровню ЛТ, от 31 до 44 баллов — умеренному уровню ЛТ, более 45 баллов — высокому уровню ЛТ. Д оценивали с помощью шкалы Д — теста MOPSY, состоящего из 15 вопросов. Для ответа на каждый вопрос было предусмотрено два ответа: «согласен», «не согласен». Тест на выявление ЖИ состоял из 14 утверждений. Для ответа на каждое утверждение было предусмотрено три градации: «да», «нет», «не знаю». Испытуемым предлагалось самостоятельно ответить на вопросы шкал согласно инструкциям. Лица, некорректно заполнившие шкалы (ошибки, отказы, пропуски), были исключены из математического анализа.

Материалы обработаны алгоритмами программы ВОЗ «MONICA», получены результаты по шкалам. Статистический анализ проводился с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics V21.0. Для сравнения показателей между скринингами использовались соответствующие возрастные группы. Для проверки статистической значимости различий между группами применялся критерий χ^2 Пирсона, за критический уровень значимости принимался $p < 0,05$. В тех случаях, где число участников в какой-либо подгруппе было меньше десяти, применялся точный критерий Фишера.

Результаты

Установили, что в младших возрастных категориях распространенность ПСФ, за исключением ЖИ, у мужчин и женщин в условиях мегаполиса Западной Сибири преимущественно превалировала над их распространенностью в крупном сибирском городе. В старших возрастных категориях, напротив, у мужчин 55–64 лет, женщин 45–54 лет распространенность ПСФ преобладала в крупном городе Западной Сибири. В возрастной группе 35–44 лет распространенность высокого уровня ЛТ у мужчин г. Новосибирска (мегаполис) была существенно выше, чем у мужчин г. Тюмени (табл. 1). В то

же время выявлялась статистически значимо более высокая распространенность низкого уровня ЛТ среди новосибирских мужчин в сравнении с тюменскими в возрасте 25–34 лет (см. табл. 1). У женщин в возрастной группе 45–54 лет высокий уровень ЛТ, напротив, выявлялся существенно чаще в крупном городе относительно мегаполиса Западной Сибири, в то же время статистически значимые различия отмечались в возрасте 25–34 и 45–54 лет при среднем уровне ЛТ с превалированием в мегаполисе (табл. 2).

Анализ результатов исследования Д по четырем десятилетиям жизни показал разнонаправленную динамику, характеризовавшуюся ростом распространенности ее высокого уровня в младших возрастных группах 25–34 и 35–44 лет и снижением в старшей возрастной группе 55–64 лет у мужчин мегаполиса по сравнению с мужчинами крупного города Западной Сибири. Распространенность среднего уровня Д среди мужчин сибирских городов по всем четырем десятилетиям жизни была практически одинаковой, в то время как низкий уровень Д выявлялся существенно чаще среди тюменских мужчин 25–34 лет и среди новосибирских мужчин 55–64 лет (см. табл. 1). Что касается женщин, высокий уровень Д существенно преобладал в новосибирской популяции относительно показателя в популяции крупного сибирского города в крайних возрастных группах (см. табл. 2). Имели место статистически значимые различия с превалированием распространенности низкого уровня Д у тюменских женщин относительно новосибирских в возрастной группе 35–44 лет.

Высокий уровень ЖИ по четырем десятилетиям жизни в новосибирской и тюменской популяциях у мужчин встречался практически одинаково. Распространенность среднего уровня ЖИ преобладала у мужчин Западной Сибири в возрасте 45–54 лет, в этой же возрастной группе имели место и статистически значимые различия по частоте выявления низкого уровня ЖИ, который встречался существенно чаще у новосибирских мужчин (см. табл. 1). У тюменских женщин в возрасте 25–34 лет высокий уровень ЖИ встречался существенно чаще, чем у новосибирских женщин этой же возрастной категории, а в возрасте 55–64 лет — средний уровень ЖИ (см. табл. 2). Закономерно низкий уровень ЖИ превалировал среди лиц женского пола мегаполиса Западной Сибири сравнительно с женской популяцией крупного сибирского города, статистически значимые различия по этому показателю определялись в возрастной группе 25–34 и 45–54 лет.

Таблица 1
Распространенность ЛГ, Д, ЖИ у мужчин 25–64 лет мегаполиса (г. Новосибирск, $n = 431$) и крупного города (г. Тюмень, $n = 850$) Западной Сибири
Table 1
Prevalence of personal anxiety, exhaustion, depression in men aged 25–64 in a metropolis (Novosibirsk, $n = 431$) and a large city (Tyumen, $n = 850$) in Western Siberia

Уровень ПСФ / Level of psychoso- cial risk factor	ВГ 25–34 лет (165/177) / Age group 25–34 years (165/177)			ВГ 35–44 лет (69/228) / Age group 35–44 years (69/228)			ВГ 45–54 лет (80/231) / Age group 45–54 years (80/231)			ВГ 55–64 лет (117/214) / Age group 55–64 years (117/214)		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
ЛГ / Personal anxiety												
Высокий/ High	37/51	22,4/28,8	0,1768	34/77	49,3/33,8	0,0197	32/93	40,0/40,3	0,9674	53/107	45,3/50,0	0,4143
Средний/ Moderate	97/110	58,8/62,2	0,5254	33/137	47,8/60,1	0,0713	45/120	56,0/51,9	0,5064	57/91	48,7/42,5	0,2785
Низкий/ Low	31/16	18,8/9,0	0,0089	2/14	2,9/6,1	0,3771	3/18	4,0/7,8	0,2269	7/16	6,0/7,5	0,6594
Д / Depression												
Высокий/ High	11/2	6,7/1,1	0,0092	8/4	11,6/1,8	0,0013	3/13	4,0/5,6	0,7694	4/31	3,4/14,5	0,0013
Средний/ Moderate	36/28	21,8/15,8	0,1552	11/45	15,9/19,7	0,4801	17/42	21,0/18,2	0,5464	29/53	24,8/24,8	0,9968
Низкий/ Low	118/147	71,5/83,1	0,0107	50/179	72,5/78,5	0,2951	60/176	75,0/76,2	0,8301	84/130	71,8/60,7	0,0445
ЖИ / Vital exhaustion												
Высокий/ High	7/15	4,2/8,5	0,1265	4/28	5,8/12,3	0,1823	14/44	17,5/19,0	0,7594	27/67	23,1/31,3	0,1124
Средний/ Moderate	52/60	31,5/33,9	0,6389	22/88	31,9/38,6	0,3117	19/100	23,7/43,3	0,0019	56/83	47,9/38,8	0,1097
Низкий/ Low	106/102	64,3/57,6	0,2105	43/112	62,3/49,1	0,0545	47/87	58,8/37,7	0,0010	34/64	29,0/29,9	0,8719

Примечание. Здесь и в табл. 2 ВГ – возрастная группа; n и % – соотношение соответственно абсолютного количества и доли респондентов в Новосибирске и Тюмени.

Таблица 2

Распространенность ЛТ, Д, ЖИ у женщин 25–64 лет мегаполиса (г. Новосибирск, $n = 597$) и крупного города (г. Тюмень, $n = 703$) Западной Сибири

Table 2

Prevalence of personal anxiety, exhaustion, depression in women aged 25–64 in a metropolis (Novosibirsk, $n = 597$) and a large city (Tyumen, $n = 703$) in Western Siberia

Уровень ПСФ / Level of psychoso- cial risk factor	ВГ 25–34 лет (213/122) / Age group 25–34 years (213/122)			ВГ 35–44 лет (89/207) / Age group 35–44 years (89/207)			ВГ 45–54 лет (146/159) / Age group 45–54 years (146/159)			ВГ 55–64 лет (149/215) / Age group 55–64 years (149/215)		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
ЛТ / Personal anxiety												
Высокий / High	85/61	39,9/50,0	0,0730	41/94	46,1/45,4	0,9171	78/107	53,4/67,3	0,0132	69/108	46,3/50,2	0,4616
Средний / Moderate	113/46	53,1/37,7	0,0068	38/91	42,7/44,0	0,8405	53/33	36,3/20,8	0,0026	72/85	48,3/39,6	0,0960
Низкий / Low	15/15	7,0/12,3	0,1052	10/22	11,2/10,6	0,8773	15/19	10,3/11,9	0,6423	8/22	5,4/10,2	0,1212
Д / Depression												
Высокий / High	36/10	16,9/8,2	0,0259	11/15	12,4/7,2	0,1541	14/10	9,6/6,3	0,2850	30/20	20,1/9,3	0,0032
Средний / Moderate	50/27	23,5/22,1	0,7786	22/35	24,7/16,9	0,1181	36/38	24,7/23,9	0,8774	31/53	20,8/24,7	0,3918
Низкий / Low	127/85	59,6/69,7	0,0664	56/157	62,9/75,9	0,0232	96/111	65,7/69,8	0,4484	88/142	59,1/66,0	0,1742
ЖИ / Vital exhaustion												
Высокий / High	24/28	11,3/23,0	0,0045	10/31	11,2/15,0	0,3930	17/30	11,6/18,9	0,0809	33/41	22,1/19,1	0,4731
Средний / Moderate	82/56	38,5/45,9	0,1852	38/102	42,7/49,3	0,2986	68/92	46,6/57,8	0,0487	67/111	45,0/51,6	0,2112
Низкий / Low	107/38	50,2/31,1	0,0007	41/74	46,1/35,7	0,0949	61/37	41,8/23,3	0,0005	49/63	32,9/29,3	0,4664

Обсуждение

Полученные на основании кросс-секционных исследований на открытых популяциях результаты анализа ПСФ, как проявлений хронического социального стресса, показали преимущественную их распространенность среди женщин как в мегаполисе, так и в крупном городе Западной Сибири. Тем не менее дифференцировка этих показателей по полу и возрасту в Новосибирске и Тюмени выявила весьма неоднозначные особенности распространенности ПСФ риска ССЗ.

У мужчин мегаполиса Западной Сибири распространенность ПСФ превалировала по высокому уровню ЛТ в возрасте 35–44 лет, по высокому уровню Д – в двух возрастных группах, 25–34 и 35–44 лет. Распространенность высокого уровня Д, напротив, преобладала у мужчин крупного сибирского города относительно мегаполиса Западной Сибири в старшей возрастной категории 55–64 лет. В возрасте 25–34 лет у женщин мегаполиса Западной Сибири превалировала распространенность высокого уровня Д, у женщин крупного города Западной Сибири – встречаемость высокого уровня ЖИ. В возрасте 55–64 лет у женщин мегаполиса преобладал высокий уровень Д, в возрасте 45–54 лет у женщин крупного города – распространенность высокого уровня ЛТ.

Значительные различия распространенности ЛТ относительно мировых данных, вероятно, связаны с использованием различных инструментов оценки тревожности [10]. В протоколе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная» использовалась шкала Спилбергера для популяционных исследований тревоги как свойства личности. В подавляющем большинстве случаев других исследований использовалась госпитальная шкала исследования тревоги / депрессии HADSА для пациентов и др. Тяжелая тревожность наблюдалась у 22,8 % взрослого населения США, а легкий/низкий уровень тревожности – у 43,5 % выборки. В разбивке по возрастным группам самые высокие показатели тревожности обнаружены у лиц в возрасте 18–29 и 30–44 лет – 22,3 и 22,7 % соответственно, тогда как распространенность тревоги не превышала 9 % среди американцев в возрасте 60 лет и старше [21]. Вместе с тем анализ результатов, полученных на открытых городских популяциях Западной Сибири, продемонстрировал значительно более высокую распространенность высокого уровня ЛТ относительно мировых данных как среди мужчин, так и среди женщин. В сравнительном аспекте по двум сибирским городам в

отношении высокого уровня ЛТ в молодом возрасте частота ее выявления оказалась выше у мужчин мегаполиса Западной Сибири, однако в среднем возрасте высокий уровень ЛТ превалировал у женщин крупного сибирского города. Результаты данного исследования, вероятно, объясняются более высоким уровнем стресса, связанного с семьей и работой, который был ранее выявлен среди мужчин младших возрастных групп в мегаполисе Западной Сибири [22, 23]. В то же время выявление значительной встречаемости высокого уровня ЛТ среди женщин пятого десятилетия жизни крупного города Западной Сибири является закономерным, поскольку именно в этой возрастной категории среди женщин тюменской популяции был установлен статистически значимый рост распространенности таких стрессоров, как изменение семейного положения и рост конфликтов в семье [10].

В отношении распространенности Д распределение по полу изучалось в 2006–2009 и 2013–2015 гг. в ходе первой и второй волн Европейского опроса по вопросам здоровья (EHIS) [24]. По данным исследования, в каждой из стран-членов ЕС у женщин по сравнению с мужчинами доля лиц с депрессивными расстройствами была выше. В то же время уровень Д в северных странах, таких как Финляндия, Швеция, Исландия, был выше в младших возрастных группах, достигнув пика в 18,7 % в группе 25–34 лет. Результаты настоящего исследования, полученные на открытых городских популяциях Западной Сибири, в целом продемонстрировали те же тенденции в отношении распространенности Д. Что касается особенностей распространенности высокого уровня Д в изучаемых популяциях, то в мегаполисе Западной Сибири частота ее выявления превалировала у мужчин независимо от возраста и у молодых женщин третьего десятилетия жизни. Вероятно, такие данные обусловлены более высокой распространенностью параметров стресса в семье и на рабочем месте, которые были проанализированы в наших предыдущих исследованиях на открытых популяциях Новосибирска и Тюмени и продемонстрировали более высокие показатели у мужчин в целом и у женщин молодого возраста мегаполиса Западной Сибири [2, 22, 24]. Вместе с тем является обусловленным и превалирование высокого уровня Д у женщин старшей возрастной группы г. Тюмени в связи с выраженным стрессом в семье и ее ассоциациями с распространенностью ишемической болезни сердца в этой возрастной категории [14].

Согласно данным научной литературы, несмотря на то что частота ПСФ выше у женщин,

ассоциация ЖИ с сердечно-сосудистыми событиями чаще встречается у мужчин. При этом способность справляться с психологическими трудностями и лучше реагировать на психотерапевтическое вмешательство в большей степени присуща женщинам [25, 26]. В крупном эпидемиологическом исследовании, проведенном в США, высокий уровень ЖИ наблюдался у 24 % участников исследования, умеренный — у 44 % опрошенных. Женщины чаще, чем мужчины, сообщали о повышенном уровне ЖИ [17]. В целом при сопоставимых данных распространенности ЖИ в городских популяциях Западной Сибири с результатами мировых исследований разная степень урбанизации в исследуемых популяциях показала и некоторые особенности встречаемости высокого уровня ЖИ у женщин. Так, в младшей возрастной категории 25–34 лет частота выявления высокого уровня ЖИ превалировала у женщин крупного города Западной Сибири. Учитывая характер тех стрессоров, которые преимущественно выявлялись у молодых женщин г. Тюмени по данным предыдущих исследований, — отсутствие полноценного домашнего отдыха у 40 % работающих молодых женщин — настоящие результаты по превалированию высокого уровня ЖИ в этой возрастной категории тюменских женщин представляются обоснованными [19, 27].

Таким образом, результаты исследования ПСФ риска ССЗ у мужчин и женщин экономически активного возраста на открытых городских популяциях крупнейшего (мегаполиса) и крупного городов Западной Сибири продемонстрировали существенные различия по их распространенности в возрастных категориях и тем самым показали необходимость их использования при планировании профилактических программ в сибирских городах [28, 29].

Заключение

В мегаполисе Западной Сибири распространенность высокого уровня ЛТ и Д превалирует над распространенностью ПСФ в крупном сибирском городе — у мужчин младших возрастных групп 25–34 лет (Д) и 35–44 лет (ЛТ, Д), у женщин крайних возрастных групп 25–34 и 55–64 лет (Д). В крупном сибирском городе больше, чем в мегаполисе Западной Сибири, частота высокого уровня Д у мужчин старшей возрастной группы 55–64 лет, ЖИ у женщин 25–34 лет и ЛТ у женщин 45–54 лет.

Список литературы / References

- Okereke O., Manson J.E. Psychosocial factors and cardiovascular disease risk: An opportunity in women's health, *Circ. Res.*, 2017; 120 (12): 1855–1856. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311113
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Максимов В.Н., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний: роль психосоциального стресса. Новосибирск: Наука, 2020. 168 с. [Gafarov V.V., Gromova E.A., Maksimov V.N., Gaguln I.V., Gafarova A.V. Epidemiology of cardiovascular diseases: the role of psychosocial stress. Novosibirsk: Nauka, 2020. 168 p. (In Russ.)].
- Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Риск сердечно-сосудистой смерти в различных социальных группах открытой популяции Тюмени. *Профилактика. медицина*, 2006; 4: 33–37. [Akimova E.V., Kuznetsov V.A., Gafarov V.V. The risk of cardiovascular death in different social groups open population of Tyumen. *The Russian Journal of Preventive Medicine*, 2006; 4: 33–37. (In Russ.)].
- Cho Y., Lim T.H., Kang H., Lee Y., Lee H., Kim H. Socioeconomic status and depression as combined risk factors for acute myocardial infarction and stroke: A population-based study of 2.7 million Korean adults. *J. Psychosom. Res.*, 2019; 121: 14–23. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.01.016
- Vaccarino V., Badimon L., Bremner J.D., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J., Koller A., Manfrini O., Milicic D., Padro T., Pries A.R., Quyyumi A.A., Tousoulis D., Trifunovic D., Vasiljevic Z., Wit C., Bugiardi R. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur. Heart. J.*, 2020; 41 (17): 1687–1696. doi: 10.1093/eurheartj/ehy913
- Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016). *Рос. кардиол. журн.*, 2017; 146 (6): 7–85. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85 [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*, 2017; 146 (6): 7–85. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-7-85
- Curry S.J., Krist A.H., Owens D.K., Barry M.J., Caughey A.B., Davidson K.W., Doubeni C.A., Epling Jr. J.W., Kemper A.R., Kubik M., Landefeld C.S., Mangione C.M., Silverstein M., Simon M.A., Tseng C.W., Wong J.B. Risk assessment for cardiovascular disease with nontraditional risk factors: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA*, 2018; 320 (3): 272–280. doi: 10.1001/jama.2018.8359
- de Vroege L., de Heer E.W., van der Thiel E., van den Broek K.C., van Eck van der Sluijs J.F., van der Feltz-Cornelis C.M. Type D personality, concomitant depressive and anxiety disorders, and treatment outcomes in somatic symptom and related disorders: An observational longitudinal cohort study. *Front. Psychiatry*, 2019; 10: 417. doi: 10.3389/fpsy.2019.00417
- Астапов В.М. Функциональный подход к изучению состояния тревоги. *Психол. журн.*, 1992; 13 (5): 111–117. [Astapov V.M. Functional approach to

- the study of the state of anxiety. *Psychol. J.*, 1992; 13 (5): 111–117. (In Russ.).
10. Акимова Е.В., Каюмова М.М., Бессонова М.И. Психосоциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях с позиции исследований тревоги. *Профилактик. медицина*, 2022; 25 (7): 97–102. doi: 10.17116/profmed20222507197 [Akimova E.V., Kayumova M.M., Bessonova M.I. Psychosocial risk factors for the development of cardiovascular diseases in female populations from the perspective of anxiety research. *The Russian Journal of Preventive Medicine*, 2022; 25(7): 97–102. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20222507197
 11. 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 [Akimov A.M., Bessonova M.I., Akimova E.V. Personal anxiety and its associations with stress at work in an open urban population. *Doctor*, 2022; 33 (12): 38–42. (In Russ.)]. doi: 10.29296/25877305-2022-12-07
 12. Brugnera A., Zarbo C., Tarvainen M.P. Higher levels of depressive symptoms are associated with increased resting-state heart rate variability and blunted reactivity to a laboratory stress task among healthy adults. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 2019; 44 (3): 221–234. doi: 10.1007/s10484-019-09437-z
 13. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г., Юферева Ю.М., Костюк Г.П., Курсаков А.А., Аушева А.К., Выгодина В.А. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*, 2018; 58 (9): 47–58. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10171 [Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G., Yufereva Yu.M., Kostyuk G.P., Kursakov A.A., Ausheva A.K., Vygodin V.A. Clinical-epidemiological program of studying psychosocial risk factors in cardiological practice in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease: first results of a multicenter study in Russia. *Cardiology*, 2018; 58 (9): 47–58. (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2018.9.10171
 14. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимов А.М., Каюмова М.М. Изучение связи депрессии и ишемической болезни сердца у мужчин и женщин открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (2): 19–25. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2557 [Akimova E.V., Gafarov V.V., Gakova E.I., Akimov A.M., Kayumova M.M. Relationship between depression and coronary artery disease in an open female and male population of a middle-urbanized city of Western Siberia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2021; 20 (2): 19–25. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2557
 15. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М., Загородных Е.Ю., Бессонова М.И., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. *Сиб. мед. журн.*, 2011; 26 (2): 140–143. [Akimova E.V., Gakova E.I., Kayumov R.Ch., Smaznov V.Yu., Kayumova M.M., Zagorodnykh E.Yu., Bessonova M.I., Gafarov V.V., Kuznetsov V.A. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. *Sib. Med. J.*, 2011; 26 (2): 140–143. (In Russ.)].
 16. Гоманова Л.И., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Котова М.Б., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Шальнова С.А. Психоэмоциональный стресс как фактор риска развития хронических неинфекционных заболеваний. *Профилактик. медицина*, 2023; 26 (8): 114–120. doi: 10.17116/profmed20236081114 [Gomanova L.I., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Kotova M.B., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., Shalnova S.A. Psychoemotional stress as a risk factor for the development of noncommunicable diseases. *The Russ. J. Prevent. Med. and Public Health*, 2023; 26 (8): 114–120. (In Russ.)]. doi: 10.17116/profmed20236081114
 17. Williams J.E., Mosley T.H.Jr., Kop W.J., Couper D.J., Welch V.L., Rosamond W.D. Vital exhaustion as a risk factor for adverse cardiac events from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC study). *Am. J. Cardiol.*, 2010; 105 (12): 1661–1665. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.340
 18. Hoekstra T., Barbosa-Leiker C., Twisk J.W. Vital exhaustion and markers of low-grade inflammation in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Stress Health*, 2013; 29 (5): 392–400. doi: 10.1002/smi.2485
 19. Гафаров В.В., Громова Е.А., Каштанова Е.В., Денисова Д.В., Гагулин И.В., Полонская Я.В., Гафарова А.В., Рагино Ю.И. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25–44 лет. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (2): 73–78. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5674 [Gafarov V.V., Gromova E.A., Kashtanova E.V., Denisova D.V., Gagulin I.V., Polonskaya Ya.V., Gafarova A.V., Ragino Yu.I. Psychosocial risk factors for cardiovascular disease: vital exhaustion and its associations with biochemical markers of inflammation among persons 25–44 years old. *Russ. J. Cardiol.*, 2024; 29 (2): 73–78. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5674
 20. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Tolonen H. with 64 other contributors for the WHO MONICA Project. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979–2002. Edited by H. Tunstall-Pedoe. WHO: Geneva; on-line publication. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42597/1/9241562234.pdf>.
 21. McLean C.P., Asnaani A., Litz B.T., Hofmann S.G. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J. Psychiatr. Res.*, 2011; 45 (8): 1027–1035. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.006
 22. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Гафарова А.В., Панов Д.А., Крымов Э.А., Громова Е.А. Психосо-

- циальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: гендерные различия и 22-летняя динамика среди населения Сибири (программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная», НАПЕЕ). *Терапевт. арх.*, 2020; 92 (1): 15–24. doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249 [Gafarov V.V., Gagulin I.V., Gafarova A.V., Panov D.A., Krymov E.A., Gromova E.A. Psychosocial risk factors for cardiovascular diseases: gender differences and 22-year dynamics among the Siberian population (WHO programs «MONICA-psychosocial», НАПЕЕ). *Therapeutic Archives*, 2020; 92 (1): 15–24. (In Russ.). doi: 10.26442/00403660.2020.01.000249]
23. Акимов А.М., Каюмова М.М., Акимов М.Ю., Кузнецов В.А. Стресс в семье в открытой городской популяции, гендерные различия. *Сиб. науч. мед. журн.*, 2018; 38 (4): 127–129. doi: 10.15372/SSMJ20180417 [Akimov A.M., Kayumova M.M., Akimov M.Yu., Kuznetsov V.A. Stress in the family in the open urban population, gender differences. *Sib. Sci. Med. J.*, 2018; 38 (4): 127–129. (In Russ.). doi: 10.15372/SSMJ20180417]
 24. Европейское интервью по вопросам здоровья (EHIS). Объяснения статистики Евростата. Режим доступа: [https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Glossary:_European_health_interview_survey_\(EHIS\)](https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Glossary:_European_health_interview_survey_(EHIS)). [Glossary: European health interview survey. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Glossary:_European_health_interview_survey_\(EHIS\)](https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Glossary:_European_health_interview_survey_(EHIS)).] (In Russ.).
 25. Deter H.C., Weber C., Herrmann-Lingen C., Albus C., Juenger J., Ladwig K.H., Soellner W., de Zwaan M., Hellmich M., Grün A.S., Ronel J., Orth-Gomér K. Gender differences in psychosocial outcomes of psychotherapy trial in patients with depression and coronary artery disease. *J. Psychosom. Res.*, 2018; 113: 89–99. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.08.005
 26. Акимов А.М. Стресс в семье и социальная поддержка в открытой мужской популяции. *Историческая и социально-образовательная мысль*, 2013; 6: 103–105 [Akimov A.M. Stress in the family and social support in the open male population. *Historical and Socio-Educational Thought*, 2013; 6: 103–105. (In Russ.).]
 27. Каюмова М.М., Акимов Е.В., Гафаров В.В., Каюмов Р.Х., Акимов А.М., Кузнецов В.А. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Рос. кардиол. журн.*, 2014; 19 (8): 68–72. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72 [Kayumova M.M., Akimov E.V., Gafarov V.V., Kayumov R.Kh., Akimov A.M., Kuznetsov V.A. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russ. J. Cardiol.*, 2014; 8 (112): 68–72. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72]
 28. Каюмова М.М., Бессонова М.И., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Акимов А.М., Лебедев Е.В., Новоселов А.В., Петелина Т.И., Акимова Е.В. Ассоциации депрессии с параметрами отношения к медицинской помощи в открытой городской популяции, гендерный аспект. *Врач*, 2023; 34 (8): 48–53. doi: 10.29296/25877305-2023-08-09 [Kayumova M.M., Bessonova M.I., Gafarov V.V., Gakova E.I., Akimov A.M., Lebedev E.V., Novoselov A.V., Petelina T.I., Akimova E.V. Associations of depression with parameters of attitude to medical care in open urban population, gender aspect. *Doctor*, 2023; 34 (8): 48–53. (In Russ.). doi: 10.29296/25877305-2023-08-09]
 29. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевт. арх.*, 2020; 92 (1): 4–9. doi: 10.20996/1819-6446-2021-02-01 [Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic Archives*, 2020; 92 (1): 4–9. (In Russ.). doi: 10.20996/1819-6446-2021-02-01]

Сведения об авторах:

Екатерина Викторовна Акимова, д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

Валерий Васильевич Гафаров, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Марина Михайловна Каюмова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0001-5326-119X

Елена Алексеевна Громова, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8313-3893

Екатерина Ивановна Гакова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0001-8662-8760

Альмира Валерьевна Гафарова, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Марина Игоревна Бессонова, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0002-2686-3715

Игорь Вячеславович Гагулин, старший научный сотрудник лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5255-5647

Егор Викторович Лебедев, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0001-6222-0445

Антон Владиславович Новоселов, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0003-4101-6079

Александр Михайлович Акимов, канд. социол. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюмень, Россия, ORCID: 0000-0001-5152-8460

Information about the authors:

Ekaterina V. Akimova, doctor of medical sciences, head laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases, Tyumen, Russia, ORCID: 0000-0002-9961-5616, e-mail: akimovaev@infarkta.net

Valery V. Gafarov, doctor of medical sciences, professor, head laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5701-7856, e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Marina M. Kayumova, candidate of medical sciences, senior researcher laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases, Tyumen, Russia, ORCID: 0000-0001-5326-119X

Elena A. Gromova, doctor of medical sciences, leading researcher laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8313-3893

Ekaterina I. Gakova, candidate of medical sciences, senior researcher laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases, Tyumen, Russia, ORCID: 0000-0001-8662-8760

Almira V. Gafarova, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5380-9434

Marina I. Bessonova, candidate of medical sciences, researcher laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases, Tyumen, Russia, ORCID 0000-0002-2686-3715

Igor V. Gagulin, senior researcher at the laboratory of psychological and sociological problems of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5255-5647

Egor V. Lebedev, junior researcher laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases, Tyumen, Russia, ORCID 0000-0001-6222-0445

Anton V. Novoselov, junior researcher Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen, Russia, ORCID: 0000-0003-4101-6079

Alexandr M. Akimov, candidate of sociological sciences, senior researcher laboratory of epidemiology and prevention of cardiovascular diseases, Tyumen, Russia, ORCID: 0000-0001-5152-8460

Статья поступила 15.12.2024

После доработки 04.02.2025

Принята к печати 05.03.2025

Received 15.12.2024

Revision received 04.02.2025

Accepted 05.03.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-34-48

Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде**Д.А. Яхонтов, Д.А. Деришева**

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

Аннотация

Цель исследования — изучить особенности течения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19 и определить значение липопротеина (а) как потенциального предиктора мультифокального атеросклероза (МФА) у больных в постковидном периоде. **Материал и методы.** Обследован 431 пациент с диагнозом стабильной ИБС, перенесший подтвержденный COVID-19 давностью от 3 до 18 месяцев. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести перенесенного COVID-19: группа 1 включала 203 пациента с легкой формой, группа 2 — 228 пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 в остром периоде. В исследовании использовались клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики, включая показатели липидного профиля (уровень аполипопротеинов А1 (апо А1), В (апо В), липопротеина (а) (Лп(а)) и коронароангиографию для оценки степени атеросклеротических изменений. Для выявления МФА на основании комплексного анализа клинических данных использован метод логистической регрессии. **Результаты.** Пациенты со среднетяжелой формой COVID-19 в постковидном периоде характеризовались достоверно более выраженными нарушениями липидного и углеводного обмена, а также большей частотой гемодинамически значимого поражения коронарных артерий, приводящими к утяжелению течения основного заболевания — ИБС и возрастанию риска осложнений. У них значимо чаще выявлялись неконтролируемая артериальная гипертензия ($p < 0,001$), фибрилляция предсердий ($p = 0,035$) и сахарный диабет 2 типа ($p = 0,007$), был выше уровень конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида ($p < 0,001$), гликированного гемоглобина (HbA1c) ($p = 0,005$), апо А1 ($p < 0,001$), меньше отношение апо В/апо А1 ($p = 0,04$) и больше концентрация Лп(а) ($p < 0,001$). Построение многофакторной модели логистической регрессии показало, что у больных стабильной ИБС в постковидном периоде уровень Лп(а) $> 317,56$ мкг/мл увеличивал риск МФА в 2,74 раза, уровень апо А1 $> 199,4$ мг/дл — в 5,27 раза, уровень HbA1c $> 5,85$ % — в 8 раз, индекс массы миокарда левого желудочка $> 122,23$ г/м² — в 1,92 раза, мужской пол — в 2,92 раза. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, пациенты со стабильной ИБС, перенесшие среднетяжелую форму COVID-19, составляют группу высокого риска утяжеления течения основного заболевания и развития МФА. Уровень Лп(а) может служить важным предиктором риска МФА в постковидный период.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфекция SARS-CoV-2, постковидный период, мультифокальный атеросклероз, аполипопротеин А1, аполипопротеин В, липопротеин (а).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Деришева Д.А., one.d@mail.ru

Для цитирования: Яхонтов Д.А., Деришева Д.А. Липопротеин (а) как предиктор вероятности мультифокального атеросклероза у больных стабильной ишемической болезнью сердца в постковидном периоде. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 34–48. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-34-48

Lipoprotein (a) as a predictor of the possibility of multifocal atherosclerosis in patients with stable CHD in the post-COVID period

D.A. Yakhontov, D.A. Derisheva

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation
52, Krasny ave., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Objective. The study aims to investigate the relationship between the severity of COVID-19 and the course of stable coronary heart disease (CHD), as well as to evaluate the role of lipoprotein(a) [LP(a)] as a predictor of multifocal atherosclerosis in patients during the post-COVID period. **Material and methods.** 431 patients with stable coronary heart disease (CHD) who had confirmed COVID-19 infections lasting between 3 to 18 months were examined. Patients were divided into two groups according to the severity of COVID-19: Group 1 included 203 patients with mild COVID-19 and Group 2 included 228 patients with moderate COVID-19 in the acute period. Clinical, laboratory and instrumental diagnostic methods including lipid profile indices (apolipoprotein A1 (apoA1), B (apoB), lipoprotein (a) (Lp(a)) and coronary angiography to assess the extent of atherosclerosis were used in the study. Logistic regression method was used to identify predictors of multifocal atherosclerosis (MFA) based on comprehensive analysis of clinical data. **Results.** CHD patients with a moderately severe course of acute COVID-19 in the post-COVID period were characterised by more pronounced altered indices of lipid and carbohydrate metabolism, as well as a higher frequency of hemodynamically significant coronary artery lesions, leading to a worsening of the course of the CHD and an increased risk of complications. They were significantly more likely have uncontrolled arterial hypertension ($p < 0.001$), atrial fibrillation ($p = 0.035$) and type 2 diabetes ($p = 0.007$), and higher levels of such biomarkers as the terminal fragment of brain natriuretic peptide precursor ($p < 0.001$), glycated haemoglobin (HbA1c) ($p = 0.005$), apoA1 ($p < 0.001$), lower apoB/A1 ratio ($p = 0.04$) and higher Lp(a) concentration ($p < 0.001$). Construction of multivariate logistic regression model found that in patients with stable CHD in the post-COVID period, Lp(a) level $> 317.56 \mu\text{g/ml}$ increased the risk of MFA by 2.74 times, apoA1 level $> 199.4 \text{ mg/dl}$ – by 5.27 times, level, HbA1c $> 5.85 \%$ – by 8 times, left ventricular mass index $> 122.23 \text{ in g/m}^2$ – by 1.92 times, male sex – by 2.92 times. **Conclusions.** The obtained data suggest that patients with stable CHD who underwent COVID-19 of medium severity in the acute stage of the infectious process represent a risk group of subsequent more severe course of the underlying disease.

Keywords: coronary heart disease, SARS-CoV-2 infection, post-Covid period, multifocal atherosclerosis, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, lipoprotein (a).

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

Correspondence: Derisheva D.A., e-mail: one.d@mail.ru

Citation: Yakhontov D.A., Derisheva D.A. Lipoprotein (a) as a predictor of the possibility of multifocal atherosclerosis in patients with stable CHD in the post-COVID period. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 34–48. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-34-48

Введение

С момента, когда миллионы людей столкнулись с последствиями заражения коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), у них начали проявляться стойкие постковидные симптомы, оказывающие значительное долгосрочное влияние на повседневную жизнь. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются частью постковидных осложнений, при которых у многих пациентов

наблюдаются симптомы или осложнения, указывающие на аритмию, ишемические или тромботические явления [1]. Доказано, что некоторые патологии сердца повышают риск развития постковидных симптомов. В частности, в крупном метаанализе с наличием 860 783 участников показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) риск развития постковидного синдрома на 28 % выше, чем у больных без ИБС [2]. Эти внушительные цифры подчеркивают необходимость более тщательного

исследования осложнений COVID-19, связанных с ССЗ, что в свою очередь делает проблему мультифокального атеросклероза (МФА) у больных стабильной ИБС особенно актуальной. Согласно имеющимся данным, примерно каждый пятый пациент с установленным диагнозом «атеросклероз» сталкивается с одновременным поражением нескольких сосудистых бассейнов, что может значительно усложнять клиническую практику и прогноз [3].

Несмотря на то что термин «МФА» не является общепринятым в некоторых странах, российские и европейские эксперты используют его для обозначения системного заболевания, характеризующегося поражением двух и больше артериальных бассейнов, которое имеет тенденцию к прогрессированию и распространению за пределы клинически выраженного бассейна [4]. Эта установка во многом перекликается с определением Европейского общества кардиологов 2017 г., в котором «клинически значимым» считается атеросклеротическое поражение, затрагивающее как минимум два основных артериальных бассейна [5]. Одновременное атеросклеротическое поражение различных артериальных бассейнов является независимым прогностическим фактором, способствующим ухудшению прогноза в отношении серьезных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь – острого коронарного синдрома и инсульта [6]. Важно отметить, что SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелия в качестве дебютного проявления сосудистых расстройств как напрямую, так и косвенно, через иммунную дисрегуляцию, что может привести к цитокиновому шторму с усугублением дисфункции эндотелия и возникновению сосудистых осложнений [7]. Поэтому проблема МФА становится все более актуальной, так как ассоциируется с ухудшением прогноза и повышением вероятности серьезных сердечно-сосудистых событий.

Липопротеин (Лп(а)) – это сложный белок плазмы, состоящий из трех компонентов: холестерина липопротеинов низкой плотности с аполипипропротеином В100, который связан с аполипипропротеином (а) дисульфидной связью [8]. Повышенный уровень Лп(а) увеличивает риск дегенеративного стеноза аортального клапана, атеросклероза, острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения и атеротромбоза [9]. Этот маркер может также иметь значение в контексте острых воспалительных процессов, в том числе инфекции SARS-CoV-2 [10]. Уровень Лп(а) преимущественно генетически детерминирован и очень неоднороден: у разных людей он может различаться в 200 раз. В исследовании S. di Maio et

al. показано, что уровень Лп(а), повышенный во время COVID-19, снизился через год на 48,08 %, что демонстрирует потенциальное временное повышение уровня Лп(а) во время острой инфекции, такой как SARS-CoV-2, и ставит под сомнение прежнее мнение о том, что уровень Лп(а) остается стабильным на протяжении всей жизни. Повышенный уровень Лп(а) во время COVID-19 сильнее коррелировал с риском ИБС, чем у пациентов, не переносивших COVID-19. Следовательно, пациенты с высокими концентрациями Лп(а) могут рассматриваться как группа высокого риска в случае инфекции COVID-19 [11]. С учетом подхода к оценке атеросклероза как системного заболевания, особенно в свете влияния SARS-CoV-2 на состояние эндотелия и прогрессирование сосудистых расстройств, понимание особенностей течения стабильной ИБС в зависимости от тяжести COVID-19 в остром периоде является важным для разработки стратегий профилактики осложнений, что может повысить качество жизни пациентов и сократить риск тяжелых исходов.

Цель исследования – изучить особенности течения стабильной ИБС в зависимости от степени тяжести COVID-19 в остром периоде и определить значение Лп(а) как предиктора МФА у больных в постковидном периоде.

Материал и методы

В исследование включен 431 пациент с верифицированной стабильной ИБС, перенесший COVID-19 давностью от 3 до 18 мес. Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 149 от 20.12.2022). Все пациенты, включенные в исследование, предоставили письменное информированное добровольное согласие на участие в соответствии с требованиями действующего законодательства и международных стандартов биоэтики. Критерии включения: стабильная ИБС функционального класса I–III, возраст 40–70 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия; документированная серологически инфекция SARS-CoV-2 давностью от 3 до 18 мес. Для обеспечения чистоты исследования установлены строгие критерии исключения: клинические или лабораторные признаки острого течения COVID-19 на начало исследования, перенесенный менее чем за 6 месяцев инфаркт миокарда или острый коронарный синдром, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологиче-

ской ассоциации (New York Heart Association, NYHA), наличие имплантированного электрокардиостимулятора, онкологические заболевания (включая активные формы), семейная гиперхолестеринемия, аутоиммунные патологии, хронические заболевания в стадии обострения и морбидное ожирение.

Распределение пациентов по группам проводилось на основе объективных клинических и инструментальных данных, что позволило минимизировать влияние субъективных факторов на результаты исследования. Лица, соответствующие критериям включения, были разделены на две группы в зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции в остром периоде. Первая группа включала 203 пациента с легкой формой COVID-19, вторая группа – 228 больных, перенесших среднетяжелую форму заболевания. Критерии определения степени тяжести COVID-19 основывались на «Временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» (версия 16 от 22.02.2022) [12]. Легкая степень тяжести характеризовалась наличием лихорадки до 38 °С, кашля, слабости, болей в горле и отсутствием признаков среднетяжелого или тяжелого течения. У пациентов с легкой формой не наблюдалось значительного ухудшения общего состояния, требующего госпитализации или интенсивной терапии. Среднетяжелое течение диагностировалось при наличии следующих клинических и лабораторных признаков: повышение температуры тела выше 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в минуту, одышка при физической нагрузке, изменения на компьютерной томографии или рентгенографии грудной клетки, характерные для вирусного поражения легких, насыщение крови кислородом менее 95 %, уровень С-реактивного белка в сыворотке крови выше 10 мг/л, соотношение парциального давления кислорода в артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода ≤ 300 мм рт. ст., а также нарушения сознания, систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление ниже 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч.

Диагностика ИБС в обеих группах основывалась на данных клинической картины, электро- и эхокардиографии, нагрузочных тестов и коронароангиографии.

Биохимический анализ крови проводился с использованием стандартных лабораторных методик. Концентрацию апо В и апо А1 в сыворотке крови измеряли методом иммунотурбидиметрии с использованием тест-системы, предоставленной АО «Вектор-Бест» (Россия).

Согласно инструкции к набору для иммуноферментного анализа (ИФА), нормативные значения апо А1 составляют 112–222 мг/дл для женщин и 101–172 мг/дл для мужчин. Для апо В целевое значение, соответствующее пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском, установлено на уровне 65 мг/дл [13]. Соотношение апо В/апо А1 считалось повышенным при значениях $>0,9$ у мужчин и $>0,8$ у женщин. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка определялось методом ИФА с использованием тест-систем от АО «Вектор-Бест» (Россия), при этом референсные значения составляли 0–5 мг/л. Уровень N-концевого фрагмента предшественника натрийуретического пептида (NT-proBNP) измерялся с помощью набора реагентов NT-proBNP-ИФА-Бест от АО «Вектор-Бест» (Россия), референсные значения – менее 125 пг/мл. Содержание Лп(а) в сыворотке крови определялось с использованием набора AssayMax Human Lp(a) ELISA (США), указанные в инструкции нормативные значения составляли 70–180 мкг/мл [14, 15]. Всем пациентам проводилась коронарная ангиография на аппарате GE INNOVA 3100 (США). В большинстве случаев применялся трансрадиальный доступ, однако при технических затруднениях использовался трансфеморальный доступ. Для одной съемки вводилось 5–8 мл контрастного вещества. Для обеспечения адекватной визуализации всех сегментов левой коронарной артерии выполнялось не менее шести проекций, в то время как для правой коронарной артерии проводилось не менее трех проекций.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием интегрированной среды разработки RStudio (версия 2022.07.2+576, США) на языке программирования R (версия 4.1.3, Австрия). Для проверки нормальности распределения непрерывных переменных применялся критерий Шапиро – Уилка, а для оценки гомоскедастичности использовался F-критерий Фишера. Описательные статистики непрерывных данных представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона (медиана (Me) [Q25; Q75]), а также среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$) для данных с нормальным распределением. Для бинарных и категориальных данных использовались количество событий и частота (n , %). Ввиду того, что распределение большинства (96 %) непрерывных показателей не соответствовало нормальному, для межгруппового сравнения применялся U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных и категориальных переменных использовался точный критерий Фишера. Все статистические тесты проводились двусторон-

не. Логистическая регрессия использовалась для выявления предикторов развития МФА. Многофакторные регрессионные модели строились методом обратного исключения из некоррелируемых ковариат ($|r| < 0,3$) с уровнем значимости p не более 0,3 в однофакторных моделях. ROC-анализ применялся для определения оптимального порога риска по показателю Юдена в многофакторной модели, а также для оценки прогностических характеристик с 95%-м доверительным интервалом (95 % ДИ): чувствительности, специфичности, частоты случаев метода, фактической частоты случаев, положительной и отрицательной прогностической ценности. Согласованность прогностических частот многофакторных моделей с фактическими частотами негативных событий оценивалась с помощью теста Хосмера – Лемешова. Проверка статистических гипотез проводилась при уровне значимости $p = 0,05$, что означало статистическую значимость различий при $p < 0,05$.

Результаты

В группу 1 исследования вошли 203 пациента, перенесших COVID-19 в легкой форме. Медиана возраста в этой группе составила 61 год, при этом доля мужчин – 65,3 %. В группу 2 были включены 228 пациентов, у которых COVID-19 протекал в среднетяжелой форме. Медиана возраста в этой группе была 62 года, а доля мужчин составила 62,0 %, ($p = 0,026$). Обе группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и наличию факторов риска, что позволило минимизировать влияние этих параметров на результаты исследования (табл. 1).

Индекс массы тела у пациентов группы с легким течением COVID-19 составил 29,06 [25,97; 32,08] кг/м², тогда как у пациентов группы с среднетяжелым течением COVID-19 – 31,40 [27,36; 35,02] кг/м² ($p = 0,01$). Ожирение, являющееся независимым фактором развития постковидного синдрома [16], статистически значимо чаще выявлялось у больных группы 2. У 2/3 всех больных имелся семейный анамнез ССЗ. По частоте наличия гипертонической болезни, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения группы не различались. Однако фракция выброса по Симпсону была меньше у пациентов, перенесших среднетяжелый COVID-19, чем у больных с легким течением заболевания (соответственно $62,1 \pm 6,1$ и $59,9 \pm 7,1$ %, $p < 0,001$).

Кроме того, стенокардия функционального класса III статистически чаще имела ме-

сто среди пациентов группы 2 (38,1 %), чем в группе 1 (26,6 %) ($p = 0,002$). Тяжесть течения заболевания у больных группы 2 определялась также большей частотой неконтролируемой АГ ($p < 0,001$), сахарного диабета 2 типа ($p = 0,007$) и фибрилляции предсердий ($p = 0,029$), см. табл. 1. В нашем исследовании МФА определялся как поражение двух и более артериальных бассейнов. Изолированное поражение коронарных артерий наблюдалось редко как в группе 1 (18 человек (8,8%)), так и в группе 2 (6 случаев (2,6 %)), $p < 0,001$. В большинстве случаев у пациентов был диагностирован МФА с вовлечением двух артериальных бассейнов, реже – трех, без статистически значимых различий (рис. 1).

Статистический анализ показал отсутствие значимых различий между двумя группами по частоте применения антигипертензивных препаратов и основных групп препаратов, влияющих на прогноз при стабильной ИБС, в течение года, предшествующего госпитализации (табл. 2).

При оценке биохимических показателей крови обнаружено статистически значимое повышение содержания гликированного гемоглобина ($p = 0,005$), глюкозы натощак ($p = 0,002$), NTproBNP ($p < 0,001$) и триглицеридов ($p = 0,005$) у больных стабильной ИБС со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции в остром периоде по сравнению с лицами, перенесшими COVID-19 в легкой форме (табл. 3). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка как маркера системного воспаления был выше ($p < 0,001$) в группе 2, содержание апо A1 – меньше, а отношение апо В/апо A1 – больше (см. табл. 3). Роль Лп(а) в патогенезе коронавирусной инфекции остается недостаточно изученной, несмотря на его известные протромботические и антифибринолитические свойства. В нашем исследовании выявлено, что концентрация Лп(а) у пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме, статистически значимо больше, чем у пациентов с легким течением заболевания, однако в обеих группах превышает референсные значения.

Для выявления предикторов риска наличия МФА использовался метод логистической регрессии как для однофакторных, так и для многофакторных моделей (табл. 4). В однофакторных моделях логистической регрессии выявлены отдельные значимые предикторы, увеличивающие вероятность наличия МФА у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Однако при включении этих ковариат в многофакторную модель их значимость снижалась. Построение многофакторной модели логистической регрессии продемонстрировало увеличение шан-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в зависимости от степени тяжести COVID-19

Table 1

Clinical characteristics of patients according to COVID-19 severity

Показатель / Indicator	Группа пациентов / Patient groups		
	Группа 1, <i>n</i> = 203 / Group 1, <i>n</i> = 203	Группа 2, <i>n</i> = 228 / Group 2, <i>n</i> = 228	<i>p</i>
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3] / Age, years, Me [Q1; Q3]	61,00 [55,00; 66,00]	62,50 [58,00; 66,00]	0,026
Мужчины, <i>n</i> (%) / Men, <i>n</i> (%)	132 (65,0)	143 (62,7)	0,688
Курящие, <i>n</i> (%) / Smokers, <i>n</i> (%)	127 (62,6)	154 (67,5)	0,311
Ожирение II степени, <i>n</i> (%) / Obesity II degree, <i>n</i> (%)	26 (12,8)	50 (23,7)	0,005
Стенокардия напряжения I функционального класса, <i>n</i> (%) / Tension angina I functional class, <i>n</i> (%)	54 (26,6)	40 (16,7)	0,018
Стенокардия напряжения II функционального класса, <i>n</i> (%) / Tension angina II functional class, <i>n</i> (%)	101 (49,7)	101 (44,2)	0,246
Стенокардия напряжения III функционального класса, <i>n</i> (%) / Tension angina III functional class, <i>n</i> (%)	48 (23,6)	87 (38,1)	0,002
Длительность ИБС, МЕ [Q1;Q3] / CHD duration, ME [Q1;Q3]	2,00 [1,00; 6,00]	3,00 [1,00; 9,00]	0,036
Постинфарктный кардиосклероз, <i>n</i> (%) / Postinfarction cardiosclerosis, <i>n</i> (%)	72 (35,5)	85 (37,3)	0,764
Артериальная гипертензия (АГ), <i>n</i> (%) / Arterial hypertension (АН), <i>n</i> (%)	197 (97,0)	222 (99,5)	0,055
Контролируемая АГ, <i>n</i> (%) / Controlled АН, <i>n</i> (%)	131 (64,5)	107 (46,9)	< 0,001
Неконтролируемая АГ, <i>n</i> (%) / Uncontrolled АН, <i>n</i> (%)	66 (32,5)	120 (52,6)	< 0,001
Сахарный диабет 2 типа, <i>n</i> (%) / Type 2 diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	52 (25,6)	86 (37,7)	0,007
Фибрилляция предсердий, <i>n</i> (%) / Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	20 (9,8)	39 (17,1)	0,035
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий, <i>n</i> (%) [95 % ДИ] / Haemodynamically significant coronary arteries lesion, <i>n</i> (%) [95 % CI]	138 (68,0) [61,3; 74,0]	197 (86,4) [81,3; 90,3]	< 0,001
МФА с поражением двух артериальных бассейнов, <i>n</i> (%) [95 % ДИ] / MFA with involvement of 2 arterial basins, <i>n</i> (%) [95 % CI]	162 (79,8) [62,3; 87,3]	174 (76,3) [62,3; 83,6]	0,416
МФА с поражением трех и более артериальных бассейнов, <i>n</i> (%) [95 % ДИ] / MFA with involvement of 3 or more arterial basins, <i>n</i> (%) [95 % CI]	23 (11,3) [7,7; 16,4]	28 (12,3) [8,6; 17,2]	0,881
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² , МЕ [Q1; Q3] / Left ventricular myocardial mass index, g/m ² , ME [Q1; Q3]	125,33 [104,23;146,83]	125,33 [104,23;146,83]	0,121
Фракция выброса левого желудочка, %, МЕ [Q1; Q3] / Left ventricular ejection fraction, %, ME [Q1; Q3]	63,00 [60,00; 66,00]	59,50 [55,00; 63,00]	< 0,001
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, <i>n</i> (%) / Aggravated heredity for cardiovascular diseases, <i>n</i> (%)	127 (62,6)	154 (67,5)	0,311
Острое нарушение мозгового кровообращения в прошлом, <i>n</i> (%) / Past history of acute cerebral circulatory failure, <i>n</i> (%)	10 (4,9)	14 (6,1)	0,815
Чрескожное коронарное вмешательство в прошлом, <i>n</i> (%) / Past percutaneous coronary intervention, <i>n</i> (%)	72 (35,5)	86 (37,7)	0,689

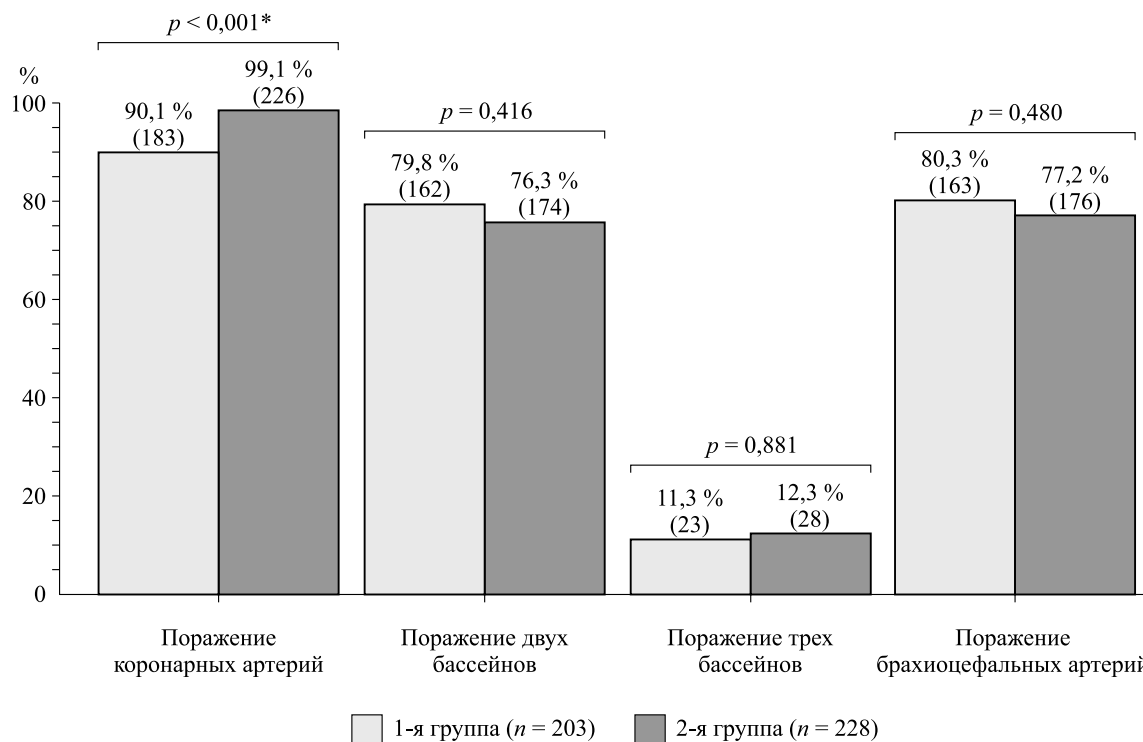


Рис. 1. Количество пораженных сосудистых бассейнов у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде

Fig. 1. Number of affected vascular basins in patients with stable CHD in the post-COVID-19 period

Таблица 2

Медикаментозная терапия больных стабильной ИБС в постковидном периоде на амбулаторном этапе

Table 2

Drug therapy of stable CHD patients in the post-covid period at the outpatient stage

Препарат/ Drugs	Группа 1, n = 203, n (%) [95 % ДИ] / Group 1, n = 203 n (%) [95 % CI]	Группа 2, n = 228, n (%) [95 % ДИ] / Group 2, n = 228 n (%) [95% CI]	Отношение шансов (ОШ) [95 % ДИ] / Odds ratio (OR) [95% CI]	p
1	2	3	4	5
Дезагреганты / Disaggregants	165 (81,3) [75,4; 86,0]	191 (83,8) [78,4; 88,0]	1,2 [0,7; 2,0]	0,526
Бета-адреноблокаторы / Beta-adrenoblockers	145 (71,4) [64,9; 77,2]	172 (75,4) [69,5; 80,6]	1,2 [0,8; 1,9]	0,382
Статины / Statins	160 (78,8) [73,8; 82,3]	191(83,8) [78,4; 88,0]	1,2 [0,7; 2,1]	0,281
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / Angiotensin-converting-enzyme inhibitors	87 (42,9) [36,2; 49,7]	88 (38,6) [32,5; 45,1]	0,8 [0,6; 1,3]	0,378
Антагонисты рецепторов ангиотензина II / Angiotensin II receptor antagonists	69 (34,0) [27,8; 40,7]	98 (43,0) [36,7; 49,5]	1,5 [1,0; 2,2]	0,060
Диуретики / Diuretics	55 (27,1) [21,4; 33,6]	69 (30,3) [24,7; 36,5]	1,2 [0,8; 1,8]	0,523

1	2	3	4	5
Блокаторы медленных кальциевых каналов / Slow calcium channel blockers	55 (27,1) [21,4; 33,6]	61 (26,8) [21,4; 32,9]	1 [0,6; 1,5]	>0,999
Нитраты и нитратсодержащие препараты / Nitrates and nitrate-containing preparations	50 (24,6) [19,2; 31,0]	74 (32,5) [26,7; 38,8]	1,5 [0,9; 2,3]	0,088
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов / Mineralocorticoid receptor antagonists	19 (9,4) [6,1; 14,2]	38 (16,7) [12,4; 22,0]	1,9 [1,0; 3,7]	0,032
Фиксированные комбинации лекарственных средств / Fixed drug combinations	14 (6,9) [4,2; 11,2]	23 (10,1) [6,8; 14,7]	1,5 [0,7; 3,3]	0,302

Таблица 3

Данные биохимического анализа крови у больных стабильной ИБС в постковидном периоде

Table 3

Data of blood biochemical analysis in patients with stable CHD in the post-COVID-19 period

Показатель / Indicator	Группа 1, n = 203, Me [Q1; Q3] / Group 1, n = 203	Группа 2, n = 228, Me [Q1; Q3] / Group 1, n = 228	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л / Fasting glucose level, mmol/l	5,50 [5,00; 6,00]	5,80 [5,10; 7,05]	0,002
Содержание HbA1c, % / HbA1c content, %	7,20 [6,25; 8,07]	8,20 [6,80; 9,60]	0,005
Уровень мочевой кислоты, ммоль/л / Uric acid level, mmol/l	321,00 [276,85; 374,45]	355,05 [284,55; 423,73]	< 0,001
Уровень NTproBNP, пг/мл / NTproBNP level, pg/ml	123,00 [46,00; 231,99]	201,78 [121,15; 394,54]	< 0,001
Уровень общего холестерина, ммоль/л / Total cholesterol level, mmol/l	4,28 [3,51; 5,14]	4,41 [3,60; 5,30]	0,189
Уровень липопротеинов низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoprotein level, mmol/l	2,50 [2,00; 3,18]	2,60 [2,10; 3,39]	0,074
Уровень липопротеинов высокой плотности, ммоль/л / High density lipoprotein level, mmol/l	1,27 [1,05; 1,50]	1,23 [1,00; 1,45]	0,472
Уровень триглицеридов, ммоль/л / Triacylglycerols level, mmol/l	1,60 [1,30; 2,10]	1,80 [1,40; 2,50]	0,005
Уровень высокочувствительного С-реактивного белка, мг/л / High-sensitivity C reactive protein level, mg/l	3,90 [1,48; 7,75]	7,10 [3,02; 9,13]	< 0,001
Уровень апо А1, мг/дл / apoA1 level, mg/dl	140,76 [121,12; 164,52]	126,24 [105,98; 147,12]	< 0,001
Уровень апо В, мг/дл / apoB level, mg/dl	82,75 [70,72; 100,66]	97,32 [80,85; 119,09]	< 0,001
Соотношение апо В/апо А1 / apoB/A1 ratio	0,57 [0,46; 0,71]	0,76 [0,59; 1,06]	< 0,001
Уровень Лп(а), мкг/мл / Lp (a) level, µg/ml	197,28 [105,22; 213,10]	321,40 [321,10; 365,40]	< 0,001

сов наличия МФА при учете нескольких факторов: при индексе массы тела $> 28,73 \text{ кг/м}^2$, гемодинамически значимом поражении более двух коронарных артерий, содержании NT-proBNP $> 544 \text{ пг/мл}$, мочевого кислоты $> 321,75 \text{ ммоль/л}$, Лп(а) $> 317,56 \text{ мкг/мл}$. Также идентифицированы значимые предикторы, связанные с вероятностью МФА у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19: содержание апо А1 $> 199,4 \text{ мг/дл}$ — в 5,27 раза, содержание HbA1c более 5,85 % — в 8 раз, индекс массы

миокарда левого желудочка $> 122,23 \text{ г/м}^2$ — в 1,92 раза, мужской пол — в 2,92 раза. Полученные данные подчеркивают необходимость применения мультидисциплинарного подхода при оценке риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Совокупность выявленных предикторов демонстрирует высокую прогностическую ценность, что подтверждается информационным критерием Акаике (AIC).

Таблица 4

Значения ковариат в моделях логистической регрессии, влияющих на риск развития МФА у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19

Table 4

Values of covariates in logistic regression models affecting the risk of MFA in stable CHD patients surviving COVID-19

Ковариата / Covariate	Однофакторная модель / Single-factor models		Многофакторная модель / Multifactor model	
	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	<i>p</i>	ОШ [95 % ДИ] / OR [95 % CI]	<i>p</i>
Возраст старше 61,5 года / Age over 61,5 years	2,13 [1,17; 4,03]	0,016	1,45 [0,60; 3,59]	0,413
Индекс массы тела $> 28,73 \text{ кг/м}^2$ / Body mass index $> 28,73 \text{ кг/м}^2$	0,55 [0,30; 0,99]	0,045	0,36 [0,16; 0,79]	0,012
Мужской пол / Male sex	2,92 [1,44; 6,57]	0,005		
Гемодинамически значимое поражение $> 2,5$ коронарных артерий / Haemodynamically significant lesion $> 2,5$ coronary arteries	3,36 [1,85; 6,22]	$< 0,001$	5,65 [2,44; 13,99]	$< 0,001$
Уровень NT-proBNP $> 544 \text{ пг/мл}$ / NT-proBNP level $> 544 \text{ пг/мл}$	3,08 [1,47; 6,18]	0,002*	5,45 [2,0; 15,3]1]	0,001*
Гемодинамически значимое поражение коронарных артерий / Haemodynamically significant lesion of coronary arteries	5,18 [1,84; 21,68]	0,007*		
Атеросклеротический стеноз брахиоцефальных артерий $< 50 \%$ / Atherosclerotic stenosis of brachiocephalic arteries $< 50 \%$	7,94 [2,40; 49,15]	0,005*		
Длительность стенокардии напряжения $> 8,5$ лет / Duration of angina pectoris $> 8,5$ years	2,25 [1,18; 4,17]	0,011*		
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	2,09 [1,28; 3,41]	0,003*		
Повторный инфаркт миокарда в анамнезе / Recurrent myocardial infarction in the anamnesis	2,2 [0,97; 4,59]	0,045*		
Уровень мочевого кислоты $> 321,75 \text{ ммоль/л}$ / Uric acid level $> 321,75 \text{ ммоль/л}$	2,58 [1,36; 5,17]	0,005*	3,46 [1,46; 8,79]	0,006
Уровень Лп(а) $> 317,56 \text{ мкг/мл}$ / Lp(a) level $> 317,56 \text{ мкг/мл}$	2,73 [1,40; 5,74]	0,005*	2,74 [1,19; 6,84]	0,023
Уровень апо А1 $> 199,4 \text{ мг/дл}$ / apoA1 level $> 199,4 \text{ мг/дл}$	5,27 [1,00; 24,88]	0,029*		
HbA1c $> 5,85 \%$ / HbA1c $> 5,85 \%$	8 [1,97; 32,96]	0,003*		
Уровень креатинина в крови $> 97,02 \text{ ммоль/л}$ / Blood creatinine level $> 97,02 \text{ ммоль/л}$	0,53 [0,29; 0,95]	0,036*	0,29 [0,12; 0,68]	0,005*
Индекс массы миокарда левого желудочка $> 122,23 \text{ г/м}^2$ / Left ventriculus myocardial mass index $> 122,23 \text{ г/м}^2$	1,92 [1,04; 3,73]	0,044*		

Примечание. В таблицу внесены только ковариаты, показавшие влияние при однофакторном анализе ($p < 0,3$).
Note. Only covariates that showed an effect in single factor analysis ($p < 0,3$) are included in the table.

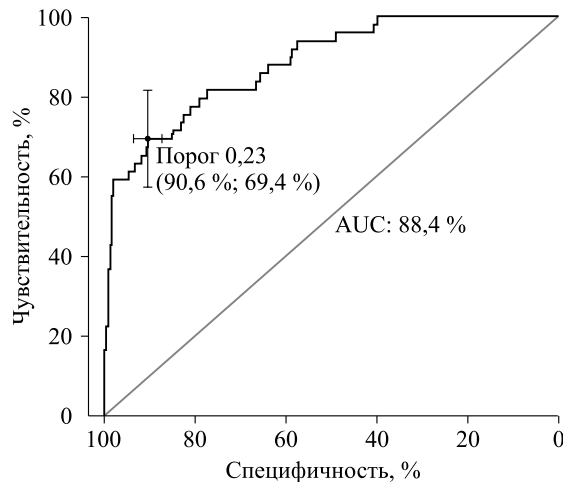


Рис. 2. ROC-кривая для многофакторной модели ($n = 391$)

Fig. 2. ROC curve for the multifactor model ($n = 391$)

Для многофакторной модели с помощью ROC-анализа определены наилучшие по индексу Юдена (сумме) показатели чувствительности – 69,4 %, и специфичности – 96,5 % (рис. 2) для порогового значения вероятности МФА, равного 23,2 %.

Для исследования прогностических свойств многофакторной модели наличия МФА у больных стабильной ИБС в постковидном периоде составлена таблица соответствия (табл. 5) и рассчитаны прогностические метрики (табл. 6). Суммарное количество пациентов в многофакторной модели – 392, что на 24 меньше, чем в общей выборке, из-за пропущенных данных в ковариатах. Уровень значимости, полученный в результате теста Хосмера – Лемешова ($p = 0,201$), указывает на соответствие между предсказанными частотами откалиброванной модели и фактическими частотами МФА у пациентов со стабильной ИБС в постковидном периоде. Комплексная метрика AUC (area under curve, площадь под кривой), равная 88,4 %, свидетельствует о высоком качестве прогностической способности модели в классификации случаев.

Обсуждение

Полученные результаты согласуются с данными литературы, касающимися ухудшения течения ИБС у пациентов в постковидном периоде. Так, в исследовании UK Biobank обнаружено двукратное увеличение риска инфаркта, инсульта и смерти среди перенесших COVID-19

Таблица 5

Таблица соответствия (сопряженности) многофакторной модели МФА (число случаев)

Table 5

Table of fit (contingency) of the multifactor MFA model (number of cases)

Прогноз МФА / Prognosis MFA	МФА / MFA		Всего / Total
	«+»	«-»	
«+»	34	32	66
«-»	15	310	325
Всего / Total	49	342	391

Таблица 6

Прогностические метрики многофакторной модели, %

Table 6

Predictive metrics of the multifactor model

Характеристика / Characterisation	Значение (95 % ДИ) / Meaning (95 % CI)
Частота случаев метода / Method case frequency	16,9 [13,3; 21,0]
Фактическая частота случаев / Actual frequency of cases	12,5 [9,4; 16,2]
Чувствительность / Sensitivity	69,4 [54,6; 81,7]
Специфичность / Specificity	90,6 [87,0; 93,5]
Положительная прогностическая ценность / Positive predictive value	51,5 [38,9; 64,0]
Отрицательное прогностическое значение / Negative predictive value	95,4 [92,5; 97,4]

в целом и почти четырехкратное среди госпитализированных по сравнению с лицами без COVID-19 в анамнезе [17]. У пациентов с ИБС, перенесших ранее инфаркт миокарда, значительно увеличивается риск развития постковидного синдрома [18].

У большинства пациентов со стабильной ИБС обеих групп нами обнаружены проявления МФА, затрагивающие два артериальных бассейна без значимых различий между группами, что подтверждает важность динамического наблюдения за данной категорией больных, относящихся к категории очень высокого сердечно-сосудистого риска [19]. Высокая частота МФА среди пациентов со ИБС была также установлена в исследовании регистра REACH. Так, в это исследование было включено 68236 пациентов, и распространенность МФА, ассоциированного с повышенным риском сердечно-сосудистых со-

бытий, составила почти 16 % [20]. МФА является мощным независимым фактором риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий, превосходя даже сахарный диабет 2 типа, что открывает новые горизонты для переосмысления ранее существовавших представлений о рисках, связанных с этим состоянием. Высокая распространенность МФА у больных ИБС подтверждается данными как российских, так и международных исследований [21, 22]. Ранее известные факторы риска развития постковидного синдрома, такие как ожирение и сердечная недостаточность, также являются существенными аспектами. Мы обнаружили, что тяжесть течения заболевания у больных группы 2 определялась также большей частотой сахарного диабета 2 типа и фибрилляцией предсердий, что оказалось сопоставимым с результатами метаанализа 18 исследований с участием 259978 пациентов, у которых обнаружено 6%-е увеличение вероятности постковидного синдрома при сахарном диабете 2 типа [2, 23]. На данный момент существует ограниченное количество исследований, посвященных оценке Лп(а) в постковидном периоде у пациентов со стабильной ИБС. В нашем исследовании более тяжелые формы COVID-19 были ассоциированы с повышенным риском кардиоваскулярных осложнений, включая увеличение уровня Лп(а), что частично подтверждается литературными данными. Так, в исследовании N.S. Nurmohamed et al. сообщается о тройном увеличении уровня Лп(а) в течение первых трех недель после госпитализации больных COVID-19, что свидетельствует о его возможной зависимости от продолжающегося воспаления [24]. K.E. Dzobo et al. рассматривают Лп(а) как белок острой фазы [25]. Концентрация ЛП(а) в крови генетически определяется локусом гена *LPA* и остается стабильной на протяжении всей жизни [26]. Однако с учетом вышеизложенного встает вопрос о достаточности единовременного определения уровня Лп(а), как указано в действующих рекомендациях. Наши результаты согласуются с данными других авторов [27–28] и в отношении оценки содержания аполипопротеинов в постковидном периоде.

Использование метода логистической регрессии для определения предикторов наличия МФА позволило выявить дополнительные факторы риска у пациентов с ИБС в постковидном периоде. В частности, многофакторная модель указала на значимость таких предикторов, как возраст, индекс массы тела, гемодинамически значимые поражения коронарных артерий, концентрация NT-proBNP, мочевой кислоты и

Лп(а). Это подчеркивает важность мультидисциплинарного подхода к оценке кардиоваскулярных рисков у постковидных пациентов и создает основу для дальнейших исследований.

Заключение

Последствия COVID-19, отражающиеся на состоянии различных органов и систем, вероятно, будут проявляться еще долгое время. Особенно важно учитывать потенциальные осложнения у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, включая лиц со стабильной ИБС. В обеих исследуемых группах большинство пациентов со стабильной ИБС имели документированные признаки МФА, затрагивающего два артериальных бассейна. Пациенты, перенесшие COVID-19 средней степени тяжести в остром периоде, демонстрировали более выраженные нарушения липидного и углеводного обмена, а также повышенный уровень NT-proBNP по сравнению с больными, перенесшими инфекцию в легкой форме. Пациенты со стабильной ИБС, перенесшие среднетяжелый COVID-19, имели значимо более высокие показатели содержания апо В и соотношения апо В/А1, что может рассматриваться в качестве многообещающих биомаркеров оценки сердечно-сосудистого риска в постковидном периоде. Еще одним важным выводом проведенного исследования является наличие статистически значимого повышения уровня Лп(а) у пациентов со стабильной ИБС, перенесших COVID-19 в среднетяжелой степени, что может также оказаться маркером неблагоприятного прогноза. Из-за различий в уровне показателя ЛП(а) в разные периоды течения COVID-19 следует рассмотреть вопрос о том, достаточно ли определять уровень ЛП(а) один раз в жизни, как указано в действующих рекомендациях. Не вызывает сомнений, что оценка содержания Лп(а), вошедшего также в число предикторов формирования МФА, представляет ценную информацию для определения тяжести клинического течения и, возможно, дальнейших терапевтических стратегий у больных стабильной ИБС, перенесших COVID-19.

Полученные результаты подчеркивают важность комплексного подхода к ведению пациентов с ИБС в постковидном периоде, а также необходимость дальнейших исследований для углубленного понимания долгосрочных последствий COVID-19.

Ограничения исследования

Поскольку в исследование включены пациенты, перенесшие COVID-19 давностью 3–18 месяцев, влияние более длительного срока постковидного периода на состояние сердечно-сосудистой системы могло отличаться. Не проводилось долгосрочное наблюдение за пациентами и не оценивался их социально-экономический статус.

Список литературы / References

- Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat. Med.*, 2022; 28: 583–590.
- Tsampsian V., Elghazaly H., Chattopadhyay R., Debski M., Naing T.K.P., Garg P., Vassiliou V.S. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, 2023; 183 (6): 566–580. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750
- Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., Hirsch A.T., Ikeda Y., Mas J.L., REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*, 2006; 295 (2): 180–189. doi:10.1001/jama.295.2.180
- Клиническая кардиология: диагностика и лечение. Т. 3. Ред. Л.А. Бокерия, Е.З. Голухова. М.: Изд-во НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2011. 662 с. [Clinical cardiology: diagnosis and treatment. V. 3. Eds. L.A. Bockeria, E.Z. Golukhova. Moscow: Publishing house Scientific Center for Cardiovascular Surgery named after A. N. Bakulev, 2011. 662 p. (In Russ.)].
- Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., de Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R., Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I., Widimsky P., Kolh P., Agewall S., Bueno H., Coca A., de Borst G.J., Delgado V., Dick F., Erol C., Ferrini M., Kakkos S., Katus H.A., Knuuti J., Lindholt J., Mattle H., Pieniazek P., Piepoli M.F., Scheinert D., Sievert H., Simpson I., Sulzenko J., Tamargo J., Tokgozoglu L., Torbicki A., Tsakountakis N., Tucyn J., Vega de Ceniga M., Windecker S., Zamorano J.L. Editor's Choice — 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2018; 55 (3): 305–368. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018
- van Den Berg M.J., Bhatt D.L., Kappelle L.J., de Borst G.J., Cramer M.J., van Der Graaf SMART study group; REACH Registry investigators. Identification of vascular patients at very high risk for recurrent cardiovascular events: validation of the current ACC/AHA very high risk criteria. *Eur. Heart J.*, 2017; 38 (43): 3211–3218. doi:10.1093/eurheartj/ehx102
- Liu Y., Zhang H.G. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Front. Med.*, 2021; 7: 629413. doi: 10.3389/fmed.2020.629413
- Ugovšek S., Šebešljen M. Lipoprotein (a) — the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules*, 2021; 12: 26. doi: 10.3390/biom12010026
- Li J., Li S., Pan Y., Wang M., Meng X., Wang Y. Relationship between lipoprotein (a) [Lp(a)] and cognition in different ischemic stroke subtypes. *Front. Neurol.*, 2021; 12: 1–8. doi: 10.3389/fneur.2021.736365
- Pawlos A., Gorzelak-Pabiś P., Staciwa M., Broncel M. Elevated Lp(a) and course of COVID-19: is there a relationship? *PLoS One*, 2022; 17: 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0266814
- di Maio S., Lamina C., Coassin S., Forer L., Würzner R., Schönherr S., Kronenberg F. Lipoprotein(a) and SARS-CoV-2 infections: susceptibility to infections, ischemic heart disease and thromboembolic events. *J. Intern. Med.*, 2022; 291: 101–107. doi: 10.1111/joim.13338
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16. Режим доступа: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)”. Version 16. Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf (date of access — 01.02.2024) (In Russ.)].
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Васюк Ю.А., Гамбарян М.Г., Гендлин Г.Е., Голицын С.П., Драпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Ежов М.В., Ершова А.И., Жиров И.В., Карпов Ю.А., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Литвин А.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., Мацкеплишвили С.Т., Метельская В.А., Мешков А.Н., Мишина И.Е., Панченко Е.П., Попова А.Б., Сергиенко И.В., Смирнова М.Д., Смирнова М.И., Соколова О.Ю., Стародубова А.В., Сухарева О.Ю., Терновой С.К., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2023; 28 (5): 5452. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452 [Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Vasyuk Yu.A., Gambaryan M.G., Gendlin G.E., Golitsyn S.P., Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Yezhov M.V., Ershova A.I., Zhirov I.V., Karpov Yu.A., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Litvin A.Yu., Lukyanov M.M., Martsevich S.Yu., Matskeplishvili S.T., Metelskaya V.A., Meshkov A.N., Mishina I.E., Panchenko E.P., Popova A.B., Sergienko I.V., Smirnova M.D., Smirnova M.I., Sokolova O.Yu., Starodubova A.V., Sukhareva O.Yu.,

- Ternovoy S.K., Tkacheva O.N., Shalnova S.A., Shestakova M.V. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russ. J. Cardiol.*, 2023; 28 (5): 5452. (In Russ.)). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
14. Walldius G., Jungner I. Apolipoprotein B and apolipoprotein A-I: risk indicators of coronary heart disease and targets for lipidmodifying therapy. *J. Internal Med.*, 2004; 255: 188–205. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01276.x
 15. Carnevale Schianca G.P., Pedrazzoli R., Onolfo S., Colli E., Cornetti E., Bergamasco L., Fra G.P., Bartoli E. ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2011; 21: 406–411. doi: 10.1016/j.numecd.2009.11.002
 16. Xiang M., Wu X., Jing H., Novakovic V.A., Shi J. The intersection of obesity and (long) COVID-19: hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1062491. doi: 10.3389/fcvm.2023.1062491
 17. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberston B., Diamond I., Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*, 2021; 372: n693. doi: 10.1136/bmj.n693
 18. Ioannou G.N., Baraff A., Fox A., Shahoumian T., Hickok A., O'Hare A.M., Hynes D.M. Rates and factors associated with documentation of diagnostic codes for long COVID in the National Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Netw. Open*, 2022; 5 (7): e2224359. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.24359
 19. de Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M., Vermeer F., Dassen W.R., Wellens H.J. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991; 18 (3): 698–706. doi: 10.1016/0735-1097(91)90792-8
 20. Krempf M., Parhofer K.G., Steg P.G., Bhatt D.L., Ohman E.M., Röther J., Reach Registry Investigators. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am. J. Cardiol.*, 2010; 105 (5): 667–671. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.10.048
 21. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2012; (1): 12–16. doi: 10.17802/2306-1278-2012-1-12-16 [Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2012; (1): 12–16. (In Russ.)). doi: 10.17802/2306-1278-2012-1-12-16
 22. Fowkes F.G., Low L.P., Tuta S., Kozak J.; AG-ATHA Investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur. Heart J.*, 2006; 27 (15): 1861–1867. doi: 10.1093/eurheartj/ehl114
 23. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоднравова А.С., Болдина М.В., Вайсберг А.Р., Галявич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерикина А.В., Жарков А.В., Камилова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Шукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батчаева А.С., Бихтеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Буду А.М., Бурыгина Л.А., Быкова Г.А., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А., Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Горшенина Е.И., Гостищев Р.В., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуванов И.А., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Ермилова А.Н., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казаковцева М.В., Казымова Е.В., Калинина Ю.С., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карпов О.В., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Керимова А.Ш., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Климова А.В., Ковалишенина О.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Левин М.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марусина А.А., Мельников Е.С., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаелян Ш.Н., Никитина Н.М., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Погребейская В.А., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Полова Л.Л., Прокофьева Н.А., Пудова И.А., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Серикболкызы С., Симонов А.А., Скачкова В.В., Смирнова Л.А., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сохова Ф.М., Субботин А.К., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Титойкина Ю.В., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Туличев А.А.,

- Тупицин Д.И., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шахгильдян Л.Д., Шевченко О.А., Шешина Т.В., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Яушева Е.А. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (4): 4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470 [Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G., Belenkov Yu.N., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Rebrov A.P., Tereshchenko S.N., Chesnikova A.I., Hayrapetyan H.G., Babin A.P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Balykova L.A., Blagonravova A.S., Boldina M.V., Vaisberg A.R., Galyavich A.S., Gomonova V.V., Grigorieva N.Yu., Gubareva I.V., Demko I.V., Evzerikhina A.V., Zharkov A.V., Kamilova U.K., Kim Z.F., Kuznetsova T.Yu., Lareva N.V., Makarova E.V., Malchikova S.V., Nedogoda S.V., Petrova M.M., Pochinka I.G., Protasov K.V., Protsenko D.N., Ruzanov D.Yu., Sayganov S.A., Sarybaev A.Sh., Selezneva N.M., Sugraliev A.B., Fomin I.V., Khlynova O.V., Chizhova O.Yu., Shaposhnik I.I., Schukarev D.A., Abdrahmanova A.K., Avetisian S.A., Avoyan H.G., Azarian K.K., Aimakhanova G.T., Ayipova D.A., Akunov A.Ch., Alieva M.K., Aparkina A.V., Aruslanova O.R., Ashina E.Yu., Badina O.Yu., Barisheva O.Yu., Batchayeva A.S., Bikhteyev I.U., Borodulina N.A., Bragin M.V., Budu A.M., Burygina L.A., Bykova G.A., Varlamova D.D., Vezikova N.N., Verbitskaya E.A., Vilkova O.E., Vinnikova E.A., Vustina V.V., Galova E.A., Genkel V.V., Gorshenina E.I., Gostishev R.V., Grigorieva E.V., Gubareva E.Yu., Dabylova G.M., Demchenko A.I., Dolgikh O.Yu., Duvanov I.A., Duyshobayev M.Y., Evdokimov D.S., Egorova K.E., Ermilova A.N., Zheldybayeva A.E., Zarechnova N.V., Ivanova S.Yu., Ivanchenko E.Yu., Ilina M.V., Kazakovtseva M.V., Kazymova E.V., Kalinina Yu.S., Kamardina N.A., Karachenova A.M., Karetnikov I.A., Karoli N.A., Karpov O.V., Karsiev M.Kh., Kaskaeva D.S., Kasyanova K.F., Kerimbekova Zh.B., Kerimova A.Sh., Kim E.S., Kiseleva N.V., Klimenko D.A., Klimova A.V., Kovalishena O.V., Kolmakova E.V., Kolchinskaya T.P., Kolyadich M.I., Kondriakova O.V., Konoval M.P., Konstantinov D.Yu., Konstantinova E.A., Kordukova V.A., Koroleva E.V., Kraposhina A.Yu., Kriukova T.V., Kuznetsova A.S., Kuzmina T.Yu., Kuzmichev K.V., Kulchoroeva Ch.K., Kuprina T.V., Kouranova I.V., Kurenkova L.V., Kurchugina N.Yu., Kushubakova N.A., Levankova V.I., Levin M.E., Lyubavina N.A., Magdeyeva N.A., Mazalov K.V., Majseenko V.I., Makarova A.S., Maripov A.M., Marusina A.A., Melnikov E.S., Moiseenko N.B., Muradova F.N., Muradyan R.G., Musaelian Sh.N., Nikitina N.M., Ogurlieva B.B., Odegova A.A., Omarova Yu.M., Omurzakova N.A., Ospanova Sh.O., Pahomova E.V., Petrov L.D., Plastinina S.S., Pogrebetskaya V.A., Polyakov D.S., Ponomarenko E.V., Popova L.L., Prokofeva N.A., Pudova I.A., Rakov N.A., Rakhimov A.N., Rozanova N.A., Serikbolkzy S., Simonov A.A., Skachkova V.V., Smirnova L.A., Soloveva D.V., Soloveva I.A., Sokhova F.M., Subbotin A.K., Sukhomlinova I.M., Sushilova A.G., Tagayeva D.R., Titokina Yu.V., Tikhonova E.P., Tokmin D.S., Torgunakova M.S., Trenogina K.V., Trostianetskaia N.A., Trofimov D.A., Tulichev A.A., Tupitsin D.I., Tursunova A.T., Ulanova N.D., Fatenkov O.V., Fedorishina O.V., Fil T.S., Fomina I.Yu., Fominova I.S., Frolova I.A., Tsvinger S.M., Tsoma V.V., Cholponbaeva M.B., Chudinovskikh T.I., Shakhgildyan L.D., Shevchenko O.A., Sheshina T.V., Shishkina E.A., Shishkov K.Yu., Sherbakov S.Y., Yauшева E.A. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russ. J. Cardiol.*, 2021; 26 (4): 4470. (In Russ.]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470
24. Nurmohamed N.S., Collard D., Reeskamp L.F., Kaiser Y., Kroon J., Tromp T.R.; Amsterdam UMC Covid-19 Biobank; van den Born B.H., Coppens M., Vlaar A.P.J., Beudel M., van de Beek D., van Es N., Moriarty P.M., Tsimikas S., Stroes E.S.G. Lipoprotein(a), venous thromboembolism and COVID-19: a pilot study. *Atherosclerosis*, 2021; 341: 43–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.12.008
 25. Dzobo K.E., Kraaijenhof J.M., Stroes E.S., Nurmohamed N.S., Kroon J. Lipoprotein(a): an underestimated inflammatory mastermind. *Atherosclerosis*, 2022; 349: 101–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.004
 26. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2016; 30 (1): 87–100. doi: 10.1007/s10557-016-6648-3
 27. Berezhnoy G., Bissinger R., Liu A., Cannet C., Schäfer H., Kienzle K., Bitzer M., Häberle H., Göpel S., Trautwein C., Singh Y. Maintained imbalance of triglycerides, apolipoproteins, energy metabolites and cytokines in long-term COVID-19 syndrome patients. *Front. Immunol.*, 2023; 14: 1144224. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144224
 28. Hilser J.R., Han Y., Biswas S., Gukasyan J., Cai Z., Zhu R., Allayee H. Association of serum HDL-cholesterol and apolipoprotein A1 levels with risk of severe SARS-CoV-2 infection. *J. Lipid Res.*, 2021; 62: 100061. doi: 10.1016/j.jlr.2021.100061

Сведения об авторах:

Давыд Александрович Яхонтов, д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru

Дарья Александровна Деришева, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармакологического факультета, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-5097-1855, e-mail: one.d@mail.ru

Information about the authors:

Davyd A. Yakhontov, doctor of medical sciences, professor of department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, faculty of pharmacology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4735-5178, e-mail: mich99@mail.ru

Daria A. Derisheva, candidate of medical sciences, associate professor of department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine of faculty of pharmacology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5097-1855, e-mail: one.d@mail.ru

Статья поступила 17.01.2025

После доработки 10.02.2025

Принята к печати 27.02.2025

Received 17.01.2025

Revision received 10.02.2025

Accepted 27.02.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59

Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR* (*VEGFR2*), степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда

А.С. Воробьев^{1, 2, 4}, Г.И. Лифшиц³, И.А. Урванцева^{1, 4}, М.Ю. Донников¹, Л.В. Коваленко¹,
Е.М. Зеленская^{1, 3}, И.Д. Астраханцева^{1, 4}, И.В. Марков², К.Ю. Николаев^{1, 2}

¹ Бюджетное учреждение высшего образования ХМАО — Югры
«Сургутский государственный университет»
Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 1

² 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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт химической биологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

⁴ Бюджетное учреждение ХМАО — Югры Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
Россия, 628400, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1

Аннотация

Цель исследования — анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR* (*VEGFR2*), состояния коллатерального коронарного кровотока, а также интенсивности статинотерапии с развитием структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных инфарктом миокарда (ИМ). **Материал и методы.** В проспективное наблюдательное исследование включен 51 больной острым ИМ с подъемом сегмента ST. Всем пациентам проведена коронароангиография и ангиопластика со стентированием коронарных артерий, а также эхокардиография и лабораторная диагностика с оценкой биомаркеров на госпитальном этапе и в динамике (36 месяцев). Также определены генотипы rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени. Для дальнейшего наблюдения выделены две группы: 1 — со слабо развитыми коронарными коллатеральными (n = 25), 2 — с хорошо развитыми коронарными коллатеральными (ХКК) (n = 26). Продолжительность амбулаторного наблюдения и лечения обеих групп пациентов с регистрацией ишемических сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ составила 108 месяцев. **Результаты и их обсуждение.** В группе 1 по сравнению с группой 2 оказались больше частота развития выраженного структурно-функционального ремоделирования левого желудочка (ВСФР ЛЖ) на протяжении 36 месяцев (p = 0,0380), комбинированной конечной точки (ККТ) на протяжении 108 месяцев (p = 0,0001), носительства генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) (p = 0,0002), а также размер зоны острого и перенесенного ИМ (по величине индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ) (p = 0,0107 и p = 0,0443 соответственно); на постинфарктном этапе — все эхокардиографические параметры ВСФР ЛЖ (p < 0,05). По данным анализа логистической регрессии на развитие ВСФР ЛЖ прямо влияла гипертоническая болезнь (p = 0,037) и обратно — наличие ХКК в зоне ИМ (p = 0,024); наступление ККТ прямо определялось индексом коморбидности (p = 0,041) и обратно — наличием ХКК (p < 0,0001), а также долгосрочным лечением высокими дозами статинов (p = 0,043). **Заключение.** Развитие ВСФР ЛЖ и насту-

пление ККТ сопряжено с генотипами rs2305948 *KDR (VEGFR2)*, степенью развития коронарных коллатералей, размером зоны ИМ, а также долгосрочным использованием высокодозной статинотерапии у постинфарктных пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генотипы rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, коллатеральный коронарный кровоток, статины, ремоделирование миокарда, ишемические события.

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. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», № FWNR-2024-0004.

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

Для цитирования: Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Зеленская Е.М., Астраханцева И.Д., Марков И.В., Николаев К.Ю. Анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*, степени коллатерального коронарного кровотока и интенсивности статинотерапии с отдаленным прогнозом у больных инфарктом миокарда. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 49–59. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59

Analysis of associations of rs2305948 genotypes of *KDR (VEGFR2)* gene, collateral coronary blood flow degree and statin treatment dose intensity with long-term prognosis in patients with myocardial infarction

A.S. Vorobyov^{1, 2, 4}, G.I. Lifshits³, I.A. Urvantseva^{1, 4}, M.Yu. Donnikov¹, L.V. Kovalenko¹, E.M. Zelenskaya^{1, 3}, I.D. Astrakhantseva^{1, 4}, I.V. Markov², K.Yu. Nikolaev^{1, 2}

¹ Budgetary Institution of Higher Education of Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra “Surgut State University”
1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia

² 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 st., Novosibirsk, 630089, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
8, Academician Lavrentiev ave., Novosibirsk, 630090, Russia

⁴ Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra District Cardiology Dispensary
“Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery”
69/1, Lenin ave., Surgut, 628400, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the associations of rs2305948 *KDR (VEGFR2)* genotypes, the state of collateral coronary blood flow, as well as the intensity of statin therapy with the development of structural and functional remodeling of the left ventricle and the onset of ischemic cardiovascular events during long-term observation in patients with myocardial infarction (MI). **Material and methods.** The prospective observational study included 51 patients with acute MI with ST-segment elevation. All patients underwent coronary angiography and angioplasty with stenting of the coronary arteries, as well as echocardiography and laboratory diagnostics with biomarker assessment at the hospital stage and over time (36 months). Also, the rs2305948 genotypes of the *KDR (VEGFR2)* gene were determined using real-time polymerase chain reaction. Two groups were allocated for further observation: 1 – with poor coronary collaterals ($n = 25$), 2 – with good coronary collaterals ($n = 26$). The duration of outpatient observation and treatment of both groups of patients with registration of ischemic cardiovascular events after MI was 108 months. **Results and discussion.** In group 1, compared with group 2, there was a higher incidence of severe left ventricular structural

and functional remodeling (LVSFR) over 36 months ($p = 0.0380$), the combined end point (CEP) over 108 months ($p = 0.0001$), carriage of genotypes C/T and T/T rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) ($p = 0.0002$), as well as the size of the acute and past MI zone (according to the value of the LV local contractility impairment index) ($p = 0.0107$ and $p = 0.0443$, respectively); at the post-infarction stage – all echocardiographic parameters of LVSFR ($p < 0.05$). According to the logistic regression analysis, the development of LVSFR was directly affected by hypertension ($p = 0.037$) and inversely by the presence of good coronary collaterals in the MI zone ($p = 0.024$); the onset of CEP was directly determined by the comorbidity index ($p = 0.041$) and inversely by the presence of good coronary collaterals ($p < 0.0001$), as well as long-term treatment with high doses of statins ($p = 0.043$). **Conclusions.** The development of LVSFR and the onset of CEP are associated with the rs2305948 genotypes of *KDR* (*VEGFR2*), the status of coronary collaterals, the size of the MI zone, as well as long-term use of high-dose statin therapy in post-infarction patients.

Keywords: myocardial infarction, rs2305948 genotypes of *KDR* (*VEGFR2*) gene, collateral coronary blood flow, statins, myocardial remodeling, ischemic events.

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

Contribution of the authors. All authors made a significant contribution to the development of the study design, data collection, analysis and interpretation, preparation of the article and checking its significant intellectual content, and final approval of the article version before submission for publication.

Funding. The study was carried out within the framework of the budget theme of the Research Institute of Therapeutic and Preventive Medicine – branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, No. FWNR-2024-0004.

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

Citation: Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Zelenskaya E.M., Astrakhantseva I.D., Markov I.V., Nikolaev K.Yu. Analysis of associations of rs2305948 genotypes of *KDR* (*VEGFR2*) gene, collateral coronary blood flow degree and statin treatment dose intensity with long-term prognosis in patients with myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 49–59. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза являются основной причиной смерти в России и в большинстве стран мира. У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) развитое коронарное коллатеральное кровообращение способствует уменьшению размера зоны ишемии миокарда, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и снижению смертности [1–3].

Во время острой окклюзии инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗКА) кровоснабжение зоны инфаркта миокарда (ИМ) в объеме 20–25 % в состоянии покоя пациента считается достаточным для предотвращения распространения зоны некроза [4]. По данным разных авторов, развитый коллатеральный коронарный кровоток визуализируется при проведении коронароангиографии у 25–52 % больных ИМ с подъемом сегмента ST. Причины этого до конца не изучены, но, вероятно, важное значение имеют генетические и клинические факторы [5–9]. Среди клинических факторов, влияющих на развитие коллатерального коронарного кро-

вообращения, выделяют длительность ИБС, выраженность коронарных стенозов, наличие хронических окклюзий, перманентно низкая частота сердечных сокращений [4–9].

Ангиогенез является одним из ключевых факторов сохранения и восстановления миокарда в зоне ИМ. При развитии окклюзии ИЗКА наличие уже существующих или формирование *de novo* артерию-артериальных анастомозов из не-ИЗКА в зону ИМ рассматривается как компенсаторный механизм. Образование коллатералей КА дистальнее коронарного стеноза / окклюзии ИЗКА может обеспечить «естественные обходные пути» к ишемизированному миокарду и предотвратить ишемические сердечно-сосудистые события в постинфарктном периоде [3, 9].

Роль эндотелиальных сосудистых факторов роста (VEGF), особенно типов А и В, в ангиогенезе имеет решающее значение. Разрабатываются и исследуются различные методы доставки VEGF в миокард, включая ДНК-плазмиды, вирусные векторы и наночастицы, содержащие отдельные гены, а также множественные изоформы VEGF и его мРНК, которые демонстрируют многообещающие результаты при остром

ИМ. В ряде научных работ показано влияние статинов на повышение ангиогенной активности VEGF при остром ИМ. Однако, несмотря на перспективы терапевтического ангиогенеза с использованием VEGF, их низкая аффинность с соответствующими рецепторами 1 и 2 типов представляется естественным ограничением для запуска каскада сигнальных реакций и последующих биологических эффектов по неоваскуляризации миокарда [10].

Одним из генетических факторов, обуславливающих нарушение сродства лиганда (VEGF) и его рецептора 2 типа (VEGFR2), являются полиморфизмы гена *KDR* (kinase domain receptor, или *VEGFR2*). Нами ранее показана связь генотипов rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) с клиническими характеристиками и наступлением долгосрочных сердечно-сосудистых событий у больных ИМ [11, 12]. Отдельный научно-практический интерес представляет изучение степени выраженности коллатерального коронарного кровотока при остром ИМ у лиц с различными генотипами rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*). В этой связи целью настоящего исследования явился анализ ассоциаций генотипов rs2305948 гена *KDR* (*VEGFR2*), состояния коллатерального коронарного кровотока, а также интенсивности статинотерапии с развитием структурно-функционального ремоделирования левого желудочка и наступлением ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных ИМ.

Материал и методы

В проспективное обсервационное исследование включен 51 больной острым ИМ с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме, проходивший курс стационарного лечения в Бюджетном учреждении ХМАО – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» (г. Сургут). Продолжительность наблюдения за пациентами после перенесенного ИМ составила 9 лет (108 месяцев, 2015–2024 гг.). Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения (протокол № 2 от 12.12.2012). Критерии включения: возраст ≥ 40 лет, ИМ с подъемом сегмента ST, минимальный антеградный кровоток в ИЗКА или его отсутствие (TIMI 0–1), стаж ИБС ≥ 5 лет. Критерии исключения: беременность и лактация, непереносимость йодсодержащего контраста, противопоказания к приему статинов, низкая приверженность к лечению, конкурентные заболевания, модифицирующие жизненный

прогноз (инфицированность ВИЧ, онкопатология).

Все включенные лица подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании в процессе первичного осмотра врачом-кардиологом на этапе приемного отделения. Далее все пациенты были транспортированы в рентген-операционный блок для проведения экстренной коронароангиографии и выполнения ангиопластики и стентирования ИЗКА. В рамках коронароангиографии проводилась оценка степени развития коллатералей из не-ИЗКА в участки дистальнее окклюзии ИЗКА, кровоснабжающие зону ИМ по классификации K.P. Rentrop et al. [13]: 0 – видимых коллатералей нет; 1 – коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви артерии, в которой раздувается баллон; 2 – коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент КА, расположенный дистальнее баллонной окклюзии; 3 – проходящий по коллатералам контраст хорошо заполняет дистальный сегмент стенозированной КА, а также ветви данной КА. В зависимости от степени развития коллатерального коронарного кровотока все пациенты с ИМ были разделены на две группы: 0–1 балл – группа 1 со слабо развитыми коронарными коллатералами ($n = 25$), 2–3 балла – группа 2 с хорошо развитыми коронарными коллатералами ($n = 26$). На последующих этапах больные ИМ проходили курс стационарного обследования и лечения в клинике и были выписаны для дальнейшего амбулаторного наблюдения.

На стационарном этапе у всех пациентов была взята периферическая венозная кровь для выполнения стандартных лабораторных анализов с оценкой содержания тропонина Т и липидограммы. Также проводился забор цельной крови в пробирки с ЭДТА с последующей транспортировкой в научную лабораторию «Биобанк Югры» Сургутского государственного университета для формирования коллекции образцов биоматериала, размещенной на долговременное хранение при -80°C . Далее определяли генотипы rs2305948 *KDR* (*VEGFR2*) при проведении полимеразной цепной реакции в реальном времени на системе «Real-Time CFX96 Touch» (Bio-Rad Laboratories, США), при этом аллели с наличием нуклеотида тимина (Т) расценивались как несущие повышенный сердечно-сосудистый риск у больных ИМ [12]. Частоты аллелей (С – распространенного, Т – альтернативного) рассчитаны с использованием формулы Харди – Вайнберга.

На амбулаторном этапе серийно проводилось лабораторное и инструментальное обследо-

дование, через 3 года (36 месяцев) наблюдения дополнительно определялись липидограмма, содержание высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и выполнялась транссторакальная эхокардиография на ультразвуковых системах IE33 (Philips, Нидерланды) и Vivid E9 XDclear (General Electric, США). По динамике эхокардиографических показателей оценивалось развитие выраженного структурно-функционального ремоделирования (ВСФР) ЛЖ при наличии как минимум одного из следующих критериев: дилатация ЛЖ при увеличении индекса конечно-диастолического объема (ИКДО) ЛЖ на 20 % и более от исходных величин, достижение индекса конечно-систолического объема (ИКСО) ЛЖ 35 мл/м² и более от исходных значений, величина фракции выброса (ФВ) ЛЖ менее 40 % [14].

Оценка сократимости ишемизированных и интактных участков миокарда ЛЖ в покое проводилась с подсчетом индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ. В соответствии с общепринятой методикой камеру ЛЖ подразделяли на 16 сегментов, для каждого из которых предусматривали следующие иерархические индексы особенностей движения: 1 — нормальное движение, 2 — гипокинезия, 3 — акинезия, 4 — дискинезия (разнонаправленное движение). Значения ИНЛС более 1,0 рассматривали как наличие инфаркт-обусловленного НЛС миокарда ЛЖ.

В процессе постинфарктного наблюдения при повторном поступлении в стационар клинически или по данным амбулаторных медицинских карт пациентов регистрировались ишемические сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). При статистическом анализе все перечисленные ишемические события были собраны в комбинированную конечную точку (ККТ) для каждого пациента, у которого зарегистрировано как минимум одно событие в постинфарктном периоде на протяжении 9 лет (108 месяцев).

Все изучаемые клинические показатели больных ИМ были внесены в базу данных Microsoft Excel, а затем проанализированы в статистических пакетах STATISTICA 13.0 (TIBCO, США), SPSS 25 (IBM, США). В процессе анализа непрерывные данные (при распределении, отличном от нормального) были описаны как медиана и квартили (Me [Q1; Q3]), к ним применены непараметрические критерии для попарного сравнения показателей. Ассоциации между признаками устанавливали посредством анализа таблиц сопряженности (χ^2), многофак-

торный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии. Уровень $p < 0,05$ считали достаточным для отклонения нулевой гипотезы.

Результаты

На этапе стационарного обследования группы пациентов не различались по клинико-анамнестическим показателям (табл. 1). При этом в первой группе со слабо развитыми коронарными коллатеральными выявлено статистически значимо большее количество лиц с многососудистым коронарным поражением ($p = 0,0161$), хронической болезнью почек (стадия $\geq$ С3а, $p = 0,0164$), а также генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* ($p = 0,0002$) в сравнении с больными второй группы, имеющими хорошо развитые коронарные коллатерали на этапе острого ИМ. В первой группе лиц, наряду с гетерозиготными (С/Т) и гомозиготными (Т/Т) генотипами rs230594 гена 8 *KDR (VEGFR2)*, также определено 7 (28 %) случаев с гомозиготным генотипом С/С, а во второй группе — 21 (81 %) случай. Частоты аллелей С (распространенного) и Т (альтернативного) составили 0,765 и 0,235 соответственно. При этом аналогичные показатели общепопуляционных генетических баз данных ClinVar и RUSeq демонстрируют существенно меньшие значения частоты аллеля Т (глобальная частота минорного аллеля (GMAF) — 0,153, частота минорного аллеля (AF) — 0,108) в сравнении с анализируемой выборкой больных ИМ.

При анализе постинфарктных показателей определено, что сопоставимые доли лиц обеих групп без достоверного межгруппового различия ($p > 0,05$) в рамках базисной медикаментозной терапии принимали статины в высоких дозах (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут) не менее 12 месяцев от начала ИМ с высокой приверженностью (6–8 баллов по шкале Мориски — Грин). Важно отметить, что частота развития ВСФР ЛЖ на протяжении 3 лет (36 месяцев) и ККТ на протяжении 9 лет (108 месяцев) оказалась статистически значимо выше в группе 1 в сравнении с группой 2 ($p = 0,0380$ и $p = 0,0001$ соответственно). Установлена прямая корреляционная связь между наличием генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* и формированием ВСФР ЛЖ на протяжении 36 месяцев ($r = 0,59$; $p = 0,00006$), а также наступлением ККТ на протяжении 108 месяцев ($r = 0,46$; $p = 0,0007$).

В табл. 2 представлена характеристика лабораторных и инструментальных показателей на госпитальном этапе лечения острого ИМ и

Таблица 1

Клинические, визуализирующие, генетические показатели и исходы обследованных пациентов, *n* (%)

Table 1

Clinical, imaging, genetic indicators and outcomes of patients, *n* (%)

Показатель / Indicators	Группа 1 / Group 1 <i>n</i> = 25	Группа 2 / Group 2 <i>n</i> = 26	χ^2	<i>p</i>
Госпитальный этап – острый ИМ / In-patient stage – acute MI				
Количество женщин / Women	4 (16)	4 (15)	0,01	0,9518
Возраст < 50 лет / Age < 50 years	2 (8)	3 (12)	2,16	0,1412
Базисная терапия в анамнезе / Medical therapy before index MI	6 (24)	10 (39)	1,24	0,2659
ИМ передней стенки ЛЖ / LV anterior wall MI	12 (48)	10 (39)	0,47	0,4917
Высокий класс по Killip (III–IV) / High Killip classes (III–IV)	0 (0)	1 (4)	0,98	0,3220
Болевой синдром до трех часов / Pain syndrome < 3 hours	18 (72)	22 (85)	1,20	0,2735
Тромболизис до чрескожного коронарного вмешательства / Thrombolysis prior to PCI	6 (24)	6 (23)	0,02	0,8792
Многососудистое поражение КА / Multivessel lesions of CA	18 (72)	10 (39)	5,79	0,0161
Гипертоническая болезнь / Hypertension	22 (88)	21 (81)	0,50	0,4778
Сахарный диабет 2 типа / Type 2 diabetes mellitus	5 (20)	6 (23)	0,70	0,7894
Хроническая болезнь почек / Chronic kidney disease	5 (20)	0 (0)	5,77	0,0164
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	17 (65)	19 (73)	0,16	0,6908
Генотипы C/T и T/T (rs2305948) / C/T and T/T genotypes (rs2305948)	18 (72)	5 (19)	14,3	0,0002
Амбулаторный этап – постинфарктный период / Outpatient stage – post-infarction period				
Прием высокодозных статинов / High-dose statins	8 (32)	15 (58)	3,40	0,0660
ВСФР ЛЖ / LV SSFR	16 (64)	8 (31)	8,4	0,0380
ККТ / СЕР	22 (88)	5 (19)	24,2	0,0001

на постинфарктном этапе (36 месяцев) у пациентов обеих групп. Размер зоны ИМ, который с использованием эхокардиографии оценивался по величине ИНЛС ЛЖ, значимо больше в группе 1 со слабо развитыми коронарными коллатеральными по сравнению с группой 2, имеющей хорошо развитые коллатерали в зону ишемии миокарда, как в острой фазе ИМ, так и в постинфарктном периоде, при формировании зоны фиброза миокарда. Дополнительным показателем, отражающим «биохимический» размер зоны ИМ, оказалось несколько большее содержание тропонина Т в группе 1 по сравнению с группой 2 при поступлении пациентов в клинику.

При остром ИМ по величине ИКДО ЛЖ и ФВ ЛЖ статистически значимо группы не различались, при этом ИКСО ЛЖ, отражающий его систолическую дисфункцию, оказался значимо выше в группе 1 с большим размером зоны ИМ

(согласно величине ИНДС ЛЖ и содержанию тропонина Т) в сравнении с группой 2, имевшей меньший размер зоны ИМ. На постинфарктном этапе все эхокардиографические параметры ВСФР ЛЖ (ИКДО ЛЖ, ИКСО ЛЖ, ФВ ЛЖ) оказались статистически значимо больше в первой группе по сравнению со второй группой, что соответствует значимо ($p = 0,038$) более высокой частоте ВСФР ЛЖ у лиц первой группы (см. табл. 1). С величиной постинфарктной зоны фиброза миокарда и выраженностью ремоделирования ЛЖ через 36 месяцев также соотносится статистически значимо более высокая активность миокардиального воспаления у больных группы 1 в сравнении с группой 2, которую мы оценивали по уровню вч-СРБ (см. табл. 2). Необходимо констатировать отсутствие различий между группами по показателям липидограммы на госпитальном и амбулаторном этапах, что можно объяснить сопоставимостью

Таблица 2

Эхокардиографические и лабораторные показатели у больных инфарктом миокарда в динамике наблюдения (36 месяцев)

Table 2

Echocardiographic and laboratory parameters of patients with myocardial infarction during the follow-up (36 months)

Показатель / Indicators	Группа 1 / Group 1 n = 25	Группа 2 / Group 2 n = 26	p
Эхокардиографические показатели / Echocardiographic indicators			
ИНЛС ₁ ЛЖ, ед. / LV WMPI ₁ , units	1,19 [1,06; 1,25]	1,00 [1,00; 1,13]	0,0107
ИНЛС ₂ ЛЖ, ед. / LV WMPI ₂ , units	1,25 [1,06; 1,31]	1,03 [1,00; 1,13]	0,0443
ИКДО ₁ ЛЖ, мл/м ² / LV EDVI ₁ , ml/m ²	70 [58; 76]	59 [58; 69]	0,1986
ИКДО ₂ ЛЖ, мл/м ² / LV EDVI ₂ , ml/m ²	76 [67; 86]	60 [56; 71]	0,0037
ИКСО ₁ ЛЖ, мл/м ² / LV ESVI ₁ , ml/m ²	32 [27; 45]	27 [23; 35]	0,0441
ИКСО ₂ ЛЖ, мл/м ² / LV ESVI ₂ , ml/m ²	40 [35; 49]	27 [22; 40]	0,0064
ФВ ₁ ЛЖ, % / LV EF ₁ , %	49 [45; 56]	56 [47; 60]	0,1453
ФВ ₂ ЛЖ, % / LV EF ₂ , %	45 [40; 52]	58 [49; 60]	0,0020
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Содержание тропонина Т, нг/л / TnT -ED, ng/l	82 [29; 282]	50 [16; 79]	0,0919
Содержание вч-СРБ ₂ , нг/л / hs-CRP ₂ , ng/l	9,56 [4,01; 17,80]	1,86 [0,92; 2,78]	<0,0001
Содержание ОХС ₁ , ммоль/л / TC ₁ , mmol/l	4,36 [3,69; 4,81]	4,61 [4,15; 5,15]	0,1256
Содержание ОХС ₂ , ммоль/л / TC ₂ , mmol/l	4,39 [3,56; 5,04]	3,88 [3,38; 4,91]	0,4571
Содержание ХС ЛПНП ₁ , ммоль/л / LDL-C ₁ , mmol/l	2,60 [1,98; 3,03]	2,70 [2,30; 3,46]	0,4677
Содержание ХС ЛПНП ₂ , ммоль/л / LDL-C ₂ , mmol/l	2,66 [1,87; 3,83]	1,88 [1,69; 2,79]	0,1679
Содержание ХС ЛПВП ₁ , ммоль/л / HDL-C ₁ , mmol/l	0,99 [0,84; 1,24]	1,09 [0,88; 1,40]	0,2638
Содержание ХС ЛПВП ₂ , ммоль/л / HDL-C ₂ , mmol/l	1,03 [0,86; 1,19]	1,21 [0,95; 1,59]	0,0649
Содержание триглицеридов ₁ , ммоль/л / Tg ₁ , mmol/l	1,28 [1,02; 1,69]	1,51 [0,92; 2,21]	0,8944
Содержание триглицеридов ₂ , ммоль/л / Tg ₂ , mmol/l	1,39 [1,25; 1,58]	1,26 [0,98; 1,26]	0,2454

Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, показатель₁ – на госпитальном этапе, показатель₂ – на постинфарктном этапе (36 месяцев).

Notes. EDVI – end-diastolic volume index; EF – ejection fraction; ESVI – end-systolic volume index; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP – high-sensitivity C-reactive protein; indicator LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LV – left ventricle; TC – total cholesterol; Tg – triglycerides; TnT-ED – troponin T, determined in the emergency department; WMPI – wall motion impairment index; 1 – at the in-patient stage; indicator 2 – at the post-infarction outpatient stage (36 months).

базисной гиполипидемической терапии (в частности, приемом статинов в высоких дозах).

По результатам анализа бинарной логистической регрессии нами созданы предиктивные модели отдаленных исходов (ВСФР ЛЖ, ККТ) у больных в постинфарктном периоде (табл. 3). Установлено, что на развитие ВСФР ЛЖ у пациентов при среднесрочном наблюдении (36 месяцев) прямо влияло наличие гипертонической болезни и обратно – наличие хорошо развитых коронарных коллатералей в зону ИМ. Наступление ККТ (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) прямо определялось индексом коморбидности по

Charlson и обратно – наличием высокоразвитых коронарных коллатералей в зону ИМ, а также лечением высокими дозами статинов не менее 12 месяцев от начала ИМ.

Обсуждение

По данным опубликованных ранее исследований пациенты, которые при остром ИМ имели хорошо развитое коллатеральное коронарное кровообращение, демонстрировали более благоприятный прогноз в отношении госпитальной и долгосрочной выживаемости, а также более низкий риск развития кардиогенного шока на этапе стационарного лечения. Более того, у

Таблица 3

Результаты анализа бинарной логистической регрессии

Table 3

Results of binary logistic regression analysis

№ модели / Model №	Исход / Outcome	Независимые переменные / Independent variables	Отношение шансов / Exp (B)	95 % ДИ / 95 % CI	p
1	ВСФР ЛЖ / LV SSFR	Гипертоническая болезнь	11,03	1,11–109,4	0,037
		Хорошо развитые коронарные коллатерали	0,22	0,06–0,82	0,024
		Женский пол	0,19	0,03–1,19	0,076
2	ККТ / ККТ	Хорошо развитые коронарные коллатерали	0,03	0,01–0,16	< 0,0001
		Индекс коморбидности по Charlson	1,98	1,03–3,82	0,041
3	ККТ / ККТ	Хорошо развитые коронарные коллатерали	0,04	0,01–0,20	< 0,0001
		Высокодозная терапия статинами (≥ 12 мес.)	0,97	0,94–0,99	0,043

пациентов со стабильной ИБС и хорошо развитыми коронарными коллатералими уровень смертности от всех причин был на 36 % ниже, чем у лиц, имеющих слабо развитое коронарное кровообращение в зоне ишемии миокарда [15, 16]. Несмотря на проводимую реперфузию в ИЗКА, неудовлетворительная перфузия зоны ИМ наблюдается почти у 50 % пациентов. По всей видимости, данное явление вызвано дисфункцией или обструкцией микроциркуляторного русла миокарда и связано с отрицательным сердечно-сосудистым прогнозом. Это явилось основанием разработки новых терапевтических подходов на основе доставки VEGF в ишемизированный миокард для его неоваскуляризации, снижения темпов ремоделирования, облегчения симптомов стенокардии, а также оптимизации прогноза при ИБС и ИМ [10, 17].

Семейство VEGF состоит из нескольких факторов, экспрессируемых у людей, – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактор роста плаценты (PlGF). Каждый из них играет важную роль, связываясь со специфическими рецепторами тирозинкиназы или рецепторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) – VEGFR1 и VEGFR2, экспрессируемыми эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами и гладкомышечными клетками сосудов, или VEGFR3, экспрессируемым лимфатическими эндотелиальными клетками. Основная функция конкретного VEGF выражается путем его связывания с несколькими рецепторами. Активация VEGFR1 приводит к стимуляции ангиогенеза и антиапоптотическому и антиоксидант-

ному эффекту, а VEGFR2 разделяет с VEGFR1 проангиогенные и антиоксидантные функции. Активация VEGFR2 также связана с повышенной проницаемостью сосудов и провоспалительным механизмом действия.

Установлено выраженное влияние всех четырех VEGF (A–D) на липидный обмен. Существует четыре варианта VEGF-A – 121, 165, 189 и 206, состоящих из соответствующего числа аминокислот, которые образуют определенные изоформы вследствие альтернативного сплайсинга гена *VEGF-A*, однако все они имеют сродство к VEGFR1 и VEGFR2. VEGF-B (изоформы VEG-B167 и VEGF-B186) также активирует VEGFR1 и VEGFR2 с запуском аналогичных внутриэндотелиальных сигнальных путей и биологических эффектов [10, 18]. Важно отметить, что аффинность VEGF-A в 10 раз выше к VEGFR2, чем к VEGFR1, что и определяет выраженность биологических эффектов этого фактора роста. При этом показано, что альтернативные варианты rs2305948 и rs1870377 гена *KDR (VEGFR2)* кодируют сборку рецепторов VEGFR2, не обладающих столь высоким сродством к VEGF-A [12, 18–20], что обуславливает у таких носителей более низкую активность ангиогенеза [21], вероятно, и в процессе образования коронарных коллатералей в ишемизированном миокарде при ИБС. Можно предположить, что в том числе и генотипы C/T и T/T rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* ассоциированы со снижением аффинности VEGF-A к VEGFR2,

однако в литературе нами таких данных не найдено.

С нашей точки зрения, данная научная гипотеза подтверждается в настоящем исследовании тем фактом, что частота носительства генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* оказалась достоверно выше в первой группе больных со слабо развитыми коллатеральными, чем во второй группе пациентов, которые продемонстрировали на этапе коронароангиографии хорошо развитое коллатеральное кровообращение, дистальнее полной окклюзии ИЗКА в зону ИМ из не-ИЗКА. Частота альтернативного аллеля Т в данной выборке больных ИМ (0,235) оказалась в 2 раза выше, чем в общепопуляционных генетических базах данных (0,153 (ClinVar), 0,108 (RUSeq)), что указывает на возможную патогенность альтернативного аллеля. Однако данное предположение требует проведения дальнейших исследований по генотипированию rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* в более крупных выборках пациентов с ИМ.

В настоящее время представлены различные сведения о клинической значимости rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*. В единственном открытом источнике (база генетических данных ClinVar, <https://clck.ru/3GbYmD>, доступ от 25.02.2025) обозначена его «доброкачественность». В то же время имеются убедительные данные о достоверных ассоциациях rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и ишемическими событиями (ИМ, ишемический инсульт) [11, 12, 19, 20].

Известно, что сопряжение VEGF-A и VEGFR2 запускает Akt-зависимый сигнальный путь с участием протеинкиназы В, а также путь MAPK/ERK (он же Ras-Raf-MEK-ERK) с участием MAP-киназы и протеинкиназы С, что приводит к повышению проницаемости артерий и сосудистого воспаления и тем самым создает условия для инициации и поддержания ангиогенеза, в том числе образования коронарных коллатералей [10, 22].

Показано, что статины через ось miRNA221/VEGF-A стимулируют пролиферацию эндотелиальных клеток-предшественников, их миграционную способность и ангиогенез в миокарде у пациентов с ИМ [10, 18, 22]. Механизм действия статинов обусловлен конкурентным ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, что не только уменьшает синтез эндогенного холестерина в печени, но также снижает продукцию малых ГТФ-связывающих белков (Ras, Rac, RhoA), а следовательно, способствует подавлению окислительного стресса, клеточного апоптоза, пролиферации миофибро-

бластов, продукции эндотелина-1, а также стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота. Согласно этим данным, статины оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, стимулируют экспрессию рецепторов к ХС ЛПНП, продукцию оксида азота и обладают защитными свойствами для эндотелия [22].

Вероятно, высокодозная терапия статинами у больных ИМ с носительством генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)* и низкой аффинностью VEGFR2 к VEGF-A запускает ось miRNA221/VEGF-A через VEGFR1, тем самым существенно повышая его сродство с VEGF-A. По нашему мнению, выглядит обоснованным предположение о синергии биологических эффектов VEGF-A посредством влияния высокодозных статинов на его взаимодействие с VEGFR1 (в условиях носительства генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *KDR (VEGFR2)*) или с обоими рецепторами, VEGFR1 и VEGFR2, при носительстве распространенного генотипа С/С, а также собственно плейотропных эффектов статинов в высоких дозах. Согласно данным научной литературы, синергичные эффекты VEGF-A и высокодозных статинов выражаются в подавлении воспаления, окислительного стресса и фиброза, а также в перестройке энергетического метаболизма (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот) [10, 18, 22] и возможном запуске коронарного коллатерального ангиогенеза в ишемизированном миокарде в ходе ИМ.

Высказанное выше предположение подтверждается в настоящем исследовании тем, что у больных группы 2 с хорошо развитыми коронарными коллатеральными по сравнению с лицами группы 1 со слабо развитыми коллатеральными меньше размер зоны ИМ, исходя из величины ИНДС ЛЖ и содержания тропонина Т, зоны фиброза и воспаления миокарда через 36 месяцев после перенесенного ИМ (согласно величине ИНДС ЛЖ и концентрации вч-СРБ), а следовательно, и более низкие показатели постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

При долгосрочном наблюдении вышеперечисленные патофизиологические феномены отразились на частоте ККТ, собравшей все ишемические сердечно-сосудистые события, которая в группе 2 также оказалась ниже, чем в группе 1. Отсутствие достоверных различий между наблюдаемыми группами в показателях липидограммы, а также долях пациентов, принимавших статины в высоких дозах, позволяет исключить вклад липидного фактора в структуру ишемического кардиоваскулярного риска в обеих группах исследования.

Заключение

Развитие выраженного структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и наступление ишемических сердечно-сосудистых событий сопряжено с генотипами rs2305948 гена *VEGFR2*, степенью коллатерального коронарного кровотока, размером зоны острого и перенесенного ИМ, а также долгосрочным использованием высокодозной статинотерапии у постинфарктных пациентов.

Список литературы / References

1. Traupe T., Gloekler S., de Marchi S.F., Werner G.S., Seiler C. Assessment of the human coronary collateral circulation. *Circulation*, 2010; 122 (12): 1210–1220. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.930651
2. Seiler C. Assessment and impact of the human coronary collateral circulation on myocardial ischemia and outcome. *Circ. Cardiovasc. Interv.*, 2013; 6 (6): 719–728. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000555
3. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. *Swiss Med. Wkly*, 2015; 145: w14154. doi: 10.4414/smww.2015.14154
4. Meier P., Schirmer S.H., Lansky A.J., Timmis A., Pitt B., Seiler C. The collateral circulation of the heart. *BMC Med.*, 2013; 11: 143. doi: 10.1186/1741-7015-11-143
5. Reichel N., Kodali V. Visualizing myocardial salvage: new methods, new insights. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2010; 3 (5): 501–503. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.01.006
6. Kim E.K., Choi J.H., Song Y.B., Hahn J.Y., Chang S.A., Park S.J., Lee S.C., Choi S.H., Choe Y.H., Park S.W., Gwon H.C. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. Heart. J.*, 2016; 171 (1): 56–63. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.016
7. Elsmann P., van Hof A.W., de Boer M.J., Hoornstje J.C., Suryapranata H., Dambrink J.H., Zijlstra F.; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Role of collateral circulation in the acute phase of ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary coronary intervention. *Eur. Heart. J.*, 2004; 25 (10): 854–858. doi: 10.1016/j.ehj.2004.03.005
8. Ortiz-Pérez J.T., Lee D.C., Meyers S.N., Davidson C.J., Bonow R.O., Wu E. Determinants of myocardial salvage during acute myocardial infarction: evaluation with a combined angiographic and CMR myocardial salvage index. *JACC Cardiovasc. Imaging*, 2010; 3 (5): 491–500. doi: 10.1016/j.jcmg.2010.02.004
9. Steg P.G., Kerner A., Mancini G.B., Reynolds H.R., Carvalho A.C., Fridrich V., White H.D., Forman S.A., Lamas G.A., Hochman J.S., Buller C.E.; OAT Investigators. Impact of collateral flow to the occluded infarct-related artery on clinical outcomes in patients with recent myocardial infarction: a report from the randomized occluded artery trial. *Circulation*, 2010; 121 (25): 2724–2730. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933200
10. Florek K., Mendyka D., Gomułka K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the cardiovascular system. *Biomedicines*, 2024; 12 (5): 1055. doi: 10.3390/biomedicines12051055
11. Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Николаев К.Ю. Ассоциации вариантов rs2305948 гена *VEGFR2* с наступлением сердечно-сосудистых событий при 9-летнем наблюдении у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 92–99. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99 [Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Nikolaev K.Yu. Associations of *VEGFR2* rs2305948 polymorphism with long-term prognosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 92–99. (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-92-99
12. Kirdeev A., Burkin K., Vorobev A., Zbirovskaya E., Lifshits G., Nikolaev K., Zelenskaya E., Donnikov M., Kovalenko L., Urvantseva I., Poptsova M. Machine learning models for predicting risks of MACEs for myocardial infarction patients with different *VEGFR2* genotypes. *Front. Med. (Lausanne)*, 2024; 11:1452239. doi: 10.3389/fmed.2024.1452239
13. Козлова Е.В., Старостин И.В., Булкина О.С., Лопухова В.В., Карпов Ю.А. Клиническое значение коллатерального коронарного кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Доктор.Ру*, 2016; 11 (128): 17–22. [Kozlova E.V., Starostin I.V., Bulkina O.S., Lopukhova V.V., Karpov Yu.A. Clinical significance of collateral coronary blood flow in patients with coronary heart disease. *Doctor.Ru*, 2016; 11 (128): 17–22. (In Russ.)].
14. Flachskampf F.A., Schmid M., Rost C., Achenbach S., Demaria A.N., Daniel W.G. Cardiac imaging after myocardial infarction. *Eur. Heart. J.*, 2011; 32 (3): 272–283. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq446>.
15. Alsanjari O., Chouari T., Williams T., Myat A., Sambu N., Blows L., Cockburn J., de Belder A., Hildick-Smith D. Angiographically visible coronary artery collateral circulation improves prognosis in patients presenting with acute ST segment-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2020; 96 (3): 528–533. doi: 10.1002/ccd.28532
16. Allahwala U.K., Nour D., Alsanjari O., Bhatia K., Nagaraja V., Khatri J.J., Cockburn J., Hildick-Smith D., Sakata Y., Ward M., Weaver J.C., Bhindi R. Prognostic implications of the rapid recruitment of coronary collaterals during ST elevation myocardial infarction (STEMI): a meta-analysis of over 14,000 patients. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2021; 51 (4): 1005–1016. doi: 10.1007/s11239-020-02282-6
17. Meier P., Hemingway H., Lansky A.J., Knapp G., Pitt B., Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur. Heart. J.*, 2012; 33 (5): 614–621. doi: 10.1093/eurheartj/ehr308
18. Zhou Y., Zhu X., Cui H., Shi J., Yuan G., Shi S., Hu Y. The role of the VEGF family in coronary heart disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 8: 738325. doi: 10.3389/fcvm.2021.738325

19. Медведева М.В. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (*KDR*) с риском развития ишемической болезни сердца. *Научные результаты биомедицинских исследований*, 2021; 7 (1): 32–43. doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3 [Medvedeva M.V. Associations of rs2305948 and rs1870377 polymorphic variants of the vascular endothelial growth factor receptor type 2 (*KDR*) gene with the risk of coronary heart disease. *Research Results in Biomedicine*, 2021; 7 (1): 32–43 (In Russ.)]. doi: 10.18413/2658-6533-2020-7-1-0-3]
20. Wang L., Ge H., Peng L., Wang B. A meta-analysis of the relationship between VEGFR2 polymorphisms and atherosclerotic cardiovascular diseases. *Clin. Cardiol.*, 2019; 42 (10): 860–865. doi: 10.1002/clc.23233
21. Buysschaert I., Schmidt T., Roncal C., Carmeliet P., Lambrechts D. Genetics, epigenetics and pharmacogenomics in angiogenesis. *J. Cell. Mol. Med.*, 2008; 12 (6B): 2533–2551. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00515.x
22. Астраханцева И.Д., Урванцева И.А., Воробьев А.С., Николаев К.Ю. Патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции аторвастатином в высоких дозах у пациентов с острым коронарным синдромом. *Атеросклероз*, 2018; 14 (3): 78–83. doi: 10.15372/ATER20180312 [Astrakhtantseva I.D., Urvantseva I.A., Vorobyev A.S., Nikolaev K.Yu. Pathophysiological and clinical aspects of high-dose atorvastatin cardioprotection in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*, 2018; 14 (3): 78–83. (In Russ.)]. doi: 10.15372/ATER20180312

Сведения об авторах:

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, врач-кардиолог, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Галина Израилевна Лифшиц, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией персонализированной медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9048-7710, e-mail: gl62@mail.ru

Ирина Александровна Урванцева, канд. мед. наук, зав. кафедрой кардиологии, главный врач, Сургут, Россия ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Максим Юрьевич Донников, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-0120-4163, e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Людмила Васильевна Коваленко, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей патологии и патофизиологии, директор Медицинского института, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Елена Михайловна Зеленская, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, аспирант кафедры кардиологии, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Ирина Дмитриевна Астраханцева, канд. мед. наук, зав. организационно-методическим отделом, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-1468-9780, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Игорь Валерьевич Марков, научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, Новосибирск, Россия, e-mail: awilu@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, профессор кафедры кардиологии, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Anton S. Vorobyov, candidate of medical sciences, associate professor of the department of cardiology, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

Galina I. Lifshits, doctor of medical sciences, head of the laboratory of personalized medicine, associate professor, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9048-7710, e-mail: gl62@mail.ru

Irina A. Urvantseva, candidate of medical sciences, head of the department of cardiology, chief physician, Surgut, Russia ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Maxim Yu. Donnikov, candidate of medical sciences, senior researcher, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-0120-4163, e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Lyudmila V. Kovalenko, doctor of medical sciences, professor, head of the department of general pathology and pathophysiology, director of the Medical Institute, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Elena M. Zelenskaya, junior researcher at the laboratory of personalized medicine, graduate student of the department of cardiology, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Irina D. Astrakhtantseva, candidate of medical sciences, head of organizational and methodological department, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-1468-9780, e-mail: astrakirina@yandex.ru

Igor V. Markov, researcher of the laboratory of emergency therapy, Novosibirsk, Russia, e-mail: awilu@mail.ru

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

Статья поступила 14.02.2025

После доработки 26.02.2025

Принята к печати 10.03.2025

Received 14.02.2025

Revision received 26.02.2025

Accepted 10.03.2025



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-60-91

Цитокиновые факторы роста в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Аналитический обзор. Часть 1**И.Н. Большаков, Д.В. Шиндякин, А.К. Кириченко, В.А. Бахшян, С.В. Архипкин**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации»
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1*

Аннотация

Целью обзора является оценка терапевтических возможностей локальной активации ангиогенеза и прерывания атерогенного воспаления при реконструкции слоев артериальной стенки методом введения полисахаридных полимеров в пара-адвентициальную зону кровеносных сосудов. Концепция обзора строится на гипотезе восстановления баланса провоспалительных и атеропротекторных цитокиновых факторов роста при использовании биополимеров. Согласно данным литературы реконструкция адвентициального слоя артериальной стенки с применением гидрогелей полисахаридного ряда, обладающих высоким сродством к холестерину, обуславливает формирование дополнительного внеклеточного матрикса за пределами интимальной и средней зон магистральной артерии и перехода холестериновой массы из интимальной зоны в околоадвентициальное пространство. Создание продуктивного воспаления в зоне адвентиции с помощью биополимеров может служить одним из эффективных способов деградации ранних мягких атеросклеротических бляшек. Рассматривается возможность удаления мягких атеросклеротических бляшек из интимального пространства магистральных артерий методом обширной имплантации в фасциальный футляр сосудов полисахаридных гидрогелей, образующих внеклеточный матрикс второго уровня. Анализ литературы, соответствующей концепции, проводился с использованием баз данных WoS, Scopus, PubMed, DOAJ, Embase, Ei Compendex, преимущественно за последние 8 лет. Обзор позволяет составить представление о молекулярных процессах, протекающих в стенке сосуда при развитии атерогенного воспаления и выявить признаки реконструкции сосудистой стенки при экзогенной имплантации биополимеров. В сосудистой стенке цитокиновые факторы роста сопряжены с природными или синтетическими биоматериалами. Имобилизованные факторы доступны для клеток, которые вступают в контакт с матрицей, и обеспечивают точно локализованный сигнал для контроля судьбы клеток. Многообещающим подходом для стимулирования ангиогенеза являются биополимерные инъекционные каркасы. Клеточная миграция из интимы и медиа может быть активирована благодаря электростатическому градиенту в присутствии сульфатированного полимера, образующего аффинные комплексы с холестерином и липопротеинами низкой плотности (ЛПНП). Высокая аффинность полисахаридных полимеров к холестерину и ЛПНП, а также активная васкуляризация дополнительного экстраклеточного матрикса провоцируют концентрационный градиент холестерина, направленный в сторону гидрогелевой «рубашки». Эффект оттока холестерина может стать основой нового подхода в терапии патологии магистральных сосудов.

Ключевые слова: ангиогенез, атерогенез, факторы роста, биополимеры, адвентиция, экстраклеточный матрикс.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта № 16-44-240506 Российского фонда фундаментальных исследований, гранта № 2022030908453 Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности, гранта Красноярского кра-

евого инновационно-технологического бизнес-инкубатора, инвестиции компании «Альфа-Хим» (г. Красноярск), компании «Биоимплант» (г. Красноярск) (соглашение № 01/11/П от 11.01.2018) и Центра лабораторных технологий АВС (соглашение № 642-19 от 17.09.2019).

Вклад авторов. Большаков И.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ состояния исследований в области ангиогенеза, атерогенеза и биополимеров, написание текста, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение варианта обзора; Шиндякин Д.В. — анализ мировой литературы, дизайн исследования, подготовка рисунков схем, критический пересмотр текста; Кириченко А.К. — анализ, критический пересмотр и описание морфологического материала, метрические измерения, интерпретация данных; Бахшян В.А. — сбор литературных источников информации, их анализ, профессиональный перевод на английский язык; Архипкин С.В. — сбор литературных источников информации, их анализ, компьютерный дизайн обзорной статьи, написание отдельных разделов обзора.

Благодарности. Авторы благодарят Хоржевского В.А., руководителя патолого-анатомического отдела Красноярского клинического онкологического центра им. А.И. Крыжановского, за консультации по забору экспериментального морфологического материала, изготовление гистологических срезов тканей, за консультации по анализу морфологических структур.

Автор для переписки: Большаков И.Н., e-mail: bol.bol@mail.ru

Для цитирования: Большаков И.Н., Шиндякин Д.В., Кириченко А.К., Бахшян В.А., Архипкин С.В. Цитокиновые факторы роста в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Аналитический обзор. Часть 1. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 60–91. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-60-91

Cytokine growth factors in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. The role of polysaccharide polymers. Analytical review. Part 1

I.N. Bolshakov, D.V. Shindyakin, A.K. Kirichenko, V.A. Bahshyan, S.V. Arkhipkin

*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F.Voino-Yasenetsky
of Ministry of Health of Russian Federation
1, Partizana Zheleznyaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russia*

Abstract

The aim of the review is the determining of the therapeutic possibilities of local activation of angiogenesis and degradation of atherogenic inflammation during reconstruction of arterial wall layers under conditions of wide implantation of polysaccharide polymers in the para-adventitial zone. The concept of the analytical review is based on the hypothesis of improving the balance between pro-inflammatory and atheroprotective cytokine growth factors when using biopolymers.

The analysis of the literature indicates an active direct intervention in the reconstruction of the adventitial layer of the arterial wall using polysaccharide hydrogels with a high affinity for cholesterol, conditions are created for the formation of an additional extracellular matrix outside the intimal and medial zones of the main artery and the reversal of the cholesterol mass from the intimal zone to the para-adventitial space. The creation of productive inflammation in the adventitial zone using biopolymers can be one of the effective ways to degrade early soft atheromatous plaques. Publications indicate the possibility of extracting soft atheromatous plaques from the intimal space of major arteries by wide implantation of polysaccharide hydrogels into the fascial sheath of vessels with the formation of a second-level extracellular matrix. The analysis of literary sources according to the concept was carried out using databases indexed by WoS, Scopus, PubMed, DOAJ, Embase, Ei Compendex mainly for the last 8 years. The literature review allows us to form a modern understanding of the molecular processes occurring in the vessel wall during the development of atherogenic inflammation in an experiment on animals receiving a cholesterol diet, to indicate signs of vascular wall reconstruction with exogenous implantation of biopolymers. In the vascular wall, there is a conjugation of cytokine growth factors with natural or synthetic biomaterials. Immobilized factors will be available to cells that come into contact with the matrix, providing a highly localized signal to control cell fate. Injectable scaffolds are a promising approach for stimulating angiogenesis. Cell migration from the intima and media can be activated by an electrostatic gradient in the presence of a sulfated polymer and lead to the formation of affinity complexes with cholesterol. The high affinity of polysaccharide polymers for cholesterol and LDL, active vascularization of the additional extracellular matrix provoke a gradient

of cholesterol translation towards the hydrogel “shirt”. The effect of cholesterol outflow can provide a new therapeutic approach to the pathology of the main vessels.

Keywords: angiogenesis, atherogenesis, growth factors, biopolymers, adventitia, extracellular matrix.

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

Funding. The work was supported by grant No. 16-44-240506 from the Russian Foundation for Basic Research, grant No. 2022030908453 from the Krasnoyarsk Regional Fund for Support of Scientific and Scientific and Technical Activities, grant from the Krasnoyarsk Regional Innovative and Technological Business Incubator, and investments from AlfaChem company (Krasnoyarsk), Bioimplant company (Krasnoyarsk) (agreement No. 01/11/P from 11.01.2018), and Center for Laboratory Technologies ABC (agreement No. 642-19 from 17.09.2019).

Contribution of the authors. Bolshakov I.N. — study concept and design, analysis of the state of research in the field of angiogenesis, atherogenesis and biopolymers, writing the text, data analysis and interpretation, final approval of the review version; Shindyakin D.V. — analysis of world literature, study design, preparation of diagrams, critical revision of the text; Kirichenko A.K. — analysis, critical revision and description of the morphological material, metric measurements, data interpretation; Bakhshchyan V.A. — collection of literary sources of information, their analysis, professional translation in English; Arkhipkin S.V. — collection of literary sources of information, their analysis, computer design of the review article, writing individual sections of the review.

Acknowledgments. The author thanks Khorzhevsky V.A., head of the pathological anatomy department of the Krasnoyarsk Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky, for consultations on collecting experimental morphological material, preparing histological tissue sections, and for consultations on the morphological structures analysis.

Correspondence: Bolshakov I.N., e-mail: bol.bol@mail.ru

Citation: Bolshakov I.N., Shindyakin D.V., Kirichenko A.K., Bahshyan V.A., Arkhipkin S.V. Cytokine growth factors in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. The role of polysaccharide polymers. Analytical review. Part 1. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 60–91. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-60-91

Введение

Изучение механизмов, лежащих в основе заболеваний периферических артерий, главным образом нижних конечностей, — сложная, многосторонняя задача. Несмотря на проведение высоких ампутаций, уровень смертности пациентов в течение пяти лет после появления симптомов критической ишемии нижних конечностей составляет до 65 %. Последствия заболеваний периферических артерий включают повышенный риск развития коронарных и цереброспинальных заболеваний, что также вносит существенный вклад в смертность пациентов [1, 2]. Исход заболеваний периферических артерий нижних конечностей включает смертность (25 % случаев) и ампутации (30 % случаев), после которых также существенно возрастает вероятность летальных исходов. Несмотря на прогресс в области терапевтических стратегий стимуляции ангиогенеза на основе генов, клеток, белков и низкомолекулярных лекарственных средств в экспериментальной практике лечения заболеваний периферических артерий, результаты клинического использования этих технологий значительно отличаются от ожидаемых, оказываются нестабильными и кратковре-

менными, не говоря уже о низкой доступности пациенту по причине высокой стоимости препаратов. В настоящее время поиск эффективной технологии регуляции ангиогенеза направлен не только на индуцирование одновременной экспрессии нескольких ангиогенных факторов роста с затрагиванием вышестоящих регуляторов ангиогенеза, но и на обеспечение их доставки к целевой клетке. Формирование и созревание атеросклеротической бляшки сопровождается массивной инфильтрацией тромбоцитарных, лейкоцитарных, моноцитарных клеток через течи активированной адгезивной эндотелиальной выстилки с привнесением в интимальную и среднюю зоны артерии высокого уровня проатерогенных ростовых факторов. Такие факторы, как тромбин, ангиопоэтин-1 (angiotensin, Ang1), фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor, TNF- α), интерферон γ (interferon- γ , IFN- γ), ряд протеинов из семейства интерлейкинов (interleukin, IL), особенно IL-1 α , β , IL-6, IL-8, IL-18, попадают в интиму в готовом виде, а также синтезируются *in situ* и вызывают атерогенное воспаление. Захват клетками растворимой формы холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), формирует пул деструктив-

ных макрофагов типа М1 с односторонним накоплением в эндоплазматическом ретикулуме и лизосомах цитоплазмы ЛПНП и их окисленной формы (ОКЛПНП). Важно отметить, что процесс прогрессирования атеросклероза одновременно сопровождается активацией ангиогенеза.

Открытие ангиогенных факторов роста имеет решающее значение как для понимания механизмов ангиогенеза, так и для создания эффективных сосудистых сетей во время процессов регенерации, поддержки клеточного развития и сохранения жизнеспособности ткани в регенерирующих областях. Присутствие в зоне поражения нескольких ангиогенных факторов роста увеличивает число и диаметр новообразованных сосудов. Современные системы доставки одновременно нескольких ангиогенных факторов, как правило, более эффективно индуцируют ангиогенез по сравнению с системами высвобождения какого-либо одного фактора роста [3–5]. При этом присутствие только одного ростового фактора усиливает активность ряда других ангиогенных факторов [6, 7]. В том случае, когда в модельной системе используется только один фактор роста, например фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), то структура новообразующихся сосудов нестабильна [8]. Выделено большое количество прямых стимуляторов неоваскуляризации: VEGF, факторы роста фибробластов (fibroblast growth factors, FGF), фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), ангиогенин, ангиопоэтины, тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) [9]. В группу неспецифических стимуляторов роста сосудов включены инсулиноподобный фактор роста-1, трансформирующие факторы роста (transforming growth factor(s), TGF), TNF- α , оксид азота (NO), ряд хемокинов, матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase(s), MMPs). Указанные факторы индуцируют пролиферацию эндотелия в интимальное пространство с новообразованием микрососудов. Сверхэкспрессия молекул ангиогенеза усиливает рекрутирование эндотелия и собственно ангиогенез. Воспалительный процесс в ткани увеличивает уровень проатерогенных молекул, например, MMP-2 [10]. Нарушение баланса проатерогенных и атеропротекторных факторов роста в сосудистой стенке составляет основу локального прогрессирования атеросклероза. Одновременное определение уровня нескольких ростовых факторов при моделировании на животных прогрессирования и регрессии атеросклеротических бляшек представляет собой важную цель исследований. На ранней стадии формирования атерогенного воспаления активное вмешательство в про-

цесс ангиогенеза может восстановить локальную структуру сосуда и увеличить кровоток [11–13]. Таким образом, разработка технологий, активно влияющих на уровень факторов роста в сосудистой стенке в динамике, является первоочередной задачей.

Факторы роста, влияющие на активность экстраклеточного матрикса

Ангиопоэтин-1 (Ang1) и Ангиопоэтин-2 (Ang2)

Для разрушения ранее существовавших кровеносных сосудов, пролиферации и миграции новых клеток с образованием незрелых сосудов требуется экспрессия VEGF, bFGF, HGF и Ang2. Стабилизация вновь образованных сосудов, регуляция клеточного роста и деления достигаются выработкой клетками экстраклеточного матрикса (extracellular matrix, ECM) [14, 15] с последующим запуском экспрессии молекул группы неспецифических стимуляторов ангиогенеза. Ang1 экспрессируется пристеночными клетками, облегчает дальнейшее рекрутирование и последующую связь перicytes с вновь сформированными сосудистыми структурами, таким образом, создает условия выживания эндотелиальных клеток, подавляет VEGF-индуцированную утечку плазмы из сосудов [16]. Ang2 синтезируется и хранится преимущественно в эндотелиальных клетках и конкурирует с Ang1 за связывание с одним и тем же рецептором в присутствии VEGF. Ang2 сенситизирует эндотелиоциты к сигналам пролиферации, ремоделирует базальные мембраны, вызывает диссоциацию перicytes и эндотелиоцитов, стимулирует миграцию эндотелиальных клеток, которая ускоряет образование боковых ответвлений сосудов. [17]. Для межклеточной коммуникации важен прямой контакт эндотелиальных клеток с перicytes посредством физических взаимодействий, включая щелевые соединения (коннексин 43) [18] и участие адгезивных молекул (N-кадгерин) [19]. Таким образом, ослабление контактов между клетками происходит при активном участии Ang2, стимулирующего выход белков плазмы с формированием каркаса временного ECM и провоцирующего индукцию перicytes к протеолизу ECM с помощью MMPs [20].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)

Семейство VEGF млекопитающих включает пять основных белков (VEGF-A, -B, -C и -D и плацентарный фактор роста, placental growth factor, PlGF), связывающихся с тремя рецепторами (VEGF-R1, -R2 и -R3). Основная роль VEGF-C и -D заключается в стимуляции лимфатического ангиогенеза посредством VEGF-R3, а рост

кровеносных сосудов в основном координируется передачей сигналов VEGF-A и -B и PlGF через VEGF-R1 и -R2 [21]. VEGF – ангиогенные гликопротеины, увеличивающие сосудистую проницаемость, являясь селективными митогенами эндотелиальных клеток [22]. VEGF синтезируются многими полиморфными клетками крови и интерстициальной ткани [23] и реализуют неоангиогенное действие самостоятельно и совместно с FGF. VEGF-A стимулирует миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток в зрелом ангиогенезе [24]. При этом межэндотелиальные течи и миграция сосудистого эндотелия усиливаются благодаря блокированию функции белка адгезии сосудистых клеток (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) с помощью VEGF.

Активированные макрофаги, фибробласты, гладкомышечные клетки, тучные клетки в ответ на межклеточный поток провоспалительных агентов экспрессируют VEGF. Эндотелиальные клетки обладают рецепторами к VEGF и сами активно продуцируют VEGF в состоянии гипоксии или аноксии. Продукция VEGF клетками сосудистой стенки, например, сердечной мышцы, проникающими под сосудистый эндотелий клетками белой крови, стимулирует выработку активных форм кислорода эндоплазматическим ретикуломом клеток, что индуцирует процесс аутофагии с одновременным запуском цепи ангиогенеза [25]. Высокий ангиогенный эффект VEGF-A может быть снижен за счет включения в процесс ангиогенеза альтернативных лигандов семейства VEGF. Мягкие профили активации образуются за счет VEGF-B, который опосредованно изменяет активность VEGF-R2, блокирует активацию VEGF-A и отменяет избыточный сигнал внутриклеточной индукции [26]. Формирование сосудов, вызванное более низким уровнем VEGF, стабилизируется быстрее и индуцирует эндотелиальный покой [27]. Однако острый дефицит VEGF приводит к регрессии вновь образованных капиллярных трубок [28]. Подобный эффект, регулирующий силу внутриклеточного сигнала, может определять и нативная форма VEGF-D, способная переключать лимфогенез на ангиогенез, меняя сродство к VEGF-R2. Такая способность может быть связана с отсутствием в молекуле VEGF-D гепарин-связывающего домена [29].

Плацентарный фактор роста-2 (PlGF-2)

PlGF входит в семейство VEGF, участвует в ангиогенезе совместно с VEGF-A и VEGF-B посредством активации рецепторов VEGFR-1 и VEGFR-2. Фактор опосредованно связывается с широким спектром белков ЕСМ. Известно, что введение PlGF не вызывало неблагоприятных ге-

модинамических или системных воспалительных эффектов и значительно увеличивало плотность капилляров и артериол в ишемизированном миокарде [30]. Кроме того, у кроликов при экспериментальной атерогенной диете обнаружена адвентициальная неоваскуляризация в артериях, существенное увеличение соотношения интимы и среднего сосудистого слоя по сравнению с сосудами животных, получавших нормальную диету.

Факторы роста фибробластов (FGF)

Существует 22 члена семейства FGF с молекулярной массой от 17 до 34 кДа и общей аминокислотной идентичностью. FGF представляют собой гепарин-связывающий фактор роста, который экспрессируется во всех тканях и действует как лиганд к рецептору FGF (FGF-R). FGF обладают различными биологическими функциями, включая вовлеченность в ангиогенез. При анализе функции основного FGF (basic FGF, bFGF) исследователи указывают на мощный ангиогенный эффект, направленный на предшественников эндотелиальных клеток и зрелые эндотелиоциты, мезодермальных и нейроэктодермальных клеток [31]. bFGF способствует образованию микрососудов, он высвобождается из ЕСМ посредством ферментативной деградации, опосредованной гепаринсульфатом. В условиях гипоксии продукция bFGF регулируется ремоделирующим действием MMP на периваскулярную зону ЕСМ [32]. bFGF спонтанно индуцируется после повреждения ткани, регулирует пролиферацию, дифференцировку и миграцию эндотелиальных клеток [33]. Известно, что уровень эндогенного bFGF недостаточен для запуска процесса ангиогенеза, поэтому исследователи добавляют в систему доставки рекомбинантный экзогенный bFGF. В клинических исследованиях внутримышечная инъекция плазмиды, кодирующей человеческий FGF1, пациентам с критической ишемией нижних конечностей снижала риск низких и высоких ампутаций [34].

Гепацитарный фактор роста (HGF)

HGF, хорошо известный мощный митоген для эндотелиальных клеток, стимулирует клеточный рост, является привлекательной мишенью для индукции ангиогенеза [35]. Клинические исследования, проведенные в Японии, продемонстрировали, что внутримышечные инъекции плазмиды, кодирующей HGF, проявили тенденцию к снижению болевого синдрома и уменьшению размера ишемической язвы у пациентов с критической ишемией нижних конечностей [36, 37].

Тромбин

Тромбин как ключевой регулятор системы гемостаза принимает активное участие в развитии атеросклероза. Эта сериновая протеаза синтезируется рядом клеток крови и сосудистым эндотелием в несколько этапов, модифицируясь из пре-пропротромбина в протромбин и тромбин. Предшественник тромбина секретируется в кровь, и его переход в тромбин контролируется несколькими факторами свертывающей системы крови (факторы III, VII, VIII, IX). Окончательный переход в тромбин происходит с участием активированного фактора V (Va), ионов кальция и анионных фосфолипидов на поверхности тромбоцитов. При образовании межэндотелиальных течей происходит активация тромбоцитов и формирование их агрегатов. Тромбин стимулирует агрегацию тромбоцитов путем непосредственного участия активируемых протеазами рецепторов 1 и 4 [38]. Тромбин принимает активное участие во всех стадиях развития атеросклеротической бляшки. Точками приложения фермента являются рецепторы, активируемые протеазами, тромбоцитов и клеток сосудистого эндотелия. Миграция лейкоцитов из сосудистого русла в область атеросклеротической бляшки происходит при контакте с семейством провоспалительных цитокинов, TNF- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1), секретируемых в ответ на присутствие тромбина [39, 40]. Тромбин активирует сосудистый эндотелий к экспрессии молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1), VCAM-1, фактора Виллебранда, поддерживающих процесс активной миграции лейкоцитов в интимальную зону ЕСМ. Присутствие тромбина в ЕСМ детерминирует миграцию гладкомышечных клеток сосудов (vascular smooth muscle cells, VSMC) из среднего слоя в интимальный слой с формированием атерогенного ядра, сопровождается трансформацией в «пенистые клетки» благодаря аккумуляции ОкЛПНП в этих клетках [41]. Усиление локальной воспалительной реакции связано с агрегацией тромбоцитов и экспрессией большого числа проатерогенных факторов роста, циркулирующих в ЕСМ. В присутствии тромбина происходит гиперваскуляризация атерогенного ядра вследствие активной мобилизации сосудистого эндотелия с выбросом в интимальную зону факторов дестабилизации эндотелиального слоя: Ang2 в сопряжении с VEGF, bFGF, MMP, PDGF. Прогрессирование атеросклеротической бляшки всегда сопровождается рекрутированием и дифференцировкой перитцитов во время созревания и ремоделиро-

вания сосудов как в атерогенном ядре, так и за его пределами. Специфическое ингибирование активности тромбина в эксперименте приводит к снижению атерогенного воспаления и подавлению роста бляшки [42].

Интерлейкины

Многочисленные медиаторы сосудистого и системного воспаления составляют семейства интерлейкинов. Суперсемейство IL-1 включает несколько провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β и IL-36 γ), а также рецептор к IL-1 (IL-1Ra), которые поддерживают атерогенез [43]. Формирование атерогенного воспаления индуцируется несколькими внутриклеточными рецепторами опознавания паттерна, активация которых ускоряет переход предшественников IL-1 β и IL-18 в активные формы [44]. Секреция цитокинов IL-1 β и IL-18 детерминирует каскад выхода внутриклеточных медиаторов семейства IL-1 и других проатерогенных семейств.

Интерлейкин-1 β (IL-1 β)

IL-1 β связан с острым и хроническим воспалением. Известно, что уровень белка IL-1 β у больных атеросклерозом значительно повышен по сравнению со здоровыми субъектами, и тяжесть заболевания коррелирует с уровнем IL-1 β [45]. При наличии провоспалительного сигнала происходит синтез IL-1 β из предшественника в моноцитах и макрофагах. Молекулы IL-1 α и IL-1 β связываются с рецептором IL-1 (IL-1R), что формирует под сосудистым эндотелием нарастающий каскад воспалительной реакции, приводящий к массовому захвату клетками кристаллов холестерина и окисленных липопротеидов низкой плотности (ОкЛПНП) [43, 46]. Связывание IL-1 β с IL-1R1 запускает сигнальные пути для экспрессии генов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, моноцитарного хемоаттрактантного белка (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), циклооксигеназы-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) [47]. Воспалительная реакция в эндотелиальных клетках проявляется экспрессией ICAM-1, VCAM-1, MCP-1. Нарушение целостности эндотелиального слоя сопровождается повышенной секрецией IL-1 β , интенсивным накоплением кристаллов холестерина и, помимо макрофагов, индукцией пролиферации VSMC, их миграции и трансформации цитоплазмы в пенистую структуру, экспрессией IL-6. В коктейль воспалительных молекул при поддержке IL-1 β включаются продукты циклооксигеназного обмена арахидоновой кислоты, фибриноген и ингибиторы активатора плазминогена [48], а

также ряд коллагеназ, способных разрыхлять и повреждать коллагеновые структуры фиброзной бляшки, начиная с ремоделирования бляшек (ММР-3), далее — эрозии бляшек (ММР-2, -9) и их разрыва (ММР-1, -8, -13) [49, 50]. Прямое влияние IL-1 β на формирование и созревание атеросклеротических бляшек доказывается в эксперименте с помощью селективного выключения этого цитокина с помощью специфических антител [51]. Нейтрализация IL-1 β профилирует функцию провоспалительных моноцитов в состав репаративных. Такая перестройка сопровождается ростом уровня противовоспалительного цитокина IL-10 в плазме крови и указывает на снижение иммунной активации в ходе атерогенеза у мышей с нокаутом гена апо-липопротеина Е (ApoE^{-/-}) [52]. Таким образом, основными механизмами участия IL-1 β в начале атерогенного воспаления являются эндотелиальная дисфункция, миграция и созревание моноцитов, пролиферация VSMC, передача сигнала IL-6 к усилению воспаления, повышение секреции ММР [53].

Интерлейкин-1 α (IL-1 α)

Установлена ключевая роль IL-1 α в ремоделировании артерий во время раннего экспериментального атерогенеза [51, 54]. IL-1 α в основном связан с мембраной, действует преимущественно локально, а не системно. Эта роль IL-1 α в атеросклеротическом экспериментальном воспалении подтверждается при использовании нокаута у мышей C57BL/6J гена молекулы ингибитора рецептора IL-1 α (IL-1Ra). Выключение сдерживающей ингибирующей IL-1Ra молекулы при развитии атеросклероза увеличивало уровень липопротеинов в плазме на фоне холестериновой диеты, вызывало прогрессирование клеточной атерогенной инфильтрации в стенке сосуда в ранние сроки [55]. Высокая активность ингибитора IL-1Ra существенно снижает степень поражения стенки сосуда мягкими атеросклеротическими бляшками, влияет на клеточный и экстраклеточный состав атеромы [56].

Интерлейкин-4 (IL-4)

Установлено, что IL-4 присутствует в высоких концентрациях в атеросклеротических бляшках у человека и мыши, он участвует в этерификации ОхЛПНП и может играть важную роль в дисфункции эндотелиальных клеток сосудов и развитии атеросклероза, вызывая апоптоз эндотелия сосудов [57]. На ранних стадиях атерогенного воспаления IL-4 на фоне окислительного стресса стимулирует в клетках сосудистого эндотелия секрецию таких цитоки-

нов и молекул адгезии, как VCAM-1, ICAM-1, IL-6, MCP-1, эндотелиальный (E-), тромбоцитарный (P-) и лейкоцитарный (L-) селектины. Адгезия к эндотелиальным клеткам изнутри-наружу моноцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, а также клеток Т-системы иммунитета определяет трансэндотелиальную миграцию клеток воспалительной реакции. Далее ранняя клеточная атерогенная реакция запускает известную цепочку трансформации моноцитов в макрофаги и массовый захват ими окисленной липидной массы через мембранные сквенджер-рецепторы. Активные протеиназы разрушают интиму и растормаживают клеточный состав среднего слоя сосуда. Аутоиммунная реакция вызывает деградацию VSMC и разрушение бляшки [58]. Каскад внутриклеточного окислительного стресса стимулирует атерогенез.

Интерлейкин-5 (IL-5)

IL-5 — антиатерогенный цитокин, секретируемый макрофагами и тучными клетками, а также представителями хелперной субпопуляции Т-системы иммунитета. Уровень цитокина возрастает при росте в плазме крови титра специфических антител против ОхЛПНП [59]. Экспериментальное аутоиммунное подавление IL-5 ускоряет развитие атеросклероза [60] и, наоборот, высокая экспрессия IL-5, специфичная для макрофагов, у мышей с дефицитом рецепторов ЛНП (Ldlr^{-/-}) в условиях кормления жирной диетой в течение 12 недель увеличивает популяцию трансдуцированных макрофагов, улучшает метаболизм холестерина, сокращает площади бляшек аорты у опытной серии мышей на 43 % и связана с 2,4-кратным уменьшением размера поражения в корнях аорты по сравнению с контрольными мышами [61], снижает апоптоз VSMC, индуцированный Ang2 [62].

Интерлейкин-6 (IL-6)

Рост уровня IL-6 означает активацию эндотелиальных клеток, протромботическое воздействие на тромбоциты и стимулирование пролиферации гладкой мускулатуры, накопление липидов макрофагами [63]. Классическое связывание IL-6 с клетками может осуществляться без участия специфического растворимого рецептора sIL-6R. Сигнализация происходит путем связывания комплекса IL-6/sIL-6R с распространенным клеточным протеином gp130. Так называемая транссигнализация IL-6 носит провоспалительный характер [64, 65]. Мембранно-связанные рецепторы к IL-6 (IL-6R) экспрессируются на нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, лимфоцитах. Определение исходного уровня IL-6, а также через 5 и 12 лет у

большого числа пациентов с прогрессирующим атеросклерозом наряду с одновременным определением С-реактивного протеина, молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), молекулы сосудистой адгезии-1 (VCAM-1) и Е-селектина показало, что с увеличением тяжести заболевания периферических артерий уровни всех маркеров воспаления возрастали и были связаны с изменениями через 12 лет независимо от факторов сердечно-сосудистого риска. Однако при измерении такого показателя, как лодыжечно-плечевой индекс, только IL-6 независимо от периода измерения высоко достоверно указывал на его изменение: через 5 лет ($p < 0,01$) и 12 лет ($p < 0,05$) при одновременном анализе всех маркеров воспаления [66].

Интерлейкин-7 (IL-7)

IL-7 — проатерогенный цитокин, который индуцирует активацию моноцитов и секрецию клетками ряда воспалительных протеинов. При снижении уровня холестерина снижается экспрессия IL-7. Установлено, что IL-7 активирует моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, а также транскрипцию генов молекул VCAM-1 и ICAM-1. В результате повышения уровня IL-7 в плазме значительно стимулируется промоторная активность ICAM-1 и VCAM-1, индуцируется привлечение моноцитов и макрофагов к эндотелию. Эта регуляция сопровождается активацией пути NF- κ B [67]. Ранее установлено, что IL-7 значительно усиливает выработку проатерогенного цитокина IL-8 в моноцитах периферической крови, обработанных LPS-, TNF- и IL-1, а следовательно, может функционировать *in vivo* как важный провоспалительный цитокин [68].

Интерлейкин-8 (IL-8)

У пациентов с атеросклерозом выявляются более высокие сывороточные уровни IL-8. Установлено, что IL-8 является регулятором функции эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры сосудов и рассматривается как провоспалительный хемокин, участвующий в развитии атеросклероза. Регуляция заключается в присутствии кристаллов холестерина в индуцировании нейтрофилов совместно с IL-6 и IL-1 β к внеклеточному освобождению ретикулярных волокон и деконденсированной ДНК в комплексе с гистонами, ядерным хроматином и гранулярными белками. Такой нетозис приводит к формированию сеточной структуры, обладающей цитотоксическим и тромботическим действием, вызывающим образование атеросклеротических бляшек и артериальный тромбоз. Запуск высвобождения таких сетей посредством IL-8 происходит через сигнальный

путь цитокин-рецептор (IL-8/CXCR2). Эта стимуляция дополнительно индуцирует секрецию макрофагами ряда цитокинов, включая IL-8, через активацию NF- κ B, усиливает рекрутирование иммунных клеток в атеросклеротические бляшки, что означает прогрессирование атеросклероза. Клеточная пролиферация при воспалительном атерогенезе в присутствии IL-8 сопровождается активацией ангиогенеза через два специфических рецептора хемокина CXCR типа 1 (CXCR1) и типа 2 (CXCR2) [69].

Интерлейкин-9 (IL-9)

IL-9 является плейотропным цитокином, секретируется подгруппой Т-клеток (Th9), выделяется тучными клетками, эозинофилами, природными киллерными клетками (NKT), врожденными лимфоидными клетками (ILC). Повышенные уровни IL-9 выявляются в плазме у пациентов с коронарным и каротидным атеросклерозом. В эксперименте уровни IL-9 повышаются в плазме и дугах аорты у мышей с дефицитом аполипопротеина Е (ApoE2/2), получавших холестериновую диету в течение 10 недель. Введение рекомбинантного IL-9 увеличивает инфильтрацию воспалительных клеток, включая макрофаги, и размер бляшек как в аорте, так и в корне аорты, что указывает на проатерогенное действие. Усиление экспрессии IL-9 приводит к активации адгезивной активности эндотелиоцитов с повышением VCAM-1, что подтверждает иммуногистохимическое окрашивание. Это влечет за собой приток воспалительных клеток и инфильтрацию в атеросклеротические поражения. Высокий уровень IL-9 при атеросклерозе проявляется синергией с IL-4 и повышением уровня IgE в сыворотке, IL-5 и IL-13, несмотря на разную направленность цитокинов при прогрессировании заболевания. Введение моноклональных антител против IL-9 снижает инфильтрацию Т-клеток и макрофагов в атерогенных бляшках. Выключение из этой цепи VCAM-1 с помощью анти-VCAM-1 моноклональных антител частично отменяет увеличение площади бляшек, индуцированное IL-9 [70].

Интерлейкин-10 (IL-10)

В семейство IL-10 входят IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B и IL-29. Члены семейства играют решающую роль в подавлении атерогенного воспаления. IL-10 — противовоспалительный цитокин, продуцируется преимущественно макрофагами и Т-хелперными лимфоцитами подтипа Th2. Уровень IL-10 в плазме крови на поздних стадиях экспериментального атеросклероза, вызванного

генетическим нокаутом ApoE у мышей, увеличивается при нейтрализации IL-1 β специфическими антителами. Такое ингибирование вызывает смещение моноцитов крови в сторону репаративного состояния, сокращает размеры поражения аорты разной локализации [51]. При этом IL-10 оказывает гиполипидемическое действие, поскольку уровень холестерина в сыворотке крови значительно снижается у мышей, получавших IL-10. Показано, что IL-10 продуцируют макрофаги при дефиците изотипа IL-1 β , ингибирует экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости (main histocompatibility complex, МНС) и привлекает репаративные моноциты для снижения атерогенного воспаления [52, 71], предупреждая апоптоз поврежденных пенных клеток. Это указывает на подавление как врожденного, так и адаптивного иммунитета, вовлеченного в атерогенез. Молекулы семейства IL-10 подавляют окислительный стресс и адгезию моноцитов к эндотелию кровеносных сосудов, увеличивают поглощение липидов макрофагами и обратный транспорт холестерина [53]. Защитное действие реализуется посредством подавления секреции IL-1, IL-6 и TNF- α , ингибирования экспрессии матриксной металлопротеиназы и циклооксигеназы-2 в насыщенных липидами макрофагах [72]

Интерлейкин-11 (IL-11)

IL-11 – секретируемый белок, состоящий из 178 аминокислот с молекулярной массой около 20 кДа, является членом семейства IL-6 и напрямую влияет на эндотелий сосудов, снижая активность MMP, COX и экспрессию провоспалительных цитокинов. Передача сигнала IL-11 включает взаимодействие растворимой формы IL-11 с рецепторами IL-11Ra и IL-6R-beta в клетке с образованием тримерного комплекса. У здоровых людей IL-11 в плазме крови практически не обнаруживается, при отсутствии воспаления низкое содержание IL-11 отмечают в эндотелиоцитах, VSMC и фибробластах сосудистой стенки. Экспрессия IL-11Ra происходит при развитии ишемии и воспаления в эндотелиальных клетках [73], VSMC [74] и фибробластах [75], соответственно, IL-11 опосредованно IL-11Ra remodelирует функцию эндотелиоцитов, VSMC и фибробластов в сосудистой стенке [76]. В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека при экспрессии VEGF происходит сверхэкспрессия IL-11. Нейтрализация IL-11 специфическими моноклональными антителами снижает не только количество VSMC, но и уровень MMP2 и содержание коллагена, при этом сохраняется сократительный фено-

тип VSMC. «Выключение» IL-11 при образовании атеросклеротических бляшек, значительно уменьшает как толщину сосудистой стенки, так и ее атерогенное поражение. В адвентициальном слое сосуда секреция IL-11 может индуцировать синтез TGF β , при этом происходят активация фибробластов и усиление воспалительной реакции [77].

Семейство интерлейкина-12 (IL-12)

Представители семейства IL-12 (IL-12, IL-23, IL-27 и IL-35) – это класс цитокинов, активность которых связана с прогрессированием атеросклероза [78]. IL-12 секретируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, лимфоциты Т-системы иммунитета. Активация секреции IL-12 клетками может быть запущена полисахаридными компонентами ЕСМ, в результате чего происходит стимуляция клеточной адгезии и миграция клеток в атеросклеротические бляшки на ранней стадии атерогенеза, что показано при экспериментальной гиперхолестеринемии. Представитель семейства IL-35 – иммуносупрессивный цитокин, может подавлять различные Т-клетки, включая провоспалительные Th1 и Th17 и, вероятно, дендритные клетки, поддерживает пролиферацию регуляторных Т-клеток, способствует выработке противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [79]. IL-12 и IL-23 считаются провоспалительными факторами, которые усиливают воспалительные сигналы. Введение мышам рекомбинантного мышинового IL-12 приводит к прогрессированию атеросклероза, увеличивает площадь атеросклеротических бляшек в аорте. Подобный эффект наблюдается у мышей с генетическим нокаутом ApoE (ApoE^{-/-}) или с генетическим нокаутом рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}). В то же время частичный генетический нокаут IL-12 (нокаут гена субъединицы IL12p35) у мышей уменьшает признаки сердечной дисфункции и способствует ангиогенезу [80].

Интерлейкин-13 (IL-13)

IL-13 – протеин, секретируемый клетками Th2, естественными киллерами (NK-клетками), тучными клетками, базофилами и эозинофилами. Экзогенное введение IL-13 благоприятно изменяло морфологию установленных атеросклеротических поражений, увеличивало содержание коллагена в атеросклеротических бляшках и снижало секрецию VCAM-1 у мышей с нокаутом гена рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}). Как результат противовоспалительного действия снижаются рекрутирование и адгезия моноцитов в пораженной сосудистой стенке и, соответственно, уменьшается количество макрофагов в ате-

росклеротических бляшках. При этом в условиях *in vitro* увеличивается клиренс ОклПНП как следствие смещения поляризации макрофагов в сторону М2-фенотипа. Описанный противоатерогенный эффект IL-13 опосредован передачей сигналов через рецептор IL-13 (IL-13R α 2), который индуцирует выработку TGF β 1 в макрофагах и увеличивает число противовоспалительных макрофагов [81]. Культура «пенистых» клеток, предварительно нагруженных холестерином, при введении IL-13 продемонстрировала очень высокое содержание холестерина в цитоплазме, что расценивается как активный отток холестерина из ЕСМ в эту популяцию макрофагов, т.е. как эффективное удаление провоспалительных ОклПНП и уменьшение силы воспалительной реакции. Дефицит IL-13 у мышей приводит к существенному обострению атеросклероза с прогрессированием атеросклеротических бляшек, что проявляется в большем масштабе поражения аорты и повышенным объемом некротического ядра.

Интерлейкин-15 (IL-15)

IL-15 принадлежит семейству IL-2, секретируется фагоцитами и мононуклеарными клетками и индуцирует пролиферацию NK-клеток для оптимального высвобождения IFN- γ , проявляя иммунорегуляторную функцию [82]. Изоформа с длинным сигнальным пептидом секретируется, а изоформа, содержащая короткий сигнальный пептид, хранится внутриклеточно в цитоплазме. ИЛ-2 и ИЛ-15 имеют дополнительную общую цепь. Цепь β рецептора ИЛ-2/15 частично отвечает за пролиферативные эффекты на несколько подгрупп Т-клеток обоих цитокинов, оба цитокина имеют почти идентичные функции. Рецептор IL-15 (IL-15R α) главным образом обнаруживается на активированных моноцитах и дендритных клетках и связывается с IL-15 с гораздо более высокой аффинностью, чем с IL-2. Для связи с тучными клетками существует дополнительный рецептор IL-15 (IL-15R-X). Цепь IL-2R α в основном экспрессируется на активированных Т- и В-клетках. При прогрессировании атеросклероза уровень IL-15 повышается.

Интерлейкин-17 (IL-17)

IL-17 является представителем семейства в разной степени гомологичных протеинов (IL-17A-F). IL-17A оказывает провоспалительное действие и взаимодействует с такими медиаторами, как IL-1 β , IFN- γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2, GM-CSF), IL-22, TNF- α . IL-17 действует самостоятельно или синергически с допол-

нительными провоспалительными медиаторами, стимулируя выработку хемокинов, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF). IL-17A стимулирует высвобождение IL-2 из Th-клеток, что, в свою очередь, увеличивает количество регуляторных Т-клеток (Treg) [83]. Помимо этого IL-17 может индуцировать ряд антимикробных пептидов, включая индуцируемую синтазу оксида азота (nitric oxide synthase, inducible, iNOS) и COX-2. Действие IL-17 опосредовано пятью рецепторами (IL-17RA-E), среди которых IL-17RA является общим рецептором для различных форм. Установлено, что холестерин и ОклПНП стимулируют секрецию IL-17 как напрямую, так и опосредованно через другие цитокины, его экспрессия существенно увеличивается при прогрессировании атеросклероза. Активность клеток Th17, которые экспрессируют не только IL-17, но и ряд его структурных аналогов (IL-17A, IL-17F), а также TNF- α и IL-22, зависит от состояния клеточного и межклеточного липидного обмена [84]. Кроме того, получены результаты, в которых IL-17A способен подавлять экспрессию VCAM-1. Атеропротекторная роль IL-17 была продемонстрирована в работе на мышах с нокаутом гена *ApoE* (ApoE $^{-/-}$) [85]. Однако большинство работ указывает на синергическое провоспалительное действие IL-17, IFN- γ , секретируемых Т-клетками и VSMC с участием положительных регуляторов IL-21 и IL-23.

Клеточными источниками поврежденной экспрессии IL-17A являются Т-клетки, макрофаги, В-клетки и плазматические клетки. Иммуногистохимический анализ бляшек сонных артерий от пациентов, перенесших эндартерэктомию, показывает что повреждение бляшек достоверно связано с уровнями экспрессии IL-17A, при этом выявлена выраженная отрицательная корреляция с уровнем атеропротекторного цитокина IL-10. Ассоциация IL-17A с симптомами ишемии и характеристиками уязвимых бляшек предполагает, что провоспалительный цитокин IL-17A может способствовать прогрессированию атеросклероза и нестабильности бляшек [86].

Интерлейкин-18 (IL-18)

IL-18 способен детерминировать дисфункцию эндотелиальных клеток, усиливать миграцию и созревание моноцитов, вызывать пролиферацию VSMC, потенцировать синтез IL-1 α , IL-1 β , усиливать воспалительный процесс посредством сигнала IL-6, повышать производство MMP, и следовательно, способствовать созреванию атеросклеротических бляшек, усиливать секрецию TNF- α , IFN- γ макрофагами и VSMC. Экзогенное введение мышам IL-18 в течение

длительного времени приводит к образованию более крупных бляшек. Проатерогенный эффект опосредован экспрессией IFN- γ . Введение рекомбинантного IL-18 усиливает экспрессию CD36 и модулирует NF- κ B, индуцируя атеросклероз. Уровни цитокина в сыворотке крови проспективно предсказывают развитие сердечно-сосудистых осложнений у здоровых людей и в значительной степени предсказывают смерть от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ИБС. Ингибирование экспрессии IL-18 предотвращает развитие жировых отложений и замедляет прогрессирование заболевания [87].

Интерлейкин-19 (IL-19)

IL-19 является членом подсемейства IL-10 и проявляет противовоспалительный эффект. Воспалительные цитокины индуцируют IL-19 в этих же клетках. Введение IL-19 снижает воспалительную реакцию в гладких мышцах сосудов за счет снижения стабильности видов мРНК, кодирующих провоспалительные белки. В отсутствие IL-19 происходит накопление в макрофагах провоспалительных TNF, IL-1 и IL-6 [88]. В стенке здоровых артерий экспрессия IL-19 практически отсутствует, но активно проявляется в атеросклеротической бляшке. Системное использование рекомбинантного IL-19 у мышей с нокаутом рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}) на фоне атерогенной диеты обладает антиатерогенным действием, ограничивает макрофагальную инфильтрацию в пораженных атеросклеротических участках кровеносных сосудов по сравнению с контрольной группой PBS, снижает взаимодействие лейкоцитов с сосудистым эндотелием, уменьшая площадь поражения магистральной артерии. Также рекомбинантный IL-19 значительно снижает адгезию предварительно стимулированных ОкЛПНП лейкоцитов и моноцитов посредством снижения экспрессии VCAM-1 к монослоям эндотелиальных клеток *in vitro*. У мышей с генетическим нокаутом рецептора ЛПНП (LDLR^{-/-}) IL-19 вызывает эффероцитоз апоптотических клеток и реполяризацию проатерогенных M1 макрофагов в репаративные макрофаги M2, что соответствует регрессии атерогенного воспаления [89]. Регрессия атеросклеротических бляшек является результатом модуляции транспорта холестерина [90] и поляризации M2 макрофагов [91]: избыток холестерина образует комплекс с аполипопротеином A1 (ApoA1) и ЛПВП, что обеспечивает обратный транспорт холестерина в печень. Уменьшение воспаления сопровождается снижением клеточной адгезии при уменьшении иммунореактивности VCAM-1, что показано на мышах с генетическим дефицитом ApoE (ApoE^{-/-}) [89, 92].

При этом снижается уровень мРНК провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-12p40, IFN- γ , IL-8 и MCP-1. Обнаруженная экспрессия IL-19 в эндотелиальных клетках, VSMC и макрофагах в атеросклеротической бляшке указывает на противовоспалительное действие на эти клетки. Обработка каждой из этих клеток IL-19 перед стимуляцией TNF α приводит к значительному снижению мРНК MCP-1, IL-8, IL-1 β , а также всех мощных хемоаттрактантов. Несмотря на то, что IL-19 значительно сокращает площадь локального поражения стенки сосуда атеросклеротическими бляшками, уровень липидов в плазме крови не изменяется. Это указывает на отсутствие гиполипидемического механизма действия IL-19, и антиатерогенный эффект IL-19 связан с реполяризацией Т-клеток, которые меняют фенотип Th1 на Th2. Кроме того, IL-19 может оказывать прямое атеропротекторное действие на неиммунные клетки, протеин обнаруживается в нескольких типах клеток атеросклеротической бляшки как в коронарных, так и в сонных артериях. При этом наблюдается доминирующая экспрессия цитокинов Th1, в отличие от цитокинов Th2. Уровни IL-19 активно реагируют на хирургические вмешательства по поводу нарушения кровотока. Например, аортокоронарное шунтирование повышает уровень IL-19 в 16 раз в течение первых 24 часов после операции АКШ. В эксперименте на мышах системное введение 10 нг/г/сут IL-19 почти полностью ингибирует образование бляшек в дуге аорты, а введение лишь 1 нг/г/сут IL-19 уменьшает площадь бляшек на 70 %, что свидетельствует о мощном противоатеросклеротическом эффекте.

Интерлейкины-20 (IL-20)

IL-20 — это семейство цитокинов IL-19, IL-20, IL-22, IL-24. Активация рецепторного комплекса в моноцитах IL-20R1/IL-20R2, IL-22R1/IL-20R2 запускает нисходящую сигнальную систему, представляющую собой янус-киназу (Janus kinase, JAK), и путь преобразования сигнала и активатора транскрипции (signal transducer and activator of transcription, STAT) [93], которая реализуется в резидентных эндотелиальных клетках интимы и VSMC меди сосуда. Иммуногистохимический анализ показал экспрессию IL-20 и IL-20R1/IL-20R2 в эндотелии, выстилающем пораженные микрососуды интимы, *vasa vasorum*, и макрофагах атеросклеротической бляшки, однако цитокин не задействован в захвате макрофагами ОкЛПНП. В культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVECs) в условиях гипоксии наблюдается экспрессия IL-20R1 и IL-20R2. Экспрессия IL-

20 индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток, специфические моноклональные антитела против человеческого IL-20 и растворимых рецепторов IL-20 блокируют экспрессию. Проатерогенный характер IL-20 связывают с активацией VEGF в сосудистых эндотелиальных клетках и ангиогенном эффекте, проявляющемся в морфологической реконструкции новых сосудов [94]. Этот факт подтверждается при инкубации IL-20 с HUVECs, который индуцировал транскрипты bFGF, VEGF, MMP-2, MMP-9 и IL-8. Таким образом, многими исследованиями подтверждается, что IL-20 является проатерогенным цитокином, который способствует прогрессированию атеросклероза.

Интерлейкин-22 (IL-22)

IL-22 является членом семейства цитокинов IL-10 и секретируется активированными Т-клетками, особенно Th22-, Th17- и NK-клетками, действуя через рецепторы IL-22R1/IL-10R2 [93]. Экспрессия IL-22 обнаружена в атеросклеротических бляшках сонных артерий человека, повышенные уровни отмечены у пациентов с нестабильными бляшками [95] в различных типах воспалительных клеток, включая макрофаги и клетки гладкой мускулатуры сосудов (VSMC), что указывает на проатерогенную роль при поражении сосудистой стенки. Регуляция IL-22 затрагивает пролиферацию и миграцию VSMC, ангиогенез, воспалительную реакцию и метаболизм холестерина. В эксперименте у мышей с двойным нокаутом apoE/IL-22 обнаруживается уменьшение размера бляшек как в корне аорты, так и в самой аорте по сравнению с контрольной группой, нокаутированной apoE [96].

Миграция VSMC из меди сосудистой стенки в интиму магистральной артерии сопровождается воспалительной реакцией, что проявляется в виде накопления макрофагов и нейтрофилов, стимулируя секрецию провоспалительных хемокинов. Действие цитокина направлено на дифференцировку макрофагов из противовоспалительного в провоспалительный фенотип и снижение способности клеток транслировать холестерин, что увеличивает образование клеток с пенистой цитоплазмой. Наряду с этими выводами существует мнение, что IL-22 способствует восстановлению сосудов во время образования бляшки и может играть роль в поддержании стабильности бляшки [97, 98]. IL-22 наряду с другими цитокинами, такими как IL1- β , IL-6, IL-22, TNF α , будучи активирован воспалительной реакцией со стороны эндотелиальных клеток при взаимодействии со своим рецептором,

регулирует экспрессию адгезивных молекул в сосудистом эндотелии ICAM-1 и VCAM-1 и стимулирует ранний атерогенез [99]. Блокада специфическими моноклональными антителами IL-22 у мышей приводит к уменьшению размера атеросклеротических бляшек. Также при содержании мышей с генетическим нокаутом ApoE (ApoE^{-/-}) на диете с высоким содержанием холестерина рекомбинантный мышинный IL-22 (rIL-22) способствует увеличению размеров атеросклеротических бляшек в корне аорты и в собственно аорте [100]. IL-22 стимулирует повышение содержания эластина и коллагена в ECM, что утолщает фиброзную шапочку атерогенного ядра и повышает стабильность атеросклеротической бляшки. Однако увеличение массы пенистых макрофагов в атеросклеротической бляшке, несмотря на ее фиброзное укрепление, указывает на прогрессирование атеросклероза [97]. Комплекс IL-22/IL-22R1 экспрессируется в атеросклеротических бляшках мышей, уровни их экспрессии значительно повышены у мышей с нокаутом apoE. Введение рекомбинантного мышинного IL-22 (rIL-22) существенно усугубляет развитие атеросклероза у apoE^{-/-} мышей, получающих диету с высоким содержанием жиров [100].

Интерлейкин-23 (IL-23)

IL-23 секретируется макрофагами и дендритными клетками, его клетками-мишенями служат главным образом Th17 лимфоциты. Введение мышам с генетическим нокаутом ApoE (ApoE^{-/-}) специфических антител к субъединице IL-23p19 белка IL-23 снижает выработку провоспалительных цитокинов, но не влияет на состояние атерогенных бляшек в аорте животных [101]. Однако другие исследования, проведенные на пациентах со стенозом каротидных артерий, указывают на проатерогенную функцию этого цитокина. Противоречивость результатов не исключает возможности того, что провоспалительное действие IL-23 опосредуется другими факторами роста, например GM-CSF [102], или цитокинами, например IL-22. Известно, что IL-23 является известным регулятором продукции IL-22, так как IL-22 подавляется в мышинной модели IL-23^{-/-} — ЛПНП^{-/-} и IL-22^{-/-} — ЛПНП^{-/-} при абляции IL-23 или его рецептора (IL-23R). Такое подавление экспрессии усиливает атеросклероз. Кратковременные инъекции IL-23 повышают количество апоптотических клеток в атеросклеротических бляшках и гладкомышечных клеток в аорте. Исследование оси IL-23—IL-22—микробиота в кишке мышей с атеросклерозом показало важность регуляции

функциональных и метаболических путей бактерий. При абляции IL-23 или IL-22 обнаруживается повышение системной концентрации бактериального липополисахарида, что означает активацию моноцитов и макрофагов аорты, усиление системного воспаления, а следовательно, прогрессирование атеросклероза [100, 103, 104].

Интерлейкин-24 (IL-24)

IL-24 способен индуцировать секрецию TNF- α и IL-6 моноцитами и потенциально может проявлять проатеросклеротическое действие. Однако исследование, проведенное с использованием первичной культуры человеческих VSMC, указывает на то, что IL-24 ингибирует выработку активных форм кислорода, индуцированную H₂O₂, тем самым подавляет рост VSMC, что является одним из основных дезадаптивных механизмов, вовлеченных в патогенез атеросклероза [105]. Ингибирование выработки активных форм кислорода в культуре гладкомышечных клеток снижает их пролиферацию и, тем самым, подавляет атерогенное воспаление. В целом, IL-24 может оказывать как проатерогенное, так и атеропротекторное действие, что ставит задачи целенаправленного выяснения функции IL-24 с использованием адекватных моделей.

Интерлейкин-25 (IL-25)

IL-25 — член семейства цитокинов IL-17, который стимулирует экспрессию IL-4, IL-5 и IL-13, регулирует Th2-зависимый иммунный ответ, что подтверждает атеропротективный профиль иммунного ответа Th2 клеток в моделях экспериментального атеросклероза. IL-25 экспрессируется эндотелиальными клетками, макрофагами и Т-клетками интимы. Временная блокада или полный дефицит IL-25 с помощью антител при развитии атеросклероза у мышей с дефицитом как аполипопротеина Е, так и IL-25 (ApoE^{-/-}/IL-25^{-/-}) увеличивали число клеток Th1 в селезенке, повышали уровень IL-17 в плазме и способствовали высвобождению селезеночного интерферона- γ (INF- γ). В таких моделях обнаруживается раннее повышенное образование атеросклеротических бляшек в дуге аорты [106]. Таким образом, эндогенный ИЛ-25 играет атеропротективную роль. Дефицит IL-25 приводит к уменьшению количества антител IgM, связывающих ОхЛПНП в плазме крови [107].

Интерлейкин-27 (IL-27)

IL-27 представляет собой противовоспалительный цитокин с широким спектром активности [108]. Мишенями цитокина являются сосудистый эндотелий и все клетки гематопоеза.

IL-27 подавляет активацию Th-клеток, а дефицит рецептора IL-27R приводит к накоплению и активации Th-клеток, в частности Th1 и Th17, в стенке магистральной артерии, повышению уровня IL-17A в плазме крови, инфильтрации клеток воспалительного ответа [109]. IL-27 снижает содержание ЛПНП в макрофагах и подавляет формирование пенистых клеток [110].

Интерлейкин-32 (IL-32)

IL-32 является провоспалительным цитокином, продуцируется и высвобождается как из иммунных (NK-клетки, макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты [111], включая Т-reg лимфоциты) [112], так и неиммунных клеток, включая эндотелиальные клетки [113]. В большинстве случаев IL-32 локализован внутриклеточно, однако может менять локализацию в зависимости от состояния клеток. IL-32 экспрессируется по меньшей мере в 10 различных изоформах (α , β , γ , δ , D, ϵ , θ , ζ , η и small/sm), обусловленных альтернативным сплайсингом [114, 115]. Замечено, что у людей с признаками ожирения повышен уровень циркулирующего IL-32. У людей с ишемической болезнью сердца эндотелий коронарных артерий активно экспрессирует IL-32 [116, 117]. Кроме того, высокая экспрессия мРНК IL-32 β и IL-32 γ обнаружена в атеросклеротической стенке артериальных сосудов человека, а точнее, в макрофагах M1/M2 [118]. Сверхэкспрессия IL-32 γ в макрофагах приводит к увеличению продукции ряда хемокинов, а также молекул растворимой формы VCAM-1, интерстициальной коллагеназы (MMP-1), желатиназы (MMP-9) и коллагеназы-3 (MMP-13), приводящих к рекрутированию сосудистого эндотелия, массы моноцитов и макрофагов, VSMC с существенным снижением синтеза коллагена и дестабилизацией атеросклеротических бляшек. Эндотелиальная адгезия и миграция моноцитов через эндотелий, опосредованные ICAM-1 и VCAM-1, регулируются IL-32. Нокдаун IL-32 приводит к снижению экспрессии как конститутивной, так и IL-1 β -индуцированной ICAM-1, а также IL-1 α , IL-6, IL-8 [113]. Усиление экспрессии IL-32 в макрофагах типа M2 обусловлено присутствием в системе *in vitro* не только INF- γ , но и комбинации INF- γ и TNF- α . IL-32, индуцированный ICAM-1, IL-6 и IL-8, провоцирует выработку ряда провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β , что приводит к активному образованию атеросклеротических бляшек [113]. Помимо того, IL-32 изменяет уровень холестерина в плазме крови, влияя на его отток и транспорт частиц ЛПВП.

Интерлейкин-33 (IL-33)

Предполагается, что IL-33 обладает атеропротекторными свойствами, повышает проницаемость эндотелиального барьера и активирует ангиогенез [119]. IL-33 экспрессируют макрофаги, эндотелиальные клетки, дендритические клетки, фибробласты [81]. IL-33 активирует врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, сдвигает поляризацию макрофагов в сторону фенотипа M2, трансформирует поляризацию T-клеток с Th1 на Th2 и активирует функцию T-reg [53]. На примере эндотелиальных клеток мозга IL-33 стимулирует экспрессию молекул VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина в ответ на введение LPS мыши IL-33^{-/-} по сравнению с контролем. В результате происходит увеличение адгезии лейкоцитов [120]. Обнаружено, что атеропротекторный механизм IL-33 связан с опосредованным снижением экспрессии генов, вовлеченных в модифицированный захват липопротеинов низкой плотности, вовлеченных в отток холестерина, включая аполипопротеин E. Кроме того, IL-33 снижает экспрессию ключевых генов, вовлеченных в этерификацию холестерина и хранение триглицеридов, включая ацил-КоА-холестерин ацилтрансферазу-1 и белок, связанный с дифференцировкой адипоцитов. Рецептор IL-33 является неотъемлемой частью действия IL-33 на образование пенистых клеток макрофагов, снижая количество последних [121, 122]. Таким образом, следует отметить, что IL-33 играет защитную роль при атеросклерозе.

Интерлейкин-35 (IL-35)

Этот противовоспалительный цитокин продуцируется Treg и В-клетками, он оказывает противовоспалительное действие, защищает ткани от повреждения при воспалительной реакции [123]. Клетками-мишенями IL-35 являются собственно Treg, Th2, клетки эндотелия, моноциты, VSMC. Таким образом, IL-35 регулирует дифференцировку различных иммунных клеток, участвующих при прогрессировании атеросклеротического поражения сердечного заболевания, подавляя воспалительные реакции иммунных клеток. При ингибировании IL-35 у мышей после инфаркта миокарда наблюдалось нарушение заживления дефекта сердца, уменьшение толщины стенки и ухудшение сердечной функции по сравнению с контрольными мышами с инфарктом миокарда и, таким образом, усугубление ремоделирования сердца. В опытной серии животных значительно увеличивалась смертность из-за разрыва сердца. Экзогенное введение IL-35 позволяет уменьшить зону по-

ражения левого желудочка у мышей при окклюзионном моделировании инфаркта миокарда, а также снижает гибель макрофагов, провоцирует дифференцировку и активность M2-клеток [124].

Интерлейкин-37 (IL-37)

IL-37 играет антиатеросклеротическую роль, поскольку уменьшает воспаление, стимулируя дифференцировку противовоспалительного фенотипа Th-клеток, что повышает стабильность атеросклеротических бляшек за счет снижения количества и активности MMP-2, MMP-13 и ингибирования апоптоза VSMC [125]. Технология окрашивания внутриклеточных цитокинов показала, что, кроме макрофагов, инфильтрированные Th-клетки и VSMC в областях кальцифицированных бляшек являются основными источниками IL-37. Мыши со сверхэкспрессией IL-37 демонстрируют существенное снижение атеросклеротической нагрузки на сосудистую стенку, на что указывает уменьшение размера атеросклеротических бляшек, повышение уровня коллагена и понижение количества апоптотических клеток. При баллонной дилатации атеросклеротических сосудов у кроликов обнаружено, что IL-37 экспрессируется в пенистых клетках макрофагов атеросклеротических бляшек, что рассценивается как контроль чрезмерной воспалительной реакции [126]. При сверхэкспрессии IL-37 значительно снижается продукция воспалительных цитокинов, миграция макрофагов и поглощение ими липидов. Искусственное изменение уровня IL-37 подтвердило, что IL-37 участвует в регуляции поглощения холестерина макрофагами. Применение ОжЛПНП на фоне лечения IL-37 β подавляет воспалительную реакцию на уровне клеток, воспалительная реакция макрофагов на Ox-LDL ослабляется. Создание дефицита IL-37 с помощью специфических антител также способствует обратному развитию противовоспалительного эффекта. У мышей с генетически обусловленным дефицитом ApoE (ApoE^{-/-}) инъекции рекомбинантного IL-37 β приводят к уменьшению размера и повышению стабильности атеросклеротической бляшки, понижению уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и снижению кальцификации сосудов [127]. Мыши линии IL-37-Tg, получавшие диету с высоким содержанием жиров в течение 16 недель, показали снижение уровня холестерина в плазме и тенденцию к снижению свободных жирных кислот и триглицеридов по сравнению с контрольными животными. Таким образом, исследования доказывают важную роль IL-37 в регуляции гомеостаза холестерина.

Фактор некроза опухоли-α (TNF-α)

Суперсемейство TNF играет роль как в защите от атеросклероза, так и в его прогрессировании [128]. TNF-α экспрессируется макрофагами, Т-, В-, NK-клетками, тучными и эндотелиальными клетками, фибробластами и нейронами. Экспрессия значительно повышается посредством провоспалительных факторов, например, липополисахаридом или IL-1β. Индукция проапоптотических и защитных для клеток общих сигнальных путей опосредована рецепторами TNF-R1 и TNF-R2. Открыты два типа рецепторов TNF: домен клеточного апоптоза, содержащий TNF-R1, известный как p55, который конститутивно экспрессируется на большинстве ядросодержащих клеток млекопитающих и активируется в виде трансмембранной и растворимой формы TNF, и рецептор TNFR2, известный как p75, который активируется только трансмембранной формой TNF [129, 130]. TNF-α представляет собой проатерогенный цитокин, достаточно высокий уровень TNF-α в плазме способен вызывать проангиогенный эффект, стимулируя экспрессию цитокинов, молекул клеточной адгезии [131], миграцию и митогенез эндотелиальных клеток и VSMC в стенке сосудов и вызывая экспрессию моноцитарного колониестимулирующего фактора (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) с последующей пролиферацией и дифференцировкой моноцитов, выживанием и созреванием макрофагов. При этом одновременно происходят два процесса: образование новых микрокапилляров и усиление формирования атеросклеротических бляшек. TNF-α продуцируется моноцитами и макрофагами, и его участие в патогенезе атеросклероза подтверждается присутствием в атеросклеротических бляшках человека. Блокирование TNF-α сопровождается повышением содержания холестерина ЛПВП. Наоборот, высокий уровень TNF-α нарушает механизм нормального обратного транспорта холестерина, усиливает эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, индуцирует трансмиграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство, увеличивает поглощение ОкЛПНП вновь образованными макрофагами типа M1 при активации экспрессии макрофагальных скавенджер-рецепторов класса A [132]. Эффект завершается удерживанием ЛПНП в субэндотелиальном пространстве и ростом числа апоптотирующих клеток, транслокацией VSMC в сторону скопления макрофагальной массы [53].

Интерферон-гамма (IFN-γ)

IFN-γ является проатерогенным цитокином, секретируемым активированными

Т-лимфоцитами в атеросклеротической бляшке. Передача сигнала от IFN-γ в клетку происходит через гетеродимерный рецептор клеточной поверхности, состоящий из двух отдельных субъединиц: IFNGR-1 и IFNGR-2 [133]. Цитокин способен увеличивать активность эндотелиальных клеток, усиливать мобилизацию гранулоцитов, индуцировать трансформацию макрофагов в сторону атерогенного фенотипа M1, стимулировать поляризацию Т-клеток в сторону фенотипа Th1, снижать синтез коллагена VSMC, тем самым нарушая стабильность бляшки [53, 133]. Процесс преобразования макрофагов в фенотип M1 сопровождается снижением в них синтеза холестерина, накоплением эфиров холестерина в липидных каплях и стимуляцией выработки производных холестерина [134]. В результате усиливается эндоцитоз липидов макрофагами. При этом происходит индуцирование секреции других атерогенных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-12, IL-18, которые усиливают секрецию IFN-γ макрофагами и Т-клетками и способствуют хронизации воспаления. Синергическое взаимодействие проатерогенных цитокинов существенно усиливает воспалительную реакцию без изменения уровня холестерина в сыворотке крови [135]. Проатерогенный эффект IFN-γ подтверждается у мышей с генетическим нокаутом гена аполипопротеина E (*ApoE^{-/-}*) и дефицитом рецептора IFN-γ. Низкий уровень IFN-γ сопровождается снижением в атеросклеротических бляшках массы липидов и угнетением воспалительной клеточной инфильтрации.

Трансформирующий фактор роста-альфа (TGFα)

TGFα имеет непосредственное отношение к индукции структур ECM. TGFα — член семейства эпидермального фактора роста (epidermal growth factor, EGF). Цитокин активирует трансмембранную тирозинкиназу рецептора EGF (EGF-R), повышает внутриклеточное содержание кальция, усиливает гликолиз и увеличивает уровень экспрессии гена рецептора EGFR. Взаимодействие TGFα и TGFβ может быть как синергическим, так и антагонистическим.

Трансформирующий фактор роста-бета (TGFβ)

TGFβ представляет собой суперсемейство протеинов, в состав которых входит около 30 белков, играющих роль в поддержании гомеостаза тканей, в частности, в процессах ремоделирования сосудов. TGFβ1 обнаруживается в эндотелиальных клетках, макрофагах, VSMC, миофибробластах и играет важную роль в воспалительных процессах [136]. Помимо этого TGFβ1 детектируется в плазме крови и связы-

вается с белками ЕСМ, а также индуцирует экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, ремоделирует внеклеточный матрикс, стимулирует фиброгенез, регулирует рекрутирование лейкоцитов и фибробластов. Эндотелиальная сигнализация TGF β является одним из основных факторов сосудистого воспаления, связанного с атеросклерозом. Ингибирование эндотелиальной сигнализации TGF β у гиперлипидемических мышей снижает воспаление стенки сосуда и проницаемость сосудов и приводит к остановке прогрессирования заболевания и регрессии имеющихся поражений. С другой стороны, обнаруживаются провоспалительные эффекты эндотелиальной сигнализации TGF β , что резко контрастирует с ее эффектами в других типах клеток и идентифицирует ее как важный фактор роста атеросклеротических бляшек [137, 138]. Цитокин принимает участие в росте, развитии и пролиферации VSMC и фибробластов [139]. У мышей с нокаутом гена аполипопротеина E (*ApoE*^{-/-}) присутствие TGF β индуцирует рекрутирование M1 макрофагов в очаг воспаления. Однако в тесном взаимодействии с Treg-клетками с известной иммуномодулирующей активностью при опосредованной секреции противовоспалительных и атеропротекторных цитокинов, включая IL-10 и IL-33, TGF β играет важную роль в регрессии атеросклеротической бляшки [140]. Сверхэкспрессия цитокина уменьшает риск атеросклероза и, наоборот, ингибирование передачи сигналов TGF β способствует развитию атеросклероза. TGF- β 1, IL-10 и IL-33 ингибируют образование пенистых клеток макрофагов. Например, IL-33 уменьшает пенистые клетки у мышей ApoE^{-/-} *in vivo* и макрофагов *in vitro* за счет снижения модифицированного поглощения ЛПНП, снижения внутриклеточного содержания эфиров холестерина и стимуляции оттока холестерина [141].

В семейство TGF β входит фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), ингибирующий M1-активацию макрофагов. GDF-15 экспрессируется в эндотелиальных клетках и VSMC, макрофагах, в адипоцитах в норме и при воспалении [142]. Многие проатерогенные и антиатерогенные цитокины способны индуцировать экспрессию GDF-15 [143].

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF)

PDGF представляет собой семейство близкородственных белков с небольшой молекулярной массой, которые играют ключевые роли в процессах формирования кровеносных сосудов. PDGF состоит из четырех полипептидных цепей, а именно PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D, которые образуют четыре изоформы

гомодимера, включая PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC и PDGF-DD, и один гетеродимер, PDGF-AB [144]. Показано, что PDGF участвует в созревании и ремоделировании сосудов. Нейтрализация PDGF-BB в человеческой сыворотке моноклональным антителом против PDGF-BB снижает образование тяжей и сосудистых трубок. И наоборот, в ответ на PDGF-BB синтез ДНК в клетках эндотелия увеличивается по мере развития тяжей и трубок. Таким образом, PDGF-BB может способствовать ангиогенезу *in vitro*, а рецепторы PDGFR-бета специфичны для эндотелиальных клеток, формирующих микрососудистую сеть, и опосредуют эндотелиальную пролиферацию [145], воздействуя на клетки, прилежащие к ЕСМ. Перициты представляют собой гладкомышечные клетки, находящиеся в тесном контакте с эндотелием в капиллярах, где они регулируют морфологию и функцию сосудов. Во время формирования сосудов для набора и дифференциации перицитов требуется PDGF-BB. При этом совместное применение фактора роста эндотелия сосудов за пределами узкого окна дозировки с PDGF-BB, который рекрутирует перициты, может вызывать нормальный ангиогенез в скелетных мышцах независимо от уровней VEGF [146]. Рекрутирование перицитов и VSMC в результате адгезии PDGF в ЕСМ происходит за счет прочного связывания посредством карбоксиконцевого участка положительно заряженных аминокислот. Например, PDGF-B лиганд является единственным PDGF, который связывается почти со всеми комбинациями рецепторов с высокой аффинностью и требуется для нормальной пролиферации и рекрутирования перицитов и сосудистых VSMC [147]. Исследования выявили, что трансформирующая эффективность PDGF-D аналогична эффективности B и C, причем использование PDGF-C приводило к увеличению числа микрососудов, а PDGF-B и D стимулировали образование более крупных сосудов. Созревание эндотелиальных канальцев и кровенаполнение индуцирует выделение PDGF сосудистым эндотелием. Изоформы PDGF-B и PDGF-C участвуют в созревании сосудов и привлечении эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга. Для укрепления стенки кровеносного сосуда эти изоформы привлекают перициты и сосудистые гладкомышечные клетки [148, 149]. PDGF рекрутирует клетки муральной зоны благодаря наличию у последних экспрессии рецептора PDGFR и индуцирует их дифференцировку в перициты и VSMC. Далее происходит опсонизация этими клетками эндотелиальных канальцев, что заканчивается образованием стабилизированных сосудов [150, 151]. Благодаря

формированию новых межклеточных контактов между эндотелиоцитами и перицитами окончательная стабилизация сосудистой сети и восстановление ECM сопровождаются экспрессией TGF β [152] с участием молекул адгезии эндотелиоцитов. Экспериментальная регуляция уровня активности PDGF подтверждала ангиогенное действие этого фактора роста. Однако высокие концентрации PDGF в сосудистой стенке означают избыточную пролиферацию клеток муральной системы с дезорганизацией гладкомышечного слоя и перицитов, что характерно, например, для атерогенеза. Исследования показывают, что PDGF высвобождается тромбоцитами и секретируется активированными макрофагами, стимулированными эндотелиальными клетками посредством тромбина, гладкомышечными клетками поврежденных артерий, активированными фибробластами. Раневые дефекты, обработанные PDGF, показали увеличение грануляционной ткани, богатой фибробластами и гликозаминогликанами, а также повышенную скорость неоваскуляризации [153]. Таким образом, локальное определение уровня PDGF важно при сравнительном анализе с активностью

других полипептидных субстанций. Ниже приводится схема развития атеросклеротического воспаления в артериальной стенке с участием клеточных факторов роста (рис. 1).

Экспериментальный атеросклероз у кроликов [154], вызванный холестериновой диетой на протяжении четырех месяцев, приводит к адгезии и миграции клеточной массы из просвета сосуда в интиму с формированием мягкой атеросклеротической бляшки под эндотелием. Процесс сопровождается пролиферацией сосудистого эндотелия, накоплением пенных макрофагов под эндотелием, пролиферацией VSMC и их миграцией в зону интимы (рис. 2–6).

Тонкие гистологические срезы (3–4 мкм) получены с использованием автоматизированной системы Leica (Германия). Микрофотографии получены с помощью микроскопа Axio Imager A1 с системой фотографирования AxioCam MRc5 и программным обеспечением Axio Vision (Carl Zeiss, Германия).

Экспрессия рецепторов адгезивных факторов резидуальных клеток крови под сосудистым эндотелием и собственно сосудистого эндотелия

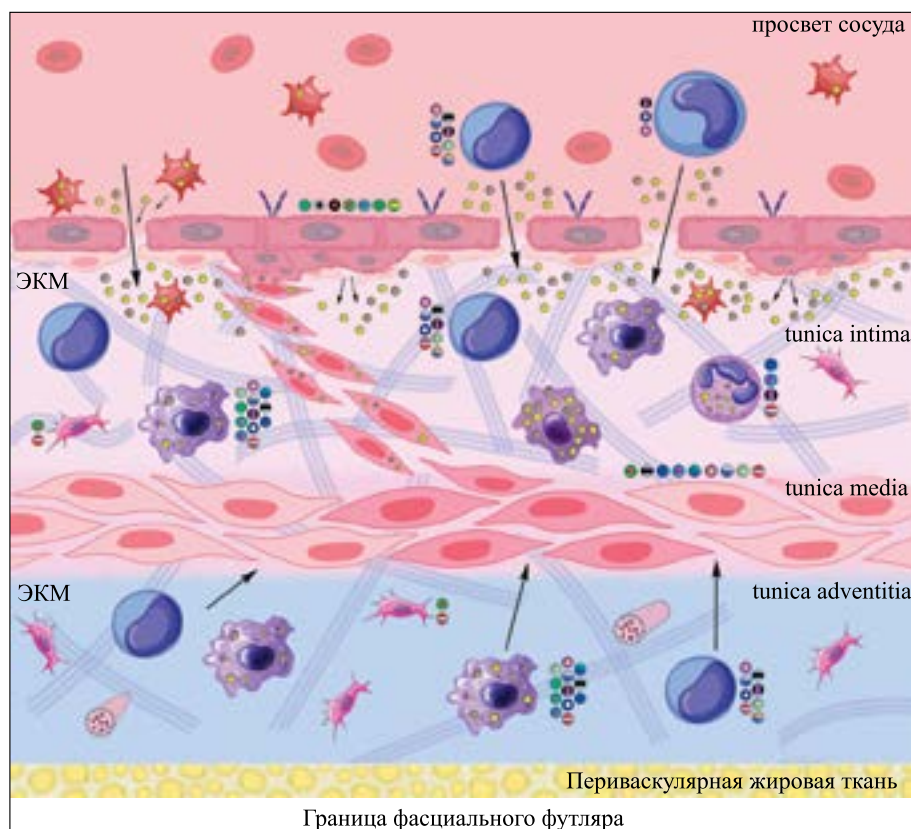


Рис. 1 (начало)

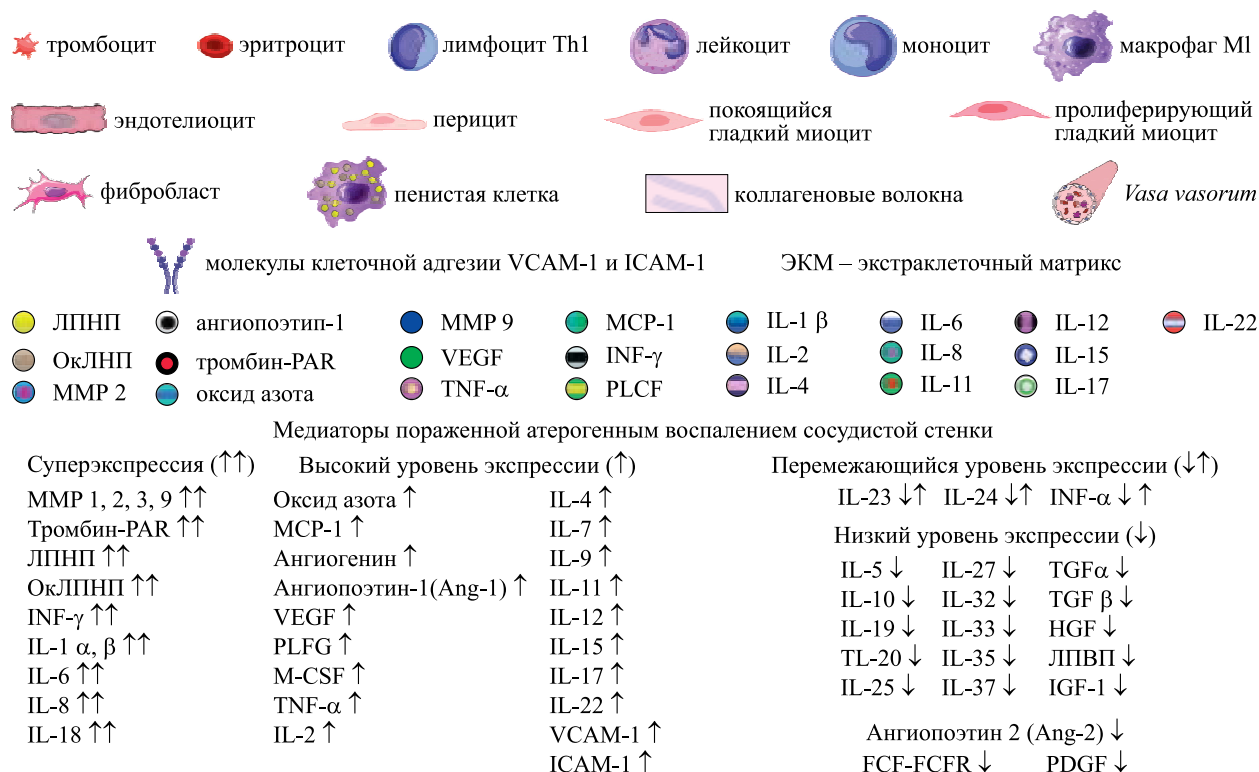


Рис. 1. Гипотетическая схема развития атеросклеротического воспаления в артериальной стенке. Уровень активности клеточных факторов роста в сосудистой стенке при атерогенном воспалении. При атерогенезе – массовая плотная адгезия лейкоцитов к сосудистому эндотелию с помощью кластеров: интегрин – ICAM-1 – VCAM-1. Изменение величины межклеточного контакта сосудистого эндотелия в результате сокращения цитоскелета белков цитоплазмы и сдавливания ядер лейкоцитов – эффект межэндотелиального транспорта лейкоцитов. Последующее проникновение массы моноцитов и молекул ЛПНП, содержащих нерастворимый в плазме холестерин. Активный захват моноцитами-макрофагами кристаллов холестерина с ЛПНП, включая окисленные формы, подавление реверса холестерина при высоком содержании ОкЛПНП в клетках, формирование пенистых клеток. Пролиферация и миграция в интимную зону VSMC с признаками холестеринизации цитоплазмы, утолщение интимы. Слабая клеточная реакция адвентициального и субадвентициального слоя. Активация ангиогенеза при детерминировании проатерогенными факторами роста, активное заполнение воспалительным инфильтратом интимальной зоны со слабыми признаками миграции макрофагов типа M1, богатых ЛПНП и кристаллами холестерина, в зону адвентиции и за ее границы. Активная клеточная адгезия эндотелия и ангиогенная реакция при атеросклерозе, массовая инфильтрация лейкоцитами и моноцитами стенки сосуда. Процесс рекрутирования клеток муральной зоны низкий, массовое формирование микрокапилляров с просветом и кровотоком отсутствует

Fig. 1. Hypothetical scheme of development of atherosclerotic inflammation in the arterial wall. The level of activity of cellular growth factors in the vascular wall during atherogenic inflammation. During atherogenesis – massive dense adhesion of leukocytes to the vascular endothelium with the help of clusters: integrin – ICAM-1 – VCAM-1. A change in the amount of intercellular contact of the vascular endothelium as a result of reduction of the cytoskeleton of cytoplasmic proteins and compression of leukocyte nuclei is the effect of inter-endothelial transport of leukocytes. Subsequent penetration of masses of monocytes and low-density lipid spheroids containing plasma-insoluble cholesterol. Active capture of cholesterol crystals from LDL by monocytes-macrophages, including oxidized forms, suppression of cholesterol reverse with a high content of oxLDL in cells, formation of “foam” cells. Proliferation and migration of smooth muscle cells into the intimate zone with signs of cholesterolization of the cytoplasm, thickening of the intima. Weak cellular reaction of the adventitial and sub-adventitial layers. Despite the activation of angiogenesis when determined by pro-atherogenic growth factors, there is an active filling of the intimate zone with inflammatory infiltrate with weak signs of migration of type M1 macrophages filled with LDL and cholesterol crystals into the adventitia zone and beyond its borders. Active cell adhesion of the endothelium and the angiogenic reaction in atherosclerosis is accompanied by massive infiltration of leukocytes and monocytes through the vascular wall. The process of recruitment of cells in the mural zone is low; there is no mass formation of microcapillaries with lumen and blood flow

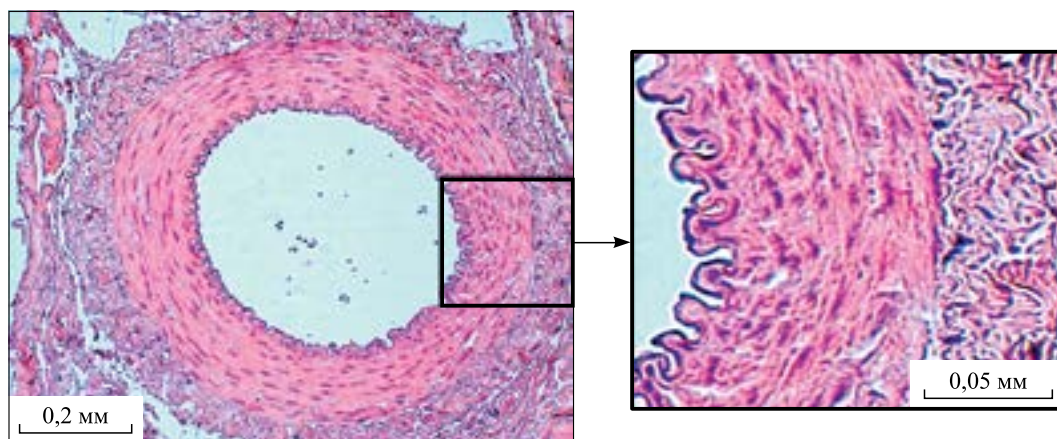


Рис.2. Нормальная структура стенки бедренной артерии кролика, отсутствие клеточной адгезии к эндотелиальному слою, отсутствие пролиферации эндотелиальных клеток, правильная ориентация VSMC в муральной зоне, низкая клеточная активность в адвентиции, заполнение адвентициальной зоны фибробластами и коллагеновыми волокнами. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$

Fig. 2. Normal structure of the femoral artery wall in a rabbit. absence of cellular adhesion to the endothelial layer, absence of endothelial cell proliferation, correct orientation of smooth muscle cells in mural zone, low cellular activity in the adventitia, filling of the adventitial zone with fibroblasts and collagen fibers. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 200$

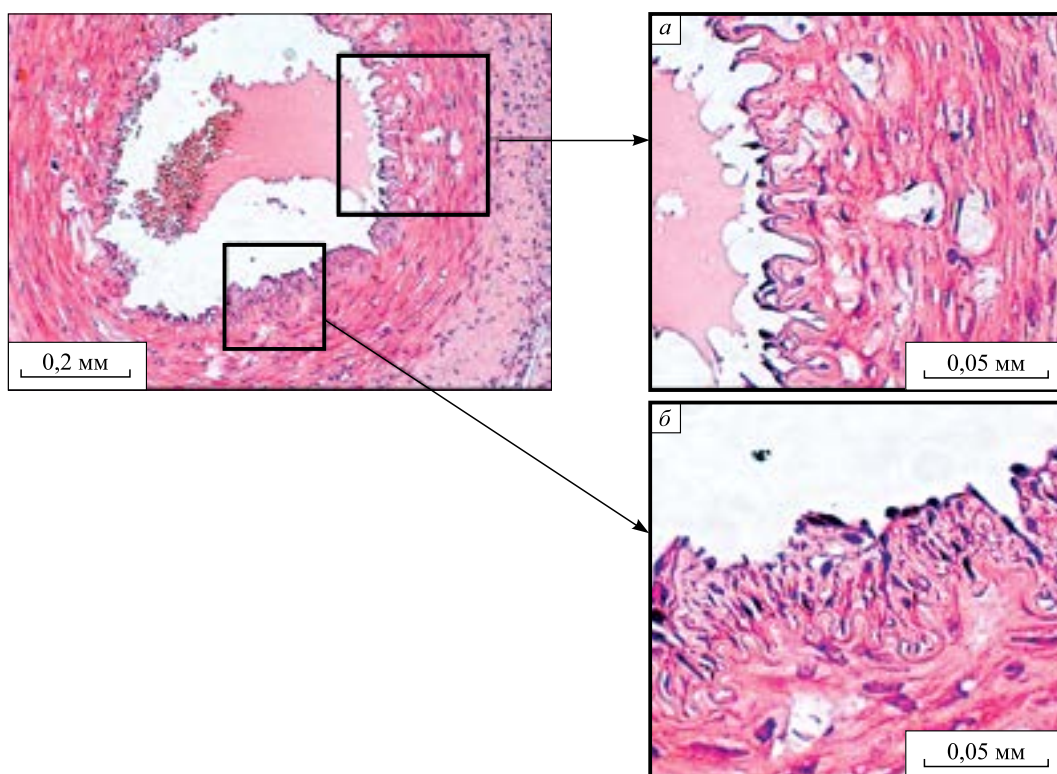


Рис. 3. *a* — активная пролиферация эндотелия сосудов; *б* — трансляция VSMC в эндотелиальный слой, образование пенистых макрофагов. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 3. *a* — active proliferation of vascular endothelium; *б* — translation of smooth muscle cells in the endothelial layer, formation of foamy macrophages. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 400$

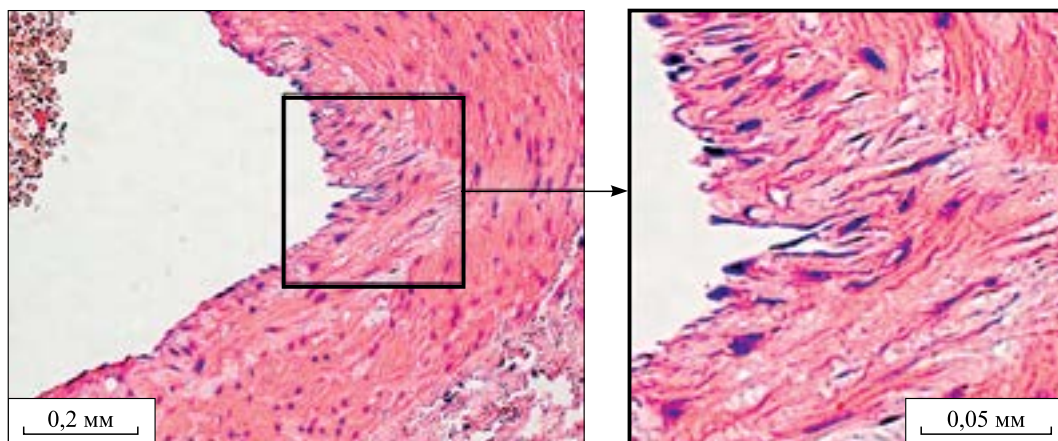


Рис. 4. Субэндотелиальная инфильтрация макрофагов с пенистой цитоплазмой, концентрация клеток под эндотелием. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 4. Sub-endothelial infiltration of macrophages with foamy cytoplasm, concentration of cells under the endothelium. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 400$

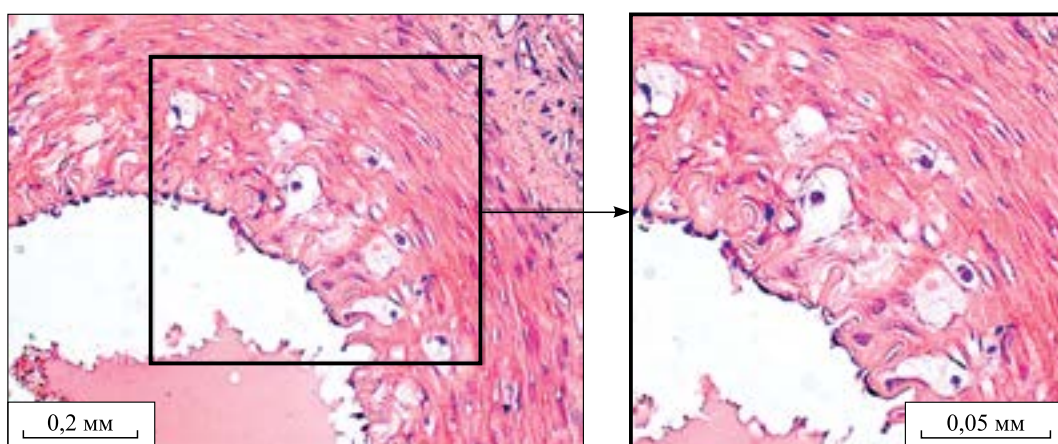


Рис. 5. Активная адгезия лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, трансляция и накопление пенистых макрофагов и VSMC с признаками заполнения цитоплазмы липидной массой вблизи эндотелиального слоя. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 400$

Fig. 5. Active adhesion of leukocytes to endothelial cells, translation and accumulation of foamy macrophages and smooth muscle cells with signs of filling the cytoplasm with lipid mass near the endothelial layer. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 400$

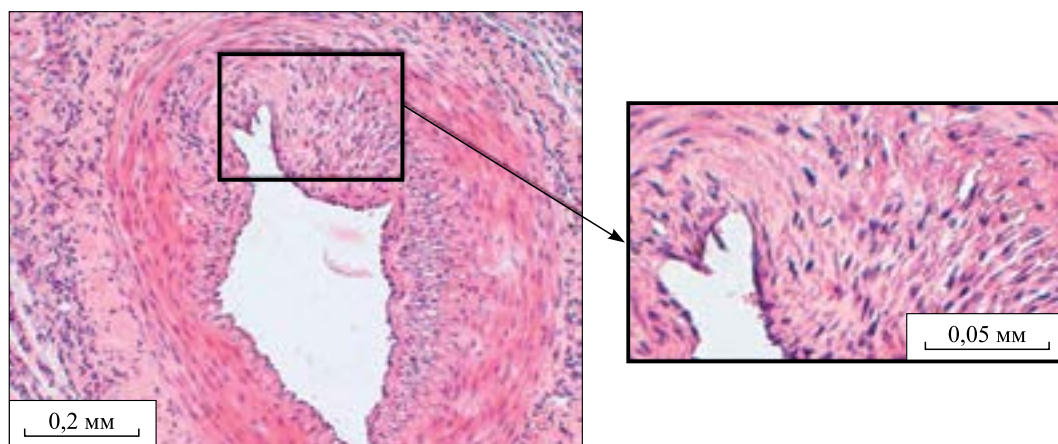


Рис. 6. Атерогенное повреждение артериальной стенки у кролика, находившегося на холестериневой диете в течение четырех месяцев [156]. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$. Поперечное сечение стенки артерии кролика — поражение атерогенным воспалением, утолщение интимы, миграция и пролиферация эндотелиальных клеток, образование «пенистых» фагов. Накопление ксантом и VSMC под эндотелием сосудов, образование мягких атеросклеротических бляшек. Миграция VSMC в сторону эндотелия сосудов, слабая клеточная реакция в адвентиции и за ее пределами

Fig. 6. Atherogenic damage to the arterial wall in a rabbit fed a cholesterol diet for 4 months [156]. Hematoxylin-Eosin staining, magnification $\times 200$. Cross section of the wall of a rabbit artery is affected by atherogenic inflammation, thickening of the intima, migration and proliferation of endothelial cells, formation of “foamy” phages. Accumulation of xanthoma and smooth muscle cells under the vascular endothelium, formation of soft atherogenic plaques. Translation of smooth muscle cells towards the vascular endothelium, weak cellular reaction in the adventitia and beyond

при прогрессировании ишемии: эндотелин-1 [155], кавеолы-1, 2, 3 [156], селектины Р- (CD62P), Е- (CD62E), L- (CD62L) и антитела к ним — на сосудистом эндотелии, лимфоцитах и тромбоцитах [157], ICAM-1 [158], VCAM-1 [159], MCP-1 [160], M-CSF [161], TNF- α [162], С-реактивный белок [163], PDGF [164], семейство IL при атеросклерозе на примере ИЛ-1 β [165], создают картину мультиклеточной деструкции, затрагивающую все слои магистрального сосуда, включая адвентициальный слой [168].

Исследование роли кавеолина-1 [158] доказало его клеточно-специфическую роль в развитии атеросклероза. В изучении роли кавеолина-1 в макрофагах при атеросклерозе были использованы мыши Cav-1 ($^{-/-}$) Apoe ($^{-/-}$), которым трансплантировали клетки костного мозга, полученные от мышей Cav-1 ($^{+/+}$) Apoe ($^{-/-}$) или Cav-1 ($^{-/-}$) Apoe ($^{-/-}$), и наоборот. Было обнаружено, что у мышей Cav-1 ($^{+/+}$), несущих макрофаги, полученные из костного мозга Cav-1 ($^{-/-}$), развивались более крупные поражения, чем у мышей Cav-1 ($^{+/+}$), несущих макрофаги, полученные из костного мозга Cav-1 ($^{+/+}$). Макрофаги от мышей Cav-1 ($^{-/-}$) были более восприимчивы к апоптозу и более склонны вызывать

воспаление. Таким образом, отсутствие кавеолина-1 в макрофагах является проатерогенным, тогда как его отсутствие в эндотелиальных клетках защищает от образования атеросклеротических поражений.

Исследования адгезивных молекул семейства селектинов [157], а именно селектинов L, Р и Е, при их экспрессии на поверхности эндотелия и на VSMC сосудов показали высокую активность под влиянием гипоксии. Молекулярные изменения в стенке сосудов с участием селектинов неизбежно приводит к развитию атеросклеротических изменений. Фиксирование адгезивных молекул на эндотелии, нейтрофилах и лимфоцитах приводит к повреждению эндотелиальных клеток в результате как немедленного выделения свободных радикалов кислорода, ферментов и цитотоксических веществ, так и опосредованного действия цитокинов, изменяющих активность эндотелия.

Установлено, что у пациентов с заболеванием периферических артерий на фоне прогрессирующей ишемии по сравнению со здоровыми лицами уровни VCAM-1 и ICAM-1 существенно выше ($p < 0,001$) [158, 159].

MCP-1 своей хемотаксической активностью вызывает диапедез моноцитов из просвета в

субэндотелиальное пространство, что приводит к образованию атеросклеротических бляшек [160].

Роль М-CSF в атерогенезе [161], вызванном кормлением мышей пищей с высоким содержанием жиров и холестерина, была установлена у мышей, у которых либо отсутствовал М-CSF из-за структурной генной мутации, либо у мышей, нокаутированных по апополипротеину Е и при отсутствии также М-CSF. Как в диетической модели, так и в модели нокаута апо Е дефицит М-CSF привел к значительному снижению атерогенеза или полной отмене поражения аорты у мышей-самцов и уменьшению размера поражений на 97 % у мышей-самок.

В сосудистой системе TNF α [162] изменяет функцию эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, вызывая дисфункцию эндотелия, влияет на взаимодействие эндотелиальных клеток с клетками крови, приводит к возникновению и прогрессированию атеросклероза. В миокарде TNF α способствует обратимому и необратимому ишемическому/реперфузионному повреждению, ремоделированию после инфаркта миокарда и развитию сердечной недостаточности. Однако такой механизм может сочетаться с кардиопротекцией путем ишемического кондиционирования.

С-реактивный протеин (CRP) [163] является важным воспалительным биомаркером и фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, способствует процессу развития атеросклероза. Этот плазменный белок, синтезируемый гепатоцитами в ответ на воспаление и повреждение тканей, вызывает экспрессию провоспалительных молекул эндотелиальными клетками. Сверхиндукция синтеза CRP посредством рекомбинантного CRP (rCRP) в эндотелии вызывает экспрессию провоспалительных молекул IL-8, VCAM-1 и ICAM-1, которые, в свою очередь, индуцируют и участвуют в рекрутинге лейкоцитов.

PDGF [164] хранится и высвобождается α -гранулами активированных тромбоцитов, а также широко секретируется макрофагами, VSMC и эндотелиальными клетками. Присутствие PDGF обнаружено в атеросклеротической стенке сосуда, особенно PDGF-A и PDGF-B. Рецепторы PDGF (PDGFR- α и PDGFR- β) также экспрессируются и активируются макрофагами и VSMC. Твердо установлено, что система PDGF/PDGFR регулирует развитие атеросклеротических поражений, вызывая миграцию и пролиферацию VSMC. У мышей ApoE $^{-/-}$ блокирование пути PDGF-PDGFR- β нейтрализующими антителами или лекарственными ингибиторами предотвращало накопление VSMC в стенке

сосудов и задерживало образование фиброзной капсулы. У мышей ApoE $^{-/-}$ усиление сигнализации PDGF приводило к более сильному воспалению и способствовало прогрессированию атеросклероза. В настоящее время исследования механизмов влияния PDGF, полученного из тромбоцитов, на экспрессию PDGFR в эндотелии, VSMC и инфильтрирующих макрофагах, участвующих в воспалении и ремоделировании сосудов, не выполнены в достаточном объеме и требуют детального анализа.

Гипоксия активно влияет на функциональное семейство интерлейкинов, в первую очередь усиливая экспрессию белка pro-IL-1 β [165] в стимулированных макрофагах человека. При этом ограничивается селективное воздействие pro-IL-1 β на аутофагическую деградацию, тем самым способствуя его внутриклеточному накоплению. Гипоксические макрофаги человека секретируют большое количество зрелого IL-1 β после обработки кристаллическим холестерином, что соответствует прогрессированию атеросклероза. В атеросклеротических бляшках человека ИЛ-1 β локализуется преимущественно в областях, богатых макрофагами, которые экспрессируют активированную каспазу-1 и маркеры гипоксии, например фактор, индуцируемый гипоксией 1 α , и COX-2.

Повреждение эндотелиальной выстилки артериальной стенки, вызванное окислительным стрессом, считается начальным этапом атеросклероза. Сравнительный анализ показал, что уровень провоспалительных цитокинов, циркулирующих в плазме крови, коррелирует с уровнем цитокинов в атеросклеротической бляшке [169]. Активированный эндотелий экспрессирует IFN- γ , который является важнейшим среди цитокинов фактором в патогенезе атеросклероза, поскольку этот маркер играет полифункциональную роль как на ранних (факторы VCAM-1, ICAM-1, Е-селектин и Р-селектин, цитокины, хемокины, антигены индукции экспрессии класса I и II МНС на макрофагах, Т-лимфоцитах, NK-клетках), так и на поздних стадиях атерогенного воспаления, включая формирование пула макрофагов, насыщенных окисленными фракциями ОхЛПНП, аккумуляцию холестерина в атеросклеротической бляшке с активацией цитокинов, NO-синтазы, MCP-1, увеличение синтеза белков класса MMPs [168]. Поляризация первичных макрофагов с помощью IFN- γ увеличивает уровень экспрессии воспалительного цитокина IL-1 β , тем самым индуцирует ангиогенез путем активации транскрипции VEGF-A. Эти молекулы вызывают привлечение моноцитов/лимфоцитов и их инфильтрацию в субэндотелий.

Заключение

Таким образом, баланс уровня проатерогенных и антиатерогенных молекул в сосудистой стенке у животных, получающих и не получающих холестериную диету, показывает высокую активность проатерогенных молекул при формировании атеросклероза. При этом роль и влияние ангиогенеза в развитии атеросклероза остаются нерешенной проблемой. Обратное развитие атерогенного воспаления и формирование здоровой неоинтимы связаны с неоваскуляризацией. Образование новых микрососудов под фиброзным куполом мягкой атеросклеротической бляшки является естественной реакцией на возрастающую ишемию. Существует предположение, что неоваскуляризация является одним из механизмов роста и разрыва атеросклеротических бляшек. Процесс неоваскуляризации в виде образования микрососудов затрагивает все три слоя сосудистой стенки. Взаимодействие между лейкоцитами и эндотелием при формировании бляшки происходит не столько в капиллярах и артериолах, сколько в венах поражения, концентрирующихся в адвентиции. Это указывает на наличие прогрессирующей экстравазации из венул в ткань бляшки [169, 170]. И тем не менее, убедительных доказательств того, что ангиогенная реакция вызывает образование атеросклеротических бляшек, их рост и прогрессирование стадий атеросклероза, до сих пор нет. При этом как активное образование микрососудов с поддержкой bFGF; HGF; PDGF-A, -B, -C; TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3; VEGF-A, -B, -C, -D, PlGF, так и стабилизация готовой сосудистой сети с помощью ингибиторов ангиогенеза (Ang1, Ang2; IFN) не могут с определенностью указывать на прогрессирование атеросклеротического воспаления с формированием и ростом бляшек. Вероятно, актуальным направлением исследования будет определение факторов роста в динамике прогрессирования и обратного развития локальных нарушений в сосудистой стенке при атеросклерозе. Рассмотренные в обзоре механизмы атерогенеза предполагают наличие множества молекул-мишеней, позволяющих эффективно регулировать прогрессирование воспаления. Терапевтические подходы к снижению экспрессии проатерогенных протеинов и, наоборот, совместное усиление активности атеропротекторных и ангиогенных факторов роста позволяют ставить задачи обратного развития атеросклероза. Важно обратить внимание на адвентициальный и периваскулярный слои сосудистой оболочки, поскольку они являются самыми наружными слоями, на которые можно воздействовать прямым способом, используя

современные технологии получения систем доставки регуляторных молекул в стенки сосудов.

Современные исследования показывают, что адвентициальная оболочка ответственна за регуляцию сосудистой структуры, функции, реакции на атерогенное воспаление [171, 172]. Адвентиция представляет собой активный динамический слой, который, помимо прочих функций, выполняет метаболическую, регуляторную и защитную роль, что имеет решающее значение для артериального гомеостаза и атеросклероза [173–175] через механизм «снаружи-внутри» [176]. Важность этих выводов подтверждается тем, что удаление только собственно периваскулярной жировой ткани или только адвентиции приводит к дегенерации всей средней оболочки и разрушению интимы [177]. В случаях увеличения толщины адвентиции, клеточной инвазии, пролиферации ангиогенных структур, включая образование новых *vasa vasorum* и лимфатической дренажной сети, задачи исследователей состоят в объяснении структурных событий при старте и прогрессировании атерогенного воспаления. В настоящее время утолщение адвентиции указывает на соответствие механизму атерогенеза, при котором воспаление на ранней стадии процесса заболевания первично инициируется в адвентициальной оболочке и прогрессирует внутрь по направлению к интиме [178]. При этом замечено, что клеточный анализ адвентиции указывает на большее распространение клеток воспаления, чем в интиме. С другой стороны, воспаление адвентиции и периваскулярной жировой ткани может возникать в результате первичного заболевания интимы и, таким образом, служить маркером атеросклероза. На основе открытых механизмов участия адвентиции в воспалительном процессе ставятся задачи прицельного терапевтического воздействия на адвентицию [179], а именно на *vasa vasorum*, а ледовательно, на выполнение прецизионных исследований этих структур при лечении атеросклероза. Основанием научного направления служит то обстоятельство, при котором атеросклероз обычно поражает сегменты стенки сосуда, снабжаемые *vasa vasorum*. В ходе исследований важны вопросы роли адвентициальных факторов роста в регуляции среднего и интимного слоя основного магистрального сосуда, а также выяснение отличий фенотипа и функций макрофагов и гладкомышечных клеток адвентициального слоя от макрофагов и гладкомышечных клеток основной муральной зоны.

Не менее важным открытием являются результаты исследований, посвященные периваскулярной жировой ткани (PVAT). PVAT, расположенная в самом внешнем слое артериаль-

ной стенки, прилегает к адвентиции и играет, по мнению исследователей, решающую роль в регуляции сосудистой функции. Такая ткань способна регулировать развитие атеросклероза сосудов посредством механизма «снаружи-внутри» при условии нарушения ее функции по причине изменений физических и химических характеристик внешней среды [180]. При развитии атеросклероза PVAT становится дисфункциональной, теряет термогенную способность и секретирует провоспалительные адипокины, вызывающие дисфункцию эндотелия и инфильтрацию воспалительных клеток. Повреждающие сосудистый эндотелий факторы PVAT поступают в кровообращение прежде всего в зоне адвентиции [181]. Эти результаты позволяют рассчитывать на разработку и использование современных малоинвазивных технологий непосредственного подведения к наружным слоям пораженных сосудов специфических антител, гормонов, аффинных к ЛПНП природных и синтетических биополимеров, атеропротекторных факторов роста, фармацевтических средств.

Список литературы / References

1. Abu Dabrh A.M., Steffen M.W., Undavalli C., Asi N., Wang Z., Elamin M.B., Conte M.S., Murad M.H. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia. *J. Vasc. Surg.*, 2015; 62 (6): 1642–1651. doi: 10.1016/j.jvs.2015.07.065
2. Han J., Luo L., Marcelina O., Kasim V., Wu S. Therapeutic angiogenesis-based strategy for peripheral artery disease. *Theranostics*, 2022; 12 (11): 5015–5033. doi: 10.7150/thno.74785
3. Riley C.M., Fugy P.W., Firpo M.A., Shu X.Z., Prestwich G.D., Peattie R.A. Stimulation of *in vivo* angiogenesis using dual growth factor-loaded cross-linked glycosaminoglycan hydrogels. *Biomaterials*, 2006; 27 (35): 5935–5943. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.029
4. Chiu L.L., Radisic M. Scaffolds with covalently immobilized VEGF and Angiopoietin-1 for vascularization of engineered tissues. *Biomaterials*, 2010; 31 (2): 226–241. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.039
5. Layman H., Li X., Nagar E., Vial X., Pham S.M., Andreopoulos F.M. Enhanced angiogenic efficacy through controlled and sustained delivery of FGF-2 and G-CSF from fibrin hydrogels containing ionic-albumin microspheres. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2012; 23 (1-4): 185–206. doi: 10.1163/092050610X546417
6. Roberts J.J., Farrugia B.L., Green R.A., Rnjak-Kovacina J., Martens P.J. In situ formation of poly(vinyl alcohol)-heparin hydrogels for mild encapsulation and prolonged release of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor. *J. Tissue Eng.*, 2016; 7: 2041731416677132. doi: 10.1177/2041731416677132
7. Zieris A., Chwalek K., Prokoph S., Levental K.R., Welzel P.B., Freudenberg U., Werner C. Dual independent delivery of pro-angiogenic growth factors from starPEG-heparin hydrogels. *J. Control. Release*, 2011; 156 (1): 28–36. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.06.042
8. Yancopoulos G.D., Davis S., Gale N.W., Rudge J.S., Wiegand S.J., Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*, 2000; 407 (6801): 242–248. doi: 10.1038/35025215
9. Li B., Xiu R. Angiogenesis: from molecular mechanisms to translational implications. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 2013; 54 (4): 345–355. doi: 10.3233/CH-121647
10. Jansen P.L., Rosch R., Jansen M., Binnebösel M., Junge K., Alfonso-Jaume A., Klinge U., Lovett D.H., Mertens P.R. Regulation of MMP-2 gene transcription in dermal wounds. *J. Invest. Dermatol.*, 2007; 127 (7): 1762–1767. doi: 10.1038/sj.jid.5700765
11. Zhang J., Kasim V., Xie Y.D., Huang C., Sis-jayawan J., Dwi Ariyanti A., Yan X.S., Wu X.Y., Liu C.P., Yang L., Miyagishi M., Wu S.R. Inhibition of PHD3 by salidroside promotes neovascularization through cell-cell communications mediated by muscle-secreted angiogenic factors. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 43935. doi: 10.1038/srep43935
12. Luo L.L., Han J.X., Wu S.R., Kasim V. Intramuscular injection of sotagliflozin promotes neovascularization in diabetic mice through enhancing skeletal muscle cells paracrine function. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2022; 43 (10): 2636–2650. doi: 10.1038/s41401-022-00889-4
13. Liu C., Han J., Marcelina O., Nugrahaningrum D.A., Huang S., Zou M., Wang G., Miyagishi M., He Y., Wu S., Kasim V. Discovery of salidroside-derived glycoside analogues as novel angiogenesis agents to treat diabetic hind limb ischemia. *J. Med. Chem.*, 2022; 65 (1): 135–162. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00947
14. Davidson S.M. FAM3A – A mitochondrial route to the stimulation of angiogenesis? *EBioMedicine*, 2019; 43: 3–4. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.033
15. Chapanian R., Amsden B.G. Combined and sequential delivery of bioactive VEGF165 and HGF from poly(trimethylene carbonate) based photo-cross-linked elastomers. *J. Control. Release*, 2010; 143 (1): 53–63. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.11.025
16. Fagiani E., Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett.*, 2013, 328 (1): 18–26. doi: 10.1016/j.canlet.2012.08.018
17. Sakurai T., Kudo M. Signaling pathways governing tumor angiogenesis. *Oncology*, 2011; 81, Suppl 1: 24–29. doi: 10.1159/000333256
18. Payne L.B., Tewari B.P., Dunkenberg L., Bond S., Savelli A., Darden J., Zhao H., Willi C., Kanodia R., Gude R., Powell M.D., Oestreich K.J., Sontheimer H., Dal-Pra S., Chappell J.C. Pericyte progenitor coupling to the emerging endothelium during vasculogenesis via connexin 43. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2022; 42 (4): 96–114. doi: 10.1161/ATVBAHA.121.317324
19. Kruse K., Lee Q.S., Sun Y., Klomp J., Yang X., Huang F., Sun M.Y., Zhao S., Hong Z., Vogel S.M., Shin J.W., Leckband D.E., Tai L.M., Malik A.B., Komarova Y.A. N-cadherin signaling via Trio assembles adherens junctions to restrict endothelial permeability. *J. Cell. Biol.*, 2019; 218 (1): 299–316. doi: 10.1083/jcb.201802076
20. Moccia F., Negri S., Shekha M., Faris P., Guerra G. Endothelial Ca²⁺ signaling, angiogenesis

- and vasculogenesis: just what it takes to make a blood vessel. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20 (16): 3962. doi: 10.3390/ijms20163962
21. Annex B.H. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischaemia. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2013; 10 (7): 387–396. doi: 10.1038/nrcardio.2013.0
22. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., van Oosterom A.T., de Bruijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol. Rev.*, 2004; 56 (4): 549–580. doi: 10.1124/pr.56.4.3
23. Braghirolli D.I., Helfer V.E., Chagastelles P.C., Dalberto T.P., Gamba D., Pranke P. Electrospun scaffolds functionalized with heparin and vascular endothelial growth factor increase the proliferation of endothelial progenitor cells. *Biomed. Mater.*, 2017; 12 (2): 025003. doi: 10.1088/1748-605X/aa5bbc
24. Chung A.S., Lee J., Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer*, 2010; 10 (7): 505–514. doi: 10.1038/nrc2868
25. Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018; 117: 76–89. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.024
26. Kivelä R., Bry M., Robciuc M.R., Räsänen M., Taavitsainen M., Silvola J.M., Saraste A., Hulmi J.J., Anisimov A., Mäyränpää M.I., Lindeman J.H., Eklund L., Hellberg S., Hlushchuk R., Zhuang Z.W., Simons M., Djonov V., Knuuti J., Mervaala E., Alitalo K. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart. *EMBO Mol. Med.*, 2014; 6 (3): 307–321. doi: 10.1002/emmm.201303147
27. Groppa E., Brkic S., Bovo E., Reginato S., Sacchi V., di Maggio N., Muraro M.G., Calabrese D., Heberer M., Gianni-Barrera R., Banfi A. VEGF dose regulates vascular stabilization through Semaphorin3A and the Neuropilin-1+ monocyte/TGFβ1 paracrine axis. *EMBO Mol. Med.*, 2015; 7 (10): 1366–1384. doi: 10.15252/emmm.201405003
28. Grunewald M., Kumar S., Sharife H., Volinsky E., Gileles-Hillel A., Licht T., Permyakova A., Hinden L., Azar S., Friedmann Y., Kupetz P., Tzuberi R., Anisimov A., Alitalo K., Horwitz M., Leebhoff S., Khoma O.Z., Hlushchuk R., Djonov V., Abramovitch R., Tam J., Keshet E. Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span. *Science*, 2021; 373 (6554): eabc8479. doi: 10.1126/science.abc8479
29. Rissanen T.T., Markkanen J.E., Gruchala M., Heikura T., Puranen A., Kettunen M.I., Kholová I., Kauppinen R.A., Achen M.G., Stacker S.A., Alitalo K., Ylä-Herttuala S. VEGF-D is the strongest angiogenic and lymphangiogenic effector among VEGFs delivered into skeletal muscle via adenoviruses. *Circ. Res.*, 2003; 92 (10): 1098–1106. doi: 10.1161/01.RES.0000073584.46059.E3
30. Wu M., Pokreisz P., Swinnen M., Caluwe E., Gilijns H., Vanden Driessche N., Casazza A., Verbeken E., Collen D., Janssens S. Sustained placental growth factor-2 treatment does not aggravate advanced atherosclerosis in ischemic cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2017; 10 (4): 348–358. doi: 10.1007/s12265-017-9742-4
31. Goonoo N., Bhaw-Luximon A. Mimicking growth factors: role of small molecule scaffold additives in promoting tissue regeneration and repair. *RSC Adv.*, 2019; 9 (32): 18124–18146. doi: 10.1039/c9ra02765c
32. Risau W. Angiogenic growth factors. *Prog. Growth. Factor Res.*, 1990; 2 (1): 71–79. doi: 10.1016/0955-2235(90)90010-h
33. Chung J.C., Shum-Tim D. Neovascularization in tissue engineering. *Cells*, 2012; 1 (4): 1246–1260. doi: 10.3390/cells1041246
34. Nikol S., Baumgartner I., van Belle E., Diehm C., Visoná A., Capogrossi M.C., Ferreira-Maldent N., Gallino A., Graham Wyatt M., Dinesh Wijesinghe L., Fusari M., Stephan D., Emmerich J., Pompilio G., Vermassen F., Pham E., Grek V., Coleman M., Meyer F. Therapeutic angiogenesis with intramuscular nvlfgf improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol. Ther.*, 2008; 16 (5): 972–978. doi: 10.1038/mt.2008.33
35. Mukherjee S., Patra C.R. Therapeutic application of anti-angiogenic nanomaterials in cancers. *Nanoscale*, 2016; 8 (25): 12444–12470. doi: 10.1039/c5nr07887c
36. Morishita R., Shimamura M., Takeya Y., Nakagami H., Chujo M., Ishihama T., Yamada E., Rakugi H. Combined analysis of clinical data on HGF gene therapy to treat critical limb ischemia in Japan. *Curr. Gene Ther.*, 2020; 20 (1): 25–35. doi: 10.2174/1566523220666200516171447
37. Sanada F., Fujikawa T., Shibata K., Taniyama Y., Rakugi H., Morishita R. Therapeutic angiogenesis using HGF plasmid. *Ann. Vasc. Dis.*, 2020; 13 (2): 109–115. doi: 10.3400/avd.ra.20-00035.
38. Wu J., Heemskerk J.W.M., Baaten C.C.F.M.J. Platelet membrane receptor proteolysis: implications for platelet function. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021; 7: 608391. doi: 10.3389/fcvm.2020.608391
39. Burzynski L.C., Humphry M., Pyrrillou K., Wiggins K.A., Chan J.N.E., Figg N., Kitt L.L., Summers C., Tatham K.C., Martin P.B., Bennett M.R., Clarke M.C.H. The coagulation and immune systems are directly linked through the activation of interleukin-1α by thrombin. *Immunity*, 2019; 50 (4): 1033–1042.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.003
40. Fang X., Liao R., Yu Y., Li J., Guo Z., Zhu T. Thrombin induces secretion of multiple cytokines and expression of protease-activated receptors in mouse mast cell line. *Mediators Inflamm.*, 2019; 2019: 4952131. doi: 10.1155/2019/4952131
41. Jaber N., Soleimani A., Pashirzad M., Abdeahad H., Mohammadi F., Khoshakhlagh M., Khazaei M., Ferns G.A., Avan A., Hassanian S.M. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis. *J. Cell. Biochem.*, 2019; 120 (4): 4757–4765. doi: 10.1002/jcb.27771
42. Bea F., Kreuzer J., Preusch M., Schaab S., Isermann B., Rosenfeld M.E., Katus H., Blessing E. Melagatran reduces advanced atherosclerotic lesion size and may promote plaque stability in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26 (12): 2787–2792. doi: 10.1161/01.ATV.0000246797.05781.ad
43. Grebe A., Hoss F., Latz E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis. *Circ. Res.*,

- 2018; 122 (12): 1722–1740. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311362
44. Latz E., Xiao T.S., Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13 (6): 397–411. doi: 10.1038/nri3452
45. Galea J., Armstrong J., Gadsdon P., Holden H., Francis S.E., Holt C.M. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1996; 16 (8): 1000–1006. doi: 10.1161/01.atv.16.8.1000
46. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci. Signal*, 2010; 3 (105): cm2. doi: 10.1126/scisignal.3105cm2
47. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. *Sci. Signal*, 2010; 3 (105): cm1. doi: 10.1126/scisignal.3105cm1
48. Beltrami-Moreira M., Vromman A., Sukhova G.K., Folco E.J., Libby P. Redundancy of IL-1 isoform signaling and its implications for arterial remodeling. *PLoS One*, 2016; 11 (3): e0152474. doi: 10.1371/journal.pone.0152474
49. Libby P. Collagenases and cracks in the plaque. *J. Clin. Invest.*, 2013; 123 (8): 3201–3203. doi: 10.1172/JCI67526
50. Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (18): 2278–2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.028
51. Vromman A., Ruvkun V., Shvartz E., Wojtkiewicz G., Santos Masson G., Tesmenitsky Y., Folco E., Gram H., Nahrendorf M., Swirski F.K., Sukhova G.K., Libby P. Stage-dependent differential effects of interleukin-1 isoforms on experimental atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 2019; 40 (30): 2482–2491. doi: 10.1093/eurheartj/ehz008
52. Kamari Y., Shaish A., Shemesh S., Vax E., Grosskopf I., Dotan S., White M., Voronov E., Dinarello C.A., Apte R.N., Harats D. Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E-deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1α. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 405 (2): 197–203. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.01.008
53. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 23 (24): 15937. doi: 10.3390/ijms232415937
54. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol. Rev.*, 2018; 281 (1): 8–27. doi: 10.1111/immr.12621
55. Herder C., de Las Heras Gala T., Carstensen-Kirberg M., Huth C., Zierer A., Wahl S., Sudduth-Klinger J., Kuulasmaa K., Peretz D., Ligthart S., Bongaerts B.W.C., Dehghan A., Ikram M.A., Jula A., Kee F., Pietilä A., Saarela O., Zeller T., Blankenberg S., Meisinger C., Peters A., Roden M., Salomaa V., Koenig W., Thorand B. Circulating levels of interleukin-1-receptor antagonist and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of six population-based cohorts. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017; 37 (6): 1222–1227. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309307
56. Mai W., Liao Y. Targeting IL-1β in the treatment of atherosclerosis. *Front. Immunol.*, 2020; 11: 589654. doi: 10.3389/fimmu.2020.589654
57. Lee Y.W., Hirani A.A. Role of interleukin-4 in atherosclerosis. *Arch. Pharm. Res.*, 2006; 29 (1): 1–15. doi: 10.1007/BF02977462
58. Ali M., Girgis S., Hassan A., Rudick S., Becker R.C. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Coron. Artery Dis.*, 2018; 29 (5): 429–437. doi: 10.1097/MCA.0000000000000625
59. Silveira A., McLeod O., Strawbridge R.J., Gertow K., Sennblad B., Baldassarre D., Veglia F., Deleskog A., Persson J., Leander K., Gigante B., Kauhanen J., Rauramaa R., Smit A.J., Mannarino E., Giral P., Gustafsson S., Söderberg S., Öhrvik J., Humphries S.E., Tremoli E., de Faire U., Hamsten A. Plasma IL-5 concentration and subclinical carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2015; 239 (1): 125–130. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.046
60. Ishigami T., Abe K., Aoki I., Minegishi S., Ryo A., Matsunaga S., Matsuoka K., Takeda H., Sawasaki T., Umemura S., Endo Y. Anti-interleukin-5 and multiple autoantibodies are associated with human atherosclerotic diseases and serum interleukin-5 levels. *FASEB J.*, 2013; 27 (9): 3437–3445. doi: 10.1096/fj.12-222653
61. Zhao W., Lei T., Li H., Sun D., Mo X., Wang Z., Zhang K., Ou H. Macrophage-specific overexpression of interleukin-5 attenuates atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *Gene Ther.*, 2015; 22 (8): 645–652. doi: 10.1038/gt.2015.33
62. Ren W., Wang Z., Wang J., Wu Z., Ren Q., Yu A., Ruan Y. IL-5 overexpression attenuates aortic dissection by reducing inflammation and smooth muscle cell apoptosis. *Life Sci.*, 2020; 241: 117144. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117144
63. Reiss A.B., Siegert N.M., de Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: Atherogenic or atheroprotective? *Clin. Lipidol.*, 2017; 12: 14–23. doi: 10.1080/17584299.2017.1319787
64. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth. Factor Rev.*, 2015; 26 (5): 475–487. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.004
65. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012; 8 (9): 1237–1247. doi: 10.7150/ijbs.4989
66. Tzoulaki I., Murray G.D., Lee A.J., Rumley A., Lowe G.D.O., Fowkes F.G.R. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*, 2005; 112: 976–983. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.513085
67. Li R., Paul A., Ko K.W., Sheldon M., Rich B.E., Terashima T., Dieker C., Cormier S., Li L., Nour E.A., Chan L., Oka K. Interleukin-7 induces recruitment of monocytes/macrophages to endothelium. *Eur. Heart J.*, 2012; 33 (24): 3114–3123. doi: 10.1093/eurheartj/ehz245
68. Standiford T.J., Strieter R.M., Allen R.M., Burdick M.D., Kunkel S.L. IL-7 up-regulates the expression of IL-8 from resting and stimulated human blood monocytes. *J. Immunol.*, 1992; 149: 2035–2039.

69. An Z., Li J., Yu J., Wang X., Gao H., Zhang W., Wei Z., Zhang J., Zhang Y., Zhao J., Liang X. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF- κ B signaling in macrophages. *Cell. Cycle*, 2019; 18: 2928–2938. doi: 10.1080/15384101.2019.1662678
70. Zhang W., Tang T., Nie D., Wen S., Jia C., Zhu Z., Xia N., Nie S., Zhou S., Jiao J., Dong W., Lv B., Xu T., Sun B., Lu Y., Li Y., Cheng L., Liao Y., Cheng X. IL-9 aggravates the development of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Cardiovasc. Res.*, 2015; 106 (3): 453–464. doi: 10.1093/cvr/cvv110
71. Mittal S.K., Cho K.J., Ishido S., Roche P.A. Interleukin 10 (IL-10)-mediated immunosuppression: march-I induction regulates antigen presentation by macrophages but not dendritic cells. *J. Biol. Chem.*, 2015; 290 (45): 27158–27167. doi: 10.1074/jbc.M115.682708
72. Han X., Boisvert W.A. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb. Haemost.*, 2015; 113 (3): 505–512. doi: 10.1160/TH14-06-0509
73. Abu El-Asrar A.M., Ahmad A., Allegaert E., Siddiquei M.M., Gikandi P.W., de Hertogh G., Opdenakker G. Interleukin-11 overexpression and M2 macrophage density are associated with angiogenic activity in proliferative diabetic retinopathy. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2020; 28 (4): 575–588. doi: 10.1080/09273948.2019.1616772
74. Roger I., Estornut C., Ballester B., Milara J., Cortijo J. Role of IL-11 in vascular function of pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.*, 2019; 54 (suppl 63): PA1424. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA1424
75. Elshabrawy H.A., Volin M.V., Essani A.B., Chen Z., McInnes I.B., van Raemdonck K., Palasiewicz K., Arami S., Gonzalez M., Ashour H.M., Kim S.J., Zhou G., Fox D.A., Shahrara S. IL-11 facilitates a novel connection between RA joint fibroblasts and endothelial cells. *Angiogenesis*, 2018; 21 (2): 215–228. doi: 10.1007/s10456-017-9589-y
76. Guo Y.T., Lu Y.Y., Lu X., He S., Li S.J., Shao S., Zhou H.D., Wang R.Q., Li X.D., Gao P.J. Krüppel-like factor 15/interleukin 11 axis-mediated adventitial remodeling depends on extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 activation in angiotensin II-induced hypertension. *J. Am. Heart Assoc.*, 2021; 10 (16): e020554. doi: 10.1161/JAHA.120.020554
77. Widjaja A.A., Viswanathan S., Jinrui D., Singh B.K., Tan J., Wei Ting J.G., Lamb D., Shekeran S.G., George B.L., Schafer S., Carling D., Adami E., Cook S.A. Molecular dissection of pro-fibrotic IL11 signaling in cardiac and pulmonary fibroblasts. *Front. Mol. Biosci.*, 2021; 8: 740650. doi: 10.3389/fmolb.2021.740650
78. Ye J., Wang Y., Wang Z., Liu L., Yang Z., Wang M., Xu Y., Ye D., Zhang J., Lin Y., Ji Q., Wan J. Roles and mechanisms of interleukin-12 family members in cardiovascular diseases: opportunities and challenges. *Front. Pharmacol.*, 2020; 11: 129. doi: 10.3389/fphar.2020.00129
79. Bobryshev Y.V., Sobenin I.A., Orekhov A.N., Chistiakov D.A. Novel anti-inflammatory interleukin-35 as an emerging target for antiatherosclerotic therapy. *Curr. Pharm. Des.*, 2015 ;21: 1147–1151. doi: 10.2174/1381612820666141014123810
80. Kan X., Wu Y., Ma Y., Zhang C., Li P., Wu L., Zhang S., Li Y., Du J. Deficiency of IL-12p35 improves cardiac repair after myocardial infarction by promoting angiogenesis. *Cardiovasc. Res.*, 2016; 109 (2): 249–259. doi: 10.1093/cvr/cvv255
81. Фатхуллина А.Р., Пешкова Ю.О., Кольцова Е.К. Роль цитокинов в развитии атеросклероза. *Биохимия*, 2016; 81 (11): 1614–1627. doi: 10.1134/S0006297916110134 [Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Koltsova E.K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis. *Biohimia (Mosc.)*, 2016; 81 (11): 1358–1370. (In Russ.)]. doi: 10.1134/S0006297916110134
82. Rossol M., Heine H., Meusch U., Quandt D., Klein C., Sweet M.J., Hauschildt S. LPS-induced cytokine production in human monocytes and macrophages. *Crit. Rev. Immunol.*, 2011; 31 (5): 379–446. doi: 10.1615/critrevimmunol.v31.i5.20
83. McGeachy M.J., Cua D.J., Gaffen S.L. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*, 2019; 50 (4): 892–906. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.021
84. Kidani Y., Bensinger S.J. Reviewing the impact of lipid synthetic flux on Th17 function. *Curr. Opin. Immunol.*, 2017; 46: 121–126. doi: 10.1016/j.coi.2017.03.012
85. Danzaki K., Matsui Y., Ikesue M., Ohta D., Ito K., Kanayama M., Kurotaki D., Morimoto J., Iwakura Y., Yagita H., Tsutsui H., Uede T. Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012; 32 (2): 273–280. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.229997
86. Erbel C., Dengler T.J., Wangler S., Lasitschka F., Bea F., Wambsganss N., Hakimi M., Böckler D., Katus H.A., Gleissner C.A. Expression of IL-17A in human atherosclerotic lesions is associated with increased inflammation and plaque vulnerability. *Basic Res. Cardiol.*, 2011; 106 (1): 125–134. doi: 10.1007/s00395-010-0135-y
87. González L., Rivera K., Andia M.E., Rodríguez G.M. The IL-1 family and its role in atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022; 24 (1): 17. doi: 10.3390/ijms24010017
88. Gallagher G. Interleukin-19: multiple roles in immune regulation and disease. *Cytokine Growth. Factor Rev.*, 2010; 21 (5): 345–352. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.08.005
89. Gabunia K., Ellison S., Kelemen S., Kako F., Cornwell W.D., Rogers T.J., Datta P.K., Quimet M., Moore K.J., Autieri M.V. IL-19 halts progression of atherosclerotic plaque, polarizes, and increases cholesterol uptake and efflux in macrophages. *Am. J. Pathol.*, 2016; 186 (5): 1361–1374. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.12.023
90. Francis A.A., Pierce G.N. An integrated approach for the mechanisms responsible for atherosclerotic plaque regression. *Exp. Clin. Cardiol.*, 2011; 16 (3): 77–86.
91. Khallou-Laschet J., Varthaman A., Fornasa G., Compain C., Gaston A.T., Clement M., Dussiot M., Levillain O., Graff-Dubois S., Nicoletti A., Caligiuri G. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis. *PLoS One*, 2010; 5 (1): e8852. doi: 10.1371/journal.pone.0008852

92. Ellison S., Gabunia K., Kelemen S.E., England R.N., Scalia R., Richards J.M., Orr A.W., Traylor J.G. Jr, Rogers T., Cornwell W., Berglund L.M., Goncalves I., Gomez M.F., Autieri M.V. Attenuation of experimental atherosclerosis by interleukin-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2013; 33 (10): 2316–2324. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301521
93. Commings S., Steinke J.W., Borish L. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008; 121 (5): 1108–1111. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.026
94. Hsieh M.Y., Chen W.Y., Jiang M.J., Cheng B.C., Huang T.Y., Chang M.S. Interleukin-20 promotes angiogenesis in a direct and indirect manner. *Genes Immun.*, 2006; 7 (3): 234–242. doi: 10.1038/sj.gene.6364291
95. Xia Q., Xiang X., Patel S., Puranik R., Xie Q., Bao S. Characterisation of IL-22 and interferon-gamma-inducible chemokines in human carotid plaque. *Int. J. Cardiol.*, 2012; 154 (2): 187–189. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.093
96. Rattik S., Hultman K., Rauch U., Söderberg I., Sundius L., Ljungcrantz I., Hultgerdh-Nilsson A., Wigren M., Björkbacka H., Fredrikson G.N., Nilsson J. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis*, 2015; 242 (2): 506–514. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.006
97. Luo J.W., Hu Y., Liu J., Yang H., Huang P. Interleukin-22: a potential therapeutic target in atherosclerosis. *Mol. Med.*, 2021; 27: 88. doi: 10.1186/s10020-021-00353-9
98. Che Y., Su Z., Xia L. Effects of IL-22 on cardiovascular diseases. *Int. Immunopharmacol.*, 2020; 81: 106277. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106277
99. Evans B.R., Yerly A., van der Vorst E.P.C., Baumgartner I., Schindewolf S.M.B., Döring Y. Inflammatory mediators in atherosclerotic vascular remodeling. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2022; 9: 868934. doi: 10.3389/fcvm.2022.868934
100. Shi L., Ji Qi., Liu L., Shi Y., Lu Z., Ye J., Zeng T., Xue Y., Yang Z., Liu Y., Lu J., Huang Xi., Qin Qi., Li T., Lin Y.-Z. IL-22 produced by Th22 cells aggravates atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice by enhancing DC-induced Th17 cell proliferation. *J. Cell. Mol. Med.*, 2020; 24: 3064–3078. doi: 10.1111/jcmm.14967
101. Wang J., Zhao P., Gao Y., Zhang F., Yuan X., Jiao Y., Gong K. The effects of anti-IL-23p19 therapy on atherosclerosis development in ApoE^{-/-} mice. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2019; 39 (9): 564–571. doi: 10.1089/jir.2019.0050
102. Subramanian M., Thorp E., Tabas I. Identification of a non-growth factor role for GM-CSF in advanced atherosclerosis: promotion of macrophage apoptosis and plaque necrosis through IL-23 signaling. *Circ. Res.*, 2015; 116 (2): e13–e24. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304794
103. Fatkhullina A.R., Peshkova I.O., Dzutsev A., Aghayev T., McCulloch J.A., Thovarai V., Badger J.H., Vats R., Sundd P., Tang H.Y., Kossenkova A.V., Hazen S.L., Trinchieri G., Grivennikov S.I., Koltsova E.K. An interleukin-23-interleukin-22 axis regulates intestinal microbial homeostasis to protect from diet-induced atherosclerosis. *Immunity*, 2018; 49 (5): 943–957.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2018.09.011
104. Zheng Y., Valdez P.A., Danilenko D.M., Hu Y., Sa S.M., Gong Q., Abbas A.R., Modrusan Z., Ghilardi N., de Sauvage F.J., Ouyang W. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat. Med.*, 2008; 14: 282–289.
105. Lee K.-M., Kang H.A., Park M., Lee H.Y., Song M.J., Ko K., Oh J.W., Kang H.S. Interleukin-24 suppresses the growth of vascular smooth muscle cells by inhibiting H₂O₂-induced reactive oxygen species production. *Pharmacology*, 2012; 90 (5-6): 332–341. doi: 10.1159/000343242
106. Mantani P.T., Dunér P., Bengtsson E., Ljungcrantz I., Sundius L., To F., Nilsson J., Björkbacka H., Fredrikson G.N. Interleukin-25 (IL-25) has a protective role in atherosclerosis development in the aortic arch in mice. *J. Biol. Chem.*, 2018; 293 (18): 6791–6801. doi: 10.1074/jbc.RA117.000292
107. Mantani P.T., Dunér P., Bengtsson E., Alm R., Ljungcrantz I., Söderberg I., Sundius L., To F., Nilsson J., Björkbacka H., Fredrikson G.N. IL-25 inhibits atherosclerosis development in apolipoprotein E deficient mice. *PLoS One*, 2015; 10 (1): e0117255. doi: 10.1371/journal.pone.0117255
108. Yoshida H., Hunter C.A. The immunobiology of interleukin-27. *Annu. Rev. Immunol.*, 2015; 33: 417–443. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112134
109. Koltsova E.K., Kim G., Lloyd K.M., Saris C.J., von Vietinghoff S., Kronenberg M., Ley K. Interleukin-27 receptor limits atherosclerosis in Ldlr^{-/-} mice. *Circ. Res.*, 2012; 111 (10): 1274–1285. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.277525
110. Hirase T., Hara H., Miyazaki Y., Ide N., Nishimoto-Hazuku A., Fujimoto H., Saris C.J., Yoshida H., Node K. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013; 305 (3): H420–H429. doi: 10.1152/ajpheart.00198.2013
111. Park M.H., Song M.J., Cho M.C., Moon D.C., Yoon D.Y., Han S.B., Hong J.T. Interleukin-32 enhances cytotoxic effect of natural killer cells to cancer cells via activation of death receptor 3. *Immunology*, 2012; 135 (1): 63–72. doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03513.x
112. Zheng C., Zheng L., Yoo J.K., Guo H., Zhang Y., Guo X., Kang B., Hu R., Huang J.Y., Zhang Q., Liu Z., Dong M., Hu X., Ouyang W., Peng J., Zhang Z. Landscape of infiltrating T cells in liver cancer revealed by single-cell sequencing. *Cell*, 2017; 169 (7): 1342–1356. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.035
113. Nold-Petry C.A., Nold M.F., Zepp J.A., Kim S.H., Voelkel N.F., Dinarello C.A. IL-32-dependent effects of IL-1β on endothelial cell functions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106 (10): 3883–3888. doi: 10.1073/pnas.0813334106
114. Hong J.T., Son D.J., Lee C.K., Yoon D.Y., Lee D.H., Park M.H. Interleukin 32, inflammation and cancer. *Pharmacol. Ther.*, 2017; 174: 127–137. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.025
115. Zaidan S.M., Leyre L., Bunet R., Larouche-Anctil E., Turcotte I., Sylla M., Chamberland A., Chartrand-Lefebvre C., Ancuta P., Routy J.P., Baril J.G.,

- Trottier B., MacPherson P., Trottier S., Harris M., Walmsley S., Conway B., Wong A., Thomas R., Kaplan R.C., Landay A.L., Durand M., Chomont N., Tremblay C.L., El-Far M.; Canadian HIV and Aging Cohort Study. Upregulation of IL-32 isoforms in virologically suppressed HIV-infected individuals: potential role in persistent inflammation and transcription from stable HIV-1 reservoirs. *J. Acquir. Immune Defic Syndr.*, 2019; 82 (5): 503–513. doi: 10.1097/QAI.0000000000002185
116. Mohammad-Rezaei M., Ahmadi R., Rafiei A., Khaledifar A., Fattahi S., Samiei-Sefat A., Emami S., Bagheri N. Serum levels of IL-32 in patients with coronary artery disease and its relationship with the serum levels of IL-6 and TNF- α . *Mol. Biol. Rep.*, 2021; 48 (5): 4263–4271. doi: 10.1007/s11033-021-06441-7
117. Yang Z., Shi L., Xue Y., Zeng T., Shi Y., Lin Y., Liu L. Interleukin-32 increases in coronary arteries and plasma from patients with coronary artery disease. *Clin. Chim. Acta*, 2019; 497: 104–109. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.019
118. Heinhuis B., Popa C.D., van Tits B.L., Kim S.H., Zeeuwen P.L., van den Berg W.B., van der Meer J.W., van der Vliet J.A., Stalenhoef A.F., Dinarello C.A., Netea M.G., Joosten L.A. Towards a role of interleukin-32 in atherosclerosis. *Cytokine*, 2013; 64 (1): 433–440. doi: 10.1016/j.cyto.2013.05.002
119. Choi Y.S., Choi H.J., Min J.K., Pyun B.J., Maeng Y.S., Park H., Kim J., Kim Y.M., Kwon Y.G. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. *Blood*, 2009; 114 (14): 3117–3126. doi: 10.1182/blood-2009-02-203372
120. Cao K., Liao X., Lu J., Yao S., Wu F., Zhu X., Shi D., Wen S., Liu L., Zhou H. IL-33/ST2 plays a critical role in endothelial cell activation and microglia-mediated neuroinflammation modulation. *J. Neuroinflammation*, 2018; 15 (1): 136. doi: 10.1186/s12974-018-1169-6
121. McLaren J.E., Michael D.R., Salter R.C., Ashlin T.G., Calder C.J., Miller A.M., Liew F.Y., Ramji D.P. IL-33 reduces macrophage foam cell formation. *J. Immunol.*, 2010; 185 (2): 1222–1229. doi: 10.4049/jimmunol.1000520
122. Zhang H.F., Wu M.X., Lin Y.Q., Xie S.L., Huang T.C., Liu P.M., Nie R.Q., Meng Q.Q., Luo N.S., Chen Y.X., Wang J.F. IL-33 promotes IL-10 production in macrophages: a role for IL-33 in macrophage foam cell formation. *Exp. Mol. Med.*, 2017; 49 (11): e388. doi: 10.1038/emmm.2017.183
123. Zheng X., Gong L., Zhang S., Wu W. Epicardial adipose tissue thickness and plasma interleukin-35 predict acute myocardial infarction in patients with coronary artery disease. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2018; 11: 13456–13467.
124. Jia D., Jiang H., Weng X., Wu J., Bai P., Yang W., Wang Z., Hu K., Sun A., Ge J. Interleukin-35 promotes macrophage survival and improves wound healing after myocardial infarction in mice. *Circ. Res.*, 2019; 124 (9): 1323–1336. doi: 10.1161/CIRCRESAHA
125. Liu J., Lin J., He S., Wu C., Wang B., Liu J., Duan Y., Liu T., Shan S., Yang K., Dong N., Ji Q., Huang K., Li D. Transgenic overexpression of IL-37 protects against atherosclerosis and strengthens plaque stability. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2018; 45 (3): 1034–1050. doi: 10.1159/000487344
126. McCurdy S., Liu C.A., Yap J., Boisvert W.A. Potential role of IL-37 in atherosclerosis. *Cytokine*, 2017; 122: 154169. doi: 10.1016/j.cyto.2017.09.025
127. Chai M., Ji Q., Zhang H., Zhou Y., Yang Q., Zhou Y., Guo G., Liu W., Han W., Yang L., Zhang L., Liang J., Liu Y., Shi D., Zhao Y. The protective effect of interleukin-37 on vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with diabetes. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2015; 35 (7): 530–539. doi: 10.1089/jir.2014.0212
128. Flusberg D.A., Sorger P.K. Surviving apoptosis: life-death signaling in single cells. *Trends Cell. Biol.*, 2015; 25 (8): 446–458. doi: 10.1016/j.tcb.2015.03.003
129. Ślebioda T.J., Kmiec Z. Tumour necrosis factor superfamily members in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Mediators Inflamm.*, 2014; 2014: 325129. doi: 10.1155/2014/325129
130. Nash M., McGrath J.P., Cartland S.P., Patel S., Kavurma M.M. Tumour necrosis factor superfamily members in ischaemic vascular diseases. *Cardiovasc. Res.*, 2019; 115 (4): 713–720. doi: 10.1093/cvr/cvz042
131. Mackesy D.Z., Goalstone M.L. Extracellular signal-regulated kinase-5: Novel mediator of insulin and tumor necrosis factor α -stimulated vascular cell adhesion molecule-1 expression in vascular cells. *J. Diabetes*, 2014; 6 (6): 595–602. doi: 10.1111/1753-0407.12132
132. Hashizume M., Mihara M. Atherogenic effects of TNF- α and IL-6 via up-regulation of scavenger receptors. *Cytokine*, 2012; 58 (3): 424–430. doi: 10.1016/j.cyto.2012.02.010
133. Boshuizen M.C., de Winther M.P. Interferons as essential modulators of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2015; 35 (7): 1579–1588. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305464
134. Zhou Q.D., Chi X., Lee M.S., Hsieh W.Y., Mkrtchyan J.J., Feng A.C., He C., York A.G., Bui V.L., Kronenberger E.B., Ferrari A., Xiao X., Daly A.E., Tarling E.J., Damoiseaux R., Scumpia P.O., Smale S.T., Williams K.J., Tontonoz P., Bensinger S.J. Interferon-mediated reprogramming of membrane cholesterol to evade bacterial toxins. *Nat. Immunol.*, 2020; 21 (7): 746–755. doi: 10.1038/s41590-020-0695-4
135. Ranjbaran H., Sokol S.I., Gallo A., Eid R.E., Iakimov A.O., D'Alessio A., Kapoor J.R., Akhtar S., Howes C.J., Aslan M., Pfau S., Pober J.S., Tellides G. An inflammatory pathway of IFN- γ production in coronary atherosclerosis. *J. Immunol.*, 2007; 178: 592–604. doi: 10.4049/jimmunol.178.1.592
136. Serralheiro P., Soares A., Costa Almeida C.M., Verde I. TGF- β 1 in vascular wall pathology: unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (12): 2534. doi: 10.3390/ijms18122534
137. Chen P.Y., Qin L., Li G., Wang Z., Dahlman J.E., Malagon-Lopez J., Gujja S., Cifone N.A., Kauffman K.J., Sun L., Sun H., Zhang X., Aryal B., Canfran-Duque A., Liu R., Kusters P., Sehgal A., Jiao Y., Anderson D.G., Gulcher J., Fernandez-Hernando C., Lutgens E., Schwartz M.A., Pober J.S., Chittenden T.W., Tellides G., Simons M. Endothelial TGF- β signalling drives vascular inflammation and

- atherosclerosis. *Nat. Metab.*, 2019; 1: 912–926. doi: 10.1038/s42255-019-0102-3
138. Ligi D., Croce L., Mosti G., Raffetto J.D., Mannello F. chronic venous insufficiency: transforming growth factor- β isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18 (10): 2206. doi: 10.3390/ijms18102206
139. Serralheiro P., Soares A., Costa Almeida C.M., Verde I. TGF- β 1 in vascular wall pathology: unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 2534. doi: 10.3390/ijms18122534
140. Gong D., Shi W., Yi S.-ju, Chen H., Groffen J., Heisterkamp N. TGF β signaling plays a critical role in promoting alternative macrophage activation BMC. *Immunology*, 2012; 13: 31. doi: 10.1186/1471-2172-13-31
141. Ramji D.P., Davies T.S. Cytokines in atherosclerosis: Key players in all stages of disease and promising therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2015; 26 (6): 673–685. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.04.003
142. Adela R., Banerjee S.K. GDF-15 as a target and biomarker for diabetes and cardiovascular diseases: a translational perspective. *J. Diabetes Res.*, 2015; 2015: 490842. doi: 10.1155/2015/490842
143. Wischhusen J., Melero I., Fridman W.H. Growth/differentiation factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint. *Front. Immunol.*, 2020; 11: 951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951
144. Fredriksson L., Li H., Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2004; 115: 97–204. doi: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.007
145. Bategay E. J., Rupp J., Iruela-Arispe L., Sage E.H., Pech M. PDGF-BB modulates endothelial proliferation and angiogenesis *in vitro* via PDGF beta-receptors. *J. Cell. Biol.*, 1994; 125: 917–928. doi: 10.1083/jcb.125.4.917
146. Hellberg C., Ostman A., Heldin C.H. PDGF and vessel maturation. *Recent Results Cancer Res.*, 2010; 180: 103–114. doi: 10.1007/978-3-540-78281-0_7
147. Martino M.M., Brkic S., Bovo E., Burger M., Schaefer D.J., Wolff T., Gürke L., Briquez P.S., Larsson H.M., Gianni-Barrera R., Hubbell J.A., Banfi A. Extracellular matrix and growth factor engineering for controlled angiogenesis in regenerative medicine. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2015; 3: 45. doi: 10.3389/fbioe.2015.00045
148. Kalra K., Eberhard J., Farbehi N., Chong J.J., Xaymardan M. Role of PDGF-A/B ligands in cardiac repair after myocardial infarction. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021; 9: 669188. doi: 10.3389/fcell.2021.669188
149. Martínez C.E., Smith C., Palma Alvarado V.A. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: A concise update. *Front. Physiol.*, 2015; 6: 159973. doi: 10.3389/fphys.2015.00290
150. Kemp S.S., Lin P.K., Sun Z., Castaco M.A., Yrigoin K., Penn M.R., Davis G.E. Molecular basis for pericyte-induced capillary tube network assembly and maturation. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2022; 10: 943533. doi: 10.3389/fcell.2022.943533
151. Stratman A.N., Davis G.E. Endothelial cell-pericyte interactions stimulate basement membrane matrix assembly: influence on vascular tube remodeling, maturation, and stabilization. *Microsc. Microanal.*, 2012; 18 (1): 68–80. doi: 10.1017/S1431927611012402
152. Goumans M.J., Ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function. *Cold Spring. Harb. Perspect. Biol.*, 2018; 10 (2): a022210. doi: 10.1101/cshperspect.a022210
153. Shah P., Keppler L., Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J. Oral Implantol.*, 2014; 40 (3): 330–340. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173
154. Bolshakov I.N., Gornostaev L.M., Fominykh O.I., Svetlakov A.V. Synthesis, chemical and biomedical aspects of the use of sulfated chitosan. *Polymers (Basel)*, 2022; 14 (16): 3431. doi: 10.3390/polym14163431
155. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никифоров А.А., Камаев А.А., Швальб А.П., Слепнев А.А. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*, 2015; 16 (4): 97–102. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015497-102 [Kalinin R.E., Gryaznov S.V., Nikiforov A.A., Kamaev A.A., Shvalb A.P., Slepnev A.A. Nitric oxide synthase and endothelin-1 gene polymorphism in lower limb chronic venous insufficiency. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*, 2015; 16 (4): 97–102. (In Russ.)]. doi: 10.17816/PAVLOVJ2015497-102
156. Pavlides S., Gutierrez-Pajares J.L., Katiyar S., Jamin J.F., Mercier I., Walters R., Pavlides C., Pestell R.G., Lisanti M.P., Frank P.G. Caveolin-1 regulates the anti-atherogenic properties of macrophages. *Cell. Tissue Res.*, 2014; 358 (3): 821–831. doi: 10.1007/s00441-014-2008-4
157. Bednarska-Chabowska D., Adamiec R., Pawlikowski A., Adamiec J. Selected problems of endothelial functions. II. The role of the selectins in the damage of vascular endothelium. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2002; 12: 329–332.
158. Signorelli S.S., Anzaldi M., Libra M., Navolanic P.M., Malaponte G., Mangano K., Quattrocchi C., di Marco R., Fiore V., Neri S. Plasma levels of inflammatory biomarkers in peripheral arterial disease: results of a cohort study. *Angiology*, 2016; 67 (9): 870–874. doi: 10.1177/0003319716633339
159. Al-Ghurabi M.E., Muhi A.A., Al-Mudhafar D.H. Vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as markers of atherosclerosis of NIDDM. *Amer. J. Life Sci.*, 2015; 3 (1): 22–26. doi: 10.11648/j.ajls.20150301.15
160. Tsai M.K., Hsieh C.C., Kuo H.F., Lee M.S., Huang M.Y., Kuo C.H., Hung C.H. Effect of prostaglandin I₂ analogs on monocyte chemoattractant protein-1 in human monocyte and macrophage. *Clin. Exp. Med.*, 2015; 15 (3): 245–253. doi: 10.1007/s10238-014-0304-7
161. Qiao J.H., Tripathi J., Mishra N.K., Cai Y., Tripathi S., Wang X.P., Imes S., Fishbein M.C., Clinton S.K., Libby P., Lusis A.J., Rajavashisth T.B. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am. J. Pathol.*, 1997; 150: 1687–1699.
162. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and

- heart failure. *Pharmacol. Ther.*, 2010; 127: 295–314. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002
163. Cossette É., Cloutier I., Tardif K., DonPierre G., Tanguay J.F. Estradiol inhibits vascular endothelial cells pro-inflammatory activation induced by C-reactive protein. *Mol. Cell. Biochem.*, 2013; 373 (1-2): 137–147. doi: 10.1007/s11010-012-1482-9.
164. Wang L., Tang C. Targeting platelet in atherosclerosis plaque formation: current knowledge and future perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21: 9760. doi: 10.3390/ijms21249760
165. Folco E.J., Sukhova G.K., Quillard T., Libby P. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 β production in activated human macrophages. *Circ. Res.*, 2014; 115 (10): 875–883. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304437
166. Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: the outs and ins of vascular disease. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 75 (4): 636–639. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.07.006
167. Edsfieldt A., Grufman H., Asciutto G., Nitulescu M., Persson A., Nilsson M., Nilsson J., Gonzalves I. Circulating cytokines reflect the expression of pro-inflammatory cytokines in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 2015; 241 (2): 443–449. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.019
168. Voloshyna I., Littlefield M.J., Reiss A.B. Atherosclerosis and interferon- γ : new insights and therapeutic targets. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2014; 24 (1): 45–51. doi: 10.1016/j.tcm.2013.06.003
169. Eriksson E.E. Intravital microscopy on atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice establishes microvessels as major entry pathways for leukocytes to advanced lesions. *Circulation*, 2011; 124 (19): 2129–2138. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030627
170. Fallah A., Sadeghinia A., Kahroba H., Samadi A., Heidari H.R., Bradaran B., Zeinali S., Molavi O. Therapeutic targeting of angiogenesis molecular pathways in angiogenesis-dependent diseases. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 110: 775–785. doi: 10.1016/j.biopha.2018.12.022
171. Stenmark K., Yeager M., Kasmi K.C., Nozik-Grayck E., Gerasimovskaya E.V., Li M. The adventitia: essential regulator of vascular structure and function. *Ann. Rev. Physiol.*, 2013; 75: 23–47. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802
172. Tang W., Liu Z., Si Y. Tunica arterial adventitia: a new exploration in intimal hyperplasia. *J. Vasc. Med. Surg.*, 2013; 1: 108. doi:10.4172/2329-6925.1000108
173. Campbell K.A., Lipinski M.J., Doran A.C., Skaf-len M.D., Fuster V., McNamara C.A. Lymphocytes and adventitial immune response in atherosclerosis. *Circ. Res.*, 2012; 110: 889–890. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.263186
174. Ogeng'o J., Ominde B.S., Ongeti K., Olabu B., Obimbo M., Mwachaka P. Reappraisal of the structure of arterial tunica adventitia and its involvement in atherosclerosis. *Anatomy Journal of Africa*, 2020; 6: 824–833. doi: 10.4314/aja.v6i1.150685
175. Ogeng'o J.A., Maseghe P., Ongeti K., Obimbo M., Olabu B. Tunica adventitia of the aorta in an active vascular compartment. *Anat. J. Afr.*, 2015; 4: 617–623
176. Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasora in normal and diseased arteries. *Circulation*, 2014; 129: 2557–2566. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189
177. Fugundes A., Pereira A.H., Correa K., de Oliveira M.T., Rodriguez R. Effects of removal of the adventitia of the descending aorta and structural alterations in the tunica media in pigs. *Rev. Col. Bras. Circ.*, 2012; 39: 133–138.
178. Wang J.L., Ma S.Q., Li L., Liu G.Q., Hu W.C., Ma R. Correlation of inflammatory cells in adventitia and formation and extending of atherosclerotic lesions in coronary artery of apolipoprotein E Knockout mice. *Chin. J. Physiol.*, 2013; 56: 77–82. doi: 10.4077/CJP.2013.BAA080
179. Tian J., Hu S., Sun Y., Yu H., Han X., Cheng W., Ban X., Zhang S., Yu B., Jang I.K. Vasa vasorum and plaque progression, and responses to atorvastatin in a rabbit model of atherosclerosis: contrast enhanced ultrasound imaging and intravascular ultrasound study. *Heart*, 2013; 99: 48–54. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302775
180. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.*, 2014; 3: e000582. doi: 10.1161/jaha.113.000582
181. Huh J.Y., Park Y.J., Ham M., Kim J.B. Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Mol. Cells*, 2014; 37: 365–371. doi: 10.14348/molcells.2014.0074

Сведения об авторах:

Игорь Николаевич Большаков, д-р мед. наук, проф. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-1221-6373, e-mail: bol.bol@mail.ru

Дмитрий Васильевич Шиндякин, студент педиатрического факультета, Красноярск, Россия, e-mail: shindyakin.d@gmail.com

Андрей Константинович Кириченко, д-р мед. наук, проф. кафедры патологической анатомии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0001-5416-7904, e-mail: 0000-0001-5416-7904

Валентина Артуровна Бахшян, студент лечебного факультета, Красноярск, Россия, e-mail: v.bahshyan@mail.ru

Сергей Викторович Архипкин, старший преподаватель кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, Красноярск, Россия, ORCID: 0000-0002-5839-1732, e-mail: sergey1510@ya.ru

Information about the authors:

Igor N. Bolshakov, doctor of medical sciences, professor of the operative surgery and topographic anatomy department, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1221-6373, e-mail: bol.bol@mail.ru

Dmitry V. Shindyakin, student of the pediatric faculty, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: shindyakin.d@gmail.com

Andrey K. Kirichenko, doctor of medical sciences, professor of the pathological anatomy department, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5416-7904, e-mail: krasak.07@mail.ru

Valentina A. Bahshyan, student of the faculty of medicine, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: bahshyan@mail.ru

Sergey V. Arkhipkin, senior lecturer of operative surgery and topographic anatomy department, Krasnoyarsk, Russia, ORCID: 0000-0002-5839-1732, e-mail: sergey1510@ya.ru

Статья поступила 25.10.1024

После доработки 16.01.2025

Принята к печати 27.01.2025

Received 25.10.1024

Revision received 16.01.2025

Accepted 27.01.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-92-104

Артериальная тромбоэмболия и острый коронарный синдром у больных со злокачественными новообразованиями. Аналитический обзор. Часть 1

Д.В. Козлов¹, А.И. Загорулько^{2, 3}, Г.П. Нистратов², С.П. Рыков²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 105187, г. Москва, ул. Фортунатовская, 1

² Филиал «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 117152, г. Москва, Загородное шоссе, 18А, стр. 7

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Аннотация

Злокачественные новообразования и противоопухолевая терапия увеличивают риск развития артериальной тромбоэмболии, ишемического инсульта, инфаркта миокарда. Развитие артериальной тромбоэмболии у людей без онкологического анамнеза может быть предвестником еще не выявленных злокачественных новообразований. Понимание процесса артериальной тромбоэмболии является важным условием для правильного ведения пациентов с онкологическими заболеваниями в период лечения и после него с целью профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: артериальная тромбоэмболия, острая артериальная окклюзия, артериальный тромбоз, заболевание периферических артерий, опухоль, эмболия, рак, новообразование, ишемия, злокачественное новообразование, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Нистратов Г.П., e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Для цитирования: Козлов Д.В., Загорулько А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П. Артериальная тромбоэмболия и острый коронарный синдром у больных со злокачественными новообразованиями. Аналитический обзор. Часть 1. *Атеросклероз*, 2025; 21 (1): 92–104. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-92-104

Arterial thromboembolism and acute coronary syndrome in patients with malignant diseases. Analytical review. Part 1

D.V. Kozlov¹, A.I. Zagorulko^{2, 3}, G.P. Nistratov², S.P. Rykov²

¹ State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow “City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev of the Moscow City Health Department”
1, Fortunatovskaya st., Moscow, 105187, Russia

² Branch “Oncology Center No. 1 of the City Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow City Health Department”
18A, bld. 7, Zagorodnoye highw., Moscow, 117152, Russia

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”
6, Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russia

© Козлов Д.В., Загорулько А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П., 2025

Abstract

Arterial thromboembolic complications are rare in cancer patients. Malignant neoplasms and antitumor therapy contribute to an increased risk of arterial thromboembolism, ischemic stroke, and myocardial infarction. The development of arterial thromboembolism in people without a history of cancer may be a harbinger of as yet undetected malignancies. Understanding the process of arterial thromboembolism is an important prerequisite for the proper management of patients with cancer during and after treatment in order to prevent life-threatening complications.

Keywords: arterial thromboembolism, arterial thromboembolic, acute arterial occlusion, arterial thrombosis, peripheral artery disease, tumor, embolism, cancer, neoplasm, ischemia, malignancy, myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke.

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

Correspondence: Nistratov G.P., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Citation: Kozlov D.V., Zagorulko A.I., Nistratov G.P., Rykov S.P. Arterial thromboembolism and acute coronary syndrome in patients with malignant diseases. Analytical review. Part 1. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (1): 92–104. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-92-104

Введение

Пациенты с онкологическими заболеваниями подвержены риску как венозных, так и артериальных тромботических осложнений. Артериальные тромбоэмболические осложнения (в англоязычной литературе используется термин arterial thromboembolism – артериальная тромбоэмболия (АТЭ)) – это собирательное понятие, которое включает образование тромботического сгустка в целевой артерии, приводящее к повреждению кровоснабжаемых органов и тканей, к инфаркту миокарда, острому коронарному синдрому, ишемическому инсульту, острой окклюзии периферических артерий [1–7].

В отличие от венозной тромбоэмболии, связь между злокачественными новообразованиями и артериальной тромбоэмболией менее изучена, данные литературы разрозненны и чаще всего представлены отдельными клиническими случаями. АТЭ чаще встречаются у онкологических пациентов, чем у пациентов без злокачественных новообразований (ЗНО), и составляет от 2 до 5 % [2, 8, 9]. Эмболию артерии фрагментами опухоли, спровоцировавшую острую ишемию нижней конечности, впервые описали в 1981 г. D.S. Starr et al. – у 64-летней женщины на фоне бронхогенной карциномы возникла эмболия подколенной и глубокой бедренной артерий [10].

У онкологических больных в 1,5 % развивается АТЭ [11], в 0,34 % случаев формируется артериальная опухолевая эмболия [12]. АТЭ встречается с частотой от 1,1 до 4,7 % в течение 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО [2–4, 8, 13]. Онкологические процессы связаны с 2-кратным риском АТЭ, включая инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт [2]. АТЭ является важ-

ным фактором заболеваемости и смертности у онкологических больных. ЗНО и противоопухолевая терапия способствуют повышению риска развития АТЭ [6], которая приводит не только к госпитализации и задержкам в лечении ЗНО, но также связана с увеличением вероятности смерти в 3 раза [2–4].

У онкологических больных с АТЭ повышен риск смертности (относительный риск (ОР) 4,0; 95 % ДИ 4,0–4,1), и он остается значимым после коррекции по стадиям ЗНО [2]. 30-дневная смертность после АТЭ у пациентов со ЗНО также выше на 17,6 % по сравнению с соответствующей контрольной группой, у которой была АТЭ без онкологической патологии – 11,6 % [2]. В одном проспективном исследовании у онкологических больных, получавших амбулаторную химиотерапию, артериальный тромбоз стал причиной в 5,6 % смертей [14]. Частота АТЭ, связанная со ЗНО, также различается между подтипами ЗНО. При анализе данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) установлено, что она была наибольшей при раке легкого, с 6-месячной кумулятивной частотой острого ИМ 3,2 % и инсульта 5,6 % [2]. В целом, показатели также различались в зависимости от гистологии, так, аденокарцинома демонстрировала самые высокие показатели рецидива АТЭ (ОР 1,65; 95 % ДИ 1,02–2,68) [2, 13].

Различные типы АТЭ могут быть связаны с различными локализациями ЗНО. В Японском ретроспективном многоцентровом исследовании с 2010 по 2015 г. наблюдалось 97448 пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза ЗНО. Частота АТЭ ежегодно увеличивалась, достигая пика через 1 год после постановки диагноза ЗНО (кумулятивные показатели заболеваемости за 1, 2, 3, 4 и 5 лет составили 1,29, 1,77,

2,05, 2,22 и 2,32 % соответственно). Мужской пол, пожилой возраст, поздняя стадия рака и онкогематологические заболевания коррелировали с высоким риском АТЭ. У онкологических пациентов с АТЭ риск смертности в 2 раза выше, чем у тех, у кого не было АТЭ. Кумулятивная заболеваемость АТЭ по типу ЗНО и годам после постановки онкологического диагноза составила в 1-й год для рака поджелудочной железы 2,1 %, который показал самую высокую заболеваемость АТЭ, за ним следуют опухоли мозга (2,0 %), рак мочевого пузыря (2,0 %), легких (1,9 %) и гематологические ЗНО (1,8 %). Но в течение 5 лет после постановки диагноза ЗНО картина изменилась, так, рак мочевого пузыря имел самую высокую заболеваемость АТЭ (3,4 %), за ним следуют онкогематологические заболевания (3,1 %), рак легких (3,1 %), поджелудочной железы (3,1 %) и опухоли мозга (2,8 %). Различия показателя ограниченного среднего времени выживания за 90 дней и 1 год для тех, кто получал антитромботическую терапию, составили 13,3 дня (95 % ДИ 10,4–16,2 дня; $p < 0,001$) и 57,8 дня (95 % ДИ 43,1–72,5 дня; $p < 0,001$), что говорит в пользу группы антитромботической терапии. Различия показателя ограниченного среднего времени выживания варьировались в зависимости от стадии рака [15].

J. Wang et al. [16] рассмотрели частоту и риск различных типов АТЭ у пациентов с ЗНО и выяснили, что при раке головного мозга чаще встречался ИИ (ОР 4,06), при ЗНО ЖКТ — острая мезентериальная ишемия (при раке поджелудочной железы ОР 6,53), при раке почки — острый инфаркт почки (ОР 4,52). Многофакторная логистическая регрессия показала, что пожилой возраст и наличие гипертонии в анамнезе были независимыми факторами риска развития АТЭ [5].

Опухолевая эмболия — это перемещение опухолевых клеток, клеточных кластеров или фрагментов опухоли из первичного источника опухоли в различные участки артерий, что приводит к закупорке и вторичным осложнениям из-за развития ишемии. Дислокация фрагмента опухоли в результате манипуляций во время хирургической операции — хорошо известное явление [17, 18].

B.V. Navi et al. проанализировали SEER для оценки распространенности АТЭ, ИМ или инсульта у онкологических больных в США. В исследование включены 279 719 пар: пожилые пациенты с диагнозом ЗНО и сопоставимые пациенты контрольной группы (без ЗНО). Типы ЗНО включали рак молочной железы, легких, предстательной железы, толстой кишки, моче-

вого пузыря, поджелудочной железы, желудка и неходжкинскую лимфому. Частота АТЭ, ИМ или инсульта через 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО составила 4,7 % в когорте, включившей всех онкологических больных, по сравнению с 2,2 % в когорте пациентов контрольной группы. Пациенты с раком легких, желудка или поджелудочной железы имели самые высокие показатели АТЭ, ИМ или инсульта (8,3, 6,5 и 5,9 % соответственно). ИИ у онкологических больных встречался реже, чем ИМ (при 6-месячном наблюдении 2,0 % случаев инсульта и 3,0 % случаев ИМ). Запущенная стадия рака связана со значительно более высокой частотой АТЭ, ИМ или инсульта (через 6 месяцев частота встречаемости составила 2,3 % при 0-й стадии по сравнению с 7,7 % при 4-й). Через год после постановки диагноза ЗНО риск развития АТЭ существенно снижен при большинстве видов рака. АТЭ связана с повышением смертности даже после сопоставления по всем факторам и стадиям рака (ОР 3,1, 95 % ДИ 3,0–3,1). Суммарная частота смерти после АТЭ в течение 30 дней составила 17,6 % у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с 11,6 % в контрольной группе. В этой большой гетерогенной популяционной выборке пациенты, у которых впервые был диагностирован какой-либо из распространенных солидных или гематологических форм рака, сталкивались со значительно повышенным краткосрочным риском развития АТЭ. Запущенная стадия рака ассоциировалась с высоким риском, связывая АТЭ с опухолевой нагрузкой и распространенностью заболевания. Наконец, АТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями имела неблагоприятный прогноз, а риск летального исхода повышался в 3 раза [2].

В проспективном Венском исследовании ЗНО и тромбоза (Vienna cancer and thrombosis study, CATS) [3] пик АТЭ вскоре после постановки диагноза «ЗНО» был незначительным и впоследствии оставался постоянным в течение всего периода наблюдения, в отличие от венозных тромбозных осложнений, которые достигли своего пика в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза «ЗНО». Неизменный уровень АТЭ с течением времени обусловлен влиянием общих сердечно-сосудистых факторов риска, действующих независимо от течения рака [3]. С другой стороны, в шведском исследовании (1987–2008 гг.) снижение заболеваемости АТЭ с течением времени или сохранение ее в течение 10 лет с момента постановки диагноза по-разному описывалось в зависимости от различных видов ЗНО [8]. В отличие от проспективного Венского исследо-

вания, ретроспективный анализ, проведенный клиникой Мейо, не подтвердил, что наличие ЗНО в анамнезе указывает на повышенную сердечную смертность после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST [19].

В датском исследовании в качестве контрольной группы выбирали пациентов без онкологических заболеваний. Были рассчитаны стандартизированные коэффициенты заболеваемости (СКЗ) ИБС. Большинство случаев ЗНО связаны с повышенным риском развития ИБС в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза ЗНО, а общий риск развития ИБС СКЗ 1,70. Для 26 из 34 исследованных видов ЗНО риск развития ИБС повышен в течение первых 6 месяцев после постановки диагноза. Общий риск развития ИБС быстро снижался, но оставался слегка повышенным даже через 10 лет после постановки диагноза «ЗНО» (СКЗ 1,07). Очагами/типами ЗНО, при которых риск ИБС был самым высоким в течение первых 6 месяцев, были тонкая кишка (СКЗ 2,88), лейкемия (СКЗ 2,84), почки (СКЗ 2,65), легкие (СКЗ 2,56) и печень (СКЗ 2,28). Метастатический рак связан с повышенным риском развития ИБС (СКЗ 1,46). АТЭ нижних конечностей также связана с увеличением заболеваемости скрытым ЗНО [20].

Данные общенациональных медицинских регистров Дании показали, что среди 6600 пациентов с артериальным тромбозом нижних конечностей в 772 случаях впоследствии диагностированы ЗНО. В течение первых 6 месяцев после операции на нижних конечностях показатель СКЗ любого вида ЗНО составил 3,28 и оставался повышенным в течение 7–12 месяцев (1,42) и более 12 месяцев (1,14). Наиболее сильная связь обнаружена с раком легких и другими заболеваниями, связанными с курением [20].

Анализ обращений в страховую компанию BARMER в Германии включал наблюдения за пациентами с симптомами заболевания периферических артерий, которое продолжалось до тех пор, пока не был поставлен диагноз «ЗНО», чтобы оценить, присутствует ли повышенная частота ЗНО у пациентов с патологией периферических артерий. Показатели СКЗ рассчитаны у 96528 пациентов (средний возраст 72 года). По сравнению с общей популяцией, пациенты с заболеваниями периферических артерий имели повышенный риск развития рака легких (СКЗ – 3,5 и 2,6 соответственно), мочевого пузыря, поджелудочной железы и толстой кишки в течение 10 лет наблюдения [21].

Вероятность тромбоза стента после ЧКВ, по-видимому, значительно возрастает из-за наличия у пациента ЗНО [22]. Доказано, что со-

временные стенты с лекарственным покрытием снижают риск рестеноза и тромбоза стента по сравнению с обычными металлическими стентами. Однако из-за повышенного риска кровотечения и ожидаемой необходимости хирургического вмешательства, направленного на борьбу со ЗНО, врачи часто предпочитают использовать металлические стенты у пациентов с онкологическими заболеваниями. Современные данные о применении стентов нового поколения демонстрируют возможность сокращения продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии без увеличения риска тромбоза стента и кровотечения при сохранении более высокой эффективности по сравнению с обычными металлическими стентами [23].

Систематический обзор частоты АТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями проведен с помощью баз MEDLINE, Embase, CENTRAL и Web of Science. По состоянию на 28 января 2019 г. в работу включены 12 ретроспективных когортных исследований ($n = 1\,260\,237$ пациентов) [24]. В 10 анализах сделан вывод о том, что существует повышенный риск развития АТЭ в популяциях с ЗНО, причем самый высокий риск отмечен сразу после постановки онкологического диагноза. Наибольший риск АТЭ отмечен у пациентов с раком легких и поджелудочной железы. Риск АТЭ снизился примерно через 1 год после постановки диагноза ЗНО, за исключением пациентов с раком легких или поджелудочной железы. Неоднородность внутри и между исследованиями не позволила провести метаанализ.

Факторы риска и механизмы развития АТЭ

Патогенез АТЭ при ЗНО многофакторный и включает индивидуальный сердечно-сосудистый риск, сопутствующие заболевания, локализацию и стадию ЗНО, а также противоопухолевые препараты или лучевую терапию [25]. Метаанализ ($n = 9711$) пациентов с почечно-клеточным раком, включающий 19 рандомизированных клинических исследований, показал, что общая частота АТЭ составила 1,5 %. Наиболее частыми осложнениями при АТЭ были ишемия сердца, инфаркт (67,4 %), ишемия ЦНС (7,9 %) и нарушение мозгового кровообращения (6,7 %) [26]. В группе больных раком возраст был предиктором артериальной тромбоэмболии в течение первых 6 месяцев после диагностики ЗНО. По сравнению с пациентами моложе 65 лет риск был выше у пациентов в возрасте от 65 до 75 лет (коэффициент риска субраспределения (КРС) 1,53; 95 % ДИ 1,43–1,65) и у

пациентов старше 75 лет (скорректированный КРС 1,88; 95 % ДИ 1,75–2,02). Другими предикторами были мужской пол (КРС 1,15; 95 % ДИ 1,08–1,22), предшествующая артериальная тромбоэмболия (КРС 2,96; 95 % ДИ 2,77–3,17), артериальная гипертензия (КРС 1,29; 95 % ДИ 1,21–1,37) и сахарный диабет (КРС 1,20; 95 % ДИ 1,10–1,29). Риск АТЭ выше у пациентов с регионарными (КРС 1,16; 95 % ДИ 1,08–1,25) и отдаленными метастазами (КРС 1,21; 95 % ДИ 1,12–1,30), чем при местно-распространенном процессе. Пациенты, получавшие химиотерапию (скорректированный КРС 1,47; 95 % ДИ 1,33–1,61) и хирургическое лечение (КРС 1,16; 95 % ДИ 1,09–1,24) в течение первых 4 месяцев наблюдения, имели более высокий риск по сравнению с пациентами без лечения [4]. J. Wang et al. показали выраженную связь между традиционными факторами риска атеросклероза и артериальным тромбозом среди онкологических больных [16].

Существует несколько потенциальных механизмов, объясняющих временную связь между диагностированным ЗНО, его лечением и артериальным тромбозом. Так, R.D. McVane отнес к механизмам артериального тромбоза, связанного с онкологическим заболеванием до начала специального лечения: небактериальный тромбофитический («марантический») эндокардит; вторичный антифосфолипидный синдром; эмболию опухолью; инвазию артерии опухолью; сдавление артерии опухолью; опухолеспецифические активаторы коагуляции (экспрессия тканевого фактора, экспрессия и высвобождение гепариказы, опухолевого прокоагулянта, активирующего фактор Х, высвобождение микрочастиц, экспрессия молекул клеточной адгезии (VCAM, ICAM)); опухолеспецифические ингибиторы фибринолиза (PAI-1, аннексин II); обусловленные опухолевым процессом растворимые медиаторы (TNF α , IL-1, эндотелиальный фактор роста (VEGF), G-CSF). Механизмами, связанными с лечением ЗНО, стали химиотерапия (препараты платины, иммуномодуляторы, ингибиторы VEGF и его рецептора, ингибиторы тирозинкиназы, таксаны), резекция опухоли с лигированием артерии; катетер-направленный опухолевый инфаркт, кардиотоксичность – сердечный источник эмболии и прерывание приема антикоагулянтов для выполнения инвазивной процедуры [27].

Факторы развития АТЭ включают гиперкоагулопатию, тромбоз, ассоциированный с терапией ЗНО, и геномные факторы ЗНО [6]. Кроме того, пациенты с общими факторами риска, например, курением в анамнезе, подвержены повышенному риску ассоциированной со ЗНО

АТЭ, в то время как артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий (ФП), более распространены в группах онкологических пациентов с таргетной противоопухолевой терапией ингибиторами тирозинкиназы (ибрутинибом, акабрутинибом, занубрутинибом, пиробрутинибом) [28]. Риск острой опухолевой эмболии может быть повышен из-за манипуляций с опухолью во время операции. Это хорошо описано в случаях рака легких после пневмонэктомии [29].

Гиперкоагулопатия, обусловленная ЗНО

Злокачественные клетки экспрессируют прокоагулянты, которые напрямую способствуют протромботическим состояниям. Эти прокоагулянтные белки включают тканевой фактор (tissue factor) [30]. Тканевой фактор, в частности, играет важную роль в артериальном тромбозе. Злокачественные клетки выделяют макровезикулы, богатые тканевым фактором, который может взаимодействовать с макрофагами в атеросклеротических бляшках [31, 32]. На клеточном уровне активированные тромбоциты и нейтрофильные внеклеточные ловушки также способствуют тромбозу. Нейтрофильные внеклеточные ловушки индуцируются при наличии ЗНО и способствует ускоренному развитию артериального тромбоза [33]. Они обеспечивают структурную основу для эритроцитов, тромбоцитов и фибрина, тем самым способствуя тромбозу [34]. Кроме того, компоненты нейтрофильных внеклеточных ловушек, такие как внеклеточная ДНК, гистоны и сериновые протеазы, усиливают тромбоз. Гистоны нарушают активацию тромбомодулин-зависимого белка С, ингибируя естественную антикоагулянтную активность, в то время как нейтрофильные сериновые протеазы вызывают протеолиз ингибитора пути тканевого фактора, усиливая тканевой фактор и контактный фактор-опосредованный гемостаз [35]. Эти компоненты, в частности, комплекс «тропонин-антитромбин», растворимый Р-селектин, цитрулинированный гистон H3, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, могут служить биомаркерами для прогнозирования риска и диагностики АТЭ, связанной со ЗНО [36].

Тромбоз, обусловленный ЗНО

Противоопухолевая терапия, включая цитотоксическую химиотерапию, иммунотерапию, таргетную терапию и радиотерапию, имеет побочные эффекты, которые включают тромбоз. Механизм тромбоза, связанного с онкотерапией, является многофакторным и включает эндотелиальную дисфункцию (опосредованную

ингибиторами VEGF и его тирозинкиназного рецептора, ингибиторами иммунных точек иммунного ответа, фторпиримидинами, платиносодержащими препаратами, радиацией), индуцированную коагулопатию (обусловленную ингибиторами VEGF, ингибиторами тирозинкиназного рецептора VEGF, препаратами платины) и активацию тромбоцитов (запускаемую ингибиторами кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона тирозинкиназы (Bcr-Abl), иммуномодулирующими препаратами). Влияние на артериальный кровоток проявляется вазоспазмом (который вызывают фторпиримидины, платиносодержащие препараты, ингибиторы VEGF и его тирозинкиназного рецептора, алколоиды барвинка), острым артериальным тромбозом (который запускают ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы иммунных точек иммунного ответа, иммуномодулирующие препараты) и ускоренным развитием атеросклероза (активирует радиация, ингибиторы Bcr-Abl, ингибиторы VEGF, ингибиторы иммунных точек иммунного ответа) [6].

Эти эффекты накладываются на протромботические эффекты основного ЗНО, еще больше увеличивая риск тромбоза. Терапия с самым высоким риском АТЭ включает ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов и ингибиторы Bcr-Abl [37]. Пути развития тромбоза при раз-

личных видах терапии онкологического процесса приведены на рис. 1.

Новые методы лечения ЗНО, включая ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), также несут повышенный риск АТЭ. В ретроспективном когортном исследовании, сравнивающем пациентов, получавших ИКТИ, с контрольной группой пациентов, не получавших их, группа ИКТИ имела ОР 2,01 для развития АТЭ, который увеличивался до 1,41 через 1 год и 1,97 через 4 года [38].

Терапевтический арсенал в медицинской онкологии значительно расширился с введением молекулярно-таргетных агентов. Молекулярные мишени этих новых методов лечения включают гормональные рецепторы, рецепторы факторов роста и связанные с ними протеинтирозинкиназы, белки, участвующие в иммунной регуляции. Таргетные противоопухолевые методы лечения включают моноклональные антитела, антагонисты рецепторов и малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназы. Что касается их влияния на коагуляцию, повышенные показатели наличия венозных тромботических осложнений зарегистрированы при антигормональной терапии, назначении тамоксифена, антител к VEGF (бевацизумаб), ингибиторов рецептора VEGF и 2-го поколения ингибиторов Bcr-Abl.

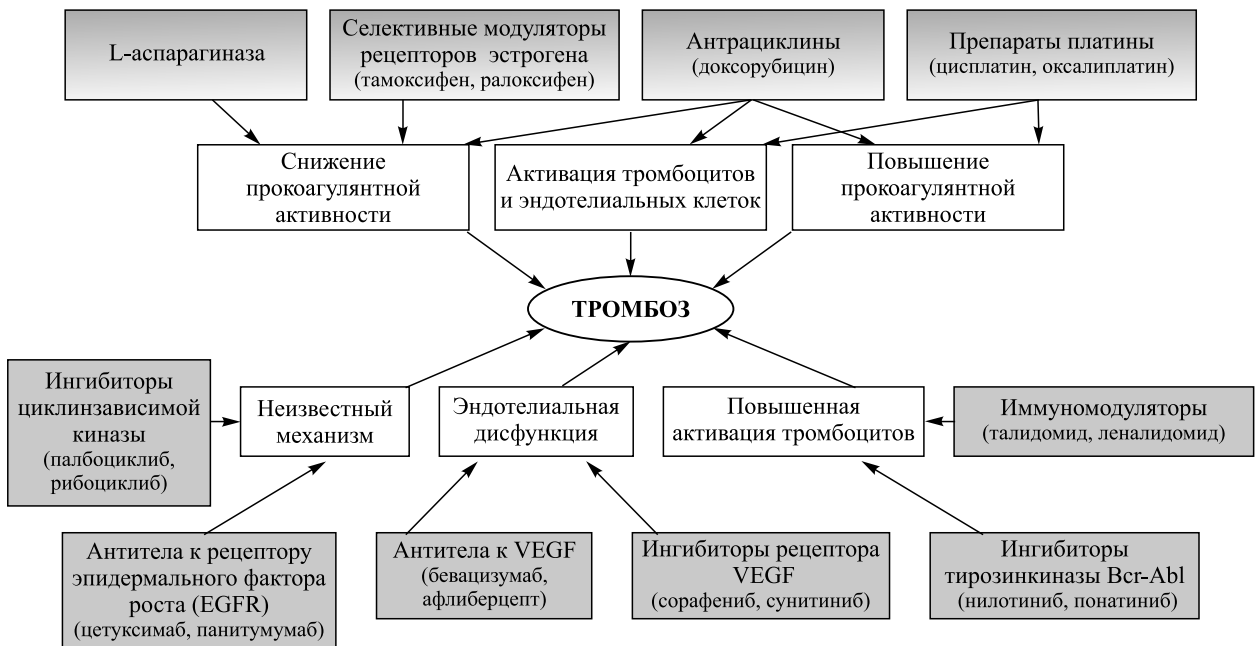


Рис. 1. Механизм тромбоза, ассоциированного с видом лекарственного лечения ЗНО [37]

Fig.1. The mechanism of thrombosis associated with a type of drug treatment for cancer [37]

Однако уровень доказательств высок только для связи ФП с использованием ингибиторов тирозинкиназы Брутона (в основном ибрутиниба), которые несут в 3–4 раза более высокий риск ФП [39]. В анализе фармаконадзора VigiBase сообщено, что применение ибрутиниба связано с увеличением числа сообщений о наджелудочковых аритмиях (отношение шансов (ОШ) 23,1, 95 % ДИ 21,6–24,7, $p < 0,0001$) [40]. Увеличивая риск ФП, ибрутиниб также косвенно повышает риск инсульта. В приведенном выше анализе фармаконадзора VigiBase также сообщалось, что ибрутиниб связан с увеличением сообщений об инсульте даже в отсутствии ЗНО (ОШ 2,2, 95 % ДИ 2,0–2,5) [40].

Распределение типов АТЭ от применяемого лечения можно представить как: ОКС (фторпиримидины, платиносодержащие препараты, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы VEGF и его тирозинкиназного рецептора, ингибиторы Bcr-Abl, ИКТИ) [41], ИИ (платиносодержащие препараты; иммуномодулирующие препараты; ингибиторы VEGF и его тирозинкиназного рецептора, ингибиторы Bcr-Abl) [41], заболевания периферических артерий (препараты платины, ингибиторы Bcr-Abl) [42].

АТЭ также связаны с радиотерапией, вызывающей радиационно-индуцированный артериит. Как показано на мышах, ранние эффекты радиации проявляются как эндотелиальный апоптоз с последующими долгосрочными эффектами сосудистого фиброза, ускоряющего артериосклероз [43]. У пациентов, получавших радиотерапию по поводу опухолей головы и шеи, частота стеноза сонной артерии составляла 21 % через 36 месяцев [44]. Эти сосудистые изменения означают, что клинические проявления АТЭ могут возникнуть через годы после лучевой терапии, что требует регулярного обследования пациентов группы риска [45].

Вклад генетики в развитие АТЭ

Понимание патофизиологии АТЭ, связанной со ЗНО, предполагает сложное взаимодействие гиперкоагулопатии, вызванной опухолью, тромбоза, связанного с терапией онкологии, и факторов, влияющих на геном ЗНО. Повышенный риск развития АТЭ независимо от типа солидного ЗНО отмечен для онкогена соматической мутацией KRAS (ОР 1,98, 95 % ДИ 1,34–2,94, с поправкой на множественные сравнения $p = 0,015$) и также соматической мутацией в гене-супрессоре опухоли STK11 (ОР 2,51, 95 % ДИ 1,44–4,38, с поправкой на множественные сравнения $p = 0,015$) [46]. Полиморфные варианты ЗНО также могут влиять на пути, контролирующие гемостаз, включая реактивность

тромбоцитов, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек и экспрессию тканевого фактора [47]. Так, при ретроспективном анализе пациентов с немелкоклеточным раком легкого перегруппировка ALK связана с 3-кратным увеличением риска АТЭ [48]. Другие онкогены, связанные с гиперкоагуляцией через соматическую повышенную экспрессию тканевого фактора, включают EGFR, PTEN и p53 [49].

АТЭ как предвестник ЗНО

Риск АТЭ у пациентов со ЗНО зависит от времени. Самый высокий риск продемонстрирован в первый месяц после постановки диагноза ЗНО с отношением рисков 7,3 – для острого ИМ и 4,5 – для ИИ, и риск снижается со временем [2]. Среди 6600 пациентов с тромбозом артерий нижних конечностей у 772 (1,2 %) пациентов в последующем диагностированы ЗНО [20]. Рак легких имел одну из самых высоких частот развития АТЭ через 12 месяцев в других исследованиях [4, 46]. В аналогичном исследовании B.V. Navi et al. проанализировали частоту АТЭ до постановки диагноза ЗНО (рис. 2). Используя данные популяционного наблюдения, эпидемиологии и конечные результаты с 2005 по 2013 г., у 374 331 пациентов в возрасте 67 лет и старше выявлен новый первичный диагноз рака молочной железы, легких, предстательной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, мат-

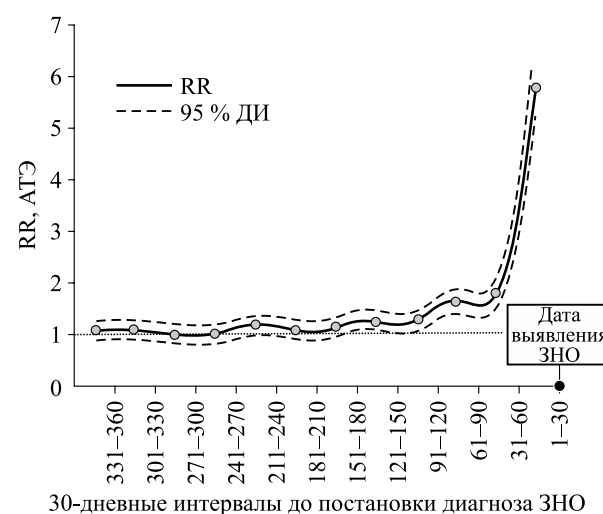


Рис. 2. RR АТЭ-осложнений, предшествующих диагностике ЗНО [9]

Fig. 2. Relative risk of arterial thromboembolic events preceding cancer diagnosis [9]

ки, поджелудочной железы и желудка, а также неходжкинской лимфомы. С 360-го по 151-й день до постановки диагноза «ЗНО» риск развития АТЭ был одинаковым у больных раком и контрольной группы. Со 150-го по 1-й день до постановки диагноза «ЗНО» риск развития АТЭ выше у онкологических больных по сравнению с контрольной группой, постепенно увеличиваясь по мере приближения даты постановки диагноза «ЗНО» и достигая пика в течение 30 дней непосредственно перед постановкой онкологического диагноза, когда у 2313 (0,62 %) пациентов с ЗНО диагностирован АТЭ по сравнению с 413 (0,11 %) в контрольной группе (ОШ 5,63; 95 % ДИ 5,07–6,25) [9].

Острая артериальная эмболия может быть первым проявлением еще не выявленной злокачественной опухоли [50]. Примерно у 4 % людей, перенесших острый ИИ, в последующие 2 года диагностируют ЗНО. Риск значительно возрастает с возрастом при наличии в анамнезе курения и повышенного уровня D-димера [51]. В проспективном когортном исследовании A.I. Qureshi et al. подсчитали, что в течение года после ИИ заболеваемость раком с поправкой на возраст увеличивается на 20 %. Шансы на летальный исход в 3 раза выше среди выживших после инсульта пациентов, у которых развилось ЗНО. Мужчины подвержены более высокому риску развития онкологии после инсульта, чем женщины [52].

ИМ/ОКС

Развитие ИМ может возникать при использовании следующих химиотерапевтических препаратов: анти-VEGF-терапии (сунитиниб, сорafenиб, пазопатиб, бевацизумаб, афлиберцепт, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, ленватиниб, нинтеданиб, рамуцирумаб, регорафениб), фторпиримидинов (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел, кабацитаксел), препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоидов барвинка (винкристин, винбластин, винорелбин), интерферонов-альфа, ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, блокирующих PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб), CTLA-4 (ипилиумаб), PD-L1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб), андрогенной депривационной терапии (гозерелин, леупрорид, абиратерон, апалутамид, бикалутамид, бусерелин, дегареликс, лейпрорелин, трипторелин, флутамид, энзалутамид), ингибиторов ароматаз (анастрозол, летрозол), ингибиторов (иматиниб), противоопухолевых антибиотиков (блеомицин, митомицин, иксабепилон) [41].

B.V. Navi et al. сообщили, что повышенный риск ИМ был наибольшим в течение месяца после постановки диагноза ЗНО (ОШ 7,3; 95 % ДИ 6,5–8,2) по сравнению с 9–12 месяцами (ОШ 1,0; 95 % ДИ 1,0–1,1) [9]. B. Zöller et al. проанализировали 820 491 пациента из базы данных MigMed 2 и сообщили о СКЗ ИМ у онкологических больных, равном 1,17 (95 % ДИ 1,16–1,19), по сравнению с контрольной популяцией всего населения Швеции без онкологии [8]. Аналогичные результаты получены при ИБС (СКЗ 1,7; 95 % ДИ 1,66–1,75) через 6 месяцев, которые сохранялись при интервале наблюдения более 10 лет (СКЗ 1,07; 95 % ДИ 1,04–1,11) [24]. К первому году после постановки диагноза сообщалось о повышенном риске развития ИМ только при раке легких и поджелудочной железы. По данным трех баз данных, включая SEER, у пациентов с раком легких наиболее высокий риск развития ИМ (ОШ 2,5; 95 % ДИ 2,1–3,0), в шведской базе данных MigMed 2 (СКЗ 1,72; 95 % ДИ 1,61–1,83) и английской базе UK Biobank (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,4–3,9). В работе B.V. Navi et al. сообщалось, что повышенный риск ОКС зависит от типа и стадии рака, при этом наиболее высокие показатели ОКС наблюдаются при раке легких, желудка и поджелудочной железы [2].

У пациентов с раком яичек, получающих химиотерапию, риск развития острого ИМ через 10 лет в 3,1 раза выше, при этом абсолютный риск развития АТЭ составляет 8 % [53]. Хотя ЧКВ остается «золотым стандартом» лечения ИМ, наблюдается тенденция к менее инвазивным стратегиям у онкологических больных [54]. Традиционно у онкологических пациентов, перенесших ЧКВ, предпочтение отдавалось металлическим стентам, поскольку это требует более короткого курса двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [55]. Однако усовершенствование технологии стентирования позволило сократить продолжительность ДАТТ с помощью стентов с двойным элюированием [23]. Таким образом, рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению ОКС у онкологических пациентов предлагают «инвазивную стратегию» для пациентов с прогнозом продолжительности жизни более 6 месяцев и назначение короткого курса ДАТТ [56]. Важно отметить, что ЗНО по-прежнему влияет на исходы, поскольку пациенты с ОКС и ЗНО, перенесшие ЧКВ, имеют более высокий риск тромбоза внутри стента: сообщалось о 5,56 % по сравнению с 0,78 % у пациентов без ЗНО, несмотря на стандартную ДАТТ после ЧКВ [57]. Тип и продолжительность антитромбоцитарной терапии у каждого онкологического больного также могут отли-

чатся, учитывая более высокий риск кровотечения. Для пациентов, которым требуется ДАТТ, аспирин и клопидогрел снижают риск кровотечения по сравнению с тикагрелором или прасугрелом и предпочтительны для пациентов с высоким риском кровотечения [58]. Следует рассмотреть более короткую продолжительность терапии, особенно при использовании нескольких антитромботических средств для снижения риска кровотечения [56]. Доля пациентов с ОКС, у которых имеется активный рак, составляет около 3 % [59]. У пациентов с ЗНО риск ОКС в 2–4 раза выше, чем у населения в целом, причем самая высокая заболеваемость наблюдается у пациентов с раком легких [2, 59, 60]. Были получены противоречивые результаты относительно внутрибольничной смертности [61]. Французский регистр French registry of Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction, FAST-MI указывает на то, что внутрибольничная смертность несущественно отличалась у пациентов с анамнезом ЗНО по сравнению с теми, у кого его не было, как в целом (скорректированное ОШ 1,15, 95 % ДИ 0,68–1,94; $p = 0,61$), так и у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST (скорректированное ОШ 1,37, 95 % ДИ 0,69–2,71; $p = 0,37$) или ИМ без подъема сегмента ST (скорректированное ОШ 0,97, 95 % ДИ 0,41–2,28; $p = 0,95$). A. Bharadwaj et al., напротив, сообщали, что внутрибольничная смертность в 2 раза выше у пациентов с активным раком, чем у тех, у кого был он в анамнезе или вовсе отсутствовал (11,1, 5,4 и 5,7 % соответственно) [59]. Наконец, смертность от всех причин в течение 5 лет выше у пациентов с онкологическим анамнезом (скорректированное ОР 1,36, 95 % ДИ 1,08–1,69, $p = 0,008$), тогда как 5-летняя смертность от сердечно-сосудистых заболеваний не отличалась [62].

Недавно Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Ассоциация неотложной кардиоваскулярной помощи (Acute CardioVascular Care) [56, 63] предложили консенсусные заявления по лечению ОКС у онкологических пациентов. Выбор и продолжительность приема антиагрегантных препаратов должны быть индивидуализированы в зависимости от типа, стадии и лечения ЗНО, а также необходимости химиотерапии и/или онкологической операции после ОКС. Тромбоцитопения, вызванная ЗНО или противоопухолевой терапией, встречается примерно в 10 % случаев ОКС, связанных с ЗНО [64]. У онкологических пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST парентеральная антикоагуляция во время ЧКВ должна осуществляться нефракционированным гепари-

ном, что позволяет проводить тщательный терапевтический мониторинг с целью снижения риска осложнений в виде кровотечения. Выбор инвазивного, а не консервативного лечения пациентов с ОКС и активным раком не поддерживается специальными рекомендациями и руководствами. Данные наблюдений показали, что пациенты с ОКС, страдающие онкологией, реже получают рекомендуемые для лечения ОКС лекарственные препараты, а оптимальная медикаментозная терапия назначается только одной трети из них [65]. Сообщалось о менее частом использовании ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием у пациентов с ЗНО в анамнезе, госпитализированных с ОКС [66]. Тромбоцитопения, вторичная по отношению к химиотерапии или онкогематологии, может объяснить снижение использования коронарных стентов с более высоким риском тромбоза стента из-за необходимости ограничения продолжительности ДАТТ [67]. Онкологические пациенты имели повышенные показатели внутрибольничной смертности от всех причин (ОР 1,74, 95 % ДИ 1,22–2,47), сердечной смерти (ОР 2,44, 95 % ДИ 1,73–3,44) и кровотечения (ОР 1,64, 95 % ДИ 1,35–1,98), а также однолетней смертности от всех причин (ОР 2,62, 95 % ДИ 1,2–5,73) и сердечной смерти (ОР 1,89, 95 % ДИ 1,25–2,86) в исследованиях ОКС с ЧКВ или без него [67]. Другой важной проблемой является повышенный риск кровотечения у онкологических больных, что ограничивает использование антитромботической терапии после ОКС и ЧКВ [68].

Заключение

АТЭ-осложнения (ИМ, ИИ, острая окклюзия периферических артерий) — это не частая, но очень серьезная группа осложнений, приводящая к летальному исходу. Для разработки методик профилактики, а также лечения АТЭ необходимо более глубокое понимание патофизиологии АТЭ с учетом того, что это состояние может быть первым проявлением нераспознанной злокачественной опухоли, что требует обследования больного, и, наоборот, у пациента с известной злокачественной опухолью может развиваться АТЭ. Данная проблема показывает необходимость в координации работы онкологов, кардиологов, неврологов, сердечно-сосудистых и рентгенэндоваскулярных хирургов в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями.

Список литературы / References

1. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., Panageas K.S., DeAngelis L.M. OC-02 – Risk of arterial thromboembolism in patients with breast cancer. *Thromb. Res.*, 2016; 140, Suppl 1: S169. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30119-0
2. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Elkind M.S.V., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (8): 926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
3. Grilz E., Königsbrügge O., Posch F., Schmidinger M., Pirker R., Lang I.M., Pabinger I., Ay C. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica*, 2018; 103 (9): 1549–1556. doi: 10.3324/haematol.2018.192419
4. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N., Pedersen L., Büller H.R., Bøtker H.E., Sørensen H.T. Arterial thromboembolism in cancer patients: a danish population-based cohort study. *JACC CardioOncol.*, 2021; 3 (2): 205–218. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.007
5. Qin Y., Zhang L., Liang X., Sun X., Wang N., Yuan M., Wang Q., Wu D. Venous and arterial thromboembolism in patients with metastatic lung cancer. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, 2023; 29: 10760296231159121. doi: 10.1177/10760296231159121
6. Cheong M.A., Leader A. Cancer and arterial thrombosis: therapeutic options. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2024; 8 (3): 102393. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102393>
7. Xu Y., Mallity C., Collins E., Siegal D.M., Wang T.F., Carrier M. Anticoagulation for the prevention of arterial thromboembolism in cancer patients by primary tumor site: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2024; pvae068. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae068
8. Zöller B., Ji J., Sundquist J., Sundquist K. Risk of coronary heart disease in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48 (1): 121–128. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.015
9. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Okin P.M., Tagawa S.T., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*, 2019; 133 (8): 781–789. doi: 10.1182/blood-2018-06-860874
10. Starr D.S., Lawrie G.M., Morris G.C. Jr. Unusual presentation of bronchogenic carcinoma: Case report and review of the literature. *Cancer*, 1981; 47: 398–401. doi: 1002/1097-0142(19810115)47:2<398::aid-cncr2820470230>3.0.co;2-r
11. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Fisher R.I., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2006; 24 (3): 484–490. doi: 10.1200/JCO.2005.03.8877
12. Marković M., Davidović L., Mikić A., Djorić P., Putnik S. Rare forms of peripheral arterial embolism: review of 11 cases. *Vascular*, 2005; 13: 222–229. doi: 10.1258/rsmvasc.13.4.222
13. Navi B.B., Singer S., Merkler A.E., Cheng N.T., Stone J.B., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., DeAngelis L.M. Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology*, 2014; 83 (1): 26–33. doi: 10.1212/WNL.0000000000000539
14. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.*, 2007; 5 (3): 632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
15. Gon Y., Morishima T., Kawano T., Okazaki S., Todo K., Sasaki T., Mochizuki H., Miyashiro I. Arterial thromboembolism in Japanese patients with cancer: Incidence, predictors, and survival impact. *JACC CardioOncol.*, 2024; 6 (2): 283–297. doi: 10.1016/j.jacc.2024.01.006
16. Wang J., Kim Y.D., Kim C.H. Incidence and risk of various types of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Mayo Clin. Proc.*, 2021; 96 (3): 592–600. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.045
17. Bollen E.C., van Duin C.J., van Noord J.A., Jansen J.G., Theunissen P.H. Tumor embolus in lung surgery. A case report and review of the literature. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 1993; 7 (2): 104–106. doi: 10.1016/1010-7940(93)90190-m
18. Price L.C., Seckl M.J., Dorfmueller P., Wort S.J. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.*, 2019; 28 (151): 180065. doi: 10.1183/16000617.0065-2018
19. Wang F., Gulati R., Lennon R.J., Lewis B.R., Park J., Sandhu G.S., Wright R.S., Lerman A., Herrmann J. Cancer history portends worse acute and long-term noncardiac (but not cardiac) mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute st-segment elevation myocardial infarction. *Mayo Clin. Proc.*, 2016; 91 (12): 1680–1692. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.029
20. Sundbøll J., Veres K., Horváth-Puhó E., Adelborg K., Sørensen H.T. Risk and prognosis of cancer after lower limb arterial thrombosis. *Circulation*, 2018; 138 (7): 669–677. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032617
21. Kaschwich M., Peters F., Hischke S., Rieß H.C., Gansel M., Marschall U., L'Hoest H., Heidemann F., Debus E.S., Acar L., Kreutzburg T., Behrendt C.A. Long-term incidence of cancer after index treatment for symptomatic peripheral arterial disease – a health insurance claims data analysis. *Vasa*, 2020; 49 (6): 493–499. doi: 10.1024/0301-1526/a000901
22. Lee J.M., Yoon C.H. Acute coronary stent thrombosis in cancer patients: a case series report. *Korean Circ. J.*, 2012; 42 (7): 487–491. doi: 10.4070/kcj.2012.42.7.487
23. Ganatra S., Sharma A., Levy M.S. Re-evaluating the safety of drug-eluting stents in cancer patients. *JACC Cardiovasc. Interv.*, 2017; 10 (22): 2334–2337. doi: 10.1016/j.jcin.2017.06.068
24. Yu J., Li A., Laureano M., Crowther M. Frequency of arterial thromboembolism in populations with malignancies: A systematic review. *Thromb. Res.*, 2019; 184: 16–23. doi: 10.1016/j.thromres.2019.10.004
25. Canale M.L., Bisceglia I., Lestuzzi C., Parrini I.; ANMCO Cardio-Oncology Task Force. Arterial

- thrombosis in cancer: spotlight on the neglected vessels. *Anticancer Res.*, 2019; 39 (9): 4619–4625. doi: 10.21873/anticancer.13642
26. Qi W.X., Shen Z., Tang L.N., Yao Y. Risk of arterial thromboembolic events with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: an up-to-date meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2014; 92 (2): 71–82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2014.04.004
27. McBane R.D. 2nd. Arterial thrombosis and cancer: implications for screening and risk modification. *Mayo Clin. Proc.*, 2021; 96 (3): 526–528. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.01.013
28. Quartermaine C., Ghazi S.M., Yasin A., Awan F.T., Fradley M., Wiczter T., Kalathoor S., Ferdousi M., Krishan S., Habib A., Shaaban A., Kola-Kehinde O., Kittai A.S., Rogers K.A., Grever M., Ruz P., Bhat S., Dickerson T., Byrd J.C., Woyach J., Addison D. Cardiovascular toxicities of BTK Inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: cardiooncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol.*, 2023; 5 (5): 570–590. doi: 10.1016/j.jacc.2023.09.002
29. Enderoff E., Kirschner P.A. Massive tumor embolism during pulmonary surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1962; 44: 528–535.
30. Falanga A., Schieppati F., Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2015; 41 (7): 756–764. doi: 10.1055/s-0035-1564040
31. Zwicker J.I., Liebman H.A., Neuberg D., Lacroix R., Bauer K.A., Furie B.C., Furie B. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clin. Cancer. Res.*, 2009; 15 (22): 6830–6840. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0371
32. Grover S.P., Mackman N. Tissue factor: An essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2018; 38 (4): 709–725. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309846
33. Laridan E., Martinod K., de Meyer S.F. Neutrophil extracellular traps in arterial and venous thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2019; 45 (1): 86–93. doi: 10.1055/s-0038-1677040
34. Moschonas I.C., Tselepis A.D. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. *Atherosclerosis*, 2019; 288: 9–16. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919
35. Massberg S., Grahl L., von Bruehl M.L., Manukyan D., Pfeiler S., Goosmann C., Brinkmann V., Lorenz M., Bidzhekov K., Khandagale A.B., Konrad I., Kennerknecht E., Reges K., Holdenrieder S., Braun S., Reinhardt C., Spannagl M., Preissner K.T., Engelmann B. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat. Med.*, 2010; 16 (8): 887–896. doi: 10.1038/nm.2184
36. Thelin C., Demers M., Blomgren B., Wong S.L., von Arbin M., von Heijne A., Laska A.C., Wallén H., Wagner D.D., Aspberg S. NETosis promotes cancer-associated arterial microthrombosis presenting as ischemic stroke with troponin elevation. *Thromb. Res.*, 2016; 139: 56–64. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.009
37. Grover S.P., Hisada Y.M., Kasthuri R.S., Reeves B.N., Mackman N. Cancer therapy-associated thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2021; 41 (4): 1291–1305. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314378
38. Zhu J., Chen Y., Zhang Y., Wang W., Wang Y., Lu Zh., Zhang Yu., Lei H., Li D., Long B., Liu H. Association of immune checkpoint inhibitors therapy with arterial thromboembolic events in cancer patients: A retrospective cohort study. *Cancer Med.*, 2023; 12: 118531–18541. doi: 10.1002/cam4.6455
39. Alexandre J., Salem J.E., Moslehi J., Sassier M., Ropert C., Cautela J., Thuny F., Ederhy S., Cohen A., Damaj G., Vilque J.P., Plane A.F., Legallois D., Champ-Rigot L., Milliez P., Funck-Brentano C., Dolladille C. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.*, 2021; 7 (4): 312–320. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa037
40. Salem J.E., Manouchehri A., Bretagne M., Lebun-Vignes B., Groarke J.D., Johnson D.B., Yang T., Reddy N.M., Funck-Brentano C., Brown J.R., Roden D.M., Moslehi J.J. Cardiovascular toxicities associated with ibrutinib. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 74 (13): 1667–1678. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.056
41. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO. *Злокачественные опухоли*, 2023; 13 (2): 86–111. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-86-111 [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. RUSSCO Practical recommendations. *Malignant tumors*, 2023; 13 (2): 86–111. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-86-111
42. Valent P., Hadzijušufovic E., Schernthaner G.H., Wolf D., Rea D., le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood*, 2015; 125 (6): 901–906. doi: 10.1182/blood-2014-09-594432
43. Paris F., Fuks Z., Kang A., Capodiceci P., Juan G., Ehleiter D., Haimovitz-Friedman A., Cordon-Cardo C., Kolesnik R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science*, 2001; 293 (5528): 293–297. doi: 10.1126/science.1060191
44. Texakalidis P., Giannopoulos S., Tsouknidas I., Song S., Rivet D., Reiter E., Reavey-Cantwell J. Prevalence of carotid stenosis following radiotherapy for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.*, 2020; 42 (5): 1077–1088. doi: 10.1002/hed.26102
45. Murphy E.S., Xie H., Merchant T.E., Yu J.S., Chao S.T., Suh J.H. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J. Neurooncol.*, 2015; 122 (3): 421–429. doi: 10.1007/s11060-015-1732-2
46. Feldman S., Gupta D., Navi B.B., Grace Ho K.W., Willeit P., Devlin S., Bolton K.L., Arcila M.E., Mantha S. Tumor genomic profile is associated with arterial thromboembolism risk in patients with solid can-

- cer. *JACC CardioOncol.*, 2023; 5 (2): 246–255. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.009
47. Buijs J.T., Versteeg H.H. Genes and proteins associated with the risk for cancer-associated thrombosis. *Thromb. Res.*, 2020; 191 Suppl 1: S43–S49. doi: 10.1016/S0049-3848(20)30396-0
48. Al-Samkari H., Leiva O., Dagogo-Jack I., Shaw A., Lennerz J., Iafrate A.J., Bendapudi P.K., Connors J.M. Impact of ALK rearrangement on venous and arterial thrombotic risk in NSCLC. *J. Thorac. Oncol.*, 2020; 15 (9): 1497–1506. doi: 10.1016/j.jtho.2020.04.033
49. Rak J., Milsom C., May L., Klement P., Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2006; 32 (1): 54–70. doi: 10.1055/s-2006-933341
50. Vavlukis M., Kotlar I., Chaparoska E., Antova E., Kedev S. Diffuse arterial thrombosis as a first manifestation of occult malignancy. *Case Rep. Med.*, 2016; 2016: 1658392. doi: 10.1155/2016/1658392
51. Selvik H.A., Thomassen L., Bjerkreim A.T., Næss H. Cancer-associated stroke: The Bergen NORSTROKE study. *Cerebrovasc. Dis. Extra*, 2015; 5 (3): 107–113. doi: 10.1159/000440730
52. Qureshi A.I., Malik A.A., Saeed O., Adil M.M., Rodriguez G.J., Suri M.F. Incident cancer in a cohort of 3,247 cancer diagnosis free ischemic stroke patients. *Cerebrovasc. Dis.*, 2015; 39 (5-6): 262–268. doi: 10.1159/000375154
53. Haugnes H.S., Wethal T., Aass N., Dahl O., Klepp O., Langberg C.W., Wilsaard T., Bremnes R.M., Fosse S.D. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28 (30): 4649–4657. doi: 10.1200/JCO.2010.29.9362
54. Ueki Y., Vögeli B., Karagiannis A., Zanchin T., Zanchin C., Rhyner D., Otsuka T., Praz F., Siontis G.C.M., Moro C., Stortecky S., Billinger M., Valgimigli M., Pilgrim T., Windecker S., Suter T., Räber L. Ischemia and bleeding in cancer patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC CardioOncol.*, 2019; 1 (2): 145–155. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.001
55. Potts J.E., Iliescu C.A., Lopez Mattei J.C., Martinez S.C., Holmvang L., Ludman P., de Belder M.A., Kwok C.S., Rashid M., Fischman D.L., Mamas M.A. Percutaneous coronary intervention in cancer patients: a report of the prevalence and outcomes in the United States. *Eur. Heart J.*, 2019; 40 (22): 1790–1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehy769
56. Lyon A.R., Lopez-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., Cutter D.J., de Azambuja E., de Boer R.A., Dent S.F., Farmakis D., Gevaert S.A., Gorog D.A., Herrmann J., Lenihan D., Moslehi J., Moura B., Salinger S.S., Stephens R., Suter T.M., Szmit S., Tamargo J., Thavendiranathan P., Tocchetti C.G., van der Meer P., van der Pal H.J.H. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-On-
- cology Society (IC-OS). *Eur. Heart J.*, 2022; 43 (41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
57. Gross C.M., Posch M.G., Geier C., Olthoff H., Krämer J., Dechend R., Dietz R., Ozcelik C. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008; 51 (12): 1232–1233. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.061
58. Bianco M., D'ascenzo F., Raposeiras Roubin S., Kinnaird T., Peyracchia M., Ariza-Solé A., Cer-rato E., Manzano-Fernández S., Gravinese C., Templin C., Destefanis P., Velicki L., Luciano A., Xanthopoulou I., Rinaldi M., Rognoni A., Varbella F., Boccuzzi G., Omedè P., Montabone A., Bernardi A., Taha S., Rossini R., Durante A., Gili S., Magnani G., Autelli M., Grosso A., Blanco P.F., Giustetto C., Garay A., Quadri G., Queija B.C., Srdanovic I., Paz R.C., Fernández M.C., Pousa I.M., Gallo D., Morbiducci U., Dominguez-Rodriguez A., Lopez-Cuenca A., Cequier A., Alexopoulos D., Iiguez-Romo A., Pozzi R., Assi E.A., Valgimigli M. Comparative external validation of the PRECISE-DAPT and PARIS risk scores in 4424 acute coronary syndrome patients treated with prasugrel or ticagrelor. *Int. J. Cardiol.*, 2020; 301: 200–206. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.11.132
59. Bharadwaj A., Potts J., Mohamed M.O., Parwani P., Swamy P., Lopez-Mattei J.C., Rashid M., Kwok C.S., Fischman D.L., Vassiliou V.S., Freeman Ph., Michos E.D., Mamas M.A. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (23): 2183–2193. doi: 10.1093/eurheartj/ehz851
60. Duarte C.W., Lindner V., Francis S.A., Schoormans D. Visualization of cancer and cardiovascular disease co-occurrence with network methods. *JCO Clin. Cancer Inform.*, 2017; 1: 1–12. doi: 10.1200/CCI.16.00071
61. Milazzo V., Cosentino N., Campodonico J., Lucci C., Cardinale D., Cipolla C.M., Marenzi G. Characteristics, management, and outcomes of acute coronary syndrome patients with cancer. *J. Clin. Med.*, 2020; 9 (11): 3642. doi: 10.3390/jcm9113642
62. Ederhy S., Cohen A., Boccara F., Puymirat E., Aissaoui N., Elbaz M., Bonnefoy-Cudraz E., Druelles P., Andrieu S., Angoulvant D., Furber A., Ferrières J., Schiele F., Cottin Y., Simon T., Danchin N. FAST-MI investigators. In-hospital outcomes and 5-year mortality following an acute myocardial infarction in patients with a history of cancer: Results from the French registry on Acute ST-elevation or non-ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI) 2005 cohort. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2019; 112 (11): 657–669. doi: 10.1016/j.acvd.2019.06.012
63. Gevaert S.A., Halvorsen S., Sinnaeve P.R., Sambo-la A., Gulati G., Lancellotti P., van der Meer P., Lyon A.R., Farmakis D., Lee G., Boriani G., Wechalekar A., Okines A., Asteggiano R. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases.

- Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care*, 2021; 10 (8): 947–959. doi: 10.1093/ehjacc/zuab056
64. Pushparaji B., Donisan T., Balanescu D.V., Park J.K., Monlezun D.J., Ali A., Inanc I.H., Caballero J., Cilingiroglu M., Marmagkiolis K., Iliescu C. Coronary revascularization in patients with cancer. *Curr. Treat. Options. Cardiovasc. Med.*, 2023; 25 (6): 143–158. doi: 10.1007/s11936-023-00982-9
 65. Yusuf S.W., Daraban N., Abbasi N., Lei X., Durand J.B., Daher I.N. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. *Clin. Cardiol.*, 2012; 35 (7): 443–450. doi: 10.1002/clc.22007
 66. Pothineni N.V., Shah N.N., Rochlani Y., Saad M., Kovelamudi S., Marmagkiolis K., Bhatti S., Cilingiroglu M., Aronow W.S., Hakeem A. Temporal trends and outcomes of acute myocardial infarction in patients with cancer. *Ann. Transl. Med.*, 2017; 5 (24): 482. doi: 10.21037/atm.2017.11.29
 67. Roule V., Verdier L., Blanchart K., Ardouin P., Lemaitre A., Bignon M., Sabatier R., Alexandre J., Beygui F. Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of cancer among patients with acute coronary syndrome and/or percutaneous coronary intervention. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 38. doi: 10.1186/s12872-020-01352-0
 68. Iliescu C.A., Grines C.L., Herrmann J., Yang E.H., Cilingiroglu M., Charitakis K., Hakeem A., Toutouzas K.P., Leeser M.A., Marmagkiolis K. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the cardiological society of india, and sociedad Latino Americana de Cardiologia intervencionista). *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2016; 87 (5): E202–223. doi: 10.1002/ccd.26379

Сведения об авторах:

Денис Владимирович Козлов, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург, Москва, Россия, ORCID: 0009-0008-7674-9751, e-mail: kozlovden@mail.ru

Алексей Иванович Загорюлько, канд. мед. наук, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения, Москва, Россия, ORCID: 0009-0000-9735-8073, e-mail: alexrus80@yandex.ru

Григорий Павлович Нистратов, канд. мед. наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Москва, Россия, ORCID: 0009-0008-7473-6471, e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Станислав Павлович Рыков, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-8486-3505, e-mail: stanislav.rykov@yandex.ru

Information about the authors:

Denis V. Kozlov, candidate of medical sciences, cardiovascular surgeon, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0008-7674-9751, e-mail: kozlovden@mail.ru

Alexey I. Zagorulk, candidate of medical sciences, head of the department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-9735-8073, e-mail: alexrus80@yandex.ru

Grigory P. Nistratov, candidate of medical sciences, doctor of department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0008-7473-6471, e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Stanislav P. Rykov, doctor at the department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0000-8486-3505, e-mail: stanislav.rykov@yandex.ru

Статья поступила 23.02.2025

После доработки 27.02.2025

Принята к печати 16.03.2025

Received 23.02.2025

Revision received 27.02.2025

Accepted 16.03.2025



АТЕРОСКЛЕРОЗ / ATHEROSCLEROSIS

2025

Научно-практический журнал

Т. 21, № 1

Руководство ESC 2024 г. по ведению пациентов с повышенным артериальным давлением и гипертензией**2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension**

Разработано целевой группой по лечению повышенного артериального давления и гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и одобрена Европейским обществом эндокринологов (ESE) и Европейской организацией по борьбе с инсультом (ESO).

Преамбула и введение

Данный документ 2024 г. обновляет Руководство по лечению артериальной гипертензии, подготовленное ESC/Европейским обществом гипертензии (ESH) в 2018 г. Он основан на предыдущих руководствах, а также включает важные обновления и новые рекомендации, основанные на современных данных. Например,

— название документа изменено с «Руководства по лечению артериальной гипертензии» на «Руководство по лечению повышенного артериального давления и гипертензии». Это основано на данных о том, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанный с артериальным давлением (АД), определяется по непрерывной шкале воздействия, а не по бинарной шкале «нормотензия — гипертензия». Обновленные данные также все чаще демонстрируют пользу лекарственных препаратов, снижающих АД, для лиц с высоким риском ССЗ и уровнем АД, который повышен, но не соответствует традиционным пороговым значениям, используемым для определения гипертензии. Термин «артериальная» исключен из названия Руководства 2024 г., поскольку артериальная гипертензия может развиваться и в легочных артериях, что не является предметом рассмотрения в данном документе.

— В Рекомендациях 2024 г. гипертензия по-прежнему определяется как офисное систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. Однако введена новая категория АД под названием «повышенное АД». Повышенное АД определяется как офисное систолическое АД 120–139 мм рт. ст. или диастолическое АД 70–89 мм рт. ст.

— Важным доказательным изменением в Руководстве 2024 г. является рекомендация стремиться к целевому уровню систолического АД 120–129 мм рт. ст. у взрослых, которые принимают препараты, снижающие АД. В этой ре-

комендации есть несколько важных оговорок, включая:

1) требование, чтобы лечение до этого целевого уровня АД хорошо переносилось пациентом;

2) тот факт, что более мягкие целевые показатели АД могут быть рассмотрены у лиц с симптоматической ортостатической гипотензией, в возрасте 85 лет и старше, а также у лиц с умеренной или тяжелой астенией или ограниченной продолжительностью жизни,

3) значимый акцент на внеофисном измерении АД для подтверждения достижения целевого уровня систолического АД 120–129 мм рт. ст.

В отдельных случаях, когда целевое систолическое АД 120–129 мм рт. ст. не достигается из-за непереносимости или наличия заболеваний, при которых оно должно быть более мягким, мы рекомендуем ориентироваться на настолько низкое АД, насколько это разумно и достижимо. Также подчеркивается важность персонализированного принятия клинических решений и совместного принятия решений с пациентом.

12. Ключевые положения

1. В связи с демографическими изменениями и старением населения число людей с повышенным АД или гипертензией растет во всем мире.
2. Стратегия контроля АД, по-видимому, ухудшается в Северной Америке, в некоторых (но не во всех) европейских странах и в других регионах мира.
3. Риск ССЗ, связанный с АД, находится в непрерывной лог-линейной шкале переменных воздействий, а не в бинарной шкале нормотонии и гипертензии.
4. Препараты, снижающие АД, могут уменьшить риск ССЗ даже у лиц, которые традиционно не классифицируются как гипертензики. Соответственно, вводится новая

категория АД, называемая «повышенное АД» — офисное систолическое АД 120–139 мм рт. ст. или диастолическое АД 70–89 мм рт. ст. Гипертония по-прежнему определяется как офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.

5. Гипертония у женщин недостаточно изучена в фундаментальных, клинических и популяционных исследованиях.
6. Повреждение органов, опосредованное гипертонией (ПООГ), свидетельствует о давней или тяжелой гипертензии и ассоциируется с повышенным риском ССЗ.
7. При оценке и лечении повышенного АД необходимо учитывать абсолютный риск ССЗ.
8. Несмотря на растущее число руководств по гипертонии, показатели диагностики, лечения и контроля гипертонии (и повышенного АД) остаются неоптимальными. В основе этого лежит главным образом недостаточное внедрение научно обоснованных рекомендаций в реальную клиническую практику.
9. Одним из наиболее важных изменений в Рекомендациях 2024 г. является акцент на доказательствах, связанных с исходами ССЗ при проведении мероприятий по снижению АД, а не только на снижении АД.
10. Независимо от порогового значения АД, при превышении которого рекомендуется снижать АД (образ жизни, фармакологическое или другое лечение), целевой уровень АД на фоне лечения составляет 120–129 / 70–79 мм рт. ст. для всех взрослых при условии хорошей переносимости этого лечения. Существует несколько важных исключений из этих целевых показателей, и принятие индивидуальных решений всегда в приоритете.

13. Пробелы в доказательствах

Ниже приводится список наиболее важных пробелов в доказательствах, устранение которых путем проведения новых клинических исследований могли бы существенно помочь в лечении пациентов:

1. Причины ухудшения стратегии контроля АД у женщин и мужчин.
2. Необходимость в данных по эпидемиологии, факторам риска и патофизиологии гипертонии с учетом пола. Необходимость проведения большего числа проспективных исследований для оценки специфических факторов риска ССЗ у женщин и мужчин, относящихся к взрослым с повышенным АД и гипертензией, обусловленных биологическими и социально-культурными условиями. Это включает взвешенную оценку традиционных факторов риска в зависимости от пола, а также зависящих от пола нетрадиционных сосудистых факторов риска, таких как стресс, социально-экономические условия и др. Также недостаточно данных о гормональных и генетических механизмах и патофизиологии человека в зависимости от пола. Еще одна важная область, требующая изучения, — лучшее понимание роли пола в лечении повышенного АД и гипертонии (включая гендерные барьеры в доступе к медицинской помощи и приверженности к ней).
3. Более широкое распространение валидации домашних устройств для измерения АД. Протоколы валидации устройств для измерения АД без манжеты предложены сравнительно недавно и нуждаются в проверке.
4. Клиническая эффективность оценки ПООГ в определении интенсивности лечения и персонализированных подходов к лечению повышенного АД и гипертонии.
5. Лучшая (новейшая) практика скрининга и лечения первичного альдостеронизма.
6. Клинические преимущества лечения лиц с низким риском ССЗ при повышенном АД и дальнейшие данные, подтверждающие необходимость использования препаратов, снижающих АД, среди лиц с высоким риском при исходном систолическом АД 120–129 мм рт. ст.
7. Необходимость получения дополнительных данных об оптимальной дозировке, действии и побочных эффектах препаратов, снижающих АД, в зависимости от пола, в частности, в ходе специально спланированных проспективных рандомизированных исследований.
8. Следует больше внимания уделять общим исходам ССЗ при проведении мероприятий по снижению АД.
9. Накоплены в основном европейские данные (рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), реальная жизнь) о положительном эффекте лечения пациентов с повышенным АД и гипертензией полипилюлями (включая препараты, не снижающие АД).
10. Данные по исходам ССЗ при применении антагонистов минералокортикоидных рецепторов в качестве дополнительной терапии касаются резистентной гипертензии.
11. Необходимы испытания по влиянию на снижение АД новых противодиабетических препаратов (таких как ингибиторы SGLT2

- и агонисты рецепторов GLP-1) или препаратов, которые в настоящее время имеют показания для лечения других заболеваний, таких как финренон или валсартан/сакубитрил.
12. Изучение благоприятного влияния на АД и ССЗ увеличения потребления калия в рационе и других мероприятий, связанных с образом жизни. Исследования, направленные на разделение влияния снижения уровня натрия и влияния добавок калия на контроль АД и исходы ССЗ.
 13. Нужны РКИ, сравнивающие комбинированную терапию с фиксированными дозами в одной таблетке с несколькими монопрепаратами и их влияние на исходы ССЗ.
 14. Испытания по изучению сердечно-сосудистых исходов денервации почек.
 15. Нужны РКИ по снижению АД в различных этнических группах и группах мигрантов, проведенные в Европе.
 16. Фармакологическое управление АД у молодых взрослых (в возрасте < 40 лет) и более точные данные об эффективности подхода к медикаментозному управлению АД в течение всей жизни.
 17. Изучить исходы по ССЗ у пациентов с умеренным и тяжелым риском, ослабленных и/или очень пожилых людей, которым были выписаны препараты для снижения АД, с учетом влияния конкурирующих рисков.
 18. Лечение заболеваний почечных артерий с гемодинамически стабильным, но тяжелым стенозом (т.е. без признаков высокого риска).
 19. Необходимость проведения клинических исследований по лечению гипертонии у пациентов, получающих противоопухолевые препараты или антирецидивные препараты у реципиентов аллотрансплантата.
 20. Лечение гипертонии в условиях изменения климата, глобального потепления, загрязнения воздуха и других видов окружающей среды, пандемий, зон военных действий, а также в контексте ограничений на прием лекарственных препаратов, существующих в некоторых странах с низким и средним уровнем дохода.
 21. Необходимость расширения внедрения рекомендаций медицинскими работниками.
 22. Разработка устойчивой системы лечения гипертонии в условиях растущего числа пациентов и ограниченных ресурсов.
 23. Проведение целевых испытаний препаратов, снижающих АД, среди лиц, не принимающих лекарств, с исходным АД 120–129 мм рт. ст. и повышенным риском ССЗ.

14. «Что делать» и «чего не делать» согласно Рекомендациям

Рекомендации	Класс	Уровень
Измерение АД		
Рекомендуется измерять АД с использованием проверенного и откалиброванного устройства, чтобы обеспечить правильную технику измерения и применять последовательный подход для измерения АД каждому пациенту	I	B
Всем взрослым пациентам (18 лет и старше) рекомендуется измерять офисное и/или внеофисное АД и записывать значения в медицинскую карту, чтобы получить информацию о текущем АД	I	C
Внеофисное измерение АД рекомендуется в диагностических целях, особенно потому, что оно может выявить как гипертонию белого халата, так и замаскированную гипертонию. Если измерения вне офиса логистически и/или экономически нецелесообразны, рекомендуется подтверждать диагноз повторным измерением АД в офисе с использованием правильной стандартизированной техники измерения	I	B
Рекомендуется измерять офисное АД на обеих руках, по крайней мере, при первом посещении, поскольку разница систолического АД между руками более 10 мм рт. ст. может быть связана с повышенным риском ССЗ и указывать на артериальный стеноз	I	B
Если зафиксирована разница систолического АД между руками >10 мм рт. ст., то рекомендуется, чтобы при всех последующих измерениях АД использовалась рука с наиболее высоким показателем АД	I	B
Внеофисное измерение АД рекомендуется для постоянного ведения пациентов, чтобы количественно оценить эффект лечения и определить титрование препаратов, снижающих АД, и/или выявить возможные причины побочных эффектов (например, симптоматической гипотонии). Если проводить выездные замеры логистически и/или экономически нецелесообразно, тогда рекомендуется постоянное лечение основывать на повторных измерениях АД в офисе, используя правильную стандартизированную технику измерения	I	B

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам, которым измеряют АД, рекомендуется также провести пальпацию пульса в покое для определения частоты сердечных сокращений и аритмий, например ФП	I	C
Определение и классификация повышенного АД и гипертонии		
Рекомендуется классифицировать АД на нормальное АД, повышенное АД и артериальную гипертонию, чтобы облегчить принятие решения о лечении	I	B
Рекомендуется использовать риск-ориентированный подход при лечении повышенного АД. Лица с умеренной или тяжелой хронической болезнью почек (ХБП), установленными ССЗ, повреждениями органов, обусловленных гипертонией, сахарным диабетом или семейной гиперхолестеринемией, считаются группой повышенного риска развития ССЗ	I	B
Шкала SCORE2 рекомендуется для оценки 10-летнего риска смертельных и несмертельных ССЗ среди лиц в возрасте 40–69 лет с повышенным АД, которые еще не относятся к группе повышенного риска из-за умеренной или тяжелой ХБП, установленных ССЗ, повреждений органов, обусловленных гипертонией, сахарного диабета или семейной гиперхолестеринемии	I	B
Шкала SCORE2-OP рекомендуется для оценки 10-летнего риска смертельных и несмертельных ССЗ среди лиц в возрасте ≥70 лет с повышенным АД, которые еще не относятся к группе повышенного риска из-за умеренной или тяжелой ХБП, установленных ССЗ, повреждений органов, обусловленных гипертонией, сахарного диабета или семейной гиперхолестеринемии	I	B
Рекомендуется, чтобы независимо от возраста лиц с повышенным АД и риском ССЗ по шкале SCORE2, SCORE2-OP ≥10 %, считали относящимися к группе повышенного риска ССЗ для управления повышенным АД с учетом риска	I	B
Диагностика гипертонии и исследование ее причин		
У лиц с повышенным риском ССЗ, у которых АД в кабинете скрининга составляет 120–139 / 70–89 мм рт. ст., рекомендуется измерить АД вне офиса, используя системный мониторинг АД, если это невозможно с точки зрения логистики, проводить повторные измерения АД в офисе при повторном посещении	I	B
Если при скрининге офисное АД составляет 140–159, 90–97 мм рт. ст., рекомендуется ставить диагноз гипертонии на основании измерения АД вне офиса с помощью системного мониторинга АД. Если эти измерения являются логистически или экономически нецелесообразными, можно поставить диагноз при повторном офисном измерении или при повторном посещении	I	B
Если скрининговое АД ≥160/100 мм рт. ст.: – Рекомендуется как можно скорее (в течение 1 месяца) подтвердить АД 160–179/100–109 мм рт. ст., желательно на дому или при амбулаторном измерении АД – При АД ≥180/110 мм рт. ст. рекомендуется исключить неотложную гипертоническую помощь	I	C
Рекомендуется измерять содержание креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбумин-креатининовое соотношение мочи у всех пациентов с артериальной гипертонией	I	A
Если диагностирована ХБП средней и тяжелой степени, рекомендуется повторять измерения содержания креатинина сыворотки, СКФ и альбумин-креатининового соотношения в моче не реже одного раза в год	I	C
ЭКГ в 12 отведениях рекомендуется всем пациентам с артериальной гипертонией	I	B
Эхокардиография рекомендуется пациентам с гипертонией и нарушениями ЭКГ, а также признаками или симптомами ССЗ	I	B
Фundosкопию рекомендуется проводить при АД >180/110 мм рт. ст. при лечении гипертонического криза и злокачественной гипертензии, а также больным с гипертонической болезнью и сахарным диабетом	I	C
Рутинное генетическое тестирование пациентам с гипертонией не рекомендуется	III	C
Пациентам с гипертонией, имеющим наводящие на размышления признаки или симптомы вторичной гипертонии, рекомендуется проходить соответствующее обследование для установления вторичной гипертонии	I	B
Профилактика и лечение повышенного АД		
Рекомендуется по возможности ограничивать потребление натрия примерно до 2 г в день при всех обострениях с повышенным АД и гипертонией (это эквивалентно примерно 5 г соли (хлорида натрия) в день, 1 чайной ложке или меньше)	I	A

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендуются аэробные упражнения средней интенсивности ≥ 150 минут в неделю (умеренные аэробные упражнения (≥ 30 минут, 5–7 дней в неделю) или 75 минут энергичных упражнений в неделю в течение 3 дней), и их следует дополнять упражнениями низкой или умеренной интенсивности, динамической или изометрической тренировкой с отягощениями (2–3 раза в неделю) для снижения АД и риска ССЗ	I	A
Рекомендуется стремиться к стабильному и здоровому индексу массы тела ($20\text{--}25\text{ кг/м}^2$) и окружности талии (<94 см у мужчин и <80 см у женщин) для снижения АД и риска ССЗ	I	A
Рекомендуется придерживаться здоровой и сбалансированной диеты, такой как средиземноморская или DASH, чтобы снизить АД и риск ССЗ	I	A
Мужчинам и женщинам рекомендуется употреблять меньше алкоголя, чем верхний предел, который составляет около 100 г чистого алкоголя в неделю. Как это отражается на количестве напитков, зависит от размера порции (стандарты которого различаются в зависимости от страны), но большинство напитков содержат 8–14 г алкоголя на порцию. Предпочтительно рекомендуется избегать употребления алкоголя для достижения наилучшего результата для здоровья	I	B
Рекомендуется ограничить потребление сахара, в частности сахаросодержащих напитков, до 10% от калорийности рациона, а также снизить потребление подслащенных сахаром напитков, таких как безалкогольные напитки и фруктовые соки, начиная с раннего возраста	I	B
Рекомендуется прекратить курение табака, начать поддерживающую терапию и обратиться к программам по прекращению курения, поскольку употребление табака вызывает ССЗ, сердечно-сосудистые события и повышает смертность	I	A
Среди всех гипотензивных препаратов ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), дигидропиридиновые антагонисты кальция и диуретики (тиазиды и тиазидоподобные препараты, такие как хлорталидон и индапамид) продемонстрировали наиболее эффективное снижение АД и сердечно-сосудистых событий и поэтому они рекомендуются в качестве препаратов первой линии для снижения АД	I	A
Рекомендуется комбинировать бета-блокаторы с другими препаратами, снижающими АД, при наличии других убедительных показаний к их применению, например, при стенокардии, при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, после инфаркта миокарда или для контроля сердечного ритма	I	A
Рекомендуется принимать лекарства в наиболее удобное для пациента время суток, чтобы установить привычный режим приема лекарств и улучшить приверженность к лечению	I	B
Учитывая данные исследований о более эффективном контроле АД по сравнению с монотерапией, большинству пациентов с подтвержденной артериальной гипертензией (АД $\geq 140/90$ мм рт. ст.) в качестве начальной терапии рекомендуется комбинированное лечение, снижающее АД. Предпочтительными комбинациями являются блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (либо ингибитор АПФ, либо БРА) с дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов (БКК) или диуретиком. Исключения, которые следует учитывать, включают пациентов в возрасте ≥ 85 лет, симптоматическую ортостатическую гипотензию, слабость от умеренной до тяжелой степени, а также пациентов с повышенным АД (систолическое АД $120\text{--}139$ мм рт. ст. или диастолическое АД $70\text{--}89$ мм рт. ст.) с сопутствующими показаниями к лечению	I	B
Пациентам, получающим комбинированное лечение, снижающее АД, рекомендуется комбинированное лечение одной таблеткой в фиксированной дозе	I	B
Если АД не контролируется комбинацией двух препаратов, рекомендуется увеличение до комбинации из трех препаратов, обычно блокатор РАС с дигидропиридиновым БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком и предпочтительно в виде комбинации из одной таблетки	I	B
Комбинирование двух блокаторов РАС (ингибитора АПФ и БРА) не рекомендуется	III	A
У взрослых с повышенным АД и низким/средним риском ССЗ ($<10\%$ в течение 10 лет) рекомендуется снижение АД с помощью изменения образа жизни, которое может уменьшить риск ССЗ	I	B

Рекомендации	Класс	Уровень
У взрослых с повышенным АД и достаточно высоким риском ССЗ после трех месяцев изменения образа жизни рекомендуется снижение АД с помощью фармакологического лечения при подтвержденном АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. для снижения риска ССЗ	I	A
Пациентам с артериальной гипертонией и подтвержденным АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. рекомендуется независимо от образа жизни, связанного с риском ССЗ, незамедлительно начинать фармакологическое лечение, снижающее АД, для снижения риска ССЗ	I	A
Рекомендуется продолжать лечение препаратами, снижающими АД, на протяжении всей жизни, даже после 85 лет, при условии хорошей переносимости	I	A
Профилактика и лечение повышенного АД (целевые показатели АД)		
Для снижения риска ССЗ у большинства взрослых рекомендуется поддерживать целевое значение систолического АД на уровне 120–129 мм рт. ст. при условии, что лечение хорошо переносится	I	A
В случаях, когда гипотензивное лечение плохо переносится и достижение целевого систолического давления 120–129 мм рт. ст. невозможно, рекомендуется достичь целевого уровня систолического АД, который является «настолько низким, насколько это разумно достижимо» (принцип ALARA)	I	A
Профилактика и лечение повышенного АД (почечной денервации)		
Почечная денервация, из-за отсутствия достаточных результатов исследований, демонстрирующих ее безопасность и преимущества при ССЗ, не рекомендуется в качестве вмешательства первой линии для снижения АД при артериальной гипертонии	III	C
Денервацию почек не рекомендуется применять для лечения артериальной гипертонии у пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ < 40 мл/мин/1,73 м ²) или вторичными причинами артериальной гипертензии до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства	III	C
Управление конкретными группами пациентов или обстоятельствами		
Молодые пациенты		
Комплексный скрининг основных причин вторичной гипертонии рекомендуется проводить взрослым, у которых диагностирована гипертония в возрасте до 40 лет, за исключением молодых людей с ожирением, которым рекомендуется начинать с оценки синдрома обструктивного апноэ во сне	I	B
Гипертония во время беременности		
У женщин с гестационной гипертонией начало медикаментозного лечения рекомендуется при подтвержденном офисном систолическом АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом АД ≥ 90 мм рт. ст.	I	B
У беременных с хронической гипертонией начало медикаментозного лечения рекомендуется при подтвержденном офисном систолическом АД ≥ 140 мм рт. ст. или диастолическом АД ≥ 90 мм рт. ст.	I	B
Женщинам с хронической и гестационной гипертонией рекомендуется уменьшение АД ниже 140/90 мм рт. ст., но не менее 80 мм рт. ст. для диастолического АД	I	C
Дигидропиридиновые БКК (предпочтительно нифедипин пролонгированного действия), лабеталол и метилдопа рекомендуются в качестве препаратов первой линии для снижения АД при лечении гипертонии во время беременности	I	C
По согласованию с акушером всем беременным женщинам без противопоказаний рекомендуются упражнения низкой и средней интенсивности для снижения риска гестационной гипертонии и преэклампсии	I	B
Блокаторы РАС не рекомендуются во время беременности	III	B
Очень пожилые и слабые пациенты; ортостатическая гипотензия		
Лечение повышенного АД и артериальной гипертонии у пожилых пациентов в возрасте < 85 лет, не имеющих слабости умеренной или тяжелой степени, рекомендуется проводить по тем же рекомендациям, что и для молодых людей, при условии, что лечение, снижающее АД, хорошо переносится	I	A
Рекомендуется продолжать медикаментозное лечение, снижающее АД, на протяжении всей жизни, даже после 85 лет, при условии хорошей переносимости	I	A

Рекомендации	Класс	Уровень
Прежде чем начинать принимать или усиливать АД-снижающие препараты, рекомендуется проверить наличие ортостатической гипотензии, сначала в положении сидя или лежа в течение 5 минут, а затем измерив АД через 1 и/или 3 минуты в положении стоя	I	B
Рекомендуется использовать нефармакологические подходы в качестве терапии первой линии ортостатической гипотензии у лиц с гипертонией в горизонтальном положении. Таким пациентам также рекомендуется заменить АД-снижающие препараты, усугубляющие ортостатическую гипотензию, на альтернативную АД-терапию, а не просто уменьшить интенсивность терапии	I	A
Сахарный диабет		
У большинства взрослых с повышенным АД и диабетом после максимум 3 месяцев изменения образа жизни возможно снижение АД с помощью фармакологических препаратов, лечение рекомендуется лицам с подтвержденным АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. для снижения риска ССЗ	I	A
Медикаментозное лечение, снижающее АД, рекомендуется людям с преддиабетом или ожирением, когда подтвержденное офисное АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. или когда офисное АД составляет 130–139/80–89 мм рт. ст. и у пациента прогнозируемый 10-летний риск ССЗ $\geq 10\%$, или при состояниях высокого риска, несмотря на максимум 3 месяца терапии здорового образа жизни	I	A
Людям с сахарным диабетом, получающим препараты, снижающие АД, рекомендуется поддерживать систолическое АД на уровне 120–129 мм рт. ст., если эти препараты хорошо переносятся	I	A
ХБП		
Пациентам с диабетической или недиабетической ХБП средней и тяжелой степени и подтвержденным АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. рекомендуется оптимизировать образ жизни и принимать препараты, снижающие АД, для уменьшения риска ССЗ при условии, что такое лечение хорошо переносится	I	A
У взрослых с ХБП средней и тяжелой степени, получающих препараты, снижающие АД, и имеющих СКФ > 30 мл/мин/1,73 м ² , рекомендуется поддерживать систолическое АД на уровне 120–129 мм рт. ст. Индивидуализированные целевые значения АД рекомендуются для пациентов с более низкой СКФ или трансплантацией почки	I	A
Пациентам с артериальной гипертензией, ХБП и СКФ > 20 мл/мин/1,73 м ² рекомендуется применять ингибиторы SGLT2 для улучшения результатов лечения	I	A
ССЗ		
Пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе, которым требуется лечение, снижающее АД, в рамках этого лечения рекомендуются бета-адреноблокаторы и блокаторы PАС	I	A
У пациентов с симптоматической стенокардией, которым требуется лечение, снижающее АД, назначаются бета-блокаторы и/или БКК и рекомендуются как часть лечения	I	A
Пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса/сердечной недостаточностью с легким снижением фракции выброса для улучшения результатов рекомендуются назначать препараты, снижающие АД: ингибиторы АПФ (или БРА, если ингибиторы АПФ не переносятся), ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы, бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы SGLT2	I	A
Пациентам с артериальной гипертонией и симптоматической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса ингибиторы SGLT2 рекомендуются для улучшения результатов в связи с их умеренными свойствами снижения АД	I	A
Другие состояния		
Рекомендуется, чтобы стратегия лечения препаратами, снижающими АД, для предотвращения инсульта включала блокатор PАС и БКК или тиазидоподобный диуретик	I	A
У пациентов с подтвержденным АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., перенесших транзиторную ишемическую атаку или инсульт в анамнезе, рекомендуется целевое систолическое АД 120–129 мм рт. ст. для снижения рисков сердечно-сосудистых событий при условии переносимости лечения	I	A

Рекомендации	Класс	Уровень
Ангиопластика почечной артерии не рекомендуется пациентам без подтвержденного гемодинамически значимого стеноза почечной артерии	III	A
Острое и кратковременное снижение АД		
Внутричерепное кровоизлияние или острый ишемический инсульт		
Больным с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой и показанием к снижению АД рекомендуется начать проводить гипотензивную терапию еще до выписки из больницы	I	B
У пациентов с внутричерепным кровоизлиянием и систолическим АД ≥ 220 мм рт. ст. резкое снижение систолического АД >70 мм рт. ст. от исходного уровня в течение 1 часа после начала лечения не рекомендуется	III	B
Тяжелая гипертензия во время беременности и преэклампсия		
При преэклампсии или эклампсии с гипертоническим кризом рекомендуется медикаментозное лечение лабеталолом или нитроглицерином и магниестью внутривенно	I	C
При преэклампсии или эклампсии, связанной с отеком легких, нитроглицерин назначают внутривенно, рекомендуется инфузия	I	C
При тяжелой гипертензии во время беременности рекомендуется медикаментозное лечение: лабеталол внутривенно, метилдопа перорально или нифедипин перорально. Внутривенное введение гидралазина является вариантом второй линии	I	C
Пациент-ориентированная помощь при гипертензии		
В рамках лечения гипертензии рекомендуется информированное обсуждение риска ССЗ и преимуществ лечения с учетом потребностей пациента	I	C
Измерение АД в домашних условиях для лечения гипертензии с помощью самостоятельного мониторинга АД рекомендуется для достижения лучшего контроля АД	I	B
Самостоятельное измерение при правильном выполнении рекомендуется вследствие положительного влияния на постановку диагноза гипертензии, расширение прав и возможностей пациентов и соблюдение режима лечения	I	C
Для улучшения контроля АД рекомендуются мультидисциплинарные подходы в ведении пациентов с повышенным АД и артериальной гипертензией, включая уход от неквалифицированных врачей к более квалифицированным	I	A

Опубликовано: *European Heart Journal*, 2024; 45 (38): 3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178

Перевод Ложкиной Н.Г. (ФИЦ ФТМ, НГУ) и Никитиной Я.Д. (НГУ), 2024 г.

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук
Сибирское отделение
Российское кардиологическое общество
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины —
филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»
ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет
Министерство здравоохранения Новосибирской области

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции **«КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПРОБЛЕМЫ В СИБИРИ»**, которая состоится в г. Новосибирске 9 октября 2025 г. в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии»

Место проведения: г. Новосибирск, гостиница AZIMUT Сибирь
Официальный сайт: www.sibcardio.ru или www.сибкардио.рф

Цель Конференции — ознакомить врачей-кардиологов, липидологов, терапевтов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики, медицинских генетиков, специалистов функциональной и ультразвуковой диагностики — с самыми последними достижениями и научными разработками в области профилактики сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний.

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

Образовательная программа Конференции будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В установленные сроки будет подана заявка на НМО на аккредитацию мероприятия в рамках пятилетних циклов повышения квалификации врачей.

В образовательной части программы не будут допускаться упоминания названий лекарственных препаратов, использование изображений лекарственных препаратов, скрытая и явная реклама. Возможно использование только лекарственных соединений согласно с Международным непатентованным наименованием (МНН).

Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- Результаты эпидемиологических популяционных исследований в области кардиометаболических заболеваний
- Факторы риска кардиометаболических заболеваний
- Этиопатогенез кардиометаболических заболеваний
- Вопросы здорового питания
- Новые подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете
- Сердечно-сосудистая патология при заболеваниях почек
- Новые технологии профилактики и рискометрии кардиометаболических заболеваний

- Генетика и биохимия кардиометаболических заболеваний
- Ультразвуковая и функциональная диагностика кардиометаболических заболеваний
- Избыточная масса тела, ожирение, метаболически здоровое ожирение
- Абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность
- Артериальная гипертензия
- Нарушения липидного обмена
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Терапия кардиометаболических заболеваний

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

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

ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Демин Александр Аристархович – заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета, Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ), доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач России, член Правления РКО (председатель секции «Воспалительные болезни сердца»), председатель Новосибирского регионального отделения РКО, почетный кардиолог РКО (Новосибирск)

Дуничева Оксана Витальевна – главный внештатный специалист по кардиологии Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», кандидат медицинских наук (Новосибирск)

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

Герасименко Оксана Николаевна – заведующая кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, главный специалист по терапии и общей врачебной практике Министерства здравоохранения Новосибирской области, главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

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

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

Фомичева Марина Леонидовна – заведующая лабораторией профилактической медицины НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, главный внештатный специалист по медицинской профилактике Министерства здравоохранения Новосибирской области, кандидат медицинских наук (Новосибирск)

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ:

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ:

Хаменкова Елена Вячеславовна – генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск), Тел. +7(913)928-12-94, e-mail: evk@medcongress.ru

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА:

Афанасьева Алена Дмитриевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Бощенко Алла Александровна, д.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Гарбузова Евгения Витальевна, к.м.н., научный сотрудник НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая отделением патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией исследований гемостаза НИИКПССЗ СО РАН (Кемерово)

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, заведующий отделом клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ», профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «КемГМУ» Минздрава России, председатель Совета молодых ученых Кузбасса (Кемерово)

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор, профессор РАН, заместитель директора по научной работе НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Кореннова Ольга Юрьевна, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины постдипломного образования ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, д.м.н., профессор (Омск)

Ливзан Мария Анатольевна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор, ИХБФМ СО РАН (Новосибирск)

Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор, руководитель группы «Клиническая и экспериментальная кардиология» ФГБНУ ФИЦ ФТМ (Новосибирск)

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Нечаева Галина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ФГБОУ ВО Омский ГМУ Минздрава России (Омск)

Никулина Светлана Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России, главный специалист по профилактической медицине Алтайского края (Барнаул)

Петрова Марина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Репин Алексей Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Романова Татьяна Ивановна, к.м.н., ученый секретарь НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н., заведующая лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Рябиков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, лаборатория этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск)

Рябов Вячеслав Валерьевич, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Симонова Галина Ильинична, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Заслуженный деятель науки РФ (Новосибирск)

Сумин Алексей Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях отдела клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ КПССЗ» (Кемерово)

Таничева Анастасия Александровна, исполнительный директор Российского кардиологического общества (Санкт-Петербург)

Трубачева Ирина Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научно-организационной работе НИИ кардиологии Томского НИМЦ (Томск)

Чернова Анна Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (Красноярск)

Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии ФГБОУ ВО Алтайский ГМУ Минздрава России (Барнаул)

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ, Заслуженный врач РФ (Новосибирск)

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Для формирования программы Конференции:

- **прием заявок на отдельные устные доклады** (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город) будет осуществляться **через официальный сайт** мероприятия с 1 марта до 1 мая 2025 года;

- **прием заявок на симпозиумы** (длительность 1,5 часа, название симпозиума, название докладов, ФИО и должность докладчиков, учреждение, город) осуществляется через электронный адрес ragino@mail.ru до 1 мая 2025 года.

Регистрация участников Конференции будет осуществляться через официальный сайт мероприятия с 1 марта 2025 г.

Конференция будет проводиться в очном формате

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

www.sibcardio.ru или www.сибкардио.рф

С уважением,
Оргкомитет Конференции

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук
Сибирское отделение
Российское кардиологическое общество
Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН»
ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет
Министерство здравоохранения Новосибирской области

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО № 2

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе II Всероссийской конференции с международным участием **«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА: НАУЧНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ»**, которая состоится в г. Новосибирске 10 октября 2025 г. в очном формате.

Мероприятие посвящено 140-летию со дня рождения Аничкова Николая Николаевича – основоположника теории патогенеза атеросклероза.

Место проведения: г. Новосибирск, ул. Ленина, 21, гостиница AZIMUT Сибирь, 2 этаж

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

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

Образовательная часть программы Конференции будет аккредитована баллами системы Непрерывного Медицинского Образования (НМО). В установленные сроки будет подана заявка на НМО на аккредитацию мероприятия в рамках пятилетних циклов повышения квалификации врачей.

В образовательной части программы будет возможно использование только Международного непатентованного наименования (МНН) фармакологических лекарственных соединений.

Спонсорские доклады, подготовленные при поддержке фармацевтических компаний, баллами НМО аккредитованы не будут. В спонсорских докладах будет использована только реклама компании, заключившей договор о спонсорстве.

ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- Экспериментальные исследования в области атеросклероза
- Биохимические исследования атеросклероза
- Геномика, GWAS и популяционная генетика атеросклероза

- Эпигенетика и микроРНК атеросклероза
- Наследственные дислипидемии
- Протеомные исследования атеросклероза
- Этиопатогенетические аспекты атеросклероза
- Липиды, липопротеины, аполипопротеины
- Особенности клеточной патологии при атеросклерозе
- Ремоделирование сосудистой стенки и атеросклероз
- Воспаление и атеросклероз
- Окислительный стресс и атеросклероз
- Иммунология атеросклероза
- Климато-географические и этнические особенности развития атеросклероза

ТЕМАТИКА ДЛЯ СИМПОЗИУМОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

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

ПОЧЕТНЫЙ ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

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

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

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

Ежов Марат Владиславович — Президент Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Покровский Сергей Николаевич — руководитель лаборатории проблем атеросклероза ИЭК ФГБУ РКНПК МЗ РФ, доктор биологических наук, профессор (Москва)

Сергиенко Игорь Владимирович — директор Национального общества по изучению атеросклероза, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ КОНФЕРЕНЦИИ

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ ОРГАНИЗАТОР КОНФЕРЕНЦИИ

Хаменкова Елена Вячеславовна — генеральный директор ООО «МЕДКОНГРЕСС» (Новосибирск), Тел. +7(913)928-12-94, e-mail: evk@medcongress.ru

ЧЛЕНЫ ОРГКОМИТЕТА

1. Афанасьева О.И., д.б.н., Москва
2. Барбараш О.Л., академик РАН, Кемерово
3. Бощенко А.А., д.м.н., профессор, Томск
4. Бубнова М.Г., д.м.н., профессор, Москва
5. Вавилин В.А., чл.-корр. РАН, Новосибирск
6. Воевода М.И., академик РАН, Новосибирск
7. Волков А.М., д.м.н., профессор, Новосибирск
8. Груздева О.В., д.м.н., профессор РАН, Кемерово
9. Гуревич В.С., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург
10. Демин А.А., д.м.н., профессор, Новосибирск
11. Денисова Д.В., д.м.н., Новосибирск
12. Денисенко А.Д., д.м.н., профессор, Санкт-Петербург
13. Драпкина О.М., академик РАН, Москва
14. Дуничева О.В., д.м.н., Новосибирск
15. Ершова А.И., д.м.н., Москва
16. Загидуллин Н.Ш., д.м.н., профессор, Уфа
17. Карпов Р.С., академик РАН, Томск
18. Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, Москва
19. Кашталап В.В., д.м.н., профессор, Кемерово
20. Каштанова Е.В., д.б.н., Новосибирск
21. Константинов В.О., д.м.н., Санкт-Петербург
22. Кутихин А.Г., д.м.н., Кемерово
23. Лифшиц Г.И., д.м.н., профессор, Новосибирск
24. Ложкина Н.Г., д.м.н., профессор, Новосибирск
25. Меньшикова Е.Б., д.м.н., Новосибирск
26. Метельская В.А., д.б.н., профессор, Москва
27. Мешков А.Н., д.м.н., Москва
28. Малютин С.К., д.м.н., профессор, Новосибирск
29. Назаренко М.С., д.м.н., профессор, Томск
30. Николаев К.Ю., д.м.н., профессор, Новосибирск
31. Никулина С.Ю., д.м.н., профессор, Красноярск
32. Осипова И.В., д.м.н., профессор, Барнаул
33. Поляков Л.М., д.м.н., профессор, Новосибирск
34. Попов С.В., академик РАН, Томск
35. Пузырев В.П., академик РАН, Томск
36. Романова А.Н., д.м.н., Якутск
37. Рябиков А.Н., д.м.н., профессор, Новосибирск
38. Рябов В.В., д.м.н., профессор, Томск
39. Тяньянский Д.А., д.м.н., Санкт-Петербург
40. Татаринова О.В., д.м.н., Якутск
41. Усынин И.Ф., д.б.н., Новосибирск
42. Цыганкова О.В., д.м.н., Новосибирск
43. Чернявский А.М., чл.-корр. РАН, Новосибирск
44. Чернова А.А., д.м.н., профессор, Красноярск
45. Шапошник И.И., д.м.н., профессор, Челябинск
46. Яхонтов Д.А., д.м.н., профессор, Новосибирск

ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Официальный язык конференции: русский, английский.

Для формирования программы Конференции:

• **прием заявок на устные доклады** (название доклада, ФИО и должность докладчика, учреждение, город, краткое содержание доклада — 1 абзац текста — с указанием доклад научный или спонсорский) будет осуществляться через электронный адрес ragino@mail.ru до 1 июня 2025 года.

Конференция будет проводиться в очном формате

С уважением,
Оргкомитет Конференции