

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

№ 2

«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://aterosclerosis.elpub.ru/jour/issue/archive>)

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

Выход в свет 30.06.2025. Формат 60×84/8.
Уч.-изд. л. 10,19. Усл. печ. л. 11,62
Тираж 50 экз. Заказ № 126. 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)

Л.Д. Хидирова – д.м.н., доцент (Новосибирск, 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. Абзалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

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

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

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

А. Катапано – проф. (Милан, Италия)

К. Кууласмаа – проф. (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот – проф. (Лондон, Великобритания)

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

П. Пушка – проф. (Хельсинки, Финляндия)

Я. Стассен – проф. (Лювен, Бельгия)

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

М.Дж. 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: 30.06.2025. Size 60×84 1/8. Conditionally Printed Sheet 10,09. Registration Sheet 11,62. Circulation of 50. Order No. 126. 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. Kashalap – 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)

L.D. Khidirova – Dr. of Med. Sci., assistant prof. (Novosibirsk, 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)

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

P. Puska – Prof. (Helsinki, Finland)

J. Staessen – Prof. (Leuven, Belgium)

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

M.J. Chapman – Prof. (Paris, France)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2025

Научно-практический журнал

Том 21, № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Гафаров В.В., Стригалева К.А., Громова Е.А., Гагулин И.В., Денисова Д.В., Гафарова А.В.

Личностная тревожность и отношение к поведенческим факторам риска
сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц 25–44 лет 126

**Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Зеленская Е.М.,
Биктимиров Т.Р., Николаев К.Ю.**

Оценка эффективности сочетанной фармакопротекции тикагрелором и высокодозными
статинами у больных инфарктом миокарда с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2* 134

**Григорьева И.Н., Денисова Д.В., Беляевская Е.А., Рахимова К.О., Мустакимова Р.Р.,
Романова Т.И.**

Коморбидность ожирения и диспепсии у жителей г. Новосибирска в возрасте 35–54 лет 148

Ледовских С.Р., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Шрамко В.С., Пушкина О.В., Рагино Ю.И.

Факторы, ассоциированные с наличием повышенного артериального давления, у людей
в возрасте до 45 лет 156

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Корнеева Е.В., Воевода М.И.

Ассоциация между вариантами генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*,
ADRA2B, инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена в рамках
метаболического синдрома. Обзор литературы 166

Большаков И.Н., Шиндякин Д.В., Кириченко А.К., Бахшян В.А., Архипкин С.В.

Роль полисахаридных полимеров в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления
в сосудистой стенке. Обзор литературы. Часть 2 180

Козлов Д.В., Загорюлько А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П.

Артериальная тромбоэмболия (ишемический инсульт, острая окклюзия периферических
артерий) у больных со злокачественными заболеваниями: диагностика, профилактика,
лечение. Обзор литературы. Часть 2 204

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Информационное письмо о Межрегиональной междисциплинарной научно-практической
конференции «Кардиометаболические заболевания: проблемы в Сибири», Новосибирск,
9 октября 2025 г., в рамках Форума «Сибирские дни кардиологии» 214

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. 218

ATHEROSCLEROSIS

Since 2004

Quarterly

2025

Research and Practical Journal

Volume 21, No. 2

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Gafarov V.V., Strigalyova K.A., Gromova E.A., Gagulin I.V., Denisova D.V., Gafarova A.V.**
Personal anxiety and attitudes toward behavioral risk factors for cardiovascular diseases among young people 126
- Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Urvantseva I.A., Zelenskaya E.M., Biktimirov T.R., Nikolaev K.Yu.**
Evaluation of the efficacy of combined pharmacoprotection with ticagrelor and high-dose statins in patients with myocardial infarction and different genotypes of rs2305948 *VEGFR2* 134
- Grigor'eva I.N., Denisova D.V., Belyaevskaya E.A., Rakhimova K.O., Mustakimova R.R., Romanova T.I.**
Comorbidity of obesity and dyspepsia in residents of Novosibirsk aged 35–54 years 148
- Ledovskikh S.R., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Shramko V.S., Pushkina O.V., Ragino Yu.I.**
Factors associated with the presence of high blood pressure in people younger than 45 years old 156

LITERATURE REVIEWS

- Korneeva E.V., Voevoda M.I.**
Association between *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B* gene variants, insulin resistance and lipid metabolism disorders within the metabolic syndrome. Literature review 166
- Bolshakov I.N., Shindyakin D.V., Kirichenko A.K., Bahshyan V.A., Arkhipkin S.V.**
The role of polysaccharide polymers in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. Literature review. Part 2 180
- Kozlov D.V., Zagorulko A.I., Nistratov G.P., Rykov S.P.**
Arterial thrombosis in patients with malignant diseases: definition, features, diagnostics, treatment. Literature review. Part 2 204

INFORMATION MATERIALS

- 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” 214
- 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 218

DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-126-133

Личностная тревожность и отношение к поведенческим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц 25–44 лет**В.В. Гафаров, К.А. Стригалева, Е.А. Громова, И.В. Гагулин, Д.В. Денисова, А.В. Гафарова**

*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 ассоциацию личностной тревожности (ЛТ) с отношением к поведенческим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** В рамках бюджетной темы Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала «ФИЦ ФГБНУ Института цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ) проведено исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет в одном из районов г. Новосибирска в 2013–2016 гг. Обследовано 975 лиц, из них: мужчин 427, средний возраст $34 \pm 0,4$ года, отклик 71 %; женщин 548, средний возраст $35 \pm 0,4$ года, отклик 72 %. Общее обследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу ВОЗ «MONICA-психосоциальная (MOPSY)». Отношение к поведенческим факторам риска ССЗ изучалось с использованием анкеты «Знание и отношение к своему здоровью». Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкал самооценки Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина. При интерпретации показателей использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкий уровень ЛТ (НУТ), 31–44 балла – средний уровень ЛТ (СУТ), 45 и более – высокий уровень ЛТ (ВУТ). **Результаты.** Не установлено статистически значимых различий между лицами с разным уровнем личностной тревожности по отношению к курению, поскольку во всех группах с ВУТ, СУТ и НУТ преобладали курящие люди ($p > 0,05$). Респонденты с СУТ (22 %) и ВУТ (19,5 %) чаще, чем лица с НУТ (18,8 %), считали, что должны соблюдать диету, но не делали этого, лишь 13 % лиц с ВУТ изменили питание ради здоровья и продолжают соблюдать диету ($p = 0,009$). Респонденты с СУТ (47,1 %) чаще, чем лица с ВУТ (44 %), отвечали, что «я должен был делать зарядку, но не делаю» ($p = 0,02$). Чаще «Физически пассивно» проводили свой досуг лица с СУТ (26,1 %) и ВУТ (22,1 %) ($p = 0,018$). Молодые люди с СУТ (23,5 %) и ВУТ (18,4 %) чаще, чем опрошенные с НУТ (14,7 %), полагали, что они «стали менее подвижными» ($p = 0,01$). Понижение своей трудоспособности в течение последних 12 месяцев отмечали 26,9 % респондентов при ВУТ, что в 2 раза больше, чем при НУТ (12,3 %) ($p = 0,0001$). **Заключение.** ЛТ способствует нерациональному питанию и низкой физической активности среди лиц 25–44 лет.

Ключевые слова: личностная тревожность, отношение к поведенческим факторам риска ССЗ, курение, отношение к питанию, отношение к физическим нагрузкам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках бюджетной темы № FWNR-2024-0002.

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

Для цитирования: Гафаров В.В., Стригалева К.А., Громова Е.А., Гагулин И.В., Денисова Д.В., Гафарова А.В. Личностная тревожность и отношение к поведенческим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний среди лиц 25–44 лет. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 126–133. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-126-133

Personal anxiety and attitudes toward behavioral risk factors for cardiovascular diseases among young people

V.V. Gafarov, K.A. Strigalyova, E.A. Gromova, I.V. Gagulin, D.V. Denisova, A.V. Gafarova

*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*

Abstract

Objective. To study the association between personal anxiety and attitudes toward behavioral risk factors for cardiovascular diseases among individuals aged 25–44 years in Novosibirsk. **Material and methods.** Between 2013 and 2016, a total of 427 men (mean age: 34 ± 0.4 years; response rate: 71 %) and 548 women (mean age: 35 ± 0.4 years; response rate: 72 %) from the Oktyabrsky district of Novosibirsk were surveyed. Attitudes toward behavioral risk factors for cardiovascular diseases were assessed using the “Knowledge and Attitude Toward One’s Health” questionnaire. Personal anxiety (PA) was evaluated using the Spielberger self-assessment scale, as modified by Yu.L. Khanin. Anxiety levels were categorized as follows: scores up to 30 indicated low anxiety (LA), 31–44 indicated average anxiety (AA), and 45 or higher indicated high anxiety (HA). The study was conducted in accordance with standard methods outlined in the World Health Organization MONICA-psychosocial program. **Results.** No statistically significant differences were observed in attitudes toward smoking, as smokers were prevalent across all anxiety groups (HA, AA, and LA; $p > 0.05$). Respondents with AA (22 %) and HA (19.5 %) were more likely than those with LA (18.8 %) to acknowledge that they should follow a diet but did not. Only 13 % of individuals with HA reported having changed their diet for health reasons and continued to adhere to it ($p = 0.009$). Participants with AA (47.1 %) were more likely than those with HA (44 %) to respond, “I should exercise, but I don’t” ($p = 0.02$). Individuals with AA (26.1 %) and HA (22.1 %) were more likely to engage in physically passive leisure activities ($p = 0.018$). Young people with AA (23.5 %) and HA (18.4 %) were more likely than those with LA (14.7 %) to report feeling “less active” ($p = 0.01$). A decline in work performance over the past 12 months was reported by 26.9 % of individuals with HA, which is twice the rate observed in those with LA (12.3 %; $p = 0.0001$). **Conclusions.** PA is associated with unhealthy dietary habits and reduced physical activity among young adults. These findings highlight the need for targeted interventions to address anxiety-related behavioral risk factors for CVD in this population.

Keywords: personal anxiety, attitude towards behavioral risk factors for CVD, smoking, attitude towards nutrition, attitude towards physical activity.

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

Funding: The research was carried out within the framework of budget theme No. FWNR-2024-0002.

Correspondence: Gafarov V.V., e-mail: valery.gafarov@gmail.com

Citation: Gafarov V.V., Strigalyova K.A., Gromova E.A., Gagulin I.V., Denisova D.V., Gafarova A.V. Personal anxiety and attitudes toward behavioral risk factors for cardiovascular diseases among young people. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 126–133. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-126-133

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смертности номер один во всем мире, например, ежегодно в Европе умирают 4 млн человек от ССЗ, из которых 1 млн приходится на Россию [1, 2]. Чтобы предотвратить и лучше контролировать ССЗ, ВОЗ разделила факторы риска ССЗ на две основные группы: кардиометаболические и поведенческие (например, курение, неправильное питание, отсутствие физической активности). Фактические

данные показывают, что устранение поведенческих факторов риска ССЗ увеличивает продолжительность жизни примерно на 7 лет [3]. Однако есть психосоциальный фактор – тревожность, который может выступить либо как самостоятельная угроза развития ССЗ, либо усугубить поведенческие факторы риска ССЗ [4]. С биологической точки зрения предполагается, что тревожность, как и другие негативные эмоции и хронический стресс, изменяет функцию вегетативной нервной системы посред-

ством чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической нервной системы. Это в свою очередь вызывает повреждение эндотелия из-за повышенного выброса катехоламинов в плазму, что в конечном итоге приводит к развитию ССЗ, таких как атеросклероз, ИБС и острые коронарные события [5, 6]. С другой стороны, тревожные люди могут придерживаться поведения, ухудшающего здоровье, что впоследствии увеличивает риск ССЗ [7]. Примерами такого поведения являются низкая физическая активность, курение, неправильное питание [5].

В мировой литературе представлены данные лишь немногих эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь физической активности с тревогой по сравнению с другими расстройствами психического здоровья, такими как депрессия [8]. Существуют некоторые доказательства, подтверждающие перекрестную обратную связь физической активности с тревогой [9]. Показано, что курение может увеличить риск развития повышенной тревожности, хотя подтверждение этой причинно-следственной связи еще не получено [10]. Было предложено несколько механизмов влияния диеты на психическое здоровье, причем большинство данных в пищевой психиатрии получено из доклинических исследований на животных, поэтому нужны исследования с клинически диагностированными популяциями людей, чтобы лучше выяснить сложные механизмы, связывающие диету с таким негативным для здоровья фактором, как тревожность [11].

Таким образом, учитывая вышеуказанные предпосылки, целью нашего исследования стало выявление ассоциации ЛТ с отношением к поведенческим факторам риска ССЗ среди лиц 25–44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

В рамках бюджетной темы НИИТПМ проведено исследование случайной репрезентативной выборки лиц 25–44 лет в одном из районов г. Новосибирска в 2013–2016 гг. Обследовано 975 лиц, мужчины, $n = 427$, возраст $34 \pm 0,4$ года (среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего), отклик 71 %; женщины, $n = 548$, возраст $34 \pm 0,4$ года, отклик 72 %. Общее исследование проводилось по стандартным методикам, включенным в программу Всемирной организации здравоохранения «MONICA-психосоциальная (MOPSY)» [12]. Отношение к поведенческим факторам риска ССЗ (курению, питанию и физической активности), изучалось с использованием анкеты «Знание и отношение к своему здоровью». Ку-

рящими считались респонденты, ответившие со 2-го по 6-й вопросы анкеты положительно.

Для проведения оценки ЛТ предлагался бланк шкал самооценки Спилберга [13], состоящий из 20 утверждений. Для ответа на каждое утверждение предусмотрено четыре градации по степени интенсивности проявления тревоги: 1 – «почти никогда», 2 – «иногда», 3 – «часто», 4 – «почти никогда». При анализе результатов самооценки имели в виду, что общий итоговый показатель мог находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При этом чем выше итоговый показатель, тем выше уровень ЛТ. При интерпретации показателей использовали следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов – низкий уровень ЛТ (НУТ), 31–44 балла – средний уровень ЛТ (СУТ), 45 и более – высокий уровень ЛТ (ВУТ).

Лица, некорректно заполнившие анкету, были исключены из математического анализа. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS, версия 20 [14]. Для проверки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 Пирсона [15]. Достоверность различий была принята при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Нами рассмотрена ассоциация ЛТ с отношением к поведенческим факторам риска ССЗ среди лиц молодого населения 25–44 лет г. Новосибирска. При оценке ответов на вопрос «Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своем курении?» не выявлено значимых различий в зависимости от уровня ЛТ, однако установлено, что среди молодых людей с НУТ и СУТ преобладали курильщики ($p = 0,0353$ и $p = 0,0005$ соответственно) (табл. 1). Следующий вопрос, который задали участникам исследования, – «Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании?» Почти все ответы звучали одинаково часто у респондентов с разным уровнем тревожности, и лишь «пытались, но безуспешно» чаще лица с ВУТ ($\chi^2 = 11,760$, $df = 2$, $p = 0,0028$) – в 3 раза чаще, чем опрошенные с НУТ ($\chi^2 = 11,838$, $df = 1$, $p = 0,0006$) (табл. 2).

Всех участников скрининга спросили: «Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)?» (табл. 3). У лиц с СУТ и ВУТ ответ «пытался, но безуспешно» ($\chi^2 = 4,866$, $df = 2$, $p = 0,0878$) существенно не различался с НУТ. На вопросы: «Как Вы проводите досуг?» и «Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12 месяцев» опрошенные с СУТ

Таблица 1

Ассоциация ЛТ с отношением к курению среди населения 25–44 лет г. Новосибирска

Table 1

Association of personal anxiety with attitudes towards smoking among the population aged 25–44 in Novosibirsk

Ответ / Answer	НУТ / low anxiety		СУТ / average anxiety		БУТ / high anxiety	
	n	%	n	%	n	%
Пытались ли Вы когда-нибудь изменить что-либо в своём курении? / Have you ever tried to change anything about your smoking?						
Никогда не курил / I never smoking	187	42,9	159	38,0	34	44,7
Курил, но бросил / I smoked, but I quit	110	25,2	124	29,7	19	25
Курю, но меньше / I smoke, but less	34	7,8	32	7,7	5	6,6
Курю, но бросал на некоторое время / I smoke, but I quit for a while	57	13,1	47	11,2	12	15,8
Пытался изменить курение, но безуспешно / I tried to quit smoking, but I failed	27	6,2	36	8,6	5	6,6
Курю, никогда не пытался бросить / I smoke, never tried to quit	21	4,8	20	4,8	1	1,3
Итого/Total	436	100,0	418	100	76	100,0
$\chi^2 = 8,301$, df = 10, $p = 0,599$						
Курите ли Вы больше, чем год назад? / Do you smoke more than you did a year ago?						
Да, больше / Yes, I smoke more	51	11,6	49	11,7	10	12,8
Курю так же / I smoke as much	61	13,9	67	16	10	12,8
Курю меньше / I smoke less	61	13,9	45	10,8	8	10,3
В течение года не курил / I haven't smoked in a year	180	41,1	180	43,1	32	41,0
Итого / Total	438	100,0	418	100,0	78	100,0
$\chi^2 = 3,918$, df = 8, $p = 0,864$						

Таблица 2

Ассоциация ЛТ с отношением к питанию среди населения 25–44 лет. г. Новосибирска

Table 2

Association of personal anxiety with attitude to nutrition among the population aged 25–44 in Novosibirsk

Ответ / Answer	НУТ / low anxiety		СУТ / average anxiety		БУТ / high anxiety	
	n	%	n	%	n	%
Пытались ли Вы делать какие-нибудь изменения в питании? / Have you tried making any dietary changes?						
Мне не нужно было соблюдать диету / I didn't have to go on a diet	133	30,9	104	24,9	13	16,9
Я должен соблюдать диету ради здоровья, но не делаю / I should diet for my health, but I don't	81	18,8	92	22,0	15	19,5
Пытался, но безуспешно / I tried, but failed	38	8,8	52	12,4	17	22,1
Я соблюдаю диету, но не регулярно / I follow a diet, but not regularly	145	33,7	133	31,8	22	28,6
Я изменил питание ради здоровья и теперь соблюдаю диету / I changed my diet for health reasons and now I am on a diet	33	7,7	37	8,9	10	13,0
Итого/Total	430	100,0	418	100,0	77	100,0
$\chi^2 = 20,337$, df = 8, $p = 0,009$						

Таблица 3

Ассоциация ЛТ с отношением к физической нагрузке среди населения 25–44 лет г. Новосибирска

Table 3

Association of personal anxiety with attitude to physical activity among the population aged 25–44 in Novosibirsk

Ответ / Answer	НУТ / low anxiety		СУТ / average anxiety		БУТ / high anxiety	
	n	%	n	%	n	%
Делаете ли Вы физзарядку (кроме производственной)? / Do you do physical exercises (except for work)?						
Мне это не нужно / I don't need it	69	15,9	37	8,9	5	6,7
Я должен был делать зарядку, но не делаю / I should be doing exercises, but I don't.	183	42,2	196	47,1	33	44,0
Пытался, но безуспешно / Tried but failed	69	15,9	90	21,6	16	21,3
Делаю регулярно / I do it regularly	111	25,6	91	21,9	20	26,7
По мнению врачей, физзарядка мне противопоказана / According to physicians, physical exercise is contraindicated for me.	2	0,5	2	0,5	1	1,3
Итого / Total	434	100,0	416	100,0	75	100,0
$\chi^2 = 18,142$, df = 8, p = 0,020						
Как Вы проводите досуг? / How do you spend your leisure time?						
Физически активно (работаю в саду, занимаюсь спортом, прогуливаюсь, катаюсь на велосипеде, бегаю, и т.д.) / I spend my free time physically active	79	18,1	52	12,5	13	16,9
Бывает всякое / It happens in different ways	276	63,2	243	58,3	45	58,4
Физически пассивно (лежу, сижу, смотрю телевизор, читаю, пишу, мастерю что-нибудь, и т.д.) / I spend my time physically passively	72	16,5	109	26,1	17	22,1
У меня нет досуга / I don't have any leisure time	10	2,3	13	3,1	2	2,6
Итого / Total	437	100,0	417	100,0	77	100,0
$\chi^2 = 15,294$, df = 6, p = 0,018						
Изменилась ли Ваша физическая активность (подвижность, занятие спортом и др.) в течение последних 12 месяцев? / Has your physical activity (mobility, sports, etc.) changed during the last 12 months?						
Да, стал более активным / Yes, I became more active	101	23,3	105	25,2	18	23,7
Не изменилась / It hasn't changed	269	62,0	214	51,3	44	57,9
Стал менее подвижным / I became less active.	64	14,7	98	23,5	14	18,4
Итого / Total	434	100,0	417	100,0	76	100,0
$\chi^2 = 13,196$, df = 4, p = 0,010						
Как оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста? / How do you rate your physical activity compared to other people your age?						
Я значительно активнее / I am much more active	69	15,9	56	13,4	8	10,4
Несколько активнее / I am a little more active	131	30,2	122	29,2	18	23,4
Такой же, как и другие / I am the same as others	183	42,2	155	37,1	31	40,3
Несколько пассивнее / I am physically a little more passive than others.	44	10,1	73	17,5	14	18,2
Значительно пассивнее / I am physically much more passive than others.	7	1,6	12	2,9	6	7,8
Итого / Total	434	100,0	418	100,0	77	100,0
$\chi^2 = 22,732$, df = 8, p = 0,004						

и ВУТ чаще отвечали соответственно «физически пассивно (лежу и т.д.)» ($\chi^2 = 11,932$, $df = 2$, $p = 0,0026$) и «стал менее подвижным» ($\chi^2 = 10,614$, $df = 2$, $p = 0,0050$). У респондентов спросили: «Как Вы оцениваете свою физическую активность по сравнению с другими людьми Вашего возраста?» Лица с СУТ и ВУТ считают, что стали «несколько пассивнее» ($\chi^2 = 10,588$, $df = 2$, $p = 0,0050$) и «значительно пассивнее» ($\chi^2 = 9,630$, $df = 2$, $p = 0,0081$), последний ответ прозвучал в 7 раз чаще при ВУТ, чем при НУТ ($\chi^2 = 10,072$, $df = 1$, $p = 0,0015$).

Обсуждение

Нарушения психического здоровья являются основной причиной инвалидности и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире из-за прогрессирования заболевания, трудностей в терапевтическом лечении и увеличения распространенности [17, 18]. ЛТ считается наиболее важным показателем психического здоровья, которое может оказать негативное влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы человека [19, 20]. Большинство проблем такого плана возникает в молодом возрасте, однако молодые люди редко получают какую-либо поддержку по поводу своего психического здоровья [21]. Именно поэтому нашей целью было определить, как ЛТ может повлиять на поведенческие факторы риска ССЗ, такие как курение, питание, физическая нагрузка среди молодого трудоспособного населения.

Первым фактором, который мы проанализировали, было отношение к курению. И хотя мы не выявили значимых различий в ответах на предлагаемые вопросы в зависимости от уровня ЛТ, можно отметить, что курение среди молодых людей в г. Новосибирске весьма распространено.

Следующий фактор, который мы рассмотрели, было отношение к питанию. Несмотря на то, что в основном респонденты считали, что должны «соблюдать диету ради здоровья», лица с ВУТ чаще предпринимали безуспешные попытки изменить характер питания. Возможной причиной связи между более высоким уровнем тревожности и нездоровым питанием может быть рацион с высоким содержанием жиров, нехваткой триптофана и пищевого белка, высоким потреблением сахара и рафинированных углеводов, а также «нездоровым» режимом питания.

Далее мы проанализировали связь между ЛТ и физической активностью молодых людей. Большинство высокотреховых респондентов

понимали важность физической зарядки, но, как правило, не делали ее или «пытались, но безуспешно». Лишь пятая часть лиц с ВУТ делали зарядку регулярно, досуг они проводили преимущественно пассивно или считали, что у них «нет досуга», стали менее «подвижными», предполагали, что они «несколько пассивнее», чем люди их возраста. Многочисленные исследования показали, что повышенная физическая активность связана с улучшением эмоционального здоровья. В частности, как перекрестные [22], так и проспективные исследования [23] продемонстрировали связь между более высокой физической активностью и уменьшением симптомов (или частоты) депрессии и тревоги. В этой связи возрастает интерес к пониманию того, как физическая активность влияет на психологические процессы, улучшающие эмоциональное благополучие [24]. Некоторые авторы считают, что она напрямую снижает интенсивность негативных эмоций, возможно, за счет отвлечения внимания от беспокойства, тревожных и гнетущих мыслей [25], однако эмпирические данные, подтверждающие эту гипотезу, противоречивы: в одних исследованиях показана положительная взаимосвязь между повышенной физической активностью и улучшением настроения [26], другие сообщили об отсутствии значимых ассоциаций [27]. Учитывая повышенную частоту и интенсивность негативных эмоций, испытываемых лицами с тревожными расстройствами [28], физическая активность может иметь больший потенциал для выраженного снижения уровня их тревоги. Кроме того, показано, что аэробные упражнения, такие как занятия на беговой дорожке, могут снизить чувствительность к тревоге, подвергая людей физиологическим ощущениям, которых они боятся [29].

Заключение

При ВУТ пятая часть респондентов либо «ничего не сделали, чтобы изменить свое питание ради здоровья», либо пытались, но безуспешно, треть «соблюдали диету, но не регулярно»; «не выполняли зарядку» почти половина опрошенных, «пытались, но безуспешно» одна пятая часть. Более половины лиц с ВУТ на вопрос, проводят ли они свой досуг физически пассивно или активно, отмечали, что «бывает всякое». Лица с СУТ и ВУТ считают, что стали «несколько пассивнее» и «значительно пассивнее», при этом при ВУТ ответ «значительно пассивнее» встречался чаще, чем в других группах.

Ограничения исследования

Опросники заполнялись респондентами самостоятельно. Участники, некорректно заполнившие анкеты, из исследования исключались.

Список литературы / References

1. Драпкина О.М., Бубнова М.Г., Самородская И.В., Акулова О.А., Аронов Д.М. Динамика показателей смертности от острых форм ишемической болезни сердца в Российской Федерации за период с 2015 по 2019 годы. *Рос. кардиол. журн.*, 2021; 26 (5): 4441. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4441 [Drapkina O.M., Bubnova M.G., Samorodskaya I.V., Akulova O.A., Aronov D.M. Dynamics of mortality rates from acute forms of coronary heart disease in the Russian Federation for the period from 2015 to 2019. *Russian Journal of Cardiology*, 2021; 26 (5): 4441 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4441
2. Боровкова Н.Ю., Токарева А.С., Савицкая Н.Н., Крисанова К.И., Курашин В.К., Одинцов Г.А. Современное состояние проблемы сердечно-сосудистых заболеваний в Нижегородском регионе: возможные пути снижения смертности. *Рос. кардиол. журн.*, 2022; 27 (5): 5024. doi: 10.15829/1560-4071 [Borovkova N.Yu., Tokareva A.S., Savitskaya N.N., Krisanova K.I., Kurashin V.K., Odintsov G.A. Current status of the problem of cardiovascular diseases in the Nizhny Novgorod region: possible ways to reduce mortality. *Russian Journal of Cardiology*, 2022; 27 (5): 5024. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071
3. Kaneva M., Jakovljevic M. Socioeconomic and behavioral determinants of cardiovascular risk in Russia: a structural equation modeling approach. *Risk Management. Health Policy*, 2023; 16: 585–605. doi: 10.2147/RMHP.S388873
4. Karlsen H.R., Matejschek F., Saksvik-Lehouillier I., Langvik E. Anxiety as a risk factor for cardiovascular disease independent of depression: A narrative review of current status and conflicting findings. *Health Psychol. Open*, 2021; 8 (1): 2055102920987462. doi: 10.1177/2055102920987462
5. Pietrabissa G., Marchesi G., Gondoni L.A., Castellnuovo G. Exploring the relationship of anxiety and depressive symptoms and impulsiveness with the quality of life of older patients with cardiovascular disease: a cross-sectional study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2024; 21 (5): 646. doi: 10.3390/ijerph21050646
6. Мкртчян В.Р., Бенделиани Н.Г., Кожокова Л.З. Тревога и депрессия в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. *Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*, 2014; 15 (2): 10–16. [Mkrtychyan V.R., Bendeliani N.G., Kozhokova L.Z. Anxiety and depression in the pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease. *Bulletin of the A.N. Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, Russian Academy of Medical Sciences*, 2014; 15 (2): 10–16. (In Russ.)].
7. Cohen B.E., Edmondson D., Kronish I.M. State of the art review: Depression, stress, anxiety, and cardiovascular disease. *Am. J. Hypertens.*, 2015; 28 (11): 1295–1302. doi: 10.1093/ajh/hpv047
8. McDowell C.P., Carlin A., Capranica L., Dillon C., Harrington J.M., Lakerveld J., Luyen A., Ling F.C.M., Brug J., MacDonncha C., Herring M.P. Associations of self-reported physical activity and anxiety symptoms and status among 7,874 Irish adults across harmonised datasets: a DEDIPAC-study. *BMC Public Health*, 2020; 20 (1): 365. doi: 10.1186/s12889-020-08481-3
9. Harvey S.B., Hotopf M., Øverland S., Mykletun A. Physical activity and common mental disorders. *Br. J. Psychiatry*, 2010; 197 (5): 357–364. doi: 10.1192/bjp.bp.109.075176
10. Moylan S., Jacka F.N., Pasco J.A., Berk M. How cigarette smoking may increase the risk of anxiety symptoms and anxiety disorders: a critical review of biological pathways. *Brain Behav.*, 2013; 3 (3): 302–326. doi: 10.1002/brb3.137
11. Movva N., Reichert H., Hooda N., Bylsma L.C., Mitchell M., Cohen S.S. Dietary eating patterns, dairy consumption, and anxiety: A systematic literature review. *PLoS One*, 2023; 18 (12): e0295975. doi: 10.1371/journal.pone.0295975
12. World Health Organization. MONICA Psychosocial Optional Study. Suggested Measurement Instruments. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1988.
13. Spielberger C.D. Anxiety as an emotional state. In: *Anxiety: Current trends in theory and research*. New York: Academic Press., 1972. P. 24–49.
14. Bühl A., Zöfel P. SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows, München, 2005. 608 S.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с. [Glantz S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.)].
16. Stubbs B., Koyanagi A., Schuch F., Firth J., Rosenbaum S., Gaughran F., Mugisha J., Vancampfort D. Physical activity levels and psychosis: a mediation analysis of factors influencing physical activity target achievement among 204 186 people across 46 low- and middle-income countries. *Schizophr. Bull.*, 2017; 43 (3): 536–545. doi: 10.1093/schbul/sbw111
17. Wainberg M.L., Scorza P., Shultz J.M., Helpman L., Mootz J.J., Johnson K.A., Neria Y., Bradford J.E., Oquendo M.A., Arbuckle M.R. Challenges and opportunities in global mental health: A research-to-practice perspective. *Curr. Psychiatry Rep.*, 2017; 19 (5): 28. doi: 10.1007/s11920-017-0780-z
18. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018; 392: 1789–1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
19. Teh C.K., Ngo C.W., Binti Zulkifli R.A., Vellamsamy R., Suresh K. Depression, anxiety and stress among undergraduate students: a cross sectional study. *Open J. Epidemiol.*, 2015; 5: 260–268. doi: 10.4236/oj-epi.2015.54030
20. Ramón-Arbués E., Gea-Caballero V., Granada-López J.M., Juárez-Vela R., Pellicer-García B., Antón-Solanas I. The prevalence of depression, anxiety and stress and their associated factors in college stu-

- dents. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020; 17 (19): 7001. doi: 10.3390/ijerph17197001
21. Sarokhani D., Delpisheh A., Veisani Y., Sarokhani M.T., Manesh R.E., Sayehmiri K. Prevalence of depression among university students: a systematic review and meta-analysis study. *Depress. Res. Treat.*, 2013; 2013: 373857. doi: 10.1155/2013/373857
22. Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, 2009; 116 (6): 777–784. doi: 10.1007/s00702-008-0092-x
23. Schuch F.B., Vancampfort D., Firth J., Rosenbaum S., Ward P.B., Silva E.S., Hallgren M., Ponce De Leon A., Dunn A.L., Deslandes A.C., Fleck M.P., Carvalho A.F., Stubbs B. Physical activity and incident depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am. J. Psychiatry*, 2018; 175 (7): 631–648. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17111194
24. Zheng G., Qiu P., Xia R., Lin H., Ye B., Tao J., Chen L. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Aging Neurosci.*, 2019; 11: 98. doi: 10.3389/fnagi.2019.00098
25. Chen B., Cao R., Pan L., Song D., Liao C., Li Y. Association among physical activity, anxiety and oral health status in Chinese university students: A cross-sectional study. *Heliyon*, 2024; 10 (2): e24529. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24529
26. Folayan M.O., Ibigbami O.I., Oloniniyi I.O., Oginini O., Aloba O. Associations between psychological wellbeing, depression, general anxiety, perceived social support, tooth brushing frequency and oral ulcers among adults resident in Nigeria during the first wave of the COVID-19 pandemic. *BMC Oral Health*, 2021; 21 (1): 520. doi: 10.1186/s12903-021-01871-y
27. Schuch F.B., Stubbs B., Meyer J., Heissel A., Zech P., Vancampfort D., Rosenbaum S., Deenik J., Firth J., Ward P.B., Carvalho A.F., Hiles S.A. Physical activity protects from incident anxiety: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Depress. Anxiety*, 2019; 36 (9): 846–858. doi: 10.1002/da.22915
28. Brokmeier L.L., Firth J., Vancampfort D., Smith L., Deenik J., Rosenbaum S., Stubbs B., Schuch F.B. Does physical activity reduce the risk of psychosis? A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Psychiatry Res.*, 2020; 284: 112675. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112675
29. de Micheli A., Provenzano U., Krakowski K., Oliver D., Damiani S., Brondino N., McGuire P., Fusa-Poli P. Physical health and transition to psychosis in people at clinical high risk. *Biomedicine*, 2024; 12 (3): 5. doi: 10.3390/biomedicine12030523

Сведения об авторах:

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

Ксения Андреевна Стригалева, ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: andreewa.ksenija2016@yandex.ru

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

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

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

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

Information about the authors:

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

Ksenia A. Strigaleva, resident in the specialty, Novosibirsk, Russia, e-mail: andreewa.ksenija2016@yandex.ru

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

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

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

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

Статья поступила 08.11.2024

После доработки 27.01.2025

Принята к печати 21.02.2025

Received 08.11.2024

Revision received 27.01.2025

Accepted 21.02.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-134-147

Оценка эффективности сочетанной фармакопротекции тикагрелором и высокодозными статинами у больных инфарктом миокарда с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2*

А.С. Воробьев^{1, 2, 4}, Г.И. Лифшиц³, М.Ю. Донников¹, Л.В. Коваленко¹, И.А. Урванцева^{1, 4},
Е.М. Зеленская^{1, 3}, Т.Р. Биктимиров⁵, 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 Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
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

⁵ Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры
«Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»
Россия, 628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Аннотация

Цель исследования — оценка влияния лечения тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов на относительный риск ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных инфарктом миокарда с носительством различных генотипов rs2305948 *VEGFR2*. **Материал и методы.** В исследование включено 218 больных острым инфарктом миокарда (ИМ), в том числе 23 % женщин, средний возраст пациентов 58 [52; 64] лет. После первичного обследования и подготовки в приемном отделении клиники пациентам в экстренном порядке выполнена коронароангиография с последующим чрескожным коронарным вмешательством или аортокоронарным шунтированием. Для дальнейшего наблюдения выделены две группы больных по характеру терапии: группа 1 — лица, получившие лечение тикагрелором (12 месяцев) и высокодозными статинами (≥ 12 месяцев) после ИМ ($n = 48$, 22 %), группа 2 — лица, принимавшие другие лекарственные комбинации статинов в низких или высоких дозах в сочетании с различными ингибиторами P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов — клопидогрелем или тикагрелором ($n = 170$, 78 %). Всем 218 пациентам проведено генотипирование (C/C, C/T, T/T) rs2305948 *VEGFR2* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Продолжительность амбулаторного наблюдения за пациентами составила 9 лет (2015–2024 гг.) после перенесенного ИМ. **Результаты.** Установлено, что в первой группе у 48 лиц, наряду с 6 (13 %) выявленными гетерозиготными (C/T) генотипами rs2305948 *VEGFR2* также определено 42 (87 %) случая с гомозиготным генотипом C/C, а во второй группе у 170 лиц вместе с 70 (41 %) гетерозиготным C/T и гомозиготным T/T генотипами выявлено 100 (59 %) случаев с гомозиготным генотипом C/C rs2305948 *VEGFR2* ($\chi^2 = 13,56$, $p < 0,001$). У больных ИМ первой группы, получавших лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами реже имело место наступление сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,024$), повторного острого коронарного синдрома ($p = 0,011$), повторной реваскуляризации миокарда ($p = 0,025$) и комбинированной конечной точки (ККТ) ($p < 0,001$), чем среди пациентов

группы 2, получавших другие лекарственные комбинации статинов в высоких или низких дозах и P2Y₁₂-ингибиторов тромбоцитов. При проведении многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии индекс коморбидности по Charlson увеличивал относительный риск наступления ККТ в 2,2 раза ($p < 0,001$), генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 *VEGFR2* – в 2,1 раза ($p = 0,023$), исходное трехсосудистое коронарное поражение – в 2,3 раза ($p = 0,001$). При этом лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами снижало риск ККТ на 72 % ($p = 0,005$), достижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,4 ммоль/л на протяжении трех лет после ИМ – на 54 % ($p = 0,044$), а использование стентов с лекарственным покрытием – на 45 % (тренд, $p = 0,093$). **Заключение.** При долгосрочном наблюдении (9 лет) у больных ИМ относительный риск наступления ишемических сердечно-сосудистых событий прямо определяется генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 *VEGFR2*, выраженной коморбидностью и исходным трехсосудистым коронарным поражением. Относительный риск ишемических событий обратно определяется лечением тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами и достижением целевых уровня холестерина липопротеидов низкой плотности после перенесенного ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, генотип rs2305948 *VEGFR2*, тикагрелор, высокодозные статины, ишемические события.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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; при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2023-574-05.

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.

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

Для цитирования: Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Донников М.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Зеленская Е.М., Биктимиров Т.Р., Николаев К.Ю. Оценка эффективности сочетанной фармакопротекции тикагрелором и высокодозными статинами у больных инфарктом миокарда с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2*. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 134–147. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-134-147

Evaluation of the efficacy of combined pharmacoprotection with ticagrelor and high-dose statins in patients with myocardial infarction and different genotypes of rs2305948 *VEGFR2*

A.S. Vorobyov^{1, 2, 4}, G.I. Lifshits³, M.Yu. Donnikov¹, L.V. Kovalenko¹, I.A. Urvantseva^{1, 4}, E.M. Zelenskaya^{1, 3}, T.R. Biktimirov⁵, 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 of the 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

⁵ Budgetary Institution of Higher Education of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra
“Khanty-Mansiysk State Medical Academy”
40, Mira st., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

Aim of the study was to evaluate the effect of ticagrelor treatment in combination with high-dose statins on the relative risk of ischemic cardiovascular events during long-term follow-up in patients with myocardial infarction (MI) carrying different genotypes of rs2305948 *VEGFR2*. **Material and methods.** The study included 218 patients with acute MI, including 23 % women, average age 58 [52; 64] years. After the initial examination and preparation in the hospital emergency department, patients underwent coronary angiography followed by percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting. Two groups were identified for further observation in accordance with the therapy mode: 1 – individuals who received treatment with ticagrelor (12 months) and high-dose statins (≥ 12 months) after MI ($n = 48$, 22 %), 2 – individuals who took other drug combinations of statins in low or high doses in combination with various platelet P2Y₁₂ receptor inhibitors – clopidogrel or ticagrelor ($n = 170$, 78 %). All 218 patients underwent genotyping (C/C, C/T, T/T) rs2305948 *VEGFR2* using real-time polymerase chain reaction. The duration of outpatient observation of these patients was 9 years (2015–2024) after MI. **Results.** It was established that in the first group, in 48 individuals, along with 6 (13 %) identified heterozygous (C/T) genotypes of rs2305948 *VEGFR2*, 42 (87 %) cases with the homozygous genotype C/C were also identified, and in the second group, in 170 individuals, along with 70 (41 %) heterozygous C/T and homozygous T/T genotypes, 100 (59 %) cases with the homozygous genotype C/C rs2305948 *VEGFR2* were identified ($\chi^2 = 13.56$, $p < 0.001$). In patients with MI in the first group, who received treatment with ticagrelor in combination with high-dose statins, there was a lower incidence of cardiovascular death ($p = 0.024$), recurrent acute coronary syndrome ($p = 0.011$), repeat myocardial revascularization ($p = 0.025$) and a combined end point (CEP) ($p < 0.001$) than among patients in group 2 who received other drug combinations of statins in high or low doses and P2Y₁₂ platelet inhibitors. In a multivariate analysis using binary logistic regression, the Charlson comorbidity index increased the relative risk of CEP by 2.2 times ($p < 0.001$), the C/T and T/T rs2305948 *VEGFR2* genotypes increased by 2.1 times ($p = 0.023$), and baseline three-vessel coronary disease increased by 2.3 times ($p = 0.001$). At the same time, treatment with ticagrelor in combination with high-dose statins reduced the risk of CEP by 72 % ($p = 0.005$), achieving low-density lipoprotein cholesterol level less than 1.4 mmol/l within 3 years after MI by 54 % ($p = 0.044$), and the use of drug-eluting stents by 45 % (trend, $p = 0.093$). **Conclusions.** In long-term follow-up (9 years) in patients with MI, the relative risk of ischemic cardiovascular events is directly determined by the C/T and T/T rs2305948 *VEGFR2* genotypes, severe comorbidity, and baseline three-vessel coronary disease. The relative risk of ischemic events is inversely determined by treatment with ticagrelor in combination with high-dose statins and achievement of target low-density lipoprotein cholesterol level after MI.

Keywords: myocardial infarction, *VEGFR2* rs2305948 genotypes, ticagrelor, high-dose statins, ischemic events.

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

Funding. The study was carried out within 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; with the financial support of the Yugra Scientific and Technological Development Fund within the framework of scientific project No. 2023-574-05.

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.

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

Citation: Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Urvantseva I.A., Zelenskaya E.M., Biktimirov T.R., Nikolaev K.Yu. Evaluation of the efficacy of combined pharmacoprotection with ticagrelor and high-dose statins in patients with myocardial infarction and different genotypes of rs2305948 *VEGFR2*. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 134–147. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-134-147

Введение

Своевременная и эффективная реперфузия инфаркт-зависимых коронарных артерий (ИЗКА) является центральным лечебным подходом к сохранению ишемизированного миокарда и ограничению размера инфаркта. Вне-

дрение метода чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с использованием баллонной ангиопластики со стентированием существенно снизило смертность по причине острого инфаркта миокарда (ИМ). Крупные регистровые наблюдательные исследования (SWEDHEART

в Европе, РЕГИОН-ИМ в России) продемонстрировали эффективность сочетания фармакологических и хирургических подходов, что проявилось в уменьшении частоты сердечно-сосудистой смертности примерно с 20 % в 1995 г. до 11 % в 2014 г.; однако смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе достигла эффекта плато в 2008 г.; аналогичная динамика снижения смертности у больных ИМ наблюдалась и в РФ. Несмотря на заметное снижение смертности, показатели ишемических событий после ИМ остаются все еще высокими, а число пациентов, у которых развивается хроническая сердечная недостаточность, резко возросло. В целом эти данные подчеркивают необходимость поиска новых эффективных вариантов лечения, способных защитить ишемизированный миокард, таким образом, чтобы снизить фатальные и нефатальные ишемические сердечно-сосудистые события у постинфарктных пациентов [1, 2].

Открытие ишемического preconditionирования более 40 лет назад стало основополагающей вехой в области кардиопротекции при ишемической болезни сердца (ИБС). Концепция ишемического preconditionирования основана на врожденной пластичности миокарда, позволяющей ему адаптироваться и стать более устойчивым к длительному ишемическому повреждению за счет предшествующего воздействия кратковременных периодов окклюзии и реперфузии ИЗКА. Способность этого подхода ограничивать размер инфаркта дополнительно подтверждена при применении кондиционирования во время развития инфаркта (ишемическое preconditionирование), после ишемического воздействия (ишемическое посткондиционирование) или вдали от ИЗКА (дистанционное ишемическое кондиционирование). Самое главное, что эти механические подходы позволили идентифицировать основные эндогенные защитные сигнальные молекулы, причинно связанные с кардиопротекцией ишемического кондиционирования, и выделить пути передачи кардиопротективного сигнала, которые могут предотвратить потерю кардиомиоцитов. Такие открытия способствовали разработке адъювантной медикаментозной терапии для использования вместе с ЧКВ. В этой связи несколько экспериментальных и клинических исследований выявили потенциальные преимущества введения препаратов, связанных с передачей сигнала ишемического кондиционирования, включая нитрат, циклоспорин, глюкозо-инсулин-калиевую смесь, предсердный натрийуретический пептид и ингибиторы P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Аналогичным образом продолжается изучение на животных и пациентах в условиях

острой ишемии миокарда других фармакологических кардиопротективных препаратов, не связанных с ишемическим кондиционированием: агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (эксенатид), инъекционных бета-блокаторов (метопролол, эсмолол), инъекционных и высокодозных статинов (аторвастатин, розувастатин), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин), ингибиторов неприлизина и ангиотензиновых рецепторов (сакубитрил-валсартан), противовоспалительных средств (аллопуринол, колхицин), стероидных и нестероидных антагонистов минералокортикоидных рецепторов (эплеренон, финеренон) [3–12].

Более глубокое современное понимание механизмов, которые лежат в основе острой ишемии миокарда и реперфузии, является обязательным для определения новых терапевтических целей. Следует отметить, что кардиопротективные подходы в первую очередь направлены на смягчение реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда (РПИМ). РПИМ усугубляет некроз миокарда у пациентов при уже состоявшемся ИМ и сопряжено с формированием миокардиальной дисфункции и наступлением ишемических событий. Патологический феномен РПИМ опосредован различными комбинациями оксидативного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушения микрососудистого кровотока, перегрузкой кардиомиоцитов внутриклеточным кальцием и других факторов. Различные фармакологические и механические стратегии, которые смягчают РПИМ в доклинических экспериментах, показали свою перспективность в клинических исследованиях [3, 4].

Настоящее понимание дополнительной кардиопротекции основывается либо на сочетании препаратов с известными фармакологическими (основными и плейотропными) эффектами для достижения оптимального уровня защиты миокарда, либо на многоцелевом подходе, направленном на более чем один внутриклеточный сигнальный путь или тип клеток. В этом отношении в течение последних нескольких лет клинические и доклинические данные подтвердили гипотезу о том, что, помимо размера ИМ, степень микрососудистой обструкции представляет собой важный независимый предиктор неблагоприятного ремоделирования левого желудочка и ишемических сердечно-сосудистых событий. Следовательно, кардиомиоциты и другие клеточные комплексы, такие как эндотелиальные клетки, фибробласты, лейкоциты, нейроны или тромбоциты, представляются важными фармакологическими мишенями из-за их

ключевого участия в патогенезе острого ИМ и последующем процессе заживления. Более того, синергические или сочетанные кардиопротективные эффекты могут быть достигнуты с использованием одного препарата, который имеет две разные мишени, или путем комбинирования двух или более препаратов, направленных на несвязанные цели. Так, показано, что тикагрелор воздействует на размер инфаркта, отек кардиомиоцитов и микрососудистую обструкцию посредством механизмов, связанных с аденозином, в дополнение к его антитромботическим свойствам, тогда как метопролол показал ограничение размера ИМ и уменьшение микрососудистой обструкции путем подавления избыточного воспаления (миграция нейтрофилов и агрегация нейтрофилов и тромбоцитов). В это же время высокодозные (в том числе внутривенные) статины продемонстрировали предотвращение повреждения миокарда путем ингибирования изопренилирования малых G-белков, ослабления воспалительной реакции и стимулирования аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, контролирующей энергетический баланс клетки. Следовательно, объединение двух и более терапевтических подходов к фармакопротекции ишемизированного миокарда имеет большие перспективы [3, 4, 13, 14].

Нами ранее представлены результаты фармакопротективных эффектов инъекционного метопролола на фоне высокодозных статинов у больных ИМ с подъемом сегмента ST [15], а также данные отдельного изучения статинов в высоких дозах у больных ИМ с носительством генотипов rs2305948 (*KDR*) *VEGFR2* [16] и P2Y12-ингибиторов (тикагрелор, клопидогрель) у больных ИМ с различными генотипами *CYP2C19*, проживающих в ХМАО – Югре [17]. Однако с учетом представленных выше данных международной литературы [3–14] особый научно-практический интерес в настоящее время представляет исследование сочетанного лечения P2Y12-ингибитором тромбоцитов тикагрелором с высокими дозами статинов при остром ИМ у лиц с различными генотипами rs2305948 *VEGFR2*.

Ввиду этого целью настоящего исследования явилась оценка влияния лечения тикагрелором в сочетании с высокими дозами статинов на относительный риск ишемических сердечно-сосудистых событий при долгосрочном наблюдении у больных инфарктом миокарда с носительством различных генотипов rs2305948 *VEGFR2*.

Материал и методы

В проспективное обсервационное исследование включено 218 больных острым ИМ, проходивших курс стационарного лечения в Бюд-

жетном 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 (№ 2, 12.12.2012).

Критерии включения: острый ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме.

Критерии исключения: беременность и лактация; непереносимость йодсодержащего контраста; противопоказания к приему статинов и ингибиторов P2Y12-рецепторов тромбоцитов; низкая приверженность к лечению; конкурентные заболевания, модифицирующие жизненный прогноз (инфицированность вирусом иммунодефицита человека, онкопатология).

Все 218 больных ИМ подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании во время первого контакта с врачом-кардиологом в приемном отделении клиники. Далее все пациенты были подготовлены и переведены в рентген-операционный блок для проведения коронароангиографии, по результатам которой выполнено ЧКВ или аортокоронарное шунтирование (АКШ) в рамках индексной госпитализации. На последующих этапах все 218 больных острым ИМ проходили курс стационарного, а затем и амбулаторного обследования и лечения в клинике на протяжении 9 лет (108 месяцев).

На стационарном этапе у всех пациентов взята периферическая венозная кровь для стандартных лабораторных анализов. Также проводили забор цельной крови в пробирки с ЭДТА с последующей транспортировкой в научную лабораторию «Биобанк Югры» Бюджетного учреждения высшего образования ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет» для формирования на долговременное хранение при -80°C коллекции образцов биоматериала. Далее в сформированной коллекции 218 биообразцов больных ИМ 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) расценивали как несущие повышенный сердечно-сосудистый риск у больных ИМ [18, 19]. Частоты аллелей (С – распространенного, Т – альтернативного) рассчитаны с использованием формулы Харди – Вайнберга.

Все 218 пациентов в рамках базисной медикаментозной терапии принимали статины

не менее 12 месяцев от начала ИМ с высокой приверженностью (6–8 баллов по шкале Мориски – Грин): 116 (53 %) лиц – в высоких дозах (аторвастатин 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут) и 102 (47 %) больных – в высоких дозах на стационарном этапе с последующим переходом по различным причинам на низкие дозы на амбулаторном этапе (аторвастатин 10–20 мг/сут, розувастатин 5–10 мг/сут). В рамках двойной антитромбоцитарной терапии вместе с приемом ацетилсалициловой кислоты (75–100 мг/сут) на протяжении 12 месяцев из 218 пациентов принимали клопидогрель 164 (75 %) лица и тикагрелор – 54 (25 %) больных ИМ.

Для дальнейшего научного анализа из общей выборки наблюдательного исследования 218 больных сформированы две группы по характеру проводимой терапии: группа 1 – 48 (22 %) лиц, получавших тикагрелор (12 месяцев) и высокие дозы статинов (≥ 12 месяцев), группа 2 – 170 (78 %) пациентов, получавших в указанные сроки другие лекарственные комбинации различных доз статинов и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель в сочетании с высокими дозами статинов, клопидогрель в сочетании с низкими дозами статинов, тикагрелор в сочетании с низкими дозами статинов).

В процессе постинфарктного наблюдения при повторном поступлении в стационар клиники или по данным амбулаторных медицинских карт пациентов регистрировались ишемические сердечно-сосудистые события (сердечно-сосудистая смерть, повторный острый коронарный синдром, тромбоз стента или шунта, повторная реваскуляризация миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). При статистическом анализе все перечисленные ишемические события дополнительно 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 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) 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 (критерий χ^2), многофакторный анализ проводили с использованием бинарной логистической регрессии. Уровень $p < 0,05$ счи-

тали достаточным для отклонения нулевой гипотезы.

Результаты

В табл. 1 показана клинико-анамнестическая характеристика лиц с ИМ обеих групп, получавших фармакопротективную комбинацию (тикагрелор в сочетании с высокими дозами статинов) или другие лекарственные комбинации статинов в низких или высоких дозах и ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов.

Определено, что у больных ИМ группы 1, получавших лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами, реже отмечали перенесенный ранее ИМ (тренд к статистической значимости, $p = 0,088$), не диагностирована фибрилляция предсердий ($p = 0,023$), ниже индекс коморбидности по Charlson, реже выявляли исходное трехсосудистое коронарное поражение (тренд к статистической значимости, $p = 0,092$), чаще применяли стенты с лекарственным покрытием при ЧКВ ($p < 0,001$), а также реже обнаруживали генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 *VEGFR2* ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами группы 2, получавшими другие лекарственные комбинации статинов в высоких или низких дозах и P2Y₁₂-ингибиторов тромбоцитов.

В первой группе из 48 лиц, наряду с шестью (13 %) выявленными гетерозиготными (С/Т) генотипами rs2305948 *VEGFR2*, также определено 42 (87 %) случая с гомозиготным генотипом С/С, а во второй группе из 170 лиц вместе с 70 (41 %) гетерозиготным С/Т и гомозиготным Т/Т генотипами выявлено 100 (59 %) случаев с гомозиготным генотипом С/С rs2305948 гена *VEGFR2* ($\chi^2 = 13,56$, $p < 0,001$).

Рассчитанные частоты аллеля С (распространенного или «дикого») и аллеля Т (альтернативного) составили 0,820 и 0,180 соответственно ($\chi^2 = 7,30$, $p = 0,007$). Аналогичные показатели общепопуляционных генетических баз данных ClinVar и RUSeq демонстрируют существенно меньшие значения частот альтернативного аллеля Т (глобальная частота минорного аллеля в общепопуляционной международной базе генетических данных dbSNP – 0,106, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>; частота минорного аллеля в базе данных генетических вариантов, встречающихся у жителей РФ RUSeq – 0,1046, <http://ruseq.ru>) в сравнении с исследуемой выборкой 218 больных ИМ – 0,180, что представлено в табл. 2.

Далее исследованы частоты наступления ишемических сердечно-сосудистых событий в отдаленном постинфарктном периоде (табл. 3). У больных ИМ первой группы, получавших

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ИМ в зависимости от приема различных комбинаций низко- или высокодозных статинов и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов

Table 1

Clinical characteristics of patients with MI depending on the intake of various combinations of low- or high-dose statins and P2Y12 platelet inhibitors

Показатель / Indicator	Все пациенты / All patients (<i>n</i> = 218)	Группа 1 / Group 1 (<i>n</i> = 48)	Группа 2 / Group 2 (<i>n</i> = 170)	<i>p</i> ₁₋₂
Женщины / Women, <i>n</i> (%)	49 (23)	9 (19)	40 (24)	0,484
Возраст, лет / Age, years	58 [52; 64]	58 [52; 64]	56 [50; 61]	0,189
Подъем сегмента ST на ЭКГ / ST-segment elevation on ECG, <i>n</i> (%)	148 (68)	34 (71)	114 (67)	0,621
Перенесенный ранее ИМ / Prior MI, <i>n</i> (%)	30 (14)	3 (6)	27 (16)	0,088
Трехсосудистое значимое поражение коронарных артерий / Three-vessel significant coronary arterial lesion, <i>n</i> (%)	72 (33)	11 (23)	61 (36)	0,092
Фракция выброса левого желудочка / left ventricle ejection fraction < 40 %, <i>n</i> (%)	15 (7)	3 (6)	12 (7)	0,846
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	17 (8)	0 (0)	17 (10)	0,023
Индекс коморбидности по Charlson / Charlson comorbidity index	2 [1; 3]	1 [1; 2]	2 [1; 4]	<0,001
Тромболизис / Thrombolysis, <i>n</i> (%)	59 (27)	10 (21)	49 (29)	0,272
Использование стентов с лекарственным покрытием / Use of drug-eluting stents, <i>n</i> (%)	94 (43)	41 (85)	53 (31)	<0,001
АКШ / CABG, <i>n</i> (%)	12	1 (2)	11 (7)	0,240
Генотипы C/T и T/T / Genotypes C/T и T/T rs2305948 VEGFR2, <i>n</i> (%)	76 (35)	6 (13)	70 (41)	<0,001

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов по вариантам (KDR) VEGFR2 в исследуемой выборке пациентов с инфарктом миокарда (*n* = 218)

Table 2

Frequencies of alleles and genotypes by variants (KDR) of VEGFR2 in the studied sample of patients with myocardial infarction (*n* = 218)

Генотип / Genotype	Фенотип / Phenotype	Частота аллеля / генотипа Allele / Genotype frequency	<i>p</i>	χ^2	Частота аллеля allele frequency / RUSeq	Частота аллеля allele frequency / dbSNP
C	«Дикий» тип / “wild” type	0,820	0,007	7,30	—	0,894
T	Альтернативный / alternative	0,180			0,1046	0,106
CC, <i>n</i> (%)	Норма / normal	142 (65,1)	—	—	—	—
CT, <i>n</i> (%)	Риск тромбоза / risk of thrombosis	75 (34,4)				
TT, <i>n</i> (%)	Риск тромбоза / risk of thrombosis	1 (0,5)				

Примечание. Жирным шрифтом выделены частоты аллелей, распределение которых в выборке соответствует равновесию Харди – Вайнберга.

Notes. Allele frequency distributions corresponding to the Hardy – Weinberg equilibrium are shown in bold.

Таблица 3

Структура отдаленных исходов (9 лет, 108 месяцев) у постинфарктных лиц двух групп исследования в зависимости от приема различных комбинаций низко- или высокодозных статинов и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов

Table 3

Structure of long-term outcomes (9 years, 108 months) in post-MI patients of two study groups depending on the intake of various combinations of low- or high-dose statins and P2Y12 platelet inhibitors

Показатель / Indicator	Все пациенты / All patients (n = 218)	Группа 1 / Group 1 (n = 48)	Группа 2 / Group 2 (n = 170)	p_{1-2}
Сердечно-сосудистая смерть / Cardiovascular death, n (%)	31 (14)	2 (4)	29 (17)	0,024
Повторный острый коронарный синдром / Re-current acute coronary syndrome, n (%)	59 (27)	6 (13)	53 (31)	0,011
Тромбоз стента или шунта / Stent or bypass graft thrombosis, n (%)	11 (5)	2 (4)	9 (5)	0,753
Повторная реваскуляризация / Repeat revascularization, n (%)	70 (32)	9 (19)	61 (36)	0,025
Острое нарушение мозгового кровообращения / Acute cerebrovascular accident, n (%)	7 (3)	0 (0)	7 (4)	0,154
ККТ / СЕР, n (%)	115 (53)	11 (23)	104 (61)	<0,001
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности / Hospitalization due to heart failure, n (%)	13 (6)	3 (6)	10 (6)	0,925

лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами, реже случалось наступление сердечно-сосудистой смерти ($p = 0,024$), повторного острого коронарного синдрома ($p = 0,011$), повторной реваскуляризации миокарда ($p = 0,025$) и ККТ ($p < 0,001$), чем среди пациентов группы 2, получавших другие лекарственные комбинации статинов в высоких или низких дозах и P2Y12-ингибиторов тромбоцитов.

При проведении многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии (табл. 4) индекс коморбидности по Charlson увеличивал относительный риск наступления ККТ в 2,2 раза ($p < 0,001$), генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 VEGFR2 – 2,1 раза ($p = 0,023$), исходное трехсосудистое коронарное поражение – в 2,3 раза ($p = 0,001$). При этом лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами снижало риск ККТ на 72 % ($p = 0,005$), достижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности менее 1,4 ммоль/л на протяжении 3 лет после ИМ – на 54 % ($p = 0,044$), а использование стентов с лекарственным покрытием при ЧКВ в острой фазе ИМ – на 45 % (тренд к статистической значимости, $p = 0,093$).

Обсуждение

Несмотря на проводимую реперфузию, неудовлетворительная перфузия зоны ИМ наблю-

дается почти у 50 % пациентов. На животных моделях показано, что 50 % размера ИМ определяются РПИМ, обусловленным оксидативным стрессом, воспалением, эндотелиальной дисфункцией, нарушением микрососудистого кровотока и другими факторами. Следовательно, явление РПИМ при отсутствии активных кардиопротективных мероприятий связано с увеличением размера ИМ и развитием ремоделирования миокарда, а также наступлением ишемических событий в постинфарктном периоде [14, 20].

Важным компенсаторным механизмом у больных ИБС по ограничению ишемии/некроза миокарда в острой фазе инфаркта является формирование коллатерального кровотока в зону ИМ из инфаркт-независимых артерий [21–22]. Одним из факторов, нарушающих механизм формирования коллатерального кровотока в зону ИМ, является низкая аффинность мощного фактора ангиогенеза – эндотелиального фактора роста – VEGF-A к его рецептору – VEGFR2 [23, 24]. Это нарушение сродства «VEGF-A – VEGFR2» из-за генетического дефекта сборки рецептора VEGFR2 у лиц, имеющих генотипы С/Т и Т/Т rs2305948 VEGFR2, нами подробно изучено и описано в предшествующей публикации [25].

Следует отметить, что в настоящей выборке 218 больных ИМ частота альтернативного аллеля Т (0,180) отчетливо выше его частоты в других международных популяциях (dbSNP –

Таблица 4

Результаты многофакторного анализа по оценке влияния клинических факторов и лечения на комбинированную конечную точку при долгосрочном наблюдении (9 лет)

Table 4

Results of multivariate analysis assessing the impact of clinical factors and treatment on the combined endpoint at long-term follow-up (9 years)

№ модели/ Model No.	Независимые переменные / Independent variables	ОШ/ OR	95 % ДИ / CI	p
1	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,31	0,13–0,71	0,005
	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	1,46	1,16–1,84	0,001
	Генотипы C/T и T/T rs2305948 VEGFR2 / C/T and T/T genotypes rs2305948 VEGFR2	2,12	1,11–4,05	0,023
2	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	1,39	1,09–1,77	0,008
	Использование стентов с лекарственным покрытием / Use of drug-eluting stents	0,55	0,28–1,13	0,093
	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,32	0,14–0,75	0,008
3	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,28	0,11–0,74	0,010
	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	1,92	1,27–2,89	0,002
	Уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л / LDL-C level < 1.4 mmol/L	0,51	0,23–1,12	0,095
	Исходное трехсосудистое поражение коронарных артерий / Initial three-vessel coronary artery lesion	2,28	1,41–3,70	0,001
4	Тикагрелор в сочетании с ВДС / Ticagrelor in combination with HDS	0,36	0,15–0,88	0,025
	Индекс коморбидности по Charlson / Charlson Comorbidity Index	2,15	1,46–3,18	<0,001
	Уровень ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л / LDL-C level < 1.4 mmol/L	0,46	0,22–0,98	0,044

Примечание. ВДС – высокодозные статины; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Notes. HDS – high-dose statins; CEP – combined endpoint; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; p – significance level.

0,106) и общепопуляционной частоты у жителей РФ (RUSeq – 0,1046). При этом результаты многофакторного анализа свидетельствуют о достоверном повышении относительного риска наступления комбинированной конечной точки в долгосрочном (9 лет) постинфарктном периоде в 2,12 раза при носительстве у больных ИМ генотипов C/T и T/T rs2305948 VEGFR2 ($p = 0,023$).

В это же время многофакторный анализ показал отчетливое позитивное влияние протективной фармакологической комбинации тикагрелора и статинов в высоких дозах на снижение относительного риска наступления ККТ у постинфарктных больных ($p = 0,005$). Известно, что механизм действия статинов обуслов-

лен конкурентным ингибированием активности 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы не только уменьшает синтез эндогенного холестерина в печени, но также снижает продукцию малых гуанозин-трифосфат-связывающих белков (Ras, Rac, RhoA), что приводит к подавлению оксидативного стресса, клеточного апоптоза, пролиферации миофибробластов, продукции эндотелина-1, а также к стимуляции эндотелиальной синтазы оксида азота. Согласно этим данным, статины оказывают противовоспалительное, антитромботическое и антиоксидантное действие, стимулируют экспрессию рецепторов к холестерину низкой

плотности, продукцию оксида азота и обладают защитными свойствами для эндотелия [26].

Вероятно, с одной стороны, высокодозная терапия статинами у исследуемых больных ИМ с носительством генотипов С/Т и Т/Т rs2305948 гена *VEGFR2* и низкой аффинностью *VEGFR2* к VEGF-A запускает ось miRNA221/VEGF-A через рецептор 1-го типа – *VEGFR1*, тем самым существенно повышая его сродство с VEGF-A, что приводит к пролиферации эндотелиальных клеток-предшественников, повышению их миграционной способности и ангиогенезу, а также подавлению воспаления, оксидативного стресса и фиброза в миокарде у пациентов с ИМ [25, 26]. Кроме того, представляется обоснованной фармакопротекторная роль тикагрелора, обусловленная его основными антитромбоцитарными и плеiotропными эффектами, опосредованными аденозином. Превосходство тикагрелора над клопидогрелем первоначально установлено на основе результатов многоцентрового двойного слепого, рандомизированного клинического исследования PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes), в котором сравнивались тикагрелор и клопидогрель для профилактики сердечно-сосудистых событий у 18624 пациентов с острым коронарным синдромом, с или без подъема сегмента ST. Результаты рандомизированного клинического исследования PLATO показали снижение первичной конечной точки эффективности (сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ или инсульт) у пациентов, получавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрель (9,8 и 11,7 % соответственно, $p < 0,001$) через 12 месяцев [27].

Наряду с основными дезагрегантными эффектами, связанными с конкурентным (против аденозиндифосфата) ингибированием P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, результаты исследования PLATO восприняты с растущим интересом к внутромбоцитарным эффектам тикагрелора. Показано, что пероральное введение тикагрелора связано с повышенной концентрацией аденозина в межклеточном пространстве, вызванной, во-первых, ингибированием обратного захвата аденозина путем блокирования человеческого уравнивающего нуклеозидного транспортера-1 и, во-вторых, повышенным высвобождением аденозинтрифосфата, в результате превращающегося в аденозин [27, 28]. Аденозин уменьшает РПИМ и апоптоз, а также улучшает регенерацию, сократимость и электрическую стабильность кардиомиоцитов. Аденозин активирует различные рецепторы на эндотелиальных клетках и кардиомиоцитах, что приводит к увеличению выработки циклического аденозинмонофосфата и оксида азота.

Эти молекулы вызывают вазодилатацию во время ишемии, что приводит к улучшению метаболической функции как в эндотелии, так и в коронарных гладких мышцах. Как известно, ишемическое preconditionирование также защищает от РПИМ посредством опосредованной аденозином активации аденозинтрифосфат-чувствительных калиевых каналов. Аденозин ослабляет выработку свободных радикалов и провоспалительных медиаторов, а также вызывает торможение движения нейтрофилов во время ишемии и реперфузии. В моделях на животных эти эффекты аденозина уменьшают оглушение миокарда и улучшают долгосрочную функцию сердца [28].

Уникальный среди P2Y₁₂-ингибиторов тромбоцитов тикагрелор оказывает прямое воздействие на метаболизм аденозина. Тикагрелор связывается с уравнивающим нуклеозидным транспортером-1, который блокирует обратный захват аденозина в клетки и облегчает последующую деградацию до инозина. В свою очередь более высокий уровень аденозина в интерстициальном пространстве в месте ишемии опосредует локальную вазодилатацию и снижение синтеза свободных радикалов и провоспалительных молекул, которые подавляют РПИМ [28]. Активация аденозиновых рецепторов приводит к активации циклооксигеназы-2 в дополнение к Akt-киназе, внеклеточной сигнальной регуляторной киназы 1/2 и эндотелиальной синтазы оксида азота, которые опосредуют кардиопротекторные эффекты [27, 29].

Последующий пересмотр результатов рандомизированного клинического исследования PLATO, который сосредоточен на взаимодействии тикагрелора и статинов, привел к выводу, что совместное применение тикагрелора и статинов снизило как сосудистую, так и общую смертность по сравнению с приемом клопидогреля и статинов. Повышенная концентрация симвастатина в присутствии тикагрелора подтверждена также у здоровых добровольцев. Эти результаты объяснены тем фактом, что тикагрелор, в отличие от клопидогреля, слабо ингибирует CYP450 3A4 и задерживает метаболизм некоторых статинов, особенно симвастатина [28, 29].

Однако экспериментальные работы последних лет показали активацию статинами 5'-нуклеотидазы, что приводит к увеличению концентрации аденозина в интерстициальном пространстве. Напротив, вводимый перед реперфузией аспирин в высоких дозах (≥ 300 мг/сут) дозозависимо ингибирует циклооксигеназу-2 и выработку кардиопротекторных эйкозаноидов и простагландинов. Это коррелирует с дозозависимым ослаблением ограничивающих размер

инфаркта эффектов аторвастатина у крыс. Также показано, что и тикагрелор, и розувастатин увеличивают концентрацию аденозина у животных, что может дополнительно способствовать положительному эффекту их совместного применения [27–29].

По данным научной литературы сочетанные эффекты тикагрелора и высокодозных статинов выражаются в уменьшении РПИМ, оксидативного стресса, апоптоза кардиомиоцитов, воспаления, фиброза, эндотелиальной и микрососудистой дисфункции, а также в перестройке энергетического метаболизма, и, возможном запуске коллатерального ангиогенеза в ишемизированном миокарде в ходе его инфаркта [3–5, 20–23, 26–29]. Результаты настоящего исследования и перечисленные данные международной литературы позволяют предположить, что синергичные протективные эффекты тикагрелора и высокодозных статинов снижают частоту ишемических сердечно-сосудистых событий на протяжении 9 лет наблюдения у больных ИМ. Среди всех 218 постинфарктных больных установлено всего 5 (2 %) лиц с уровнями трансаминаз выше трех верхних границ нормы, без достоверной разницы между генотипами rs2305948 *VEGFR2*.

Ограничением настоящего исследования явился тот факт, что группы пациентов разделены не по специально спланированному характеру медикаментозной терапии, а по фактическому – в рамках наблюдательного исследования.

Заключение

При долгосрочном наблюдении (9 лет) у больных инфарктом миокарда относительный риск наступления ишемических сердечно-сосудистых событий прямо определяется генотипами С/Т и Т/Т rs2305948 *VEGFR2*, выраженной коморбидностью и исходным трехсосудистым коронарным поражением. Лечение тикагрелором в сочетании с высокодозными статинами и достижение целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности снижают относительный риск отдаленных ишемических сердечно-сосудистых событий у постинфарктных пациентов.

Список литературы / References

- Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терешенко С.Н., Эрлих А.Д., Певзнер Д.В., Гулян Р.Г., Рытова Ю.К., Хегя Д.В., Хафизов А.А., Кузьмичева Т.В., Потапова А.Н., Гаскова Е.Ю., Медведева Н.А., Горожанкина Т.А., Ставцева М.А., Ромах И.В. Особенности течения и лечения острого инфаркта миокарда без подъема сегмента ST по данным регистра РЕГИОН-ИМ. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (4): 5843. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5843 [Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N., Erlikh A.D., Pevzner D.V., Gulyan R.G., Rytova Yu.K., Khegya D.V., Khafizov A.A., Kuzmicheva T.V., Potapova A.N., Gaskova E.Yu., Medvedeva N.A., Gorozhankina T.A., Stavtseva M.A., Romakh I.V. Particularities of the course and treatment of non-ST elevation acute myocardial infarction: data from the REGION-IM registry. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (4): 5843. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5843
- Szumner K., Wallentin L., Lindhagen L., Alfredsson J., Erlinge D., Held C., James S., Kellert H., Lindahl B., Ravn-Fischer A., Rydberg E., Yndeggen T., Jernberg T. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWE-DEHEART registry 1995–2014. *Eur. Heart J.*, 2017; 38: 3056–3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515
- Vilahur G., Radike M., Badimon L. Novel cardioprotective approaches in ischaemic heart disease. *Eur. Heart J.*, 2024; 45 (24): 2109–2111. doi: 10.1093/eurheartj/ehae058
- Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2020; 17: 773–789. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y
- Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D., Botker H.E., Davidson S.M., Downey J., Engel F.B., Jennings R., Lecour S., Leor J., Madonna R., Ovize M., Perrino C., Prunier F., Schulz R., Sluijter J.P.G., van Laake L.W., Vinten-Johansen J., Yellon D.M., Ytrehus K., Heusch G., Ferdinandy P. Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: Position Paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res.*, 2017; 113: 564–585. doi: 10.1093/cvr/cvx049
- Vilahur G., Gutierrez M., Casani L., Varela L., Capdevila A., Pons-Llado G., Carreras F., Carlsson L., Hidalgo A., Badimon L. Protective effects of ticagrelor on myocardial injury after infarction. *Circulation*, 2016; 134: 1708–1719. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024014
- Mendieta G., Ben-Aicha S., Gutierrez M., Casani L., Arzanauskaitė M., Carreras F., Sabate M., Badimon L., Vilahur G. Intravenous statin administration during myocardial infarction compared with oral postinfarct administration. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2020; 75: 1386–1402. doi: 10.1016/j.jacc.2020.01.042
- Clemente-Moragon A., Gomez M., Villena-Gutierrez R., Lalama D.V., Garcia-Prieto J., Martinez F., Sánchez-Cabo F., Fuster V., Oliver E., Ibáñez B. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *Eur. Heart J.*, 2020; 41: 4425–4440. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa733
- Pfeffer M.A., Claggett B., Lewis E.F., Granger C.B., Køber L., Maggioni A.P., Mann D.L., McMurray J.J.V., Rouleau J.L., Solomon S.D., Steg P.G., Berwanger O., Cikes M., de Pasquale C.G., East C., Fernandez A., Jering K., Landmesser U., Mehran R., Merkely B., Vaghaiwalla Mody F., Petrie M.C., Petrov I., Schou M., Senni M., Sim D., van der Meer P., Lefkowitz M.,

- Zhou Y., Gong J., Braunwald E.; PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-neprilysin inhibition in acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2021; 385 (20): 1845–1855. doi: 10.1056/NEJMoa2104508
10. James S., Erlinge D., Storey R.F., McGuire D.K., de Belder M., Eriksson N., Andersen K., Austin D., Arefalk G., Carrick D., Hofmann R., Hoole S.P., Jones D.A., Lee K., Tygesen H., Johansson P.A., Langkilde A.M., Ridderstr le W., Parvaresh Rizi E., Deanfield J., Oldgren J. Dapagliflozin in myocardial infarction without diabetes or heart failure. *NEJM Evid.*, 2024; 3 (2): EVIDo2300286. doi: 10.1056/EVIDo2300286
11. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., Bertrand O.F., Diaz R., Maggioni A.P., Pinto F.J., Ibrahim R., Gamra H., Kiwan G.S., Berry C., Lypez-Send n J., Ostadal P., Koenig W., Angoulvant D., Gr goire J.C., Lavoie M.A., Dub  M.P., Rhainds D., Provencher M., Blondeau L., Orfanos A., L'Allier P.L., Guertin M.C., Roubille F. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2019; 381 (26): 2497–2505. doi: 10.1056/NEJMoa1912388
12. Khullar D., Gupta A.K., Singh K. Finerenone: will it be a game-changer? *Card. Fail. Rev.*, 2024; 10: e19. doi: 10.15420/cfr.2024.11
13. Davidson S.M., Ferdinandy P., Andre dou I., B tker H.E., Heusch G., Ib  ez B., Ovize M., Schulz R., Yellon D.M., Hausenloy D.J., Garcia-Dorado D.; CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2019; 73 (1): 89–99. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.086
14. Welt F., Batchelor W., Spears J.R., Penna C., Paggiaro P., Ibanez B., Drakos S.G., Dargas G., Kapur N.K. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2024; 83 (22): 2196–2213. doi: 10.1016/j.jacc.2024.02.056
15. Астраханцева И.Д., Воробьев А.С., Николаев К.Ю., Урванцева И.А. Оценка клинической эффективности кардиопротекторной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. *Неотлож. мед. помощь*, 2021; 10 (3): 493–503. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-493-503 [Astrakhanseva I.D., Vorobyov A.S., Nikolayev K.Yu., Urvantseva I.A. Evaluation of clinical efficiency of cardioprotective therapy in patients with acute myocardial infarction. *Emergency Medical Care*, 2021; 10 (3): 493–503. (In Russ.)]. doi: 10.23934/2223-9022-2021-10-3-493-503
16. 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
17. Воробьев А.С., Лифшиц Г.И., Зеленская Е.М., Батуева К.Ю., Коваленко Л.В., Урванцева И.А., Донников М.Ю., Попцова М.С., Збировская Е.П., Николаев К.Ю. Исследование эффективности ингибиторов P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов при инфаркте миокарда у лиц с носительством различных генотипов CYP2C19, проживающих в северном регионе России. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (10): 5904. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904 [Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Zelenskaya E.M., Batueva K.Yu., Kovalenko L.V., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Poptsova M.S., Zbirovskaya E.P., Nikolaev K.Yu. Efficacy of P2Y₁₂ receptor inhibitors in myocardial infarction in individuals carrying different CYP2C19 genotypes living in the northern region of Russia. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (10): 5904. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5904
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. Florek K., Mendyka D., Gomu ka K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in the cardiovascular system. *Biomedicines*, 2024; 12 (5): 1055. doi: 10.3390/biomedicines12051055
23. 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
24. Медведева М.В. Ассоциации полиморфных вариантов rs2305948 и rs1870377 гена рецептора фактора роста сосудистого эндотелия 2 типа (KDR) с риском развития ишемической болезни сердца. *Науч. результаты биомед. исслед.*, 2021; 7 (1): 32–43. [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

25. 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 [Vorobyov A.S., Lifshits G.I., Urvantseva I.A., Donnikov M.Yu., Kovalenko L.V., Zelenskaya E.M., Astrakhanseva 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 (In Russ.)]. doi: 10.52727/2078-256X-2025-21-1-49-59
26. 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 [Astrakhanseva 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
27. Гиляревский С.П. Тикагрелор – легенда современной кардиологии. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (9): 6052. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6052 [Gilyarevsky S.P. Ticagrelor – a legend of modern cardiology. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (9): 6052 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6052
28. Triska J., Maitra N., Deshotels M.R., Haddadin F., Angiolillo D.J., Vilahur G., Jneid H., Atar D., Birnbaum Y. A comprehensive review of the pleiotropic effects of ticagrelor. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2024; 38 (4): 775–797. doi: 10.1007/s10557-022-07373-5
29. Kubisa M.J., Jezewski M.P., Gasecka A., Siller-Matula J.M., Postula M. Ticagrelor – toward more efficient platelet inhibition and beyond. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 2018; 14: 129–140. doi: 10.2147/TCRM.S152369

Сведения об авторах:

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент, заместитель зав. кафедрой 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

Максим Юрьевич Донников, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра Медицинского института Сургутского государственного университета, 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 Сургутского государственного университета, Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

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

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

Тимур Рафаэльевич Биктимиров, старший преподаватель кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней, Ханты-Мансийск, Россия, ORCID: 0009-0007-0512-0086, e-mail: timur1826@mail.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории неотложной терапии, проф. 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, deputy head of the cardiology department; cardiologist of Center for diagnostics and cardiovascular surgery, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

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

Maxim Yu. Donnikov, candidate of medical sciences, leading researcher of Medical institute of Surgut State University, 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 of Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-0918-7129, e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

Irina A. Urvantseva, candidate of medical sciences, head of the department of cardiology of Medical Institute of Surgut State University; chief physician of Center for diagnostics and cardiovascular surgery, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Elena M. Zelenskaya, junior researcher of laboratory of personalized medicine, Novosibirsk, Russia; postgraduate student of department of cardiology Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-9513-0366, e-mail: helenzlnsk@gmail.com

Timur R. Biktimirov, senior lecturer of department of pharmacology, pediatrics and infectious diseases, Khanty-Mansiysk, Russia, ORCID: 0009-0007-0512-0086, e-mail: timur1826@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 05.05.2025

После доработки 27.05.2025

Принята к печати 19.06.2025

Received 05.05.2025

Revision received 27.05.2025

Accepted 19.06.2025



Коморбидность ожирения и диспепсии у жителей г. Новосибирска в возрасте 35–54 лет

И.Н. Григорьева, Д.В. Денисова, Е.А. Беляевская, К.О. Рахимова, Р.Р. Мустакимова, Т.И. Романова

*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

Сенсорные и моторные функции желудка, включая опорожнение желудка и аккомодацию, приводящие к диспепсии (Д), значительно влияют на потребление энергии, а ожирение характеризуется энергетическим дисбалансом. Однако данные об ассоциации ожирения и Д неоднородны. Цель исследования – оценка распространенности ожирения и Д, ее типов и выявление возможной связи Д с ожирением в популяционной выборке (ПВ) в возрасте 35–54 лет. **Материал и методы.** В течение 2023–2025 гг. на базе НИИ терапии и профилактической медицины – филиала Института цитологии и генетики СО РАН проводится обследование случайной репрезентативной выборки лиц 35–54 лет одного из районов г. Новосибирска. В рамках гастроэнтерологического фрагмента обследование ПВ из 192 лиц (92 мужчины и 100 женщин) включало: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), заполнение шкалы mFSSG (Modified Frequency Scale of the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease, модифицированная шкала частоты симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни) для выявления Д (суммарный счет 6 баллов соответствовал Д). **Результаты.** Возраст в ПВ лиц с Д и без нее у мужчин и женщин не различался. Распространенность Д в ПВ составила 26,04 % ($n = 50$), из них доля женщин – 64,00 %, мужчин – 36,00 % ($p < 0,05$). Распространенность двух вариантов функциональной диспепсии: синдрома болеей эпигастрии – 24,00 %, постпрандиального дистресс-синдрома (ППДС) – 76,00 % ($p < 0,05$). Распространенность ожирения в ПВ лиц без Д составляла 24,82 %, с Д – 32,00 % ($p > 0,05$). ИМТ у лиц с ППДС – 27,54 [23,78; 32,96] кг/м² (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]) превышал ИМТ у лиц с синдромом болеей эпигастрии СБЭ – 23,56 [22,19; 27,02] кг/м² ($p < 0,05$). Ожирение ассоциировано с наличием ППДС ($r_{\text{Спирмена}} = +0,48$, $p < 0,05$). В ПВ не выявлено ассоциации между наличием Д и ожирением, но среди лиц старше 53 лет с ожирением Д отмечена в 11,2 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела ($p = 0,037$). **Заключение.** В ПВ г. Новосибирска 35–54 лет высока распространенность Д, причем у женщин в 1,78 раза выше, чем у мужчин; среди вариантов Д преобладает ППДС. Распространенность ожирения в ПВ среди лиц с Д и без нее не различалась, однако выявлена ассоциация ожирения с Д у лиц старше 53 лет и у лиц с ППДС.

Ключевые слова: популяция, диспепсия, ожирение, распространенность, ассоциации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания по темам «Эпидемиологический мониторинг распространенных терапевтических заболеваний, их факторов риска и осложнений в Сибири для совершенствования подходов к их профилактике и рискометрии», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0002), «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004).

Вклад авторов. Григорьева И.Н. – замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи и ее критический пересмотр, перевод на английский язык, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Денисова Д.В. – сбор, анализ и интерпретация данных, окончательное одобрение варианта статьи для публикации; Беляевская Е.А. – сбор данных; Рахимова К.О. – сбор данных; Мустакимова Р.Р. – сбор данных;

Романова Т.И. — анализ и интерпретация данных.

Благодарность. Авторы выражают благодарность А.В. Хохловой за помощь в наборе материала.

Автор для переписки: Григорьева И.Н., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Для цитирования: Григорьева И.Н., Денисова Д.В., Беляевская Е.А., Рахимова К.О., Мустакимова Р.Р., Романова Т.И. Коморбидность ожирения и диспепсии у жителей г. Новосибирска в возрасте 35–54 лет. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 148–155. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-148-155

Comorbidity of obesity and dyspepsia in residents of Novosibirsk aged 35–54 years

I.N. Grigor'eva, D.V. Denisova, E.A. Belyaevskaya, K.O. Rakhimova, R.R. Mustakimova, T.I. Romanova

*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*

Abstract

The sensory and motor functions of the stomach, including gastric emptying and accommodation, leading to dyspepsia (D), significantly affect energy expenditure, and obesity is characterized by an energy imbalance. However, the data on the association of obesity and FD are heterogeneous. Aim: to assess the prevalence of obesity and D, its types, and to identify a possible association of D with obesity in a population sample (PS) aged 35–54 years. **Material and methods.** During 2023–2025, a random representative sample of 35–54-year-olds from one of the districts of the city is being surveyed on the basis of NIITPM. Novosibirsk. As part of the gastroenterological fragment, the PS examination of 192 persons (92 men and 100 women) included: gender, age, BMI, filling in the mFSSG D scale (a total score of 6 points corresponded to D). The results are presented as Me [Q25; Q75]. **Results.** The average age in PS in people with/without D, in men and women did not differ. The prevalence of D in PS ($n = 192$) was 26.04 % ($n = 50$), in women – 64.00 %, in men – 36.00 % ($p < 0.05$). The prevalence of two types of FD: epigastric pain syndrome (EPS) is 24.00 %, and postprandial distress syndrome (PPDS) is 76.00 % ($p < 0.05$). The prevalence of obesity in the PS of people without D was 24.82%, with D – 32.00 % ($p > 0.05$). The BMI in individuals with PPDS – 27.54 [23.78; 32.96] kg/m² exceeded the BMI in individuals with EPS – 23.56 [22.19; 27.02] kg/m² ($p < 0.05$). Obesity is associated with the presence of PPDS ($r_{\text{Spearman}} = +0.48$, $p < 0.05$). In PS, no association was found between the presence of D and obesity, but among people over 53 years of age with obesity, D was observed 11.2 times more often than in people with normal body mass ($p = 0.037$). **Conclusions.** In PS in Novosibirsk, 35–54 years old, D is characterized by a high prevalence, and in women it is 1.78 times higher than in men; PPDS dominates in the D patients. The prevalence of obesity in PS in people with and without D did not differ, however, an association of obesity with D was found in people over 53 years and in people with PPDS.

Keywords: population, dyspepsia, obesity, prevalence, associations.

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

Funding. The work was carried out within the framework of the topic of the state task “Epidemiological monitoring of common therapeutic diseases, their risk factors and complications in Siberia to improve approaches to their prevention and riskometry”, 2024–2028 (FWNR-2024-0002), and the topic “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004).

Contribution of the authors. Grigor'eva I.N. – concept of the article, writing the text, collecting and processing material, literature review, analysis of material, translation into English, editing, approval of the final version of the article; Denisova D.V. – collecting, analysis material, editing, approval of the final version of the article; Rakhimova K.O. – collecting material; Mustakimova R.R. – collecting material; Belyaevskaya E.A. – collecting material; Romanova T.I. – processing material.

Acknowledgments. The authors would like to thank A.V. Khokhlova for her help in collecting the material.

Correspondence: Grigor'eva I.N., e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Citation: Grigor'eva I.N., Denisova D.V., Belyaevskaya E.A., Rakhimova K.O., Mustakimova R.R., Romanova T.I. Comorbidity of obesity and dyspepsia in residents of Novosibirsk aged 35–54 years. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 148–155. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-148-155

Введение

Ожирение — хроническое, многофакторное и мультиморбидное заболевание с постоянно растущей распространенностью: в 2015 г. в мире насчитывалось около 603,7 миллиона взрослых и 107,7 миллиона детей с ожирением, а число случаев ожирения удвоилось почти в половине стран с 1980 г. [1].

Ожирение остается ключевым модифицируемым фактором риска для многих сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые, эндокринные и гастроэнтерологические заболевания [1]. Избыточный вес и ожирение как симптомы метаболического синдрома приводят к эндотелиальной дисфункции, воспалению, атеросклерозу и повышению сердечно-сосудистого риска [2]. Патогенез ожирения и атеросклероза имеет несколько общих факторов: и ожирение, и атеросклероз сопряжены с хроническими воспалительными состояниями, причем в обоих случаях липиды, окисленные частицы липопротеинов низкой плотности и свободные жирные кислоты активируют воспаление и запускают заболевания, при этом доказано, что наличие ожирения ускоряет атеросклеротические процессы [3]. Воспаление отвечает за все этапы на пути к атеросклерозу, от ранней эндотелиальной дисфункции до атеросклеротических бляшек, а жировая ткань выделяет адипоцитокины, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию и системное воспаление, тем самым способствуя атеросклерозу [4]. В Римских критериях IV (2016) воспаление низкой степени интенсивности продемонстрировано как новый патофизиологический фактор функциональной диспепсии (ФД), который отсутствовал в прежних критериях [5, 6].

ФД согласно Римским критериям III–IV — это комплекс причиняющих беспокойство симптомов: боли и жжение в эпигастрии, чувство переполнения в эпигастрии после еды и раннее насыщение, на которые жалуется пациент в течение трех последних месяцев (при их общей продолжительности не менее полугода), не объясняемые органическими заболеваниями [5]. Два основных клинических варианта ФД: синдром болей в эпигастрии (СБЭ) и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС). По данным многих популяционных исследований, проведенных в Северной Америке, Европе и Австралии, общая распространенность симптомов диспепсии (Д) находится в диапазоне от 7 до 41 % и составляет около 25 % [5].

Роль ожирения при функциональных расстройствах пищеварительной системы изучена недостаточно. Факторы, обуславливающие

этиопатологические связи ожирения с ФД, включают слабовыраженное воспаление (выделение висцеральной жировой тканью провоспалительных цитокинов — фактор некроза опухоли, интерлейкины-1, -6), нарушения моторики гастродуоденальной области (увеличение давления в брюшной полости, расслабление нижнего пищеводного сфинктера [6, 7]), растяжение желудка приводит к высвобождению нейротрансмиттеров, активирует энтеральную нервную систему и негативно влияет на пищевое поведение [1], висцеральную гиперчувствительность, нарушения по оси «мозг–кишечник», психологические факторы и др. [6, 7]. Доказано влияние окислительного стресса как на атерогенез [3, 4], так и на моторику желудочно-кишечного тракта при ожирении [8], в частности, при оценке активности гладких мышц антрального отдела желудка человека с ожирением как в препаратах *in vitro*, так и *in vivo* показан дисбаланс окислительно-воспалительных процессов с повышенной экспрессией инфламماسомы NLRP3, повышенной секрецией интерлейкина-1 β и активацией каспазы-1, а также сниженной антиоксидантной способностью, связанной со сниженной экспрессией eNOS, причем эти изменения в операционном материале *in vitro* совпали с подавлением антральной двигательной активности, наблюдаемым *in vivo* [9].

Однако данные об ассоциации ожирения и ФД противоречивы: одни авторы чаще наблюдают диспепсические симптомы у лиц с ожирением, чем с нормальным и избыточным весом [10], другие доказывают обратную связь между ожирением и ФД [11].

В 2004 г. разработана шкала FSSG — the Frequency Scale for the Symptoms of GERD (Шкала для оценки частоты симптомов ГЭРБ), изначально разработанная для пациентов с ГЭРБ [12], но позже модифицированная авторами [13] (mFSSG — the modified FSSG) для оценки не только рефлюксных, но и диспептических жалоб, одобренный в мире [14] и в России с Экспертным советом Научного общества гастроэнтерологов России [15]. Поэтому шкала может быть использована как инструмент инновационной неинвазивной ранней диагностики неисследованной Д.

Цель исследования — оценка распространенности ожирения и Д, ее типов и выявление возможной связи Д с ожирением в популяционной выборке лиц в возрасте 35–54 лет.

Материал и методы

В течение 2023–2025 гг. на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН проводится обследо-

ние случайной репрезентативной выборки лиц 35–54 лет одного из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетных тем FWNР-2024-0002, FWNР-2024-0004 (руководитель – д.м.н. Денисова Д.В.). В рамках гастроэнтерологического фрагмента обследование выборки из 192 лиц (92 мужчины и 100 женщин) включало общую часть (пол, возраст, антропометрические показатели, определение индекса массы тела Кетле (ИМТ), который вычисляли по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$; дефицитом массы тела считали $\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$, нормой – $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$, избыточной массой тела – $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, ожирением I степени – $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$, II степени – $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$, III степени – $40,0\text{--}44,9 \text{ кг/м}^2$, IV степени – более $45,0 \text{ кг/м}^2$), и специальную часть: все обследуемые заполняли шкалу mFSSG, состоящую из 14 вопросов. Общий балл шкалы, относящийся к Д, равный 6 баллам, имел наибольшие показатели чувствительности, обеспечивающие 80 % вероятности, что у пациентов после обследования будет диагностирована Д [15]. На вопрос о проведении 1–2-недельного курса антибиотикотерапии по поводу хеликобактерной инфекции положительно ответили 42 человека (21,98 %).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ SPSS (13.0). По тесту Колмогорова – Смирнова характер распределения непрерывных показателей отличался от нормального. Данные представлены как абсолютные (n), относительные (%) величины, а также как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение, $Me [Q1; Q2]$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q2$ – соответственно 25-й и 75-й квартили. Для оценки различий количественных данных использовали критерий Манна – Уитни, для номинальных данных – критерий χ^2 . Связь между различными признаками в исследуемой выборке определялась с помощью корреляционного анализа величиной коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст в выборке ($n = 192$) составлял $46,09 \pm 6,00$, $46,14 [41,30; 51,00]$ лет: у женщин $46,64 \pm 5,45$, $47,00 [42,00; 51,00]$ лет, у мужчин – $45,48 \pm 6,52$, $46,00 [40,00; 50,00]$ лет ($p > 0,05$). Средний возраст в выборке лиц с Д ($n = 50$) составлял $45,86 \pm 6,80$, $47,00 [40,39; 52,00]$ лет: у женщин $47,37 \pm 5,88$, $49,00 [42,00; 52,33]$ лет, у мужчин – $43,17 \pm 7,63$, $41,65 [38,67; 51,00]$ лет ($p > 0,05$). Средний возраст в выборке лиц без Д ($n = 142$) составлял $46,18 \pm 5,71$, $46,01 [42,00; 50,00]$ лет. Средний возраст в вы-

борке у лиц с Д и без Д, у мужчин и женщин не различался. Следовательно, стандартизация показателей по возрасту не потребовалась.

Распространенность Д в популяционной выборке ($n = 192$) составила 26,04 % ($n = 50$), среди женщин – 64,00 % ($n = 32$), среди мужчин – 36,00 % ($n = 18$) ($p < 0,05$). Распространенность ППДС в выборке с Д ($n = 50$) составила 76,00 % ($n = 38$) (у женщин – 81,25 % ($n = 26$), у мужчин – 66,67 % ($n = 12$)), распространенность СБЭ в выборке составила 24,00 % ($n = 12$) (у женщин – 18,75 % ($n = 6$), у мужчин – 33,33 % ($n = 6$)). Распространенность ППДС в выборке лиц с Д значительно превышала таковую для СБЭ ($p < 0,05$). Распространенность ППДС ($p > 0,05$) и СБЭ ($p > 0,05$) у мужчин и женщин не различалась.

ИМТ в выборке ($n = 192$) равнялся $27,50 \pm 5,40 \text{ кг/м}^2$, $26,7 [23,46; 30,61] \text{ кг/м}^2$, будучи одинаковым у женщин ($n = 100$) и мужчин ($n = 92$) (соответственно $27,16 \pm 5,90 \text{ кг/м}^2$, $25,50 [22,48; 30,10] \text{ кг/м}^2$ и $27,87 \pm 4,77 \text{ кг/м}^2$, $27,67 [24,93; 30,72] \text{ кг/м}^2$, $p > 0,05$). Среди лиц с Д его величина составила $27,87 \pm 5,69 \text{ кг/м}^2$, $26,89 [23,55; 31,59] \text{ кг/м}^2$, среди женщин с Д – $27,76 \pm 6,23 \text{ кг/м}^2$, $25,41 [23,00; 32,45] \text{ кг/м}^2$, среди мужчин с Д – $28,08 \pm 4,58 \text{ кг/м}^2$, $27,88 [25,25; 31,28] \text{ кг/м}^2$. Показатели ИМТ не различались в выборке у лиц с Д ($n = 50$) и без Д ($n = 142$) ($p > 0,05$), а также у женщин и у мужчин с Д ($p > 0,05$). ИМТ у лиц с ППДС равнялся $28,79 \pm 5,86 \text{ кг/м}^2$, $27,54 [23,78; 32,96] \text{ кг/м}^2$, среди лиц с СБЭ – $24,37 \pm 3,25 \text{ кг/м}^2$, $23,56 [22,19; 27,02] \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$).

Распространенность различных градаций массы тела была одинаковой у лиц с Д и без Д: лиц с дефицитом массы тела не выявлено, с нормальной массой тела – 40,00 и 34,80 % ($p > 0,05$), с избыточной массой тела – 28,00 и 39,70 % ($p > 0,05$), с ожирением I степени – 25,00 и 17,00 % ($p > 0,05$), II степени – 4,00 и 4,30 % ($p > 0,05$), III степени – 2,00 и 3,50 % ($p > 0,05$), IV степени – 2,00 и 0 %. Распространенность ожирения в выборке лиц без Д составляла 24,82 %, с Д – 32,00 %, $p > 0,05$ (у женщин – 34,38 %, у мужчин – 27,78 %, $p > 0,05$).

Распространенность Д в выборке среди лиц с нормальной массой тела составляла 40,00 %, с избыточной массой тела – 28,00 %, с ожирением – 32,00 %. В общей выборке не выявлено ассоциации между наличием Д и ожирением, но у лиц старше 53 лет с ожирением Д отмечена в 11,2 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела (ОШ (отношение шансов) 11,2 (95 % ДИ 1,04–120,00, $p = 0,037$)). Распространенность ППДС в выборке с Д с нормальной

массой тела составляла 31,58 %, с избыточной массой тела – 26,32 %, с ожирением – 42,10 %, распространенность СБЭ – 66,67, 33,33, 0 % соответственно. В выборке лиц с Д коэффициент корреляции Спирмена между ожирением и наличием ППДС составляет +0,48 ($p < 0,05$), с наличием СБЭ – +0,05 ($p > 0,05$). Среди лиц с Д с ожирением ППДС встречается чаще, чем СБЭ: ОШ = 1,67 (95 % ДИ 1,17–2,38, $p = 0,004$).

Среди обследованных лиц не выявлено связи между наличием в анамнезе (по опросу) хеликобактерной инфекции и распространенностью ожирения или диспепсии.

Обсуждение

Распространенность неисследованной Д, включающей как органическую, так и ФД, в крупном метаанализе популяционных исследований составила 21 %, диапазон от 1,8 до 69 % свидетельствует как о неудовлетворительно низкой диагностике Д, так и о неоправданной гипердиагностике Д, вероятно, не только из-за этнических особенностей, но и по причине использования зачастую недостаточно валидизированных методик для выявления Д, так, чаще всего опросники по Д для самозаполнения отправляют по почте [16, 17, 18]. Причем в почтовом опроснике может быть несколько вопросов в соответствии с Римскими критериями Д [17] или только один вопрос о наличии болей в эпигастрии 1 раз в месяц и чаще [18] или анкета, самостоятельно разработанная авторами исследования [19].

Примерно 80 % людей с Д не имеют структурного объяснения своих симптомов и при этом страдают ФД: по мнению весьма авторитетных исследователей функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, «хотя технически для диагностики ФД требуется обычная эндоскопия, полезности эндоскопии у всех пациентов с типичными симптомами минимальна; ее использование должно быть ограничено людьми в возрасте 55 лет и старше или теми, у кого есть тревожные признаки, такие как потеря веса или рвота» [20], что было подтверждено в другом исследовании наличием сильной обратной связи Д с эндоскопией, $p < 0,001$ [21]. Так, в систематическом обзоре и метаанализе [22] из оцененных 184 литературных источников только в 15 публикациях указаны эндоскопические данные, по которым большинство патологий, включая эзофагит и рак, были обнаружены в одинаковых пропорциях в группах с и без Д, на основании чего авторы поддерживают неинвазивные подходы к лечению Д в обществе. В обзоре по диагностическим подходам к Д про-

демонстрировано, что оценка Д должна сводить лабораторные, визуализирующие и инвазивные исследования к минимуму, поскольку обширные или повторные исследования имеют довольно низкую диагностическую ценность [6].

В валидационных исследованиях подтвердили надежную корреляцию оценки по FSSG с эндоскопическими данными [15]. Поэтому применение шкалы mFSSG для выявления Д является инновационным, неинвазивным и чувствительным инструментом. В доказательство этому N.J. Talley et al. симптомы Д документировали с использованием шкалы желудочно-кишечных симптомов (gastrointestinal symptom score, GIS), включающей те же пункты, что и mFSSG, выраженность которых оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта, такая же 5-ступенчатая оценка применяется и в mFSSG [23].

В нашем исследовании Д в 1,78 раза чаще встречалась у женщин, чем у мужчин, что согласуется с метаанализом [24]: у женщин Д обнаружили в 1,24 раза чаще, чем у мужчин [16]. ППДС отмечали у 76,00 % обследованных нами лиц в выборке с Д, а СБЭ – в 24,00 % ($p < 0,05$), что соответствует исследованиям других авторов, например, в метаанализе [24] частота ППДС составляла 62,8 %. В нашем исследовании у лиц с Д и ожирением преобладал ППДС (42,10 %) над СБЭ (0 %), в литературных источниках также показана более высокая распространенность ППДС у пациентов с ожирением [25]. Симптомы ППДС, связанные с приемом пищи, встречались чаще, чем СБЭ, в общенациональной репрезентативной выборке США [26].

Оценки двигательной и сенсорной функции желудка при ожирении противоречивы – некоторые исследования выявляют ускоренное опорожнение желудка при ожирении [27], тогда как другие сообщают о нормальном [28] или даже замедленном [29, 30] опорожнении. В нашем исследовании распространенность ожирения в выборке лиц без Д равна 24,82 %, с Д – 32,00 % ($p > 0,05$).

Эти неоднозначные результаты могут быть отчасти связаны с различиями в отборе участников или со многими искажающими факторами (стабильность веса, предыдущая история диеты, менструальный цикл или курение), которые мешают однозначной интерпретации эффекта ожирения [31]. Из этих исследований не ясно, является ли аномальная картина опорожнения желудка неотъемлемой частью самого ожирения или вторичной по отношению к увеличению веса [31].

При ожирении наблюдается дисфункция автономной нервной системы, снижается чувстви-

тельность к холецистокинину, плазменные концентрации соматостатина и нейротензина ниже, чем у лиц с нормальным весом, поэтому более выраженные симптомы переполнения, вздутия живота, тошноты и боли при достижении максимального насыщения наблюдаются у людей с ожирением чаще, чем у людей без ожирения [29]. Это подтверждает роль скорости опорожнения желудка в увеличении веса и развитии ожирения [32].

Возможны и другие схемы связи ожирения и Д. Например, доказаны генетические механизмы поражения желудочно-кишечного тракта при атеросклерозе, вызванном ожирением. При исследовании генов трех белков, экспрессирующихся в тонком кишечнике, в миокарде и в атеросклеротических бляшках — костный морфогенетический белок 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4), НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктаза 1 (NAPPH:quinone oxidoreductase 1, NQO1), глутатион-S-трансферазы (glutathione S-transferases, GST) доказано, что при ожирении значительно снижается экспрессия в тонком кишечнике NQO1 и GSTM1, способствующих защите сердечно-сосудистой системы при окислительном стрессе, и увеличивает экспрессию BMP4, который вызывает воспаление в эндотелиальных клетках, в основном путем активации НАД(Ф)Н-оксидазы, вызывая повышенную выработку активных форм кислорода, повреждающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта [33]. С другой стороны, у больных с ФД отмечен более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению со здоровыми, а также установлена взаимосвязь этих нарушений и ряда диспепсических симптомов [15], тогда как ожирение также связано с более высокими показателями тревожности ($p = 0,006$) и депрессии ($p = 0,017$) [34].

В результате у лиц с ожирением нарушенная скорость опорожнения желудка (медленная, приводящая к желудочным симптомам, или быстрая, приводящая к растяжению кишечника) изменяет постпрандиальные ощущения [31]. В нашем исследовании доказана ассоциация ожирения с наличием ППДС.

Исходя из вышеизложенного, необходима ранняя диагностика Д, которая, будучи зачастую связанной с хроническим стрессом, может активировать нейроэндокринную ось стресса и иммунную систему, что приводит к нездоровым привычкам, которые способствуют ожирению. Кроме того, дисбактериоз кишечника [20, 35], который часто сопровождает Д, может усугублять системное воспаление и ожирение, еще больше способствуя метаболическим расстройствам. Из этого явствует, что необходимы

дальнейшие исследования связи Д и «желудочно-кишечных фенотипов», особенно ППДС, с ожирением в настоящем и с будущим возможным набором веса у людей, особенно молодого возраста.

Заключение

Распространенность ожирения в популяционной выборке 35–54 лет лиц без Д составляла 24,82 %, с Д — 32,00 % ($p > 0,05$). Распространенность Д, выявленная по шкале mFSSG, в обследованной выборке составляла 26,04 %, у женщин — в 1,78 раза выше, чем у мужчин ($p < 0,05$). У лиц с Д распространенность ППДС выше, чем СБЭ ($p < 0,05$). ИМТ у лиц с ППДС превышал ИМТ у лиц с СБЭ ($p < 0,05$). Ассоциация между наличием Д и ожирением не выявлена, но среди лиц старше 53 лет с ожирением Д отмечена в 11,2 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела ($p = 0,037$). Доказана ассоциация ожирения с наличием ППДС ($r = +0,48$, $p < 0,05$).

Список литературы / References

1. Busebee B., Ghush W., Cifuentes L., Acosta A. Obesity: a review of pathophysiology and classification. *Mayo Clin. Proc.*, 2023; 98 (12): 1842–1857. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.05.026
2. Csige I., Ujvárosy D., Szabó Z., Lőrincz I., Paragh G., Harangi M., Somodi S. The impact of obesity on the cardiovascular system. *J. Diabetes Res.*, 2018; 2018: 3407306. doi: 10.1155/2018/3407306
3. McGill H.C., McMahan C.A., Herderick E.E., Zieske A.W., Malcom G.T., Tracy R.E., Strong J.P. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. *Circulation*, 2002; 105 (23): 2712–2718. doi: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce
4. Rocha V.Z., Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 2009; 6 (6): 399–409. doi: 10.1038/nrcardio.2009.55
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2017; 27 (1): 50–61. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., Kiprianis V.A., Okhlobystina O.Z. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2017; 27 (1): 50–61. (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
6. Sayuk G.S., Gyawali C.P. Functional dyspepsia: diagnostic and therapeutic approaches. *Drugs*, 2020; 80 (13): 1319–1336. doi: 10.1007/s40265-020-01362-4

7. Emerenziani S., Guarino M.P.L., Trillo Asensio L.M., Altomare A., Ribolsi M., Balestrieri P., Cicala M. Role of overweight and obesity in gastrointestinal disease. *Nutrients*, 2019; 12 (1): 111. doi: 10.3390/nu12010111
8. Vona R., Pallotta L., Cappelletti M., Severi C., Matarrese P. The impact of oxidative stress in human pathology: focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants (Basel)*, 2021; 10 (2): 201. doi: 10.3390/antiox10020201
9. Scirocco A., Pallotta L., Rengo M., Ignazzi A., Carabotti M., Cicienia A., Vona R., Chirletti P., Masselli M.A., Donghia R., Coluzzi M., Matarrese P., Silecchia G., Severi C. Myogenic oxidative imbalance interferes with antral motility in obese subjects. *Dig. Liver Dis.*, 2018; 50 (8): 820–827. doi: 10.1016/j.dld.2018.03.005
10. Trujillo-Benavides O.E., Rojas-Vargas E.E. Influence of obesity on dyspepsia symptoms. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 2010; 75 (3): 247–252.
11. Yamamoto Y., Furukawa S., Watanabe J., Kato A., Kusumoto K., Takeshita E., Ikeda Y., Yamamoto N., Kohara K., Saeki Y., Hiasa Y. Association between body mass index and functional dyspepsia in young Japanese. *J. Neurogastroenterol. Motil.*, 2022; 28 (2): 276–282. doi: 10.5056/jnm21076
12. Kusano M., Shimoyama Y., Sugimoto S., Kawamura O., Maeda M., Minashi K., Kuribayashi S., Higuchi T., Zai H., Ino K., Horikoshi T., Sugiyama T., Toki M., Ohwada T., Mori M. Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptoms of GERD. *J. Gastroenterol.*, 2004; 39 (9): 888–891.
13. Kusano M., Hosaka H., Kawamura O., Kawada A., Kuribayashi S., Shimoyama Y., Yasuoka H., Mizuide M., Tomizawa T., Sagawa T., Sato K., Yamada M. More severe upper gastrointestinal symptoms associated with non-erosive reflux disease than with erosive GERD during maintenance PPI therapy. *J. Gastroenterol.*, 2015; 50 (3): 298–304. doi: 10.1007/s00535-014-0972-9
14. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2014; 234 (3): 237–240. doi: 10.1620/tjem.234.237
15. Лазебник Л.Б., Лялюкова Е.А., Алексеенко С.А., Самсонов А.А., Сереброва С.Ю., Цуканов В.В., Карева Е.Н. Обследование пациентов с синдромом диспепсии и изжоги в амбулаторно-поликлинической практике: нужен ли новый опросник терапевту, врачу общей практики. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*, 2018; 150 (2): 167–173. [Lazebnik L.B., Lyalyukova E.A., Alexeenko S.A., Samsonov A.A., Serebrova S.Yu., Tsukanov V.V., Kareva E.N. Diagnostic evaluation of patient with dyspepsia syndrome and heartburn by gp and primary care physician: need of a new & simple questionnaire. *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2018; (2): 167–173. (In Russ.)].
16. Ford A.C., Marwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*, 2015; 64: 1049–1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843
17. Drossman D.A., Li Z., Andruzzi E., Temple R.D., Talley N.J., Thompson W.G., Whitehead W.E., Janssens J., Funch-Jensen P., Corazziari E., Richter J.E., Koch G.G. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig. Dis. Sci.*, 1993; 38 (9): 1569–1580. doi: 10.1007/BF01303162
18. Haque M., Wyeth J.W., Stace N.H., Talley N.J., Green R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *NZ Med. J.*, 2000; 113 (1110): 178–181.
19. Chowdhury J., Islam M.S., Miah A.R., Saha A., Pal P., Siddique A.A., Alam M.S., Raihan M.A. Study of the prevalence of dyspepsia in the adult population in a rural community of Bangladesh. *My-mensingh. Med. J.*, 2019; 28 (1): 163–174.
20. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet*, 2020; 396 (10263): 1689–1702. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4
21. Dakubo J.C., Clegg-Lamprey J.N., Sowah P. Appropriateness of referrals for upper gastrointestinal endoscopy. *West. Afr. J. Med.*, 2011; 30 (5): 342–347.
22. Nasser-Moghaddam S., Mousavian A.H., Kasaeian A., Kanno T., Yuan Y., Ford A.C., Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Updated systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2023; 21 (7): 1739–1749.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2022.05.041
23. Vinson B., Fink C., Wargenau M., Talley N.J., Holtmann G. Double-blind, randomized, 8-week multicenter study of the efficacy and safety of STW 5-II versus placebo in functional dyspepsia. *JGH Open.*, 2024; 8 (5): e13054. doi: 10.1002/jgh3.13054
24. Barberio B., Mahadeva S., Black C.J., Savarino E.V., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2020; 52 (5): 762–773. doi: 10.1111/apt.16006
25. Santonicola A., Gagliardi M., Asparago G., Carpinelli L., Angrisani L., Iovino P. Anhedonia and functional dyspepsia in obese patients: Relationship with binge eating behaviour. *World J. Gastroenterol.*, 2020; 26 (20): 2632–2644. doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2632
26. Camilleri M., Dubois D., Coulie B., Jones M., Kahrilas P.J., Rentz A.M., Sonnenberg A., Stanghellini V., Stewart W.F., Tack J., Talley N.J., Whitehead W., Revicki D.A. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2005; 3: 543–552. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00153-9
27. Camilleri M. The role of gastric function in control of food intake (and body weight) in relation to obesity, as well as pharmacological and surgical interventions. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2024; 36 (2): e14660. doi: 10.1111/nmo.14660
28. Park M.I., Camilleri M., O'Connor H., Oenning L., Burton D., Stephens D., Zinsmeister A.R. Effect of different macronutrients in excess on gastric sensory and motor functions and appetite in normal-weight,

- overweight, and obese humans. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85 (2): 411–418. doi: 10.1093/ajcn/85.2.411
29. Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E., El-Omar E.M., Fox J.G., Kuipers E.J., Malfertheiner P., McColl K.E., Pritchard D.M., Rugge M., Sonnenberg A., Sugano K., Tack J. The stomach in health and disease. *Gut*, 2015; 64 (10): 1650–1668. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307595
30. Maisiyiti A., Chen J.D. Systematic review on gastric electrical stimulation in obesity treatment. *Expert. Rev. Med. Devices*, 2019; 16 (10): 855–861. doi: 10.1080/17434440.2019.1673728
31. Park M.I., Camilleri M. Gastric motor and sensory functions in obesity. *Obes. Res.*, 2005; 13 (3): 491–500. doi: 10.1038/oby.2005.51
32. Pajot G., Camilleri M., Calderon G., Davis J., Eckert D., Burton D., Acosta A. Association between gastrointestinal phenotypes and weight gain in younger adults: a prospective 4-year cohort study. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2020; 44 (12): 2472–2478. doi: 10.1038/s41366-020-0593-8
33. Pan X., Jia Z., Zhen R., Yue L., Niu S., Ban J., Chen S. mechanisms of small intestine involvement in obesity-induced atherosclerosis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2023; 16: 1941–1952. doi: 10.2147/DMSO.S421650
34. Acosta A., Camilleri M., Shin A., Vazquez-Roque M.I., Iturrino J., Burton D., O'Neill J., Eckert D., Zinsmeister A.R. Quantitative gastrointestinal and psychological traits associated with obesity and response to weight-loss therapy. *Gastroenterology*, 2015; 148 (3): 537–546.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.020
35. Григорьева И.Н., Романова Т.И., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Метформин и микробиота кишечника. *Мед. алфавит*, 2024; 26 (2): 19–23. doi: 10.33667/2078-5631-2024-26-19-23 [Grigor'eva I.N., Romanova T.I., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metformin and intestinal microbiota. *Medical Alphabet*, 2024; (26): 19–23. (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2024-26-19-23

Сведения об авторах:

Ирина Николаевна Григорьева, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Елена Александровна Беляевская, младший научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, e-mail: ebelyaevskaya1967@gmail.com

Ксения Олеговна Рахимова, клинический ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: kasyasha7@mail.ru

Рузилья Раилевна Мустакимова, клинический ординатор, Новосибирск, Россия, e-mail: mustakimova_98@mail.ru

Татьяна Ивановна Романова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-8514-2304, e-mail: tarom_75@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Grigor'eva, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0069-7744, e-mail: grigorieva2024@yandex.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Elena A. Belyaevskaya, junior researcher of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, e-mail: ebelyaevskaya1967@gmail.com

Ksenia O. Rakhimova, clinical resident, Novosibirsk, Russia, e-mail: kasyasha7@mail.ru

Ruzilya R. Mustakimova, clinical resident, Novosibirsk, Russia, e-mail: mustakimova_98@mail.ru

Tatiana I. Romanova, candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of gastroenterology, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-8514-2304, e-mail: tarom_75@mail.ru

Статья поступила 24.02.2025

После доработки 02.05.2025

Принята к печати 16.05.2025

Received 24.02.2025

Revision received 02.05.2025

Accepted 16.05.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-156-165

Факторы, ассоциированные с наличием повышенного артериального давления, у людей в возрасте до 45 лет**С.Р. Ледовских, Л.В. Щербакова, Д.В. Денисова, В.С. Шрамко, О.В. Пушкина, Ю.И. Рагино**

*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 – выявление факторов, ассоциированных с наличием повышенного артериального давления (АД), у людей в возрасте до 45 лет. **Материал и методы.** В работу включены жители Новосибирска в возрасте 25–44 лет, обследованные в 2013–2017 гг. в НИИ терапии и профилактической медицины – филиале ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» – 211 человек (46 % мужчин, 54 % женщин). В программу обследования входил сбор демографических и социальных данных, опрос о приверженности курению и употреблению алкоголя, социально-экономический опрос, анализ истории хронических заболеваний, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия (рост, вес, окружность талии, расчет индекса массы тела, оценка абдоминального ожирения), трехкратное измерение АД. Показатели липидного профиля и глюкозы в крови измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). **Результаты.** Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, наличие повышенного АД у лиц до 45 лет прямо ассоциировано с уровнем глюкозы (отношение шансов (ОШ) = 1,882, 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,021–3,469, $p = 0,043$), холестерина липопротеидов низкой плотности (ОШ = 1,902, 95 % ДИ 1,096–3,301, $p = 0,022$), общего холестерина (ОШ = 1,919, 95 % ДИ 1,067–3,452, $p = 0,030$) и триглицеридов (ОШ = 1,913, 95 % ДИ 1,010–3,626, $p = 0,047$) в крови. **Заключение.** У молодых людей до 45 лет наличие повышенного АД прямо ассоциировано с нарушениями липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: повышение артериального давления, молодые люди, липидный обмен, углеводный обмен, факторы риска артериальной гипертензии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания по бюджетной теме НИР № FWNR-2024-0002.

Автор для переписки: Ледовских С.Р., e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Для цитирования: Ледовских С.Р., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Шрамко В.С., Пушкина О.В., Рагино Ю.И. Факторы, ассоциированные с наличием повышенного артериального давления, у людей в возрасте до 45 лет. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 156–165. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-156-165

Factors associated with the presence of high blood pressure in people younger than 45 years old**S.R. Ledovskikh, L.V. Shcherbakova, D.V. Denisova, V.S. Shramko, O.V. Pushkina, Yu.I. Ragino**

*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*

© Ледовских С.Р., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Шрамко В.С., Пушкина О.В., Рагино Ю.И., 2025

Abstract

The aim of the study was to identify factors associated with the presence of high blood pressure (BP) in people under 45 years of age. **Material and methods.** The study included residents of Novosibirsk 25–44 years old, examined in 2013–2017 in Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics – 211 persons (46 % men, 54 % women). The examination program included: demographic and social data, survey about smoking and alcohol consumption habits, socioeconomic survey, history of chronic diseases, cardiological survey according to Rose, anthropometry (height, weight, waist circumference, calculation of body mass index, assessment of abdominal obesity), 3 times blood pressure measurement. Blood lipid profile and glucose were measured by enzymatic method using standard Thermo Fisher Scientific reagents on an automatic biochemical analyzer KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific, Finland). **Results.** According to the results of multivariate logistic regression analysis, the presence of elevated BP in individuals under 45 years of age was associated with glucose levels (odds ratio – OR = 1, 882, 95 % confidence interval – 95 % CI 1.021–3.469, $p = 0.043$), low-density lipoprotein cholesterol (OR = 1.902, 95 % CI 1.096–3.301, $p = 0.022$), total cholesterol (OR = 1.919, 95 % CI 1.067–3.452, $p = 0.030$) and triglycerides (OR = 1.913, 95 % CI 1.010–3.626, $p = 0.047$) in blood. **Conclusions.** In young people under 45 years of age, the presence of elevated BP is directly associated with disorders of lipid and carbohydrate metabolism.

Keywords: blood pressure elevation, young people, lipid metabolism, carbohydrate metabolism, risk factors of arterial hypertension.

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

Funding. The work was performed within the framework of the State assignment under the budgetary theme of the research work No. FWNR-2024-0002.

Correspondence: Ledovskikh S.R., e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Citation: Ledovskikh S.R., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Shramko V.S., Pushkina O.V., Ragino Yu.I. Factors associated with the presence of high blood pressure in people younger than 45 years old. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 156–165. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-156-165

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, существенно увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и хроническая сердечная недостаточность [1]. Традиционно повышенное артериальное давление (АД) рассматривалось как проблема пожилого возраста, однако в последние десятилетия наблюдается тревожная тенденция к увеличению АД у молодых людей. Это явление особенно актуально для лиц младше 45 лет, ведь рост распространенности артериальной гипертензии (АГ) связан с изменением образа жизни, урбанизацией, ростом уровня стресса и увеличением числа метаболических нарушений [2].

Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения АГ, механизм ее развития у молодых людей остается недостаточно изученным. Ряд исследований указывает на многофакторную природу данного заболевания, где ключевую роль играют как немодифицируемые факторы риска (например, возраст, пол, генетическая предрасположенность), так и мо-

дифицируемые (например, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия, нездоровый образ жизни) [3]. Особое внимание уделяется роли метаболического синдрома, характеризующегося сочетанием абдоминального ожирения с нарушениями липидного и углеводного обмена, что значительно повышает вероятность развития АГ даже у молодых пациентов [4].

Изучение факторов, ассоциированных с повышенным АД у лиц до 45 лет, имеет важное значение для разработки эффективных профилактических мер и раннего выявления групп риска. Настоящее исследование направлено на анализ взаимосвязи между различными клинико-лабораторными параметрами и уровнем АД у молодого населения. Полученные данные могут стать основой для создания персонализированных подходов к управлению факторами риска АГ, поэтому целью нашего исследования было выявление факторов, ассоциированных с наличием повышенного АД у людей в возрасте до 45 лет.

Материал и методы

В исследование включены жители Новосибирска 25–44 лет, обследованные в 2013–2017 гг. в НИИ терапии и профилактической медици-

ны — филиале ФГБНУ «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН» — 211 человек (46 % мужчин, 54 % женщин). От всех лиц получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. В программу обследования входил сбор демографических и социальных данных, опрос о приверженности курению и употреблению алкоголя, социально-экономический опрос, анализ истории хронических заболеваний, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-кратное измерение артериального давления (АД). Окружность талии (ОТ) измеряли сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально, посередине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости. Абдоминальное ожирение регистрировали при ОТ у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см [5]. АД определяли трижды, с интервалом в две минуты, на правой руке, в положении сидя, после 5-минутного отдыха, с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения трех измерений. Повышенное АД регистрировали при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [5]. Повышенное АД зафиксировано у 18,4 % обследованных. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводили по формуле: масса тела (кг) — делимое, рост (м), возведенный в квадрат (м^2) — делитель. Повышенным ИМТ считали ≥ 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ [5].

Уровень образования оценивали с помощью переменных: наличие начального и неполного среднего образования; наличие среднего и среднего специального образования и наличие высшего образования. Семейное положение оценивали по переменным: холост; женат/замужем; с партнером; разведен; вдовец/вдова. Экономическое положение оценивали с помощью переменных: работающий (-ая); домохозяйка / домохозяин; безработный (-ая). Обследуемые лица проходили опрос, как они характеризуют свое здоровье, в виде критериев: очень хорошо; хорошо; средне и плохо. Характер труда оценивали с помощью переменных: сидячая работа; стоячая работа; физический труд и тяжелый физический труд. Поведенческие факторы риска оценивали в виде: анамнеза курения (никогда не курил (-а); курил (-а), но бросил (-а); курит в настоящий момент), физической активности (регулярно занимается спортом, иногда или вообще не занимается; сколько часов в неделю уделяет физической активности; как часто занимается интенсивной физической нагрузкой, сопровождаемой потоотделением и учащенным дыханием — 1 раз в месяц и реже; 1 раз в неделю; 2–3 раза в неделю; 4–6 раз в неделю; каждый день. Употребление алкоголя оценивали

согласно критериям ВОЗ, где стандартная доза алкоголя — это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, равном 10 граммам чистого спирта (12,7 мл). Одна доза соответствует: пиво (крепость 5 %) — 250 мл, вино/шампанское (крепость 13 %) — 100 мл, крепкие спиртные напитки (крепость 40 %) — 30 мл. У обследованных при анкетировании анализировали количество употребления алкоголя (в день, в неделю, в месяц, в год), количество алкоголя за один прием. Для анализа данных по приверженности алкоголю все анкетные сведения пересчитаны в дозах (для пива, вина и крепких спиртных напитков) у каждого участника исследования. Дозы были суммированы, и участники исследования разделены на две группы по употреблению доз алкоголя в неделю: группа 1 (малое потребление алкоголя) — < 8 доз для мужчин, < 4 доз для женщин; группа 2 (умеренное потребление алкоголя) — ≥ 8 доз для мужчин, ≥ 4 доз для женщин. Высокое потребление алкоголя (≥ 16 доз для мужчин, ≥ 8 доз для женщин) не было зарегистрировано ни у одного лица [6].

Однократный забор крови из локтевой вены проводили натощак через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля и глюкозы в крови измеряли энзиматическим методом с использованием стандартных реактивов Thermo Fisher Scientific на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Пересчет глюкозы сыворотки крови в глюкозу плазмы крови осуществлялся по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышенным уровнем общего холестерина (ОХС) в крови считали $\geq 5,0$ ммоль/л, повышенным уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в крови считали $\geq 3,0$ ммоль/л [5].

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием пакета программ SPSS (версия 13.0). Полученные данные в таблицах и тексте представлены для категориальных признаков как абсолютные и относительные величины — n (%), в случае непрерывных показателей — как медиана, первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]) в силу отличного от нормального распределения большинства показателей (проверка нормальности распределения проведена критерием Колмогорова — Смирнова). Для оценки различий использовали непараметрический критерий сравнения двух независимых выборок — U-критерий Манна — Уитни. Сравнение долевых различий проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Оценку ассоциаций признаков осуществляли с помощью

множественного логистического регрессионного анализа, который выполняли с соблюдением следующих условий: зависимая переменная дихотомическая; независимость наблюдений; отсутствие мультиколлинеарности, т.е. ситуаций, когда независимые переменные сильно коррелируют между собой ($r > 0,9$); линейная зависимость между каждой независимой переменной и логарифмом отношения шансов (logodds); независимость остатков. Результаты множественного логистического регрессионного анализа представлены как ОШ и 95 % ОШ для ОШ. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Анализ данных, представленных в табл. 1, демонстрирует, что среди лиц с повышенным АД мужчин больше, чем женщин (73 и 27 %, соответственно). САД и ДАД у лиц с повышенным АД превышали аналогичные показатели у обследованных с нормальным АД в 1,2 раза. 89,2 % лиц с повышенным АД характеризовались наличием ожирения, и ОТ у данной категории лиц был выше в 1,2 раза, по сравнению с группой с нормальными значениями АД. Существенную долю (67,6 %) среди лиц с повышенным АД составили лица с абдоминальным ожирением.

Результаты

Согласно данным, представленным в табл. 2, у лиц с повышенным АД отмечен более высокий уровень ОХС, который превышал таковой у группы обследованных с нормальным АД в 1,14 раза. Гиперхолестеринемия (ОХС ≥ 5

ммоль/л) диагностирована у 83,8 % лиц с повышенным АД. Помимо этого, липидный профиль данной категории обследованных характеризовался увеличением ХС ЛПНП в 1,16 раза и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в 1,23 раза по сравнению с показателями лиц с нормальным АД. Также установлено, что содержание триглицеридов (ТГ) у лиц с повышенным АД было выше в 1,84 раза, причем гипертриглицеридемия (концентрация ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л) выявлена в 48,6 % случаев (в сравнении с 12,9 % у лиц с нормальным АД). Содержание глюкозы в крови у лиц с повышенным АД превышало тот же показатель у лиц с нормальным АД, при этом уровень глюкозы в крови $\geq 6,1$ ммоль/л отмечен у 43,2 % лиц с повышением АД и у 20,7 % нормотоников. Эти данные указывают на наличие тесной взаимосвязи между повышенным АД и метаболическими нарушениями липидного и углеводного обмена.

Исходя из данных, представленных в табл. 3, нами не выявлены различия в социальных факторах, включая уровень образования, семейное и экономическое положение, оценку своего здоровья и характер труда, между группой лиц с нормальным АД и группой лиц с повышенным АД.

Данные табл. 4 показывают, что в группе с повышенным АД курящих в 7,4 раза больше, чем среди лиц с нормальным АД. Среди лиц с нормальным АД 92,5 % женщин, употребляющих малое количество алкоголя. Среди лиц с повышенным АД 55 % мужчин, употребляющих умеренное количество алкоголя.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследованных лиц в возрасте до 45 лет

Table 1

Comparative characteristics of surveyed individuals under 45 years of age

Параметр	АД<140/90 мм рт. ст., $n = 174$	АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., $n = 37$	p
Мужской пол, n (%)	70 (40,2)	27 (73,0)	<0,001
Женский пол, n (%)	104 (59,8)	10 (27,0)	
Возраст, лет	37,25 [31,89; 41,52]	39,83 [34,21; 42,38]	0,050
САД, мм рт. ст.	117,50 [109,38; 124,13]	141,50 [132,00; 149,50]	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	76,00 [71,00; 82,00]	93,50 [90,50; 96,50]	<0,001
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	82 (47,1)	33 (89,2)	<0,001
ОТ, см	82,70 [74,70; 95,43]	96,00 [90,50; 103,00]	<0,001
ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин, n (%)	76 (43,7)	25 (67,6)	0,008
Частота сердечных сокращений	73,00 [66,00; 80,00]	75,00 [68,00; 84,00]	0,089

Таблица 2

Кардиометаболические факторы риска обследованных лиц до 45 лет

Table 2

Cardiometabolic risk factors of examined individuals under 45 years of age

Параметр	АД<140/90 мм рт. ст., n = 174	АД ≥140/90 мм рт. ст., n = 37	p
Содержание ОХС, ммоль/л	4,99 [4,54; 5,56]	5,68 [5,23; 6,19]	<0,001
Содержание ОХС ≥ 5 ммоль/л, n (%)	85 (48,9)	31 (83,8)	<0,001
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	3,18 [2,74; 3,66]	3,7 [2,99; 4,10]	0,003
Содержание ХС ЛПНП ≥ 3 ммоль/л, n (%)	101 (59,1)	27 (75,0)	0,074
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,34 [1,09; 1,52]	1,09 [0,99; 1,42]	0,004
Содержание ХС ЛПВП ≤1 для мужчин и ≤1,2 ммоль/л для женщин, n (%)	33 (19,3)	11 (29,7)	0,119
Содержание ТГ, ммоль/л	0,92 [0,67; 1,41]	1,69 [1,04; 2,80]	<0,001
Содержание ТГ ≥1,7 ммоль/л, n (%)	22 (12,9)	18 (48,6)	<0,001
Содержание глюкозы, ммоль/л	5,72 [5,31; 6,04]	5,94 [5,62; 6,30]	<0,001
Содержание глюкозы плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л, n (%)	36 (20,7)	16 (43,2)	0,001

Таблица 3

Социальные факторы риска обследованных лиц до 45 лет, n (%)

Table 3

Social risk factors of surveyed individuals under 45 years of age, n (%)

Параметр	АД<140/90 мм рт. ст., n = 174	АД ≥140/90 мм рт. ст., n = 37	p
Уровень образования			
Начальное и неполное среднее образование	2 (1,1)	0 (0,0)	—
Среднее и среднее специальное образование	47 (27,0)	14 (37,8)	0,189
Высшее образование	125 (71,8)	23 (62,2)	0,244
Семейное положение			
Холост	17 (9,8)	6 (16,2)	0,255
Женат/замужем	128 (73,6)	27 (73,0)	0,941
С партнером	13 (7,5)	2 (5,4)	0,657
Разведен	15 (8,6)	2 (5,4)	0,515
Вдовец/вдова	1 (0,6)	0 (0,0)	—
Экономическое положение			
Работающий	145 (83,3)	35 (94,6)	0,080
Домохозяйка/домохозяин	22 (12,6)	1 (2,7)	0,080
Безработный(-ая)	7 (4,0)	1 (2,7)	0,703
Оценка своего здоровья			
Очень хорошее	5 (2,9)	1 (2,7)	0,955
Хорошее	65 (37,4)	13 (35,1)	0,800
Среднее	95 (54,6)	19 (51,4)	0,719
Плохое	9 (5,2)	4 (10,8)	0,197
Характер труда			
Сидячая работа	120 (72,2)	29 (78,4)	0,255
Стоячая работа	18 (10,8)	4 (10,8)	0,933
Физический труд	23 (13,8)	3 (8,1)	0,391
Тяжелый физический труд	4 (2,4)	1 (2,7)	0,884

Таблица 4

Поведенческие факторы риска обследованных лиц до 45 лет, *n* (%)

Table 4

Behavioral risk factors of surveyed individuals under 45 years of age, *n* (%)

Параметр		АД<140/90 мм рт. ст., <i>n</i> = 174	АД ≥140/90 мм рт. ст., <i>n</i> = 37	<i>p</i>
Курение				
Никогда не курил(а)		73 (42,0)	16 (43,2)	0,885
Курил(а), но бросил(а)		51 (29,3)	15 (40,5)	0,182
Курит в настоящее время		4 (2,2)	6 (16,25)	<0,001
Физическая активность				
Регулярная		63 (36,2)	13 (35,1)	0,902
Редкая		30 (17,2)	4 (10,8)	0,335
Отсутствие		81 (46,6)	20 (54,1)	0,408
Физическая активность <3,5 ч/нед.		110 (63,2)	24 (64,9)	0,850
Интенсивные физические упражнения				
1 раз в месяц и реже		103 (59,2)	22 (59,5)	0,976
1 раз в неделю		17 (9,8)	6 (16,2)	0,255
2–3 раза в неделю		44 (25,3)	7 (18,9)	0,412
4–6 раз в неделю		5 (2,9)	1 (2,7)	0,955
Каждый день		5 (2,9)	1 (2,7)	0,955
Употребление алкоголя				
		АД<140/90 мм рт. ст., <i>n</i> = 137	АД ≥140/90 мм рт. ст., <i>n</i> = 34	<i>p</i>
Малое	мужчины	49 (75,4)	16 (24,6)	0,226
	женщины	74 (92,5)	6 (7,5)	<0,001
Умеренное	мужчины	9 (45,0)	11 (55,0)	<0,001
	женщины	5 (83,3)	1 (16,7)	0,841

В табл. 5 представлены результаты серии моделей многофакторного логистического регрессионного анализа, включающего четыре различных модели с оценкой факторов, ассоциированных с повышенным АД. Модель 1 (чувствительность 16,7 %), в которую включены пол, возраст, ОТ, уровень глюкозы, ХС ЛПНП, демонстрирует прямую ассоциацию между повышенным АД и ОТ, уровнем глюкозы и ХС ЛПНП. При этом отмечается тенденция (не достигающая статистической значимости) к ассоциации повышенного АД с мужским полом. Также шанс наличия повышенного АД увеличивался при повышении ОТ на 1 см на 6 %, а при повышении глюкозы на 1 ммоль/л и ХС ЛПНП на 1 ммоль/л в 2 и 1,9 раза соответственно. Модель 2 (чувствительность 22,2 %) включала такие переменные, как пол, возраст, ИМТ, уровень глюкозы и ХС ЛПНП. В данной модели установлено наличие прямой ассоциации между повышенным АД и мужским полом, уровнем глюкозы, ХС ЛПНП, а также ИМТ. При этом шанс наличия повышенного АД увеличивался при росте концентрации глюкозы и ХС ЛПНП

на 1 ммоль/л в 2 и 1,9 раза соответственно, а при увеличении ИМТ на 1 кг/м² – на 3 %. Модель 3 (чувствительность 41,2 %) охватывала более широкий спектр факторов: пол, возраст, уровень глюкозы, ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ИМТ и употребление алкоголя. В этой модели отмечена тенденция к ассоциации повышенного АД с уровнем ОХС и мужским полом, а шанс наличия повышенного АД увеличивался с увеличением уровня ТГ на 1 ммоль/л в 1,9 раза. Модель 4 (чувствительность 40,5 %) рассматривала влияние следующих факторов: пол, возраст, уровень глюкозы, ОХС, ХС ЛПВП, ТГ и ОТ. Здесь показана прямая ассоциация между повышенным АД и уровнем глюкозы и ОХС. Уровень ТГ имел тенденцию к ассоциации с повышенным АД, но эта связь не достигала статистической значимости. При этом шанс наличия повышенного АД увеличивался при росте глюкозы и ОХС на 1 ммоль/л в 1,9 раза. Согласно анализу четырех моделей, наличие повышенного АД у лиц до 45 лет наиболее часто ассоциировано с уровнем глюкозы, ХС ЛПНП, ОХС и ТГ в крови.

Таблица 5
 Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций факторов риска с шансом наличия повышенного АД для мужчин и женщин, 25–44 лет,
 г. Новосибирск

Table 5
 Results of logistic regression analysis of associations of risk factors with the chance of having high blood pressure for men and women, 25–44 years old,
 Novosibirsk

Параметр		Модель 1			Модель 2			Модель 3			Модель 4		
		ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p	ОШ	95 % ДИ	p
Пол	женский		1,0			1,0			1,0			1,0	
	мужской	2,617	0,968–7,074	0,058	4,449	1,737–11,394	0,002	0,356	0,120–1,061	0,064	2,418	0,854–6,847	0,096
Возраст, на 1 год		1,072	0,987–1,164	0,099	1,081	0,996–1,173	0,062	1,058	0,962–1,163	0,244	1,080	0,989–1,178	0,086
Уровень глюкозы, на 1 ммоль/л		2,115	1,149–3,89	0,016	2,066	1,123–3,803	0,020	1,737	0,888–3,400	0,107	1,882	1,021–3,469	0,043
ОТ, на 1 см		1,058	1,018–1,099	0,004		–			–		1,037	0,993–1,084	0,100
Уровень ХС ЛПНП, на 1 ммоль/л		1,896	1,088–3,303	0,024	1,902	1,096–3,301	0,022		–			–	
ИМТ, на 1 кг/м ²			–		1,129	1,033–1,235	0,008	1,058	0,934–1,198	0,376		–	
Уровень ОХС, на 1 ммоль/л			–			–		1,825	0,965–3,449	0,064	1,919	1,067–3,452	0,030
Уровень ХС ЛПВП, на 1 ммоль/л			–			–		0,854	0,151–4,813	0,858	0,880	0,157–4,947	0,885
Уровень ТГ, на 1 ммоль/л			–			–		1,913	1,010–3,626	0,047	1,824	0,981–3,394	0,058
Употребление алкоголя, на 1 стандартную дозу			–			–		2,732	0,856–8,714	0,090		–	

Обсуждение

В нашем исследовании мы получили результаты, свидетельствующие о прямой связи повышенного АД с нарушениями липидного и углеводного обмена. Полученные результаты не противоречат данным, представленным другими исследователями. Н.П. Лямина и соавт. проводили исследование среди трех групп пациентов (с маскированной, стабильной АГ и с нормальным уровнем АД) со средним возрастом обследованных лиц 22 года и не получили статистически значимой разницы между уровнем липидов в группах с нормальным и повышенным АД. Однако показатели ХС ЛПНП были несколько выше у исследуемых с маскированной и стабильной АГ по сравнению с нормотониками [7]. Е.Н. Багдулина и соавт. в исследовании молодых женщин от 18 до 40 лет с верифицированной АГ установили, что у 69,2 % выборки высокий уровень ХС ЛПНП и ТГ [8]. В 2019 г. проводилось обследование 112 человек с АГ и с высоким нормальным АД в возрастной категории от 25 до 44 лет. Практически у половины выборки была установлена гиперхолестеринемия [9]. А.К. Нутчин и соавт. рассматривали липидный спектр у пациентов разных возрастных групп с АГ и без нее и установили, что уровень ОХС у пациентов из группы от 18 до 49 лет, страдающих АГ, выше на 9,11 %, а ХС ЛПНП – на 16,67 % [10].

АГ и сахарный диабет являются двумя взаимосвязанными состояниями, которые существенно увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшают качество жизни пациентов. Мы получили данные о прямой ассоциации повышенного АД с уровнем глюкозы выше 6,1 ммоль/л, что также коррелирует с результатами исследований других ученых. Доказано, что АГ встречается у 50–60 % пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и в 2–3 раза чаще – у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, по сравнению с группой пациентов с нормальным АД [11].

Хроническое повышение АД способствует развитию эндотелиальной дисфункции, приводя к нарушению вазодилатации и увеличению сосудистого сопротивления. Эти изменения способствуют повышению уровня инсулина в крови, что в свою очередь может привести к дальнейшему развитию инсулинорезистентности. В исследовании X. Li et al. в подгруппе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе и АГ частота развития сахарного диабета была значительно выше в течение 23-летнего периода наблюдения [11]. Уровень заболеваемости сахарным диабетом, с поправкой на возраст и

пол, среди пациентов с АГ и нарушением толерантности к глюкозе, был на 26 % выше, чем у пациентов без АГ [12].

Заключение

Проведенное исследование подтверждает наличие значимой прямой ассоциации между повышенным АД и нарушениями липидного и углеводного обмена у молодых людей в возрасте до 45 лет. Полученные данные демонстрируют, что повышенное АД у данной категории пациентов характеризуется тесной взаимосвязью с метаболическими нарушениями, такими как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и инсулинорезистентность. Результаты нашего исследования согласуются с известными литературными данными об ассоциациях нарушений липидного и углеводного обмена с наличием АГ у лиц старше 45 лет. Установленная прямая зависимость между уровнем ТГ, ОХС и глюкозы крови, с одной стороны, и повышенным АД – с другой, подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению АГ у молодых пациентов.

Список литературы / References

1. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., Акчурин Р.С., Алесян Б.Г., Алехин М.Н., Аронов Д.М., Арутюнян Г.К., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бошенко А.А., Бубнова М.Г., Булкина О.С., Васюк Ю.А., Галывич А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М., Езов М.В., Завадовский К.В., Иртюга О.Б., Карпов Р.С., Кашталап В.В., Козиолова Н.А., Кореннова О.Ю., Космачева Е.Д., Кошельская О.А., Кухарчук В.В., Лопатин Ю.М., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Марцевич С.Ю., Мирялобова О.А., Михин В.П., Недошивин А.О., Никулина Н.Н., Никулина С.Ю., Олейников В.Э., Панченко Е.П., Перепеч Н.Б., Петрова М.М., Протасов К.В., Саидова М.А., Самко А.Н., Сергиенко И.В., Сеницын В.Е., Скибицкий В.В., Соболева Г.Н., Шалаев С.В., Шапошник И.И., Шевченко А.О., Ширяев А.А., Шляхто Е.В., Чумакова Г.А., Якушин С.С. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Рос. кардиол. журн.*, 2024; 29 (9): 166–229. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110 [Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Panov A.V., Akchurin R.S., Alekhan B.G., Alekhin M.N., Aronov D.M., Arutyunyan G.K., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Boshchenko A.A., Bubnova M.G., Bulkina O.S., Vasyuk Yu.A., Galyavich A.S., Glezer M.G., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Grinshtein Yu.I., Davidovich I.M., Yezhov M.V., Zavadovsky K.V., Irtyuga O.B., Karpov R.S., Kashtalap V.V., Koziolova N.A., Korennova O.Yu., Kosmacheva E.D., Koshelskaya O.A., Kukharchuk V.V., Lopatin Yu.M., Merkulov E.V.,

- Mironov V.M., Martsevich S.Yu., Mirolubova O.A., Mikhin V.P., Nedoshivin A.O., Nikulina N.N., Nikulina S.Yu., Oleinikov V.E., Panchenko E.P., Perepech N.B., Petrova M.M., Protasov K.V., Saidova M.A., Samko A.N., Sergienko I.V., Sinitsyn V.E., Skibitsky V.V., Soboleva G.N., Shalaev S.V., Shaposhnik I.I., Shevchenko A.O., Shiryayev A.A., Shlyakhtov E.V., Chumakova G.A., Yakushin S.S. Clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*, 2024; 29 (9): 166–229. (In Russ.)). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6110
2. Lloyd-Jones D.M., Evans J.C., Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*, 2005; 294 (4): 466–472. doi: 10.1001/jama.294.4.466
3. 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): 119–249. 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., Zhironov 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. *Russian Journal of Cardiology*, 28 (5): 119–249. (In Russ.)). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5452
4. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Jr.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 2009; 120 (16): 1640–1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
5. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 2019; 290: 140–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
6. Карамнова Н.С., Рытова А.И., Швабская О.Б., Макарова Ю.К., Максимов С.А., Баланова Ю.А., Евстифеева С.Е., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Ассоциации привычек питания и употребления алкоголя с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом во взрослой популяции. результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2021; 20 (5): 233–242. doi: 10.15829/1728-8800-2021-2982 [Karamnova N.S., Rytova A.I., Shvabskaya O.B., Makarova Yu.K., Maksimov S.A., Balanova Yu.A., Evstifeeva S.E., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Associations of eating and drinking habits with cardiovascular disease and diabetes in the adult population: data from the ESSE-RF epidemiological study. *Cardiovascular Therapeutics and Prevention*, 2021; 20 (5): 233–242. (In Russ.)). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2982
7. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П. Выраженность кардиоваскулярных и поведенческих факторов риска при маскированной и стабильной артериальной гипертензии у лиц молодой возрастной группы. *Артериал. гипертензия*, 2016; 22 (3): 244–252. [Lyamina N.P., Nalivaeva A.V., Senchikhin V.N., Lipchanskaya T.P. Expression of cardiovascular and behavioral risk factors in masked and stable arterial hypertension among the young age group. *Arterial Hypertension*, 2016; 22 (3): 244–252 (In Russ.)).
8. Багдулина Е.Н., Цыганкова О.В., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Факторы риска развития артериальной гипертензии у молодых женщин (до 40 лет). *Медицина и образование в Сибири*, 2013; 4: 69. [Bagdulina E.N., Tsyganova O.V., Fedorova E.L., Bondareva Z.G. Risk factors of arterial hypertension progress at young women (till 40 years). *Medicine and Education in Siberia*, 2013; 4: 69. (In Russ.)).
9. Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Смышляева Т.Л., Батанина И.А. Кардиоваскулярные факторы риска у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением и эссенциальной артериальной гипертензией. *Сиб. мед. журн. (Томск)*, 2019; 34 (4): 101–111. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111 [Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V., Smyshlyayeva T.L., Batanina I.A. Cardiovascular risk factors in young individuals with high normal blood pressure and essential arterial hypertension. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2019; 34 (4): 101–111 (In Russ.)). doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111
10. Нутчин А.К., Михайлова А.О. Липидный профиль у больных с артериальной гипертензией в разных возрастно-половых категориях, проходивших диагностику и лечение в дневном стационаре. *Научное сообщество XXI века: проблемы и пути их решения: сб. науч. тр. по материалам XV Междунар. науч.-практ. конф. Анапа, 2023. С. 28–35. [Nutchin A.K., Mikhaylova A.O. Lipid pro-*

- file in patients with arterial hypertension across different age-gender categories undergoing diagnosis and treatment in a day hospital. *Scientific Community of the XXI Century: Problems and Solutions*: proc. conf. Anapa, 2023. P. 28–35. (In Russ.)].
11. Li X., Wang J., Shen X., An Y., Gong Q., Li H., Zhang B., Shuai Y., Chen Y., Hu Y., Li G. Higher blood pressure predicts diabetes and enhances long-term risk of cardiovascular disease events in individuals with impaired glucose tolerance: Twenty-three-year follow-up of the Daqing diabetes prevention study. *J. Diabetes*, 2019; 11 (7): 593–598. doi: 10.1111/1753-0407.12887.
12. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н., Виллевалде С.В., Ефремовцева М.А., Козловская Л.В., Швецов М.Ю., Шестакова М.В., Гринштейн Ю.И., Арутюнов Г.П., Бойцов С.А., Галявич А.С., Добронравов В.А., Драпкина О.М., Ермоленко В.М., Карпов Ю.А., Каюков И.Г., Котовская Ю.В., Кухарчук В.В., Мартынов А.И., Моисеев С.В., Морозова Т.Е., Оганов Р.Г., Подзолков В.И., Рожинская Л.Я., Терещенко С.Н., Фомин В.В., Хирманов В.Н., Чазова И.Е., Шамхалова М.Ш., Шилов Е.М., Шляхто Е.В., Шутов А.М. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегия кардионефропротекции. *Рос. кардиол. журн.*, 2014; 112 (8): 7–37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N., Villevallde S.V., Efremovtseva M.A., Kozlovskaya L.V., Shvetsov M.Yu., Shestakova M.V., Grinshtein Yu.I., Arutyunov G.P., Boitsov S.A., Galyavich A.S., Dobronravov V.A., Drapkina O.M., Ermolenko V.M., Karpov Yu.A., Kayukov I.G., Kotovskaya Yu.V., Kukharchuk V.V., Martynov A.I., Moiseev S.V., Morozova T.E., Oganov R.G., Podzolov V.I., Rozhinskaya L.Ya., Tereshchenko S.N., Fomin V.V., Khirmanov V.N., Chazova I.E., Shamkhalova M.Sh., Shilov E.M., Shlyakhto E.V., Shutov A.M. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategy for cardio-nephroprotection. *Russian Journal of Cardiology*, 2014; 112 (8): 7–37. (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37

Сведения об авторах:

София Радиковна Ледовских, аспирант, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7345-0473, e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Лилия Валерьевна Щербакова, старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Диана Вахтанговна Денисова, д-р мед. наук, главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Виктория Сергеевна Шрамко, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

Ольга Викторовна Пушкина, врач клинической лабораторной диагностики, сотрудник лаборатории клинических, биохимических, гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, e-mail: oliapush@inbox.ru

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Information about authors:

Sofiya R. Ledovskikh, PhD student, researcher at the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7345-0473, e-mail: ledovskikh.sofiya@mail.ru

Lilia V. Shcherbakova, senior researcher at the laboratory of clinical-population and preventive research of therapeutic and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: 9584792@mail.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, chief researcher, laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Victoria S. Shramko, candidate of medical sciences, researcher at the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0436-2549, e-mail: nosova@211.ru

Olga V. Pushkina, doctor of clinical laboratory diagnostics, employee of the laboratory of clinical, biochemical, hormonal studies of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, e-mail: oliapush@inbox.ru

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, Professor, corresponding member of the RAS, chief researcher of the laboratory of clinical biochemical and hormonal studies of therapeutic diseases, head of IIPM – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 25.03.2025

После доработки 02.06.2025

Принята к печати 18.06.2025

Received 25.03.2025

Revision received 02.06.2025

Accepted 18.06.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-166-179

Ассоциация между вариантами генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена в рамках метаболического синдрома. Обзор литературы**Е.В. Корнеева¹, М.И. Воевода²**

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

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

Аннотация

В настоящее время наблюдается тревожный тренд – рост числа случаев метаболического синдрома (МС) среди молодого населения. Особенностью МС у молодых людей являются ранние атерогенные нарушения. Многие из компонентов МС (ожирение, инсулинорезистентность (ИР), дислипидемия) наследственно детерминированы. Инсулинорезистентность – это сложное состояние с гетерогенными молекулярными механизмами. Генетические мутации могут играть важную роль в формировании инсулинорезистентности, приводя к нарушениям клеточного метаболизма и регуляции. Цель обзора – на основе анализа литературы выявить ассоциации часто встречающихся аллельных вариантов генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* с нарушением липидного обмена и ИР при МС. **Материал и методы.** Использованы базы данных eLIBRARY.ru и PubMed, проведен поиск за период с 1996 по 2025 г. по ключевым словам: «метаболический синдром», «инсулинорезистентность», «дислипидемия», «метилентетрагидрофолатредуктаза», «фактор транскрипции-7, подобный-2», «С-концевая киназа Src», «ангиотензин-превращающий фермент», «альфа-2В адренергический рецептор». Проанализировано 512 клинических и экспериментальных статей. После исключения статей, отражающих клинические случаи и фармакологические исследования, отобрано 76 статей, соответствующих цели исследования. **Заключение.** Гены *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* занимают важное место в регуляции метаболических процессов в организме. Их различные варианты могут оказывать значительное влияние на развитие инсулинорезистентности, которая является одной из основных причин дислипидемии при МС. Нарушения липидного обмена при ожирении в свою очередь воздействуют на формирование инсулинорезистентности, тем самым поддерживая порочный круг в прогрессировании метаболических нарушений.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, дислипидемия, метилентетрагидрофолатредуктаза, фактор транскрипции 7, подобный 2, С-концевая киназа Src, ангиотензин-превращающий фермент, альфа-2В адренергический рецептор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования: Корнеева Е.В., Воевода М.И. Ассоциация между вариантами генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B*, инсулинорезистентностью и нарушением липидного обмена в рамках метаболического синдрома. Обзор литературы. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 166–179. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-166-179

Association between *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B* gene variants, insulin resistance and lipid metabolism disorders within the metabolic syndrome. Literature review

E.V. Korneeva¹, M.I. Voevoda²

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

² Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
2, Timakova st., Novosibirsk, 630117, Russia

Abstract

Currently, there is an alarming trend – the growth of metabolic syndrome cases among the young population. The peculiarity of metabolic syndrome in young people is early atherogenic disorders. Many of the components of metabolic syndrome (obesity, insulin resistance, dyslipidemia) have a genetic predisposition. Insulin resistance is a complex condition with heterogeneous molecular mechanisms. Genetic mutations can play an important role, leading to disorders in various aspects of cellular metabolism and regulation. The objective of the review was to analyze the literature on the association of common variants in the *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, and *ADRA2B* genes with lipid metabolism disorders and insulin resistance in the context of metabolic syndrome. **Material and methods.** The databases eLIBRARY.ru and PubMed were analysed using the following keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, methylenetetrahydrofolate reductase, transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*), Src C-terminal kinase, angiotensin-converting enzyme (*ACE*), and alpha-2B adrenergic receptor, covering publications from 1996 to 2025. A total of 512 clinical and experimental articles were analyzed. After excluding articles that reflected clinical cases and pharmacological studies, 76 articles that met the objective of the study were selected. **Conclusion.** The *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* and *ADRA2B* genes play an important role in regulating metabolic processes. Their various forms can have a significant impact on the development of insulin resistance, which is one of the main causes of dyslipidemia in metabolic syndrome. Lipid metabolism disorders in obesity, in turn, affect the formation of insulin resistance, thereby maintaining a vicious circle in the progression of metabolic disorders.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, methylenetetrahydrofolate reductase, transcription factor 7, similar to 2, C-terminal kinase Src, angiotensin-converting enzyme, alpha-2B adrenergic receptor.

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

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

Citation: Korneeva E.V., Voevoda M.I. Association between *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2*, *ADRA2B* gene variants, insulin resistance and lipid metabolism disorders within the metabolic syndrome. Literature review. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 166–179. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-166-179

Введение

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [1]. Основным признаком является центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин [1]. К дополнительным критериям относятся артериальная гипертензия (АГ) – АД > 140/90 мм рт. ст., повышение уровня триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)

3,0 ммоль/л, голодовая гипергликемия – глюкоза в плазме крови натощак > 6,1 ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л. Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования у него МС [1].

Ключевым звеном МС признана инсулинорезистентность (ИР) [2]. При ИР клетки тканей, чувствительных к инсулину, становятся резистентны к данному гормону или недостаточно отвечают на гиперинсулинемию. ИР проявляется в клетках, которым необходим инсулин для усвоения глюкозы, адипоцитах и миоцитах [2]. Печеночная ИР приводит к возрастанию синтеза глюкозы в печени и способствует повы-

шению уровня глюкозы в крови [2]. Жировая ткань играет важную роль в развитии ИР. При ожирении хроническое повышение свободных жирных кислот (пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) воздействует на печень, способствуя развитию гипергликемии, увеличению уровня липопротеинов низкой плотности, обогащенных ТГ, ИР, гиперинсулинемии [3]. При абдоминальном ожирении и ИР изменяется активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, в связи с этим медленнее происходит распад липопротеинов, богатых ТГ [4]. Далее высокий уровень ТГ в сыворотке крови способствует обогащению ТГ ХС ЛПВП и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышается уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [4]. При избыточном поступлении свободных жирных кислот в печени усиливается секреция ТГ и ХС ЛПОНП. Нарушения липидного обмена при ожирении в свою очередь способствуют формированию ИР, тем самым поддерживая порочный круг в прогрессировании метаболических нарушений [4].

Многие компоненты МС, в частности ожирение, ИР, дислипидемия, генетически детерминированы. Гены, кодирующие белки, участвующие в метаболизме липопротеинов, липазы, рецепторы и транспортные белки, являются основными «виновниками» первичных дислипидемий. Мутации в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (low density lipoprotein receptor, *LDLR*), аполипопротеина В (apolipoprotein B, *APOB*), пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа-9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type-9, *PCSK9*) приводят к семейной гиперхолестеринемии с высоким уровнем ХС ЛПНП. Гипобеталипопротеинемия связана с мутациями в генах *APOB* и АТФ-связывающего кассетного транспортера (ATP-binding cassette transporter, *ABCA1*). К высокому уровню ТГ приводят мутации в генах липопротеинлипазы (lipoproteinlipase, *LPL*), аполипопротеина С2, (apolipoprotein C-II, *APOC2*), аполипопротеина А5 (apolipoprotein A-V, *APOA5*) [5]. Среди основных причин вторичных дислипидемий являются малоподвижный образ жизни, усугубляемый избыточным потреблением калорийных продуктов, ИР и сахарный диабет, хронические заболевания почек и печени, прием алкоголя [6].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе ИР, гетерогенны. Среди причин ИР выделяют генетические мутации, приводящие к нарушению регуляции клеточного метаболизма, изменяющие уровни ферментов, гормонов, аминокислот и других факторов. Наиболее изученные гены: метилентетрагидрофолатредуктазы

(methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*), ангиотензинпревращающего фермента (angiotensin-converting enzyme, *ACE*), С-концевой киназы Src (C-terminal Src kinase, *CSK*), фактора транскрипции-7, подобного-2 (transcription factor-7 – like-2, *TCF7L2*) и альфа-2В адренергического рецептора (alpha-2B adrenergic receptor, *ADRA2B*), играют ключевую роль в метаболических процессах. Некоторые аллельные варианты этих генов широко распространены среди населения и могут оказывать влияние на предрасположенность к различным патологическим состояниям (СД, МС и сердечно-сосудистые заболевания).

Цель исследования – на основе анализа литературы выявить ассоциации часто встречающихся аллельных вариантов генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* с нарушением липидного обмена и ИР при МС.

Материал и методы

Для поиска литературы использованы базы данных eLIBRARY.ru и PubMed по ключевым словам: «инсулинорезистентность», «дислипидемия», «метилентетрагидрофолатредуктаза», «фактор транскрипции-7, подобный-2», «С-концевая киназа Src», «ангиотензин-превращающий фермент», «альфа-2В адренергический рецептор» за период с 1996 по 2025 г. Проанализировано 512 клинических и экспериментальных статей. После исключения статей, отражающих клинические случаи, фармакологические исследования, дубликатов статей, отобрано 76 статей, отвечающих цели исследования.

Результаты и их обсуждение

Ген *MTHFR*

Ген *MTHFR* кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, которая участвует в восстановлении 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для реметилирования гомоцистеина в метионин [7]. Ген *MTHFR* расположен на коротком плече хромосомы 1p36.22 и состоит из 11 экзонов. Из всех зарегистрированных в настоящее время аллельных вариантов *MTHFR* точечные мутации в экзоне 4 (С677Т) и в экзоне 7 (А1298С) влияют на активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы [8]. Установлено, что вариант гена *MTHFR*, 1298А>С (NM_005957.4:c.1286А>С, Е492А, rs1801131), не вызывает повышенного уровня гомоцистеина у гетерозиготных или гомозиготных лиц, но комбинированная гетерозиготность 1298А>С и 677С>Т приводит к результату, аналогичному результату для го-

мозиготных лиц ТТ [9]. При замене глутамата на аланин (Е429А) при мутации А1298С активность кодируемого фермента снижается до 68 % нормальной активности, но не так резко, как для аллеля С677Т, когда происходит замена аминокислот аланина на валин (А222V) – в этом случае остаточная активность составляет 45 % [8]. Один из хорошо изученных вариантов гена *MTHFR* является С677Т (моноклеотидная замена rs1801133) с заменой цитозина (С) на тимин (Т) [10]. При такой замене активность фермента *MTHFR* снижается на 65,0 %, а уровень гомоцистеина в плазме увеличивается при дефиците фолиевой кислоты [11]. Однонуклеотидная замена rs1801133 в гене *MTHFR* обуславливает следующие аллели: СС, ТТ и СТ. При этом гомозиготный аллельный вариант СС ассоциирован с нормальной, а гомозиготный ТТ – со сниженной активностью *MTHFR*. Распространенность аллеля Т rs1801133 гена *MTHFR* по данным GnomAD (v.4.1) в мире составляет 31,8 %, при этом у 31,4 % мужчин и у 32,3 % женщин [12]. Наиболее часто аллель Т встречается среди старообрядцев амишей, большинство которых проживает на территории США и Канады, в меньшей степени – среди афроамериканцев (рис. 1).

Среди смешанного американского населения приблизительно 20,0–40,0 % лиц кавказской или латиноамериканской расы гетерозиготны по *MTHFR* [13]. Для 8,0–20,0 % жителей Европы и Австралии характерна гомозиготность по *MTHFR* [13]. Генотип ТТ однонуклеотидной замены rs1801133 гена *MTHFR* среди жителей

северных европейских стран встречается реже (4,0 % в Финляндии, 6,0 % в Нидерландах), чем на юге Европы (11,8 % в Испании и Франции, 11,1 % в Венгрии, 20,0 % в Италии) [14]. Частота минорного аллеля Т у жителей России неоднородна и зависит от этнической принадлежности. Так, у жителей северных территорий частота аллеля Т варьирует от 12,0 % у кетов до 31,0 % среди русского населения [10], у хантов, проживающих в разных местностях, составляет 18,0–27,6 % [10, 15].

Активная форма метионина (S-аденозил-метионин) является главным донором метильных групп и участвует в синтезе холина из этаноламина путем его трехкратного трансметилирования [16]. Холин и метионин обладают липотропным действием. При дефиците холина нарушается образование фосфолипидов, что ведет к задержке ассимиляции жира, который накапливается в тканях, в большей степени в печени. При развивающейся жировой дистрофии печени наблюдается увеличение содержания ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП. В основном метионин нарабатывается в печени [16]. Нарушения в переработке фолата в результате дефицита фермента *MTHFR* связаны со снижением уровня фолата в крови [17]. Доказано влияние аллельных вариантов гена *MTHFR* и уровня фолата на метилирование ДНК и регуляцию экспрессии генов [18]. В дополнение к этому окислительный стресс, вызванный гипергомоцистеинемией, играет ключевую роль в развитии ИР и дисфункции β-клеток поджелудочной железы [19]. Экспериментально обнаружено, что введение



Рис. 1. Частота аллеля Т однонуклеотидной замены rs1801133 гена *MTHFR* по данным базы GnomAD v.4.1

Fig. 1. Frequency of the T allele of the single nucleotide substitution rs1801133 of the *MTHFR* gene according to the GnomAD v.4.1 database

ние инсулина приводит к снижению активности цистатинин- β -синтазы и увеличению активности MTHFR, что в конечном итоге повышает концентрацию гомоцистеина [20].

В литературе описан метаанализ 123 исследований (87 020 человек), который демонстрирует, что однонуклеотидная замена rs1801133 гена *MTHFR* связана с повышенным риском ИБС (ОШ 1,11, 95 % ДИ 1,06–1,17, $p < 0,01$). При этом у носителей аллеля Т (65 исследований – 85 554 человека) определен более высокий уровень общего холестерина (стандартизированная средняя разница, standardized mean difference (SMD) = 0,04, 95 % ДИ 0,01–0,07, $p = 0,02$) и ХС ЛПНП (SMD = 0,07, 95 % ДИ 0,01–0,12, $p = 0,01$), чем у лиц, не являющихся носителями аллеля Т [21]. Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь между уровнем гомоцистеина, общего холестерина и ТГ в сыворотке крови и генотипами СТ и ТТ ($p < 0,05$) у 80 женщин с МС, имеющих СД 2 типа и ожирение, в возрасте 40–65 лет [22]. У 115 девочек-подростков в возрасте 10–19 лет с сердечно-сосудистым риском аллель Т варианта rs1801133 гена *MTHFR* связан с высоким уровнем ХС ЛПНП [23]. При обследовании 193 здоровых чилийцев по методу «случай-контроль» установлен более высокий уровень ХС ЛПНП у мужчин – носителей аллеля Т, чем у женщин ($p < 0,05$) [24]. Китайские ученые в группе пациентов с МС (651 человек против 727 здоровых лиц) отметили, что риск повышенного уровня ТГ у носителей генотипа ТТ выше, чем у носителей генотипа СС (ОШ = 1,57, 95 % ДИ 1,03–2,66, $p = 0,043$) [25]. Отечественными исследователями обнаружено, что носительство генотипа ТТ чаще ассоциируется с низким уровнем ХС ЛПНП по сравнению с носителями генотипа СТ ($p = 0,016$) и СС ($p = 0,004$) [26]. Данное нарушение липидного обмена проявляется чаще у некоренных национальностей

(720 человек), чем у коренных жителей Горной Шории (458 шорцев) ($p = 0,011$) [26]. По мнению многих исследователей, высокая частота носительства аллеля Т варианта rs1801133 гена *MTHFR*, с одной стороны, определена компенсаторным сохранением радикалов для синтеза ДНК во время снижения потребления пищи при снижении активности MTHFR и самого процесса реметилирования гомоцистеина [27], а с другой стороны, повышенное потребление женщинами фолиевой кислоты во время беременности приводит к повышению витальности плода [28].

Ген *TCF7L2*

Функция белка, кодируемого геном *TCF7L2* (transcription factor 7-like 2 – фактор транскрипции-7, подобный-2), заключается в кодировке рецептора Я-катенина, активации молекулярного Wnt-сигнального пути, который регулирует эмбриогенез, деление и дифференцировку клеток (Wnt – это комбинация Wg (Wingless) и Int) [29]. Место расположения данного гена – 10q25.2-q25.3, ген содержит 19 экзонов [29]. Среди изученных вариантов гена *TCF7L2* подтверждена связь между аллелем Т варианта rs7903146 (интронная однонуклеотидная замена IVS3CT) и аллелем Т варианта rs12255372 (интронная однонуклеотидная замена IVS4GT) и СД 2 типа [30, 31]. Частота аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2* в мире составляет 25,6 %, при этом встречается у 25,7 % мужчин и у 25,6 % женщин [12]. В частоте аллеля Т имеются расовые и этнические различия, представленные на рис. 2.

Данные GnomAD v.4.1 подтверждают литературой об этнических различиях распространенности аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2*. Аллель Т среди азиатских народов встречается от 2,7 до 15,0 %, реже чем среди европейцев (от 32,0 до 46,0 %) и афроамериканцев (от 30,0 до 50,0 %) [32].



Рис. 2. Частота аллеля Т rs7903146 гена *TCF7L2* по данным базы GnomAD v.4.1

Fig. 2. Frequency of the T allele rs7903146 of the *TCF7L2* gene according to the GnomAD v.4.1 database

Ген *TCF7L2*, известный плейотропным эффектом, широко распределен в жировой ткани и напрямую регулирует экспрессию генов, вовлеченных в клеточный метаболизм и контроль клеточного цикла [33]. Экспериментально на линиях мышей с инсерционными кассетами в пятом экзоне гена *TCF7L2* чаще и быстрее развивается СД на фоне диеты с высоким содержанием жиров [33]. В течение трех дней у животных с инсерциями развивается нарушение толерантности к глюкозе, через 3 месяца проявляется ИР, изменяется экспрессия адипокинов и транспортера глюкозы типа 4 (glucose transporter type 4, GLUT4), усиливаются дифференциация и накопление липидов, что ведет к гипертрофии адипоцитов, увеличению массы подкожной жировой ткани и массы тела мыши. Одновременно снижается синтез триглицеридгидролазы и высвобождаются свободные жирные кислоты [33]. Изучение сигнального пути Wnt и опосредованной микроРНК (малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты) регуляции адипогенеза в клеточной линии 3T3-L1 с участием гена *TCF7L2* вызывает интерес у исследователей [34, 35]. Ингибируя сигнализацию Wnt и активируя ее с помощью ингибитора гликогенсинтазы киназы-3 β (GSK-3 β), который блокирует фосфорилирование β -катенина, определены 18 микроРНК, которые оказывают влияние на адипогенез как путем подавления, так и путем активации сигнализации Wnt. В частности, экспериментально подтверждена роль микроРНК210 в подавлении адипогенеза, связанная с геном *TCF7L2* [34]. Кроме этого экспрессия микроРНК в жировой ткани может модулироваться воспалением, что приводит к ИР [36]. Ген *TCF7L2* играет роль в регуляции секреции проглюкагона, который влияет на выработку инсулина и созревание Я-клеток поджелудочной железы [37]. По мнению многих авторов, аллель Т гена *TCF7L2* связан с СД 2 типа, возможно, путем модуляции действия инкретина. При оценке влияния аллеля Т гена *TCF7L2* на эффект инкретина и другие параметры метаболизма глюкагона у нормальных лиц с нарушением толерантности к глюкозе и у лиц с СД 2 типа установлено, что у носителей аллеля Т с СД 2 типа установлена более низкая AUC уровня С-пептида ($p = 0,04$) и повышенная AUC уровня глюкозы ($p = 0,04$) [38]. Вариант rs7903146 гена *TCF7L2* увеличивает риск СД 2 типа за счет нарушения функции β -клеток и печеночной резистентности к инсулину [39]. Другие исследования подтверждают связь между носительством аллельных вариантов СТ и ТТ однонуклеотидной замены rs7903196 и дефицитом инсулина, а также повышенным риском

развития СД 2 типа [40]. Высокая экспрессия гена *TCF7L2* в Я-клетках поджелудочной железы и его генетическая изменчивость могут влиять на метаболизм глюкозы путем изменения секреции островковых гормонов при первичном поражении поджелудочной железы [41].

В результате формирования ИР у пациентов с СД развивается дислипидемия и, в частности, гипертриглицеридемия (ГТГ). Недостаточная секреция инсулина вызывает более высокую секрецию ХС ЛПОНП печенью вместе с поздним выведением липопротеинов, богатых ТГ, в основном из-за более высокого уровня субстрата для синтеза ТГ [42]. Так, в исследовании 1969 г. мужчин и женщин в городе Кейптаун (Южно-Африканская Республика) выявлено большее число лиц с АГ ($p = 0,034$) и ГТГ ($p = 0,018$) среди носителей генотипа ТТ однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с носителями генотипа СС [43]. Связь аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2* с ГТГ подтверждается исследованиями финских и мексиканских пациентов с СД [44]. Генотипы СТ, ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* достоверно связаны с риском ГТГ у лиц с СД 2 типа (ОШ 4,89, $p = 0,0105$) [45]. У здоровых молодых мужчин, носителей аллеля Т однонуклеотидной замены rs7903146 гена *TCF7L2*, низкий уровень ХС ЛПВП и аполипопротеина (Апо)-А1 [46], а у пациентов с семейной комбинированной гиперлипидемией – высокий уровень ТГ [44].

Ген *CSK*

Белок, кодируемый геном *CSK* (C-terminal Src kinase – С-концевая киназа Src), относится к классу тирозинкиназ семейства Src (c-Src, c-Yes, Fyn, c-Fgr, Lyn, Hck, Lck и Blk). Место расположения кодирующей последовательности гена – длинное плечо 15-й хромосомы в локусе 15q24.1 [47]. Из семи однонуклеотидных замен в гене *CSK* (rs11632414, rs12148555, rs12909307, rs1350193, rs1378942, rs62006567 и rs936226), связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, интронный однонуклеотидный полиморфизм rs1378942 имеет наибольшую связь с фенотипическими проявлениями (16 фенотипов), проявляющимися АГ, заболеваниями сердца, изменением липидного обмена [12]. В rs1378942 гена *CSK* выделяют следующие аллели: GG, GT и ТТ. Частота минорного аллеля Т в мире по данным международной базы GnomAD v.4.1 составляет 44,3 %, у мужчин – 43,5 %, у женщин – 45,3 % [12]. Минорный аллель Т чаще встречается среди населения Европы и реже у афроамериканцев по данным международной

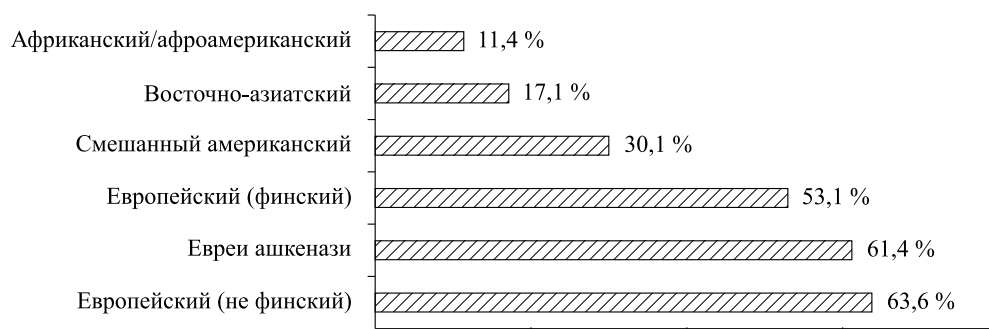


Рис. 3. Частота аллеля Т однонуклеотидной замены rs1378942 гена *CSK* по данным базы GnomAD v.4.1
Fig. 3. Frequency of the T allele of the rs1378942 single nucleotide substitution of the *CSK* gene according to the GnomAD v.4.1 database

базы GnomAD v.4.1 (рис. 3). У населения, проживающего на территории Южной Азии, аллель Т однонуклеотидной замены rs1378942 гена *CSK* не выявлен [12].

Киназы представляют собой ферменты, катализирующие перенос фосфатных групп от молекулы аденозинтрифосфорной кислоты. В результате процесса фосфорилирования образуются субстрат и молекула аденозиндифосфата [48]. При фосфорилировании белка, липида и углевода меняется их активность. Киназы играют значительную роль во многих клеточных процессах: метаболизм, передача клеточных сигналов, транспорт, секреторные процессы. Различают протеинкиназы, липидкиназы и карбогидраткиназы [48, 49].

Липидкиназы фосфорилируют липиды в клетке, на плазматической мембране и на мембранах органелл. В настоящее время изучены следующие липидкиназы: фосфатидилинозитолфосфаткиназы (phosphatidylinositol phosphate kinases) и сфингозинкиназы (sphingosine kinase). Фосфатидилинозитолкиназы представлены фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), фосфатидилинозитол-4-фосфат-3-киназой и фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназой. Фосфатидилинозитолкиназы фосфорилируют фосфатидилинозитол, липид, который состоит из фосфатной группы, двух цепей жирных кислот и молекулы сахара инозитола. Фосфатидилинозитол может существовать в виде девяти изомеров, которые регулируют уровень фосфатов, процессы метаболизма, транскрипцию, экспорт и трансляцию матричной рибонуклеиновой кислоты, передачу липидных сигналов и инсулина [48, 49].

Мутации в киназах PI3K могут привести к развитию ИР. Экспериментально доказано, что инсулин и его сигнальный каскад осуществляют контроль роста клеток и метаболизма с помощью активации MAPK (mitogen-activated protein kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), PI3K и фосфорилирования сигнальных адаптер-

ных белков — субстратов рецептора инсулина-1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) и -2 (insulin receptor substrate 2, IRS2). Инсулиновый рецептор относится к подсемейству рецепторных тирозинкиназ, вместе с инсулиноподобным фактором роста-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) и рецептором, подобным инсулиновому (insulin receptor-related receptor, IRR) [50].

Ряд работ посвящен инсулиновой сигнализации в мозге. При нейрон-специфической делеции IRS2 у мышей развивается ожирение и ИР [51]. Обнаружено, что лептин и инсулин способствуют фосфорилированию тирозина IRS2 и активации PI3K в мозге [52], а делеция IRS2 в нейронах, экспрессирующих рецепторы лептина, вызывает диабет и ожирение [53].

В отсутствие IRS под влиянием инсулина в жировой ткани развивается липоатрофический диабет, кроме того, у животных проявляются гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия и жировой гепатоз [54]. Отсутствие IRS1 и IRS2 в печени сопровождается снижением уровня ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП и гиперхолестеринемией [55].

Ген *ACE*

Ген *ACE* кодирует ангиотензин-превращающий фермент (angiotensin I converting enzyme, ACE) и содержит 26 экзонов. Место расположения — 17q23.3 [56]. В обзоре рассмотрен полиморфизм rs1799752 гена *ACE*, вовлеченный в широкий спектр заболеваний, включая сердечно-сосудистые, заболевания кожи, заболевания почек, инсульт и болезнь Альцгеймера [56]. Вариант rs1799752 гена *ACE* предполагает наличие (insertion, I) или отсутствие (deletion, D) Alu-повтора. Носительство аллеля D соответствует повышению концентрации фермента *ACE* и превращению ангиотензина II. В данном случае различают три варианта генотипа: II, ID и DD [56]. Аллель D (делеция) распространен

у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД. Частота аллеля D (делеция) в инделе rs1799752 гена *ACE* в общей популяции составляет 48,6 %, среди мужчин – 48,8 %, среди женщин – 48,4 % по данным базы GnomAD v.4.1. Наиболее часто встречается среди населения Южной и Восточной Азии, реже всего аллель D (делеция) выявлен у евреев ашкенази и народов стран Ближнего Востока (рис. 4) [12].

Ангиотензин II считается основным активным пептидом ренин-ангиотензин-альдостероновой система (РААС), и его эффекты опосредуются двумя рецепторами ангиотензина II: типа 1 (angiotensin II receptor type 1) и типа 2 (angiotensin II receptor type 2), связанными с G-белком [57]. В настоящее время известны фермент ACE2 (angiotensin I converting enzyme – 2), пептиды – ангиотензины (angiotensins) Ang 1–7 и Ang 1–9, рецептор MAS (MAS receptor) [58, 59].

Помимо системной РААС установлены и локальные РААС во многих органах и тканях, включая мозг, эндокринные органы, мышечную и жировую ткань [60]. Ангиотензин II при взаимодействии с рецепторами ангиотензина II типа 1 подавляет секрецию инсулина, активирует окислительный стресс и апоптоз в Я-клетках поджелудочной железы [61]. Так, при обследовании 203 пациентов с СД 2 типа и 311 здоровых лиц установлено, что генотип DD (полная делеция) индела rs1799752 гена *ACE* связан с диабетической ретинопатией и диабетической полинейропатией (ОШ = 3,1, $p < 0,001$) [62]. При обследовании арабских популяций, проживающих на Аравийском полуострове, подтверждена связь СД 2 типа с носительством гомозиготного

генотипа DD индела rs1799752 гена *ACE* (ОШ 1,7, 95 % ДИ 1,14–2,67, $p = 0,01$) и аллеля D (ОШ 1,49, 95 % ДИ 1,01–2,25 $p = 0,01$) [63].

Обнаружение в плазме крови высокой концентрации ренина, альдостерона, ACE, ангиотензина II у людей с выраженным ожирением подтверждают роль локальной РААС жировой ткани в формировании МС-подобной патологии [64]. РААС жировой ткани участвует в регуляции метаболизма липидов, АД и гомеостаза глюкозы [65]. Более того, компоненты РААС жировой ткани сверхэкспрессируются при ожирении, в то время как блокада РААС нормализует гомеостаз глюкозы. Эти результаты подчеркивают важность этой системы в энергетическом гомеостазе, особенно в контексте ожирения и МС [66].

У людей с МС компоненты РААС посредством симпатической нервной системы усиливают ощущение голода, снижают расход энергии, тем самым способствуя развитию ожирения [67]. При повышении концентрации ACE ангиотензин II стимулирует липогенез в адипоцитах путем усиления транскрипционной активации липогенных ферментов, синтеза жирных кислот и глицерол-3-фосфатдегидрогеназы в зависимости от количества рецепторов ангиотензина II, что способствует накоплению липидов [68]. Кроме этого ангиотензин II способствует транспорту липидов в клеточную мембрану адипоцитов из цитоплазмы [69]. Также ангиотензин II увеличивает экспрессию липопротеинлипазы в подкожной белой жировой ткани, при этом увеличивая гидролиз ТГ из липопротеинов плазмы и доставку жирных кислот в адипоциты [69].

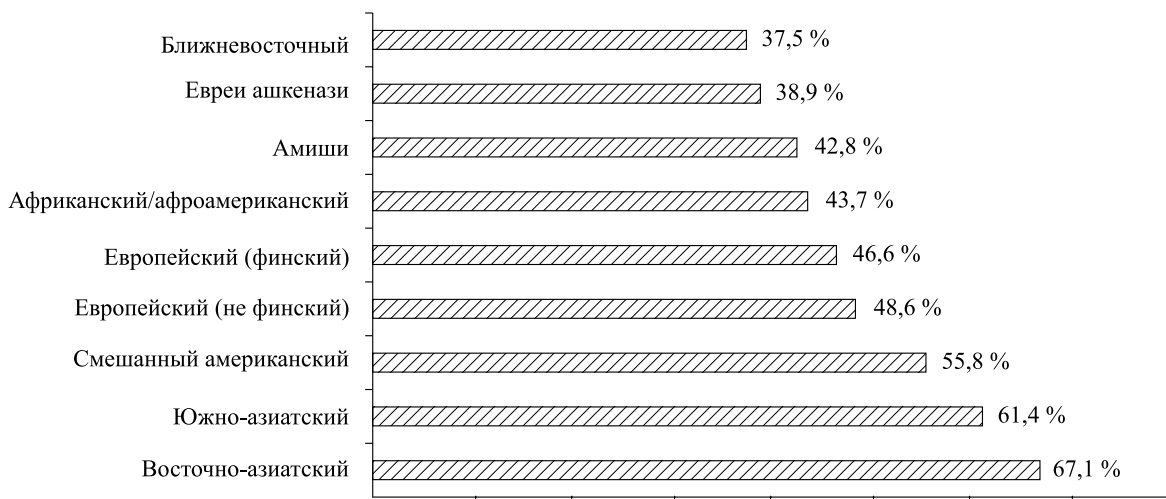


Рис. 4. Частота аллеля D (делеция) индела rs1799752 гена *ACE* по данным базы GnomAD v.4.1
Fig. 4. FFrequency of the D allele (deletion) of the rs1799752 indel of the *ACE* gene according to the GnomAD v.4.1 database

Для покрытия липидных капель и хранения ТГ в адипоцитах необходим белок перилипин-1 (perilipin 1). Установлено, что при дефиците перилипина-1 повышается синтез ангиотензина II в периваскулярной белой жировой ткани, что приводит к повышению АД [70].

По результатам обследования 1178 жителей Горной Шории установлена ассоциация генотипа DD индела rs1799752 гена *ACE* в группе шорцев с гиперхолестеринемией ($p = 0,01$) и гипербетакхолестеринемией ($p = 0,001$) и в группе некоренных жителей с гипоальфахолестеринемией ($p = 0,02$) [26]. В выборке шорцев генотип DD ассоциирован с гиперхолестеринемией чаще, чем у носителей генотипа II и генотипа ID ($p = 0,02$). Высокий уровень ХС ЛПНП встречался у шорцев, носителей генотипа DD ($p = 0,03$) [26]. При обследовании 2125 японских жителей в возрасте 40 лет и старше без сердечно-сосудистых заболеваний в течение 19 лет обнаружена связь между аллельными вариантами индела rs1799752 гена *ACE* и развитием ИБС. Заболеваемость ИБС не имела существенных различий среди генотипов: II – 5,8, ID – 5,2, DD – 6,9 на 1000 человеко-лет. Но у пациентов с ИБС и гиперхолестеринемией, носителей генотипа DD, риск развития ИБС выше, чем у носителей генотипов II и ID (суммарно) (4,02 и 1,53 соответственно, $p = 0,03$) [71]. При обследовании 647 польских пациентов с коронарным атеросклерозом (368 мужчин, 279 женщин) обнаружены ассоциации у мужчин между генотипом DD индела rs1799752 гена *ACE* с высоким уровнем общего холестерина ($p = 0,008$), высоким уровнем ХС ЛПНП ($p = 0,016$) и ассоциация генотипа ID с низким уровнем ХС ЛПВП ($p = 0,04$) [72].

Ген *ADRA2B*

Ген *ADRA2B* (adrenoceptor alpha 2B – альфа-2B адренергический рецептор) расположен на длинном плече 2-й хромосомы в локусе 2q11.2 [73]. Белки-рецепторы, кодируемые геном *ADRA2B*, обнаружены на артериях, мембранах клеток гладких мышц бронхиол, скелетных мышц, в клетках печени, скелетных мышц, жировой ткани, слюнных желез, на мембране тучных клеток, лимфоцитов, тромбоцитов [73]. Данный подтип адренорецепторов связан с G-белком, регулирующим высвобождение нейротрансмиттеров. Рецепторы $\alpha 2$ и $\beta 2$ являются важными компонентами нейронной системы, расположенными как вне синапса, так и на пресинаптической мембране. Адреналин оказывает воздействие на $\beta 2$ -рецепторы, а норадреналин – на $\alpha 2$ -рецепторы. Интересно, что норадрена-

лин при действии на $\alpha 2$ -рецепторы ингибирует собственное выделение, а при воздействии на $\beta 2$ -рецепторы пресинаптической мембраны – усиливает его [73]. Альфа2-адренергические рецепторы опосредуют физиологические эффекты адреналина и норадреналина. Три гена кодируют подтипы $\alpha 2$ -адренергических рецепторов, несущие общие функциональные полиморфные варианты (*ADRA2A* Asn251Lys (миссенсая однонуклеотидная замена C753G, rs1800544 в первом экзоне гена *ADRA2A*), *ADRA2B* Ins/Del301-303 (индел 901_909Del, rs28365031 в первом экзоне гена *ADRA2B*) и *ADRA2C* Ins/Del322-325 (индел 964_975Del rs61767072 в первом экзоне гена *ADRA2C*). Частота аллеля D индела rs28365031 гена *ADRA2B* в общей популяции составляет 0,001 %, среди мужчин – 0,0009 %, среди женщин – 0,001 %. Минорный аллель D встречается у 0,01 % африканской популяции и у 0,003% народов, проживающих на территории стран Южной Азии [12].

К симпатическим эффектам норадреналина на углеводный и липидный обмен относятся: увеличение выработки глюкозы путем гликогенолиза после еды или путем глюконеогенеза при голодании, в поджелудочной железе увеличивается выделение глюкагона, который увеличивает выработку глюкозы печенью, при этом в скелетных мышцах наблюдается увеличение поглощения глюкозы, а в адипоцитах увеличивается липолиз [74].

Под влиянием адреналина на $\beta 2$ -адренорецепторы печени происходит повышение уровня глюкозы в крови, а также блокирование секреции инсулина [74]. Подавляя синтез гликогена в печени и скелетных мышцах, адреналин усиливает захват и утилизацию глюкозы тканями, повышая активность гликолитических ферментов. Кроме того, адреналин усиливает процесс липолиза и тормозит липогенез, воздействуя на $\beta 3$ -адренорецепторы жировой ткани, способствуя расщеплению жиров и уменьшению их накопления в организме [74].

По результатам эпидемиологического исследования среди 1178 жителей Горной Шории старше 18 лет установлено, что в когорте шорцев у носителей генотипа DD индела rs28365031 гена *ADRA2B*, в отличие от носителей генотипа II, более высокий уровень ТГ ($p = 0,03$). В когорте некоренных жителей генотип DD обуславливал более высокий уровень общего холестерина, чем среди носителей генотипа ID ($p = 0,025$). Высокий уровень ХС ЛПНП среди носителей генотипа DD встречался в 5,4 раза чаще, чем у носителей генотипов ID и II (ОШ 95 % ДИ 1,13–25,80, $p = 0,02$) [26]. Альфа-2B-адренергический рецептор связан с секрецией

инсулина и опосредует вазоконстрикцию, которая повышает АД. Результаты исследования, проведенного в Саудовской Аравии, продемонстрировали, что существует связь между полиморфизмом гена *ADRA2B* и риском СД 2 типа с АГ или без нее ($p < 0,05$). В группе пациентов только с АГ исследователями не обнаружена ассоциация с генотипом DD [75].

Установлена связь между полиморфизмом (инделом rs28365031) гена *ADRA2B* и АГ у пациентов с СД и без него [76]. Частота гомозиготного генотипа DD значительно выше у пациентов с АГ как с СД (77,1 %, $p < 0,01$), так и без СД (71,4 %, $p < 0,05$) по сравнению с контролем (40,0 %). Кроме того, аллель D распространен у пациентов с АГ как с СД (84,3 %, $p < 0,01$), так и без СД (80,0 %, $p < 0,05$) по сравнению с здоровыми людьми (58,3 %). Выявлено, что генотип DD связан с низким уровнем ХС ЛПВП ($p = 0,001$) и высоким уровнем ХС ЛПНП ($p = 0,017$) по сравнению с генотипами II и ID в группе пациентов с АГ и без СД 2 типа [76].

Заключение

Ряд генов в зависимости от их экспрессии в тканях и органах могут регулировать прямо или опосредованно действие глюкозы, инсулина или нарушение липидного обмена. Продукты генов *MTHFR*, *ACE*, *CSK*, *TCF7L2* и *ADRA2B* занимают важное место в регуляции метаболических процессов в организме. Их различные аллельные варианты могут оказывать значительное влияние на развитие ИР, которая является одной из основных причин дислипидемии при МС. Нарушения липидного обмена при ожирении в свою очередь воздействуют на формирование ИР, тем самым поддерживая порочный круг в прогрессировании метаболических нарушений. Таким образом, проведение генетического тестирования может помочь в раннем выявлении лиц с высоким риском метаболических нарушений и назначении соответствующей профилактической терапии.

Список литературы / References

1. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2009; 6 (2). [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (second revision). *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2009; 6 (2). (In Russ.)].
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001;2:56. [Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical features, diagnostics, approaches to treatment. *RMJ*, 2001; 2: 56. (In Russ.)].
3. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Инсулинорезистентность и липотоксичность — две грани одной проблемы при сахарном диабете типа 2 и ожирении. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2019; 8 (2): 25–33. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12003 [Ametov A.S., Tertychnaya E.A. Insulin resistance and lipotoxicity are two facets of the same problem in type 2 diabetes and obesity. *Endocrinology: News, Opinions, Training*, 2019; 8 (2): 25–33. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12003
4. Лавренова Е.А., Драпкина О.М. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия. *Ожирение и метаболизм*. 2020; 17 (1): 48–55. doi: 10.14341/omet9759 [Lavrenova E.A., Drapkina O.M. Insulin resistance in obesity: pathogenesis and effects. *Obesity and Metabolism*. 2020; 17 (1): 48–55. (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9759
5. Иванова О.Н., Васильев П.А., Захарова Е.Ю. Молекулярные основы первичных моногенных дислипидемий. *Мед. генетика*, 2020; 19 (12): 4–17. doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17 [Ivanova O.N., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu. Molecular basis of primary monogenic dyslipidemias. *Medical Genetics*, 2020; 19 (12): 4–17. (In Russ.)]. doi: 10.25557/2073-7998.2020.12.4-17
6. Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н. Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Росс. кардиол. журн.*, 2019; (5): 74–81. [Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N. Secondary hyperlipidemias: etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*, 2019; (5): 74–81. (In Russ.)].
7. Rozen R. Molecular genetics of methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 1996; 19 (5): 589–594. doi: 10.1007/BF01799831
8. Leclerc D., Sibani S., Rozen R. Molecular biology of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) and overview of mutations/polymorphisms. *Landes Biosci.*, 2004; 1: 153–164.
9. Parle-McDermott A., Mills J.L., Molloy A.M., Carroll N., Kirke P.N., Cox C., Conley M.R., Pangilinan F.J., Brody L.C., Scott J.M. The *MTHFR* 1298CC and 677TT genotypes have opposite associations with red cell folate levels. *Mol. Genet. Metab.*, 2006; 88 (3): 290–294. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.02.011
10. Трифонова Е.А., Еремина Е.Р., Урнов Ф.Д., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура неравновесия по сцеплению гена *MTHFR* в популяциях Северной Евразии. *Acta Naturae*, 2012; 4 (1): 53–69. [Trifonova E.A., Eremina E.R., Urnov F.D., Stepanov V.A. The genetic diversity and structure of linkage disequilibrium of the *MTHFR* gene in populations of Northern Eurasia. *Acta Naturae*, 2012; 4 (1): 53–69. (In Russ.)].
11. Holmes M.V., Newcombe P., Hubacek J.A., Sofat R., Ricketts S.L., Cooper J., Breteler M.M., Bautista L.E., Sharma P., Whittaker J.C., Smeeth L., Fowkes F.G.,

- Algra A., Shmeleva V., Szolnoki Z., Roest M., Linnebank M., Zacho J., Nalls M.A., Singleton A.B., Ferrucci L., Hardy J., Worrall B.B., Rich S.S., Matarin M., Norman P.E., Flicker L., Almeida O.P., van Bockxmeer F.M., Shimokata H., Khaw K.T., Wareham N.J., Bobak M., Sterne J.A., Smith G.D., Talmud P.J., van Duijn C., Humphries S.E., Price J.F., Ebrahim S., Lawlor D.A., Hankey G.J., Meschia J.F., Sandhu M.S., Hingorani A.D., Casas J.P. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet*, 2011; 378 (9791): 584–594. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60872-6
12. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q., Collins R.L., Laricchia K.M., Ganna A., Birnbaum D.P., Gauthier L.D., Brand H., Solomonson M., Watts N.A., Rhodes D., Singer-Berk M., England E.M., Seaby E.G., Kosmicki J.A., Walters R.K., Tashman K., Farjoun Y., Banks E., Poterba T., Wang A., Seed C., Whiffin N., Chong J.X., Samocha K.E., Pierce-Hoffman E., Zapala Z., O'Donnell-Luria A.H., Minikel E.V., Weisburd B., Lek M., Ware J.S., Vittal C., Armean I.M., Bergelson L., Cibulskis K., Connolly K.M., Covarrubias M., Donnelly S., Ferriera S., Gabriel S., Gentry J., Gupta N., Jeandet T., Kaplan D., Llanwarne C., Munshi R., Novod S., Petrillo N., Roazen D., Ruano-Rubio V., Saltzman A., Schleicher M., Soto J., Tibbetts K., Tolonen C., Wade G., Talkowski M.E., Genome Aggregation Database Consortium; Neale B.M., Daly M.J., MacArthur D.G. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Erratum in: Nature*, 2021; 597 (7874): E3–E4. doi: 10.1038/s41586-021-03758-y
 13. Botto L.D., Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*, 2000; 151 (9): 862–877. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010290
 14. ALFA: allele frequency aggregator [Internet]. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa>
 15. Корнеева Е.В., Воевода М.И., Семаев С.Е., Максимов В.Н. Полиморфизм C677T гена *MTHFR* и метаболический синдром у молодых жителей северного региона. *Уральский мед. журн.*, 2019; 8: 105–110. doi: 10.25694/URMJ.2019.08.39 [Korneeva E.V., Voevoda M.I., Semaev S.E., Maksimov V.N. C677T polymorphism of the *MTHFR* gene and metabolic syndrome in young residents of the northern region. *Ural Medical Journal*, 2019; 8: 105–110. (In Russ.)].
 16. Selicharová I., Kořínek M., Demianová Z., Chrdinová M., Mládková J., Jiráček J. Effects of hyperhomocysteinemia and betaine-homocysteine S-methyltransferase inhibition on hepatocyte metabolites and the proteome. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013; 1834 (8): 1596–1606. doi: 10.1016/j.bbapap.2013.05.009
 17. Tsang B.L., Devine O.J., Cordero A.M., Marchetta C.M., Mulinare J., Mersereau P., Guo J., Qi Y.P., Berry R.J., Rosenthal J., Crider K.S., Hamner H.C. Assessing the association between the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 677C>T polymorphism and blood folate concentrations: a systematic review and meta-analysis of trials and observational studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2015; 101 (6): 1286–1294. doi: 10.3945/ajcn.114.099994
 18. Friso S., Choi S.W., Girelli D., Mason J.B., Dolnikowski G.G., Bagley P.J., Olivieri O., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Corrocher R., Selhub J. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002; 99 (8): 5606–5611. doi: 10.1073/pnas.062066299
 19. Давыдчик Э.В., Снежицкий В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Журнал ГрГМУ*, 2015; 1 (49): 9–13. [Davydchik E.V., Snezhitsky V.A., Nikonova L.V. Relationship of hyperhomocysteinemia with ischemic heart disease and diabetes mellitus. *Journal GrSMU*, 2015; (149): 9–13. (In Russ.)].
 20. Fonseca V., Dicker-Brown A., Ranganathan S., Song W., Barnard R.J., Fink L., Kern P.A. Effects of a high-fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. *Metabolism*, 2000; 49 (6): 736–741. doi: 10.1053/meta.2000.6256
 21. Luo Z., Lu Z., Muhammad I., Chen Y., Chen Q., Zhang J., Song Y. Associations of the *MTHFR* rs1801133 polymorphism with coronary artery disease and lipid levels: a systematic review and updated meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2018; 17 (1): 191. doi: 10.1186/s12944-018-0837-y
 22. Lapi I.A., Ranjit R., Galchenko A.V. Impact of KCNJ11 rs5219, UCP2 rs659366, and *MTHFR* rs1801133 polymorphisms on type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Rev. Diabet Stud.*, 2021; 17 (1): 21–29. doi: 10.1900/RDS.2021.17.21
 23. Morais C.C., Alves M.C., Augusto E.M., Abdalla D.S., Horst M.A., Cominetti C. The *MTHFR* C677T polymorphism is related to plasma concentration of oxidized low-density lipoprotein in adolescents with cardiovascular risk factors. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*, 2015; 8 (3): 105–113. doi: 10.1159/000439218
 24. Gálvez A.S., Ramírez H., Placencia P., Rojas C., Urzúa X., Kalergis A.M., Salazar L.A., Escobar-Vera J. Single nucleotide polymorphisms in apolipoprotein b, apolipoprotein e, and methylenetetrahydrofolate reductase are associated with serum lipid levels in northern Chilean subjects. A pilot study. *Front. Genet.*, 2021; 12: 640956. doi: 10.3389/fgene.2021.640956
 25. Wang J., Xu L., Xia H., Li Y., Tang S. Association of *MTHFR* C677T gene polymorphism with metabolic syndrome in a Chinese population: a case-control study. *J. Int. Med. Res.*, 2018; 46 (7): 2658–2669. doi: 10.1177/0300060518768969
 26. Мулерова Т.А., Кузьмина А.А., Максимов В.Н., Воевода М.И., Огарков М.Ю. Взаимосвязь полиморфизмов генов *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* и *ENOS*, ассоциированных с артериальной гипертензией, и нарушений липидного обмена. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2017; 4 (29): 49–61. [Mulerova T.A., Kuzmina A.A., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Ogarkov M.Yu. Interrelation of polymorphisms of *ACE*, *ADRA2B*, *ADRB1*, *MTHFR* and *ENOS* genes associated with arterial hypertension and lipid me-

- tabolism disorders. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2017; 4 (29): 49–61 (In Russ.)].
27. Zaric B.L., Obradovic M., Bajic V., Haidara M.A., Jovanovic M., Isenovic E.R. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia. *Curr. Med. Chem.*, 2019; 26 (16): 2948–2961. doi: 10.2174/0929867325666180313105949
28. Wilcken B., Bamforth F., Li Z., Zhu H., Ritvanen A., Renlund M., Stoll C., Alembik Y., Dott B., Czeizel A.E., Gelman-Kohan Z., Scarano G., Bianca S., Ettore G., Tenconi R., Bellato S., Scala I., Mutchinick O.M., López M.A., de Walle H., Hofstra R., Joutchenko L., Kavteladze L., Bermejo E., Martinez-Frias M.L., Gallagher M., Erickson J.D., Vollset S.E., Mastroiacovo P., Andria G., Botto L.D. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J. Med. Genet.*, 2003; 40 (8): 619–625. doi: 10.1136/jmg.40.8.619
29. Del Bosque-Plata L., Martínez-Martínez E., Espinoza-Camacho M.Á., Gragnoli C. The role of *TCF7L2* in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2021; 70 (6): 1220–1228. doi: 10.2337/db20-0573
30. Cauchi S., Meyre D., Dina C., Choquet H., Samson C., Gallina S., Balkau B., Charpentier G., Patou F., Stetsyuk V., Scharfmann R., Staels B., Frühbeck G., Froguel P. Transcription factor *TCF7L2* genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*, 2006; 55 (10): 2903–2908. doi: 10.2337/db06-0474
31. Никитин А.Г., Потапов В.А., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., Ходырев Д.С., Шамхалова М.Ш., Сметанина С.А., Суплотова Л.Н., Шестакова М.В., Носиков В.В., Аверьянов А.В. Ассоциация полиморфных маркеров гена *TCF7L2* с сахарным диабетом типа 2. *Клин. практика*, 2014; 1: 4–11. [Nikitin A.G., Potapov V.A., Brovkin A.N., Lavrikova E.Yu., Khodyrev D.S., Shamkhalova M.Sh., Smetanina S.A., Suplotova L.N., Shestakova M.V., Nosikov V.V., Averyanov A.V. Association of polymorphic markers of the *TCF7L2* gene with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Practice*, 2014; 1: 4–11. (In Russ.)].
32. Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Жыргалбекова Б.Ж., Миррахимов Э.М., Алдашева Н.М., Алдашев А.А. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов *KCNJ11*, *ADIPOQ*, оментина, лептина, *TCF7L2* и *PPARG* в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай-контроль с использованием MD. *Проблемы эндокринологии*, 2018; 64 (4): 216–225. doi: 10.14341/probl8344 [Isakova Zh.T., Talaybekova E.T., Zhyrgalbekova B.Zh., Mirрахимов E.M., Aldasheva N.M., Aldashev A.A. Gene-gene interactions and the contribution of polymorphic loci of the *KCNJ11*, *ADIPOQ*, omentin, leptin, *TCF7L2* and *PPARG* genes to the development of type 2 diabetes mellitus in the Kyrgyz population: a case-control genetic association study using MDR analysis. *Problems of Endocrinology*, 2018; 64 (4): 216–225. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl8344
33. Geoghegan G., Simcox J., Seldin M.M., Parnell T.J., Stubben C., Just S., Begaye L., Lusis A.J., Villanueva C.J. Targeted deletion of *Tcf7l2* in adipocytes promotes adipocyte hypertrophy and impaired glucose metabolism. *Mol. Metab.*, 2019; 24: 44–63. doi: 10.1016/j.molmet.2019.03.003
34. Qin L., Chen Y., Niu Y., Chen W., Wang Q., Xiao S., Li A., Xie Y., Li J., Zhao X., He Z., Mo D. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. *BMC Genomics*, 2010; 11: 320. doi: 10.1186/1471-2164-11-320
35. Chen X., Ayala I., Shannon C., Fourcaudot M., Acharya N.K., Jenkinson C.P., Heikkinen S., Norton L. The diabetes gene and wnt pathway effector *TCF7L2* regulates adipocyte development and function. *Diabetes*, 2018; 67 (4): 554–568. doi: 10.2337/db17-0318
36. Landrier J.F., Derghal A., Mounien L. MicroRNAs in obesity and related metabolic disorders. *Cells*, 2019; 8 (8): 859. doi:10.3390/cells8080859
37. Li R., Ou J., Li L., Yang Y., Zhao J., Wu R. The wnt signaling pathway effector *TCF7L2* mediates olanzapine-induced weight gain and insulin resistance. *Front. Pharmacol.*, 2018; 9: 379. doi: 10.3389/fphar.2018.00379
38. Mathiesen D.S., Bagger J.I., Hansen K.B., Junker A.E., Plamboeck A., Haring S., Idorn T., Hornum M., Holst J.J., Jonsson A.E., Hansen T., Vilsbøll T., Lund A., Knop F.K. No detectable effect of a type 2 diabetes-associated *TCF7L2* genotype on the incretin effect. *Endocr. Connect.*, 2020; 9 (12): 1221–1232. doi: 10.1530/EC-20-0471
39. Cropano C., Santoro N., Groop L., Dalla Man C., Cobelli C., Galderisi A., Kursawe R., Pierpont B., Goffredo M., Caprio S. The rs7903146 variant in the *TCF7L2* gene increases the risk of prediabetes/type 2 Diabetes in obese adolescents by impairing β -cell function and hepatic insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 2017; 40 (8): 1082–1089. doi: 10.2337/dc17-0290
40. Florez J.C. The new type 2 diabetes gene *TCF7L2*. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2007; 10 (4): 391–396. doi: 10.1097/MCO.0b013e3281e2c9be
41. Adams J.D., Egan A.M., Laurenti M.C., Schembri Wismayer D., Bailey K.R., Cobelli C., Dalla Man C., Vella A. The effect of diabetes-associated variation in *TCF7L2* on postprandial glucose metabolism when glucagon and insulin concentrations are matched. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2022; 20 (6): 329–335. doi: 10.1089/met.2021.0136
42. Alzahrani S.H., Baig M., Aashi M.M., Al-Shai-bi F.K., Alqarni D.A., Bakhamees W.H. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: A retrospective study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 2019; 12: 1639–1644. doi: 10.2147/DMSO.S222271.
43. Ngwa N.E., Matshazi D.M., Davison G.M., Kengne A.P., Matsha T.E. Association between the *MTNR1B*, *HHEX*, *SLC30A8*, and *TCF7L2* single nucleotide polymorphisms and cardiometabolic risk profile in a mixed ancestry South African population.

- Sci. Rep.*, 2023; 13 (1): 17122. doi: 10.1038/s41598-023-43560-6
44. Huertas-Vazquez A., Plaisier C., Weissglas-Volkov D., Sinsheimer J., Canizales-Quinteros S., Cruz-Bautista I., Nikkola E., Herrera-Hernandez M., Davila-Cervantes A., Tusie-Luna T., Taskinen M.R., Aguilar-Salinas C., Pajukanta P. TCF7L2 is associated with high serum triacylglycerol and differentially expressed in adipose tissue in families with familial combined hyperlipidaemia. *Diabetologia*, 2008; 51 (1): 62–69. doi: 10.1007/s00125-007-0850-6
45. Gunavathy N., Balaji R., Kumaravel V. Association of TCF7L2 variants in type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia – a case-control study. *Indian J. Endocrinol. Metab.*, 2023; 27 (4): 346–350. doi: 10.4103/ijem.ijem_35_23
46. Perez-Martinez P., Perez-Caballero A.I., Garcia-Rios A., Yubero-Serrano E.M., Camargo A., Gomez-Luna M.J., Marin C., Gomez-Luna P., Dembinska-Kiec A., Rodriguez-Cantalejo F., Tinahones F.J., Roche H.M., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J., Delgado-Lista J. Effects of rs7903146 variation in the *Tcf7l2* gene in the lipid metabolism of three different populations. *PLoS One*, 2012; 7 (8): e43390. doi: 10.1371/journal.pone.0043390
47. Qian X., Li Y., Liu X., Tu R., Tian Z., Zhang H., Zhang X., Zhou W., Jiang J., Wang Y., Bie R., Wang C. C-src tyrosine kinase gene rs1378942 polymorphism and hypertension in Asians: Review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2018; 487: 202–209. doi: 10.1016/j.cca.2018.10.003
48. Blunsom N.J., Cockcroft S. Phosphatidylinositol synthesis at the endoplasmic reticulum. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids*, 2020; 1865 (1): 158471. doi: 10.1016/j.bbalip.2019.05.015
49. Clayton E.L., Minogue S., Waugh M.G. Mammalian phosphatidylinositol 4-kinases as modulators of membrane trafficking and lipid signaling networks. *Prog. Lipid Res.*, 2013; 52 (3): 294–304. doi: 10.1016/j.plipres.2013.04.002
50. Saltiel A.R. Insulin signaling in health and disease. *J. Clin. Invest.*, 2021; 131 (1): e142241. doi: 10.1172/JCI142241
51. Myers M.G. Jr., Olson D.P. Central nervous system control of metabolism. *Nature*, 2012; 491 (7424): 357–363. doi: 10.1038/nature1170
52. Gong T., Torres D.J., Berry M.J., Pitts M.W. Hypothalamic redox balance and leptin signaling – Emerging role of selenoproteins. *Free Radic. Biol. Med.*, 2018; 127: 172–181. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.011
53. Sadagurski M., Leshan R.L., Patterson C., Rozzo A., Kuznetsova A., Skorupski J., Jones J.C., Depinho R.A., Myers M.G. Jr., White M.F. IRS2 signaling in LepR-b neurons suppresses FoxO1 to control energy balance independently of leptin action. *Cell. Metab.*, 2012; 15 (5): 703–712. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.011
54. Boucher J., Softic S., El Ouaamari A., Krumpoch M.T., Kleinridders A., Kulkarni R.N., O'Neill B.T., Kahn C.R. Differential roles of insulin and IGF-1 receptors in adipose tissue development and function. *Diabetes*, 2016; 65 (8): 2201–2213. doi: 10.2337/db16-0212
55. Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J. Endocrinol.*, 2014; 220 (2): T1–T23. doi: 10.1530/JOE-13-0327
56. Saab Y.B., Gard P.R., Overall A.D. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet. Res.*, 2007; 89 (4): 259–267. doi: 10.1017/S0016672307009019
57. Schmieder R.E., Hilgers K.F., Schlaich M.P., Schmidt B.M. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007; 369 (9568): 1208–1219. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60242-6
58. Forrester S.J., Booz G.W., Sigmund C.D., Coffman T.M., Kawai T., Rizzo V., Scalia R., Eguichi S. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 2018; 98 (3): 1627–1738. doi: 10.1152/physrev.00038.2017
59. Rukavina Mikusic N.L., Pineda A.M., Giromacci M.M. Angiotensin-(1-7) and Mas receptor in the brain. *Explor. Med.*, 2021; 2: 268–293. doi: 10.37349/emed.2021.00046
60. Paul M., Poyan Mehr A., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol. Rev.*, 2006; 86 (3): 747–803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005
61. Graus-Nunes F., Souza-Mello V. The renin-angiotensin system as a target to solve the riddle of endocrine pancreas homeostasis. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 109: 639–645. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.191
62. Settin A., El-Baz R., Ismaeel A., Tolba W., Allah W.A. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2015; 16 (4): 838–843. doi: 10.1177/1470320313516172
63. Al-Harbi E.M., Farid E.M., Gumaa K.A., Darwish A.H., Alenizi M., Singh J. Genetic combination of angiotensin-converting enzyme with methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and the risk of type 2 diabetes mellitus in Bahrain. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2015; 16 (1): 172–177. doi: 10.1177/1470320313478286
64. Parasiliti-Caprino M., Bollati M., Merlo F.D., Ghigo E., Maccario M., Bo S. Adipose tissue dysfunction in obesity: role of mineralocorticoid receptor. *Nutrients*, 2022; 14 (22): 4735. doi: 10.3390/nu14224735
65. Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes. Rev.*, 2012; 13 (2): 136–149. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00942.x
66. Kanugula A.K., Kaur J., Batra J., Ankireddypalli A.R., Velagapudi R. Renin-angiotensin system: updated understanding and role in physiological and pathophysiological states. *Cureus*, 2023; 15 (6): e40725. doi: 10.7759/cureus.40725
67. Kishi T., Hirooka Y. Sympathoexcitation associated with renin-angiotensin system in metabolic syndrome. *Int. J. Hypertens.*, 2013; 2013: 406897. doi: 10.1155/2013/406897
68. Pahlavani M., Kalupahana N.S., Ramalingam L., Moustaid-Moussa N. Regulation and functions of the renin-angiotensin system in white and brown adipose

- tissue. *Compr. Physiol.*, 2017; 7 (4): 1137–1150. doi: 10.1002/cphy.c160031
69. Safonova I., Aubert J., Negrel R., Ailhaud G. Regulation by fatty acids of angiotensinogen gene expression in preadipose cells. *Biochem. J.*, 1997; 322 (Pt 1): 235–239. doi: 10.1042/bj3220235
 70. Uchiyama T., Tomono S., Sato K., Nakamura T., Kurabayashi M., Okajima F. Angiotensin II reduces lipoprotein lipase expression in visceral adipose tissue via phospholipase c $\beta 4$ depending on feeding but increases lipoprotein lipase expression in subcutaneous adipose tissue via c-Src. *PLoS One*, 2015; 10 (10): e0139638. doi: 10.1371/journal.pone.0139638
 71. Kondo H., Ninomiya T., Hata J., Hirakawa Y., Yonemoto K., Arima H., Nagata M., Tsuruya K., Kitazono T., Kiyohara Y. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism enhances the effect of hypercholesterolemia on the risk of coronary heart disease in a general Japanese population: the hisayama study. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015; 22 (4): 390–403. doi: 10.5551/jat.24166
 72. Borzyszkowska J., Stanislawski-Sachadyn A., Wirtwein M., Sobiczewski W., Cieciewicz D., Targonski R., Gruchala M., Rynkiewicz A., Limon J. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *J. Appl. Genet.*, 2012; 53 (2): 175–182. doi: 10.1007/s13353-012-0083-3
 73. Oh S.H., Min K.T., Jeon Y.J., Kim M.H., Kim O.J., Shin B.S., Oh D., Kim N.K. Association between common genetic variants of $\alpha 2A$ -, $\alpha 2B$ -, and $\alpha 2C$ -adrenergic receptors and ischemic stroke. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2013; 115 (1): 26–31. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.04.002
 74. Thorp A.A., Schlaich M.P. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J. Diabetes. Res.*, 2015; 2015: 341583. doi: 10.1155/2015/341583
 75. Eldeeb H.M., Elgharabawy R.M., Abd Elmoniem A.E., Ahmed A.A. Alpha-2 beta-adrenergic receptor (301-303 I/D) gene polymorphism in hypertension and type 2 diabetes mellitus diseases among Saudi cases in the Qassim region. *Sci. Prog.*, 2021; 104 (2): 368504211012162. doi: 10.1177/00368504211012162
 76. Tayel S.I., Khader H.F., El-Helbawy N.G., Ibrahim W.A. Association of deletion allele of insertion/deletion polymorphism in $\alpha 2B$ adrenoceptor gene and hypertension with or without type 2 diabetes mellitus. *Appl. Clin. Genet.*, 2012; 5: 111–118. doi: 10.2147/TACG.S33814

Сведения об авторах:

Елена Викторовна Корнеева, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, Surgut, Россия, ORCID: 0000-0002-0143-982X, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Михаил Иванович Воевода, д-р мед. наук, проф., академик РАН, научный консультант, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Information about the authors:

Elena V. Korneeva, candidate of medical sciences, associate professor of the department of internal medicine, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-0143-982X, e-mail: evkorneeva39@rambler.ru

Mikhail I. Voevoda, doctor of medical sciences, professor, a member of the Russian Academy of Sciences, scientific consultant, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9425-413X, e-mail: mvovoda@ya.ru

Статья поступила 15.01.2025

После доработки 02.04.2025

Принята к печати 15.05.2025

Received 15.01.2025

Revision received 02.04.2025

Accepted 15.05.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-180-203

Роль полисахаридных полимеров в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Обзор литературы. Часть 2

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

Цель исследования. Определить терапевтические возможности локальной активации ангиогенеза и деградации атерогенного воспаления при реконструкции слоев артериальной стенки в условиях широкой имплантации полисахаридных полимеров в пара-адвентициальную зону. Концепция аналитического обзора строится на гипотезе улучшения баланса между провоспалительными и атеропротекторными цитокиновыми факторами роста при использовании биополимеров. **Материал и методы.** Анализ литературы указывает на активное прямое вмешательство в реконструкцию адвентициального слоя артериальной стенки с использованием гидрогелей полисахаридного ряда с высоким сродством к холестерину, создаются условия для формирования дополнительного внеклеточного матрикса за пределами интимальной и средней зон магистральной артерии и реверсирования холестериновой массы из интимальной зоны в околоадвентициальное пространство. Создание продуктивного воспаления в зоне адвентиции с помощью биополимеров может быть одним из эффективных способов деградации ранних мягких атерогенных бляшек. Публикации указывают на возможность извлечения мягких атерогенных бляшек из интимального пространства магистральных артерий путем широкой имплантации в фасциальный футляр сосудов полисахаридных гидрогелей с образованием внеклеточного матрикса второго уровня. Анализ литературных источников согласно концепции проводился с использованием баз данных, индексируемых WoS, Scopus, PubMed, DOAJ, Embase, Ei Compendex преимущественно за последние 10 лет. **Результаты.** Литературный обзор позволяет составить современное представление о молекулярных процессах, протекающих в стенке сосуда при развитии атерогенного воспаления в эксперименте на животных, получавших холестериновую диету, указать признаки реконструкции сосудистой стенки при экзогенной имплантации биополимеров. **Заключение.** В сосудистой стенке существует сопряжение цитокиновых факторов роста с природными или синтетическими биоматериалами. Имобилизованные факторы будут доступны для клеток, которые вступают в контакт с матрицей, обеспечивая высоколокализованный сигнал для контроля судьбы клеток. Инъекционные каркасы являются многообещающим подходом для стимулирования ангиогенеза. Клеточная миграция из интимы и меди может быть активирована благодаря электростатическому градиенту в присутствии сульфатированного полимера и приводить к образованию аффинных комплексов с холестерином. Высокая аффинность полисахаридных полимеров к холестерину и ЛПНП, активная васкуляризация дополнительного экстраклеточного матрикса провоцируют градиент трансляции холестерина в сторону гидрогелевой «рубашки». Эффект оттока холестерина может обеспечить новый терапевтический подход к патологии магистральных сосудов.

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

Конфликт интересов. Авторы статьи 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-технологической деятельности, гранта Красноярского краевого 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 Владимира Алексеевича, 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.

Заявление институционального наблюдательного совета. Морфологический материал от экспериментальных животных с холестериновой диетой был получен в 2017 году, протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» (код протокола № 6, дата одобрения 02/2017).

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. Роль полисахаридных полимеров в регуляции ангиогенеза и атерогенного воспаления в сосудистой стенке. Обзор литературы. Часть 2. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 180–203. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-180-203

The role of polysaccharide polymers in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. Literature review. Part 2

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 study. To determine 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. **Materials and methods.** 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 middle 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 atherogenic plaques. Publications indicate the possibility of extracting soft atherogenic 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 10 years. **Results.** 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. **Conclusions.** 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 authors thank Vladimir Alekseevich Khorzhevskii, 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.

Statement of the institutional review board. Morphological material from experimental animals with a cholesterol diet was obtained in 2017, the study protocol was approved by the ethics committee of the Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (protocol code No. 6, approval date 02/2017).

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. The role of polysaccharide polymers in the regulation of angiogenesis and atherogenic inflammation in the vascular wall. Literature review. Part 2. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 180–203. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-180-203

Введение

Получение и использование современных технологий систем доставки регуляторных протеинов в сосудистую стенку при атерогенном воспалении указывает на возможность извлечения холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ее окисленной фракции (ОкЛПНП) из мягких атерогенных бляшек. Процесс дехолестеринизации слоев артерии, несмотря на состоянии гиперлипидемии, затрагивает как свободно транслирующие липидные фракции в интима и меди, так и деструктивные макрофаги и гладкомышечные клетки, наполненные ОкЛПНП. Процесс всегда двухсторонний: прогрессирование бляшкообразования и разрушение бляшки [1]. Дехолестеринизация стенки магистрального сосуда и удаление тканевого детрита сопровождаются локальной деградацией мягких бляшек в интима и ремоделированием стенки, трансляцией атерогенных

липидов и клеток в позицию адвентиции при активном участии макрофагов [2]. Такое дренирование приводит к реконструкции интимы и меди, близкой к нормальному строению, восстанавливает параметры перфузии крови в определенном секторе сосуда [3]. При этом контроль регуляторных пептидов класса цитокинов является весьма важной целью исследования. Такой контроль в определенном секторе сосудистой стенки позволит анализировать ангиогенный эффект и возможность разобщения механизмов атерогенеза и ангиогенеза. Использование для этой цели полисахаридных полимеров, аффинных к холестерину ЛПНП, в качестве несущей матрицы для факторов роста и стационарных белков экстраклеточного матрикса (ЭКМ), а также пустых матриц как самостоятельных систем с уникальными биологическими свойствами, формирует будущие возможности терапии заболеваний периферических артерий на ранних стадиях развития. При накоплении липи-

дов в артериальной стенке макрофаги играют не только роль в прогрессировании атеросклеротического поражения, но и в регрессии воспаления. Эти гетерогенные фагоциты способны выполнять универсальные функции в норме и воспалительном процессе. Нацеливание на макрофаги часто выделяется как терапевтический подход при атерогенезе. В связи с этим стратегии терапевтического вмешательства при атеросклерозе могут быть направлены на попытки уменьшить локальную пролиферацию провоспалительных подгрупп макрофагов и улучшить разрешение воспаления [4].

Современные исследования регуляции атерогенного воспаления направлены на получение и испытание в эксперименте на животных моделях искусственных матриц, близких по своим свойствам к природному ЭКМ, содержащих коктейль атеропротекторных факторов роста, а также выращенные готовые сосудистые сети. Очередные задачи состоят в создании технологий доставки ангиогенных матриц к широкому сектору сосудов любой локализации с временной программой деградации бляшек и сохранения высокой активности включенных в матрицу терапевтических средств или протеинов [5]. Возможность подведения гидрогелевых матриц непосредственно к наружному слою магистральных артериальных и венозных сосудов, включая периваскулярную жировую ткань и адвентицию, открывает возможности управления процессом атерогенного воспаления [6]. Анализ литературных источников согласно концепции проводился с использованием баз данных в открытом доступе, индексируемых WoS, Scopus, PubMed, Medline, DOAJ, Embase, Ei Compendex преимущественно за последние 10 лет с расширением поиска по рекомендуемым цитируемым последним публикациям с использованием следующих ключевых слов: атеросклероз, атерогенное воспаление, полисахаридные биополимеры, ангиогенез, сосудистая стенка, атерогенные и атеропротекторные факторы роста, экстраклеточный матрикс.

Роль факторов роста в регуляции атерогенного воспаления при использовании природных полисахаридов

Блокирование трансляции по различным причинам, например, дренирующей функции макрофагов в ЭКМ всегда является предвестником воспаления [7]. Дифференцировка моноцитов в провоспалительные макрофаги M1 с заменой резидентных макрофагов сопровождается секрецией высоких уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF α и IL-1 β . Макрофаги M1

дренируют некротические осколки клеток посредством фагоцитоза. Это влечет за собой разрушение ЕСМ гидролитическими ферментами, например, с помощью MMP. Длительная активация макрофагов приводит к непрерывной секреции факторов роста, провоспалительных цитокинов и MMP. Поляризация макрофагов до фенотипа M2 означает секрецию высоких уровней противовоспалительного цитокина IL-10 и фактора роста TGF β . Трансляция макрофагов M2 вызывают дифференциацию фибробластов в миофибробласты, секретирующие компоненты ЕСМ. Этот процесс восстанавливает разрушенные компоненты ЕСМ. Как только приостанавливается инфильтрация M2 макрофагов в сторону атерогенного воспаления, процесс сменяется массовой гибелью резидентных макрофагов с быстрой заменой популяцией инфильтрирующих макрофагов провоспалительного фенотипа M1 и развитием острой воспалительной реакции [8]. Исходя из этого постулата, изменение пути трансляции «пенистых» клеток и холестерина в стенке сосуда может быть достигнуто путем искусственного размещения полисахаридных ингредиентов наноразмеров в периваскулярном пространстве и формирования градиента длительного дренирования метаболитов воспалительной реакции. В зоне так называемого вторичного ЭКМ может быть создан не только дренаж интерстициальной жидкости с помощью периваскулярного лимфатического русла, но и обратный перенос холестерина из бляшек в печень, а также перемещение клеток, содержащих холестерин и ОхЛПНП из внутренних слоев сосуда в сторону адвентиции. Таким образом, появляется научный интерес к раскрытию значения зоны адвентиции в регуляции холестеринного обмена в стенке сосуда.

Малые размеры хитозана способны трансмембранно быстро проникать в интимальную зону и связывать гидрофобные группы свободного кристаллического холестерина из разрушенных «пенистых» клеток, инкапсулируя его в ядро из наночастиц [9]. Такие комплексы становятся водорастворимыми и приобретают способность к трансляции за пределы клеток интимальной зоны сосуда и его среднего слоя [10]. Наряду с указанным механизмом дехолестеринизации имеет место активное освобождение резидуальных клеток от холестерина с формированием обратных трансмембранных потоков холестерина под эндотелиальной оболочкой в составе ядра хитозановой наносистемы. При этом отмечено снижение обратного транспорта холестерина в плазму, печень и фекалии. В то же время внутриклеточная доставка холестерина в макрофаги с помощью хитозановых наночастиц

с участием микроРНК улучшалась по результатам оценки степени оттока холестерина в апополипротеин А1 (ApoA1) [11].

Предполагается, что извлечение из стенки сосуда холестерина должно изменить характер взаимодействия молекулярных маркеров в зоне атеросклеротического поражения сосуда. Дренирующий эффект биополимера снижает воспалительную реакцию и объясняет морфологическую сохранность тканей в зоне дислокации гелевой конструкции, несмотря на непосредственную близость от системного деструктивного процесса [12]. Эта идея нуждается в подтверждении и детальном анализе динамики проатерогенных и антиатерогенных маркеров в экспериментальных животных моделях.

Наличие стационарных белков в ЭКМ и их активное взаимодействие с факторами роста (ФР) при трансляции к клеточной мембране сформировало в исследованиях стратегии изоляции ФР с целью защиты их активности и более эффективного презентирования, значительного снижения дозы ангиогенного белка, необходимого для биологических эффектов [13]. В условиях *in vitro* убедительно показано, адсорбция VEGF на полимерную основу глобулярной формы белка ЭКМ не происходит, а следовательно, нет активной презентации комплекса клеточной мембраны [14].

Использование трехмерных сред в качестве системы доставки и презентации факторов роста клеткам — белков ЭКМ и несущей конструкции в виде полимера — является перспективным направлением. Каркасы, связанные с факторами роста, обычно индуцируют более стабильные сосудистые сети. Высококачественными исследованиями установлено, что многокомпонентная система доставки ангиогенного фактора роста, например, VEGF, состоящая из фибронектина с адсорбированным VEGF и полимера полиэтиленакрилата, способна не только в условиях *in vitro*, но и *in vivo* создавать феномен стимулирования клеток на самом высоком уровне в результате презентации фактора роста в непосредственной близости от сайтов связывания интегринов [14].

Низкая эффективность конечных результатов стимуляции ангиогенеза в клинических условиях, возможно, связана с отсутствием прецизионного пути введения водорастворимой нейтральной или слабощелочной системы переноса. В качестве системы переноса в экспериментальных моделях предлагаются полимерные матрицы [15]. Необходимо предложить альтернативные пространственно-временные стратегии доставки фактора роста в зону ишемии. Наряду с весьма положительными результата-

ми анализа механизмов действия и активации ангиогенеза на экспериментальных животных моделях ишемии недостаточная эффективность использования факторов роста у пациентов в клинике определяет проблемы и ставит задачи их решения. В решение первоочередных задач должна входить модификация системы доставки регуляторных белков через ЭКМ для специфической презентации клеточной поверхности. Наиболее реальным решением могут стать получение и модификация природных биоматериалов с высокой совместимостью с ЭКМ и ФР, которые можно использовать как в комплексе со стационарными белками ЭКМ, так и самостоятельно.

Хитозановые олигосахариды уже при концентрации 5,0 мг/мл способны снижать внутриклеточное накопление липидов на 80 % [16]. Эти результаты подтверждают значительный потенциал олигосахаридов хитозана, что привлекает к исследованиям механизмов ингибирования образования пенистых клеток макрофагов — ключевому этапу формирования атерогенного воспаления. Гидролизированные продукты хитозана, включая олигосахариды [17, 18] и N-ацетилированные олигосахариды, демонстрируют повышенную растворимость в воде по причине более короткой длины цепи, более низкой вязкости и потенциально более высоких скоростей абсорбции [19]. Такие малые молекулы способны защищать предварительно в течение 24 часов обработанные клетки от апоптоза, индуцированного окислительного стресса с помощью H_2O_2 . Кроме того, олигосахариды снижают экспрессию мРНК IL-1 β , IL-6, TNF- α и MCP-1 в стимулированных H_2O_2 клетках [20].

Доставка целевых молекул в составе гидрогелевой матрицы в зону ишемии должна быстро охватывать большой бассейн артериального русла и контактировать с клетками и аффинными структурами в периваскулярной жировой ткани, адвентициальной, средней и интимальной зонах сосудистой стенки. Для детального анализа механизмов действия имплантатов различного происхождения важно использовать животные модели, в которых процесс ишемии развивается постепенно и длительно с постановкой необходимых контрольных серий экспериментов. Использование полимерной системы доставки активных факторов (например, статинов), снижающих уровень холестерина и ЛПНП, показывает высокую атеропротекторную эффективность. На модели прогрессирующих атеросклеротических поражений у LDLr-/- мышей предварительная интернализация макрофагами микрокапсул хитозановых наночастиц через механизм пиноцитоза ослабляла поглощение ЛПНП клетками и

прогрессирование атеросклеротических поражений. Макрофаги демонстрировали сниженную экспрессию IL-1 β , моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1) без влияния на проницаемость сосудов и признаков гемолиза, на индукцию взаимодействия лейкоцитов и эндотелия. Защитный эффект подтверждался уменьшением размеров атеросклеротических поражений со сниженным содержанием липидов в дуге аорты [21].

Проблемы активации ангиогенеза

В экспериментальных и клинических работах по терапевтическому ангиогенезу используется стратегия эндогенной модуляции как эндоангиогенных факторов роста (FGF-1,2 и VEGF165) и их генов (*VEGF165*, *VEGF121*, *VEGF189* и *FGF-5*), так и введение рекомбинантных экзогенных препаратов. Их эффект изучался у пациентов с сосудистой ишемией нижних конечностей, на моделях ишемии задних конечности у мелких и средних грызунов и моделях острой и хронической ишемии миокарда у собак и мини-свиней [22–25]. Практически во всех случаях введение фактора роста или его гена стимулировало развитие коллатералей и новых капилляров без их регрессии после прекращения введения факторов роста. Имеют первостепенное значение эффективность экзогенной загрузки или эндогенной опсонизации ФР, их биоактивность и биодоступность. Физическая форма собственно системы доставки в случае реконструкции сосудистой системы на большой площади должна представлять собой раствор или жидкий гель, способный легко заполнять зону ЭКМ. Например, введение сшивающих гидрогелей (желатин, функционализированный пептидом, полученным из внеклеточного эпитопа кадгерина) в зону ишемии конечности у мышей (перевязка бедренной артерии) способствует ангиогенезу путем привлечения гладкомышечных клеток к структурам сосудов. Такая доставка в течение двух недель была достаточной для восстановления перфузии конечностей, в то время как в контроле у мышей, получавших только желатиновые гидрогели, наблюдались обширный некроз и аутоампутация в течение 7 дней [26]. Если предстоит реконструкция тканей, входящих в обширную зону кровоснабжения, где предел диффузии превышает 200 мкм, то задача создания функциональной сети кровеносных сосудов становится необходимой. При этом исследователи концентрируют свое внимание на получении жидких интеллектуальных гидрогелей с включением в них факторов роста с различной функ-

цией [27], а также наполнении биodeградируемой конструкции с предварительно сформированной сосудистой сетью. Создание таких инъекционных васкуляризованных гидрогелей с улучшенной адаптацией к зоне поражения, достигающих глубоких тканей с минимальной инвазивностью и действующих как носители для ФР и клеток, представляют собой значительный шаг вперед в сфере развития регенеративной медицины. Интеллектуальные гидрогели напоминают природный ЭКМ, их введение облегчает сборку и тубулогенез клеток сосудов [28]. Это особенно важно для крупных тканевых конструкций, где одной диффузии недостаточно. Главная проблема, ограничивающая использование ФР для активации ангиогенеза, состоит в отсутствии условий пролонгированной и стабильно активной элюции белковых молекул в зоне воспаления. Протеолитическая деградация ФР существенно сокращает период их полураспада. Высокие требования к дозировке, нестабильность белка, более высокие затраты и нежелательные побочные эффекты стимулируют исследования на получение множества альтернативных малых молекул как природного, так и синтетического происхождения в качестве альтернативы факторам роста для применения в регенерации тканей. Малые молекулы – это простые биохимические компоненты, которые представляют собой жизнеспособную альтернативу сложным биологическим факторам, способные вызывать реакции посредством сигнальных каскадов. [29, 30]. Быстрая диффузия водорастворимого фактора роста из микросфер или наночастиц может быть преодолена путем включения промежуточной системы переноса в трехмерные жидкие или условно твердые гидрогелевые матрицы. Например, использование инъекционного микрогеля, полученного путем полимеризации полиэтиленгликоля, сшитого пептидом, деградируемым протеазой, обеспечивает дозированное высвобождение белков. Скорость высвобождения белков, ковалентно связанных внутри сети микрогеля, регулировалась путем изменения соотношения устойчивых и неустойчивых к протеолиту сшивающих веществ. При этом высвобождаемые белки (например, VEGF) сохраняли полную биологическую активность в течение двух недель после инъекции, способствовали усилению васкуляризации по сравнению с пустыми микрогелями или болюсной инъекцией VEGF. В другой конструкции при использовании гидрогеля из фибриновых нановолокон, наполненного микросферами поли-(DL-молочной -*co*-гликолевой кислоты (PLGA) с модельным лекарственным средством в виде Конго красного, было доказано,

что композитный гидрогель сохранял по сравнению с контролем мягкие свойства матрицы, а также дозированное высвобождение лекарственного средства. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека (HUMSCS) на таком композитном гидрогеле указывало на хорошую биосовместимость матрицы и клеток. Активность VEGF также длительно сохранялась в фосфатно-солевом растворе при его высвобождении [31–33]. При этом привлекательным является простая технология смешивания ФР с полимером перед процессом гелеобразования. Несмотря на низкую стабильность при быстрой инактивации ферментами в физиологических условиях и неконтролируемую элюцию ФР в системе доставки после прямой иммобилизации путем физического синтеза на синтетические полимеры, альбумин, полисахариды, липиды, мезопористые наночастицы на основе кремнезема и другие носители, следует обратить внимание на тщательный выбор основы полимера для системы переноса [34, 35]. Ковалентная иммобилизация ФР при контакте с тканями [36] будет означать деградацию комплекса со скоростью, соответствующей скорости ферментативного или гидролитического расщепления химической связи. При этом ФР могут потерять свою биологическую активность из-за стерических затруднений связывания в результате закрытия активных центров при реакции иммобилизации [37]. Таким образом, дозированное и длительное представление факторов роста клеткам требует включения белков в надежную систему доставки в виде интеллектуальных полимерных матриц с известной характеристикой деградации [15, 38]. При этом включение матриц в реконструируемые ткани означает дополнение к ЭКМ. Каждый ФР имеет различную степень аффинности к природному или синтетическому носителю, что создает управляемость скоростью высвобождения [39, 40]. Например, полисахаридная подложка, состоящая из альгинат-сульфата с включенными в нее VEGF, PDGF-BB и TGF- β 1, способна последовательно высвобождать и доставлять эти ФР согласно константам равновесного связывания факторов с матриксом через гепариноподобный спейсер, аналогично тому, как реализуется их связывание с гепарином. В контрольной серии в альгинатных подложках, лишенных альгинат-сульфата, высвобождение адсорбированных белков происходит мгновенно. Такая интеллектуальная матрица после подкожной имплантации крысам в течение трех месяцев создавала плотность и процент зрелых кровеносных сосудов в 3 раза выше, чем в каркасах, в которых была предусмотрена простая физическая адсорбция

ФР. Известно, что полусинтетический сульфатированный хитозан легко взаимодействует с противовоспалительными макрофагами и увеличивает секрецию эндогенных факторов роста, например, эндотелия сосудов (VEGF) и, таким образом, индуцирует ангиогенез через свой рецептор при ишемии (VEGF-VEGFR2) [41]. Это заключение указывает на то, что, сульфатированная группа играет важную роль в управлении терапевтическим ангиогенезом, этот высокоактивный биоматериал может быть использован для лечения ишемической болезни. При включении в сульфатированную матрицу многих факторов роста, в том числе основного фактора роста фибробластов (bFGF) система переноса с помощью полимера и последующая васкуляризация в каркасах была выше, чем в нессульфатированных образцах матрицы [42]. Применение такого каркаса может быть расширено до комбинированной доставки дополнительных гепаринсвязывающих ангиогенных факторов. Такие гепаринсвязывающие белки, как факторы роста и хемокины: фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF-BB), основной фактор роста фибробластов (bFGF, basic fibroblast growth factor), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF, vascular endothelial growth factor), кислый фактор роста фибробластов (aFGF, acidic fibroblast growth factor), интерлейкин-6 (IL-6, interleukin-6), тромбопоэтин (TPO, thrombopoietin), фактор, полученный из стромальных клеток-1 (SDF-1, stromal cell-derived factor), фактор роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor), эпидермальный фактор роста (EGF, epidermal growth factor), инсулиноподобный фактор роста (IGF, insulin-like growth factor), показали специфическое связывание с сульфатированным альгинатом и сульфатированной гиалуроновой кислотой (ГК). Сульфатирование уроновых кислот в нессульфатированных полисахаридах обеспечивает специфическое и сильное связывание гепаринсвязывающих белков. Специфическое связывание с гепарином и сульфатированными комплексами стабилизирует и защищает факторы роста от денатурации и протеолитической деградации. Известно, что продолжительная доставка, например, bFGF в связанном виде с альгинатно-сульфатным каркасом усиливала его ангиогенную активность по сравнению с контролем, когда доставка осуществлялась в неспецифически адсорбированном виде [43, 44].

В таких условиях эксперимента низкие дозы фактора роста могут быть очень эффективными. Решение этой проблемы будет являться основной целью получения высокой активности локального ангиогенеза. Такой подход может

решить и проблему токсичности ФР или их ингибиторов при условии применения высоких доз белка [45].

Эффекты эндотелизации полисахаридных матриц при атеросклерозе

В исследовательских лабораториях идет поиск природных материалов и их комбинаций, гибридных материалов, которые способны вызывать самосборку сосудов. Эти строительные полимерные материалы сами по себе обладают ангиогенными свойствами, поскольку содержат специфические лиганды, реализующие трехмерные условия для межклеточной коммуникации, миграции клеток и различные ФР для демонстрации высокой скорости восстановления. Гидрогелевая сетка каркаса на всей пористой поверхности нуждается в устойчивом и пролонгированном заполнении эндотелиальной клеточной массой. Индуцирование ангиогенеза не только на наружной поверхности имплантата, но и во внутреннем поровом пространстве имеет ключевое значение. Включение ангиогенных ФР с эндотелиальными клетками в жидкие матрицы может индуцировать прорастание или самосборку эндотелия для создания стабильных и перфузируемых сосудистых сетей с открытым просветом [46, 47]. При подобных переносах очень важна временная последовательность введения в среду регенерации коктейля факторов роста.

Известна идея применения непрямого управления множественным высвобождением факторов роста с хорошим конечным результатом. Например, индукция фактора гипоксии 1-альфа (HIF-1a) стимулирует высвобождение VEGF, bFGF и Ang-1, что приводит к улучшению образования кровеносных сосудов [48].

При использовании природных каркасов, включающих два и больше факторов роста, важно учитывать не только возможные взаимодействия между факторами, факторами и матрицей, но и порядок включения белков в матрицу, поскольку можно ожидать получение противоположных по значению результатов [49, 50]. Достоверно установлено, что полисахаридные каркасы, которые содержат три и более фактора роста, способны последовательно их освобождать в ECM и более точно имитировать ангиогенез как *in vitro*, так и *in vivo* [49, 51]. Если известно, что VEGF и PDGF являются мощными ангиогенными факторами с относительно разными ролями [52] и включаются в ангиогенез соответственно на ранних и поздних этапах формирования сосудистой сети, то при получении системы переноса с этими фак-

торами необходимо учесть пространственно-временные профили их высвобождения. Факторы, которые ответственные за стабилизацию уже сформированных ранних сосудов, должны быть включены и активированы на поздней стадии ангиогенеза [52]. Если в ECM происходит ранняя активация PDGF при высокой экспрессии VEGF, то фактор роста эндотелия сосудов может ингибировать передачу сигналов PDGF, где VEGFR-2 образует комплексы с PDGFR- β , тем самым нарушая его роль в привлечении перитцитов и стабилизации новых сосудов [53].

Выяснение уровней тех или иных регуляторных молекул в стенке крупного сосуда будет указывать на направленность действия имплантата и опосредованно на состояние перфузии тканей. В условиях воспаления и присутствия эффекта гипоксии факторы неогенеза: VEGF, ФР фибробластов (FGF, fibroblast growth factor), ФР гепатоцитов (HGF, hepatic growth factor), ангиогенин, ангиопоэтины и неспецифические стимуляторы роста сосудов: инсулиноподобный ФР (IGF-1, insulin-like growth factor), трансформирующий ФР (TGF, transforming growth factor), фактор некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor), оксид азота (NO, nitric oxide), интерлейкин-8 (IL-8, interleukin-8), семейство металлопротеиназ (MMPs, metalloproteinase family), становятся триггерами для эндотелиальных клеток, обладающих рецепторами к ФР. Например, культивирование и накопление эндотелиоцитов пупочной вены человека (HUVEC) на нанопленках фибронектина-желатина в условиях экспрессии коктейля ангиогенных ФР выявило с помощью конфокального лазерного сканирующего микроскопа в тканях плотную и однородную трубчатую структуру в виде сети с просветами, похожую на кровеносные капилляры *in vivo*. Условием триггерной реакции для эндотелиальных клеток, кроме экспрессии ФР, является наличие трехмерной среды [54].

В случае инкапсуляции в состав гидрогелевой матрицы VEGF и FGF-2, содержащей микросферы PDGF, исследователи получают на стадии начального рекрутирования и пролиферации кровеносных сосудов раннее высвобождение VEGF и FGF-2 с различными кинетическими скоростями и замедленную элюцию в среду PDGF. Такая последовательность высвобождения факторов роста из матриц обеспечивала рекрутирование пристеночных и гладкомышечных клеток, запускаемого с помощью PDGF [50]. Синергетическое действие VEGF, FGF-2 и PDGF подтверждается увеличением расстояния миграции HUVEC по сравнению со свободными каркасами, способностью к инвазии и образованию трубочек. Такая же закономерность на-

блюдается и в условиях *in vivo* при использовании хориоаллантаической мембраны цыпленка. Доставка VEGF, FGF-2 и PDGF вместе с полисахаридными матрицами приводила к резкому увеличению числа зрелых кровеносных сосудов в утолщенной мезодерме. Цитокиновый анализ в ЕСМ при участии такого коктейля факторов роста показывает, что уровень противовоспалительных протеинов в макрофагах (IL-10) растет, а экспрессия провоспалительных протеинов (IL-12, фактор транскрипции NF- κ B) снижается или вовсе блокируется. На этот факт следует обратить внимание, поскольку присутствие полисахаридного гидрогеля в составе ЕСМ при активном участии нескольких ангиогенных факторов роста эндогенного или экзогенного происхождения может локально подавлять силу атерогенного воспаления на фоне гиперлипидемии [55]. Комбинированное включение факторов роста в сульфатированные каркасные носители и создание условий их дозированного выделения в среду приводит к формированию высокой плотности новых капилляров [56–58]. Такая комбинация факторов роста оправдана еще и по причине не только синергетического механизма действия на образование сосудистой сети, но и проявления различных эффектов в ангиогенезе, направленных на один конечный результат. Например, включение в систему переноса VEGF и FGF-2 направлено не только на дифференцировку эндотелиальных клеток (VEGF), но и на увеличение общей выживаемости клеток (FGF) [59], несмотря на то, что оба фактора роста обеспечивали плотность микрососудов и в разной степени скорость пролиферации эндотелиоцитов и опсонизацию перицитами [60, 61]. Одновременное включение в систему переноса VEGF и ANG-1 направлено не только на индукцию сосудистой проницаемости и разрушение сосудистой мембраны [62, 63], но и на стабилизацию кровеносных сосудов и прекращение утечки плазмы крови (ANG-1) [64]. Два фактора роста в итоге восстанавливают кровотоки в зонах ишемии [65]. Совместное использование в системе переноса PDGF и FGF-2 приводит также к синергетическому эффекту и к скоординированной миграции, пролиферации эндотелиальных клеток и неоваскуляризации [66]. При этом разные подтипы PDGF способны согласованно координировать хемотаксис и пролиферацию клеток. Однако высокий уровень PDGF характерен при избыточной пролиферации клеток, что может указывать на прогрессирование атерогенного воспаления. Успешное сочетание VEGF и PDGF было продемонстрировано в работе [67], где было получено двойное высвобождение VEGF и PDGF-BB с увеличе-

нием плотности и зрелости сосудов по сравнению с использованием каждого GF по отдельности. При этом сочетании высокая или низкая концентрация VEGF не влияла на конечный результат; коэкспрессия обоих факторов в каждой клетке с помощью одного вектора приводила к реваскуляризации, эффективному росту коллатеральных артерий, увеличению кровотока и уменьшению повреждения тканей. Такой результат указывает на стабильный и нормальный ангиогенез [68]. Таким образом, создание баланса стимуляции между несколькими факторами роста приводит к согласованной функции нескольких систем, участвующих в активном ангиогенезе, например стимуляции клеток сосудистого эндотелия и рекрутировании перицитов муральной системы. Установлено, что активация перицитов сопровождается отслоением и миграцией этих клеток, что наблюдается при ангиогенезе или регенерации тканей, когда перициты мигрируют для стабилизации развивающейся сосудистой сети.

Одновременная доставка с помощью полимерной матрицы VEGF, PDGF и FGF-2 увеличивает *in vitro* ангиогенезную дифференцировку эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC) и ускоряет формирование новых сосудистых сетей в хориоаллантаической мембране [68, 69]. Такой согласованный эффект подтверждался улучшением кровообращения у различных животных в моделях ишемии разной локализации [70].

Важно отметить, что маркерный анализ при атерогенном воспалении сравним, например, с характеристикой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), поскольку также указывает на включение экспрессии большинства белков, характерных для системного воспаления (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , семейство MMP, С-реактивный белок (CRP, C-reactive protein), NO, CD31, селектины, VEGF, эндотелин-1 и др.) [71].

Непосредственный контакт со стенкой сосудов поликатионной или полианионной гидрогелевой конструкции на основе сульфатированной формы хитозана, аскорбата хитозана, хлоргидрата хитозана, натриевой соли альгиновой кислоты [6, 72] приводит к пролиферации сосудистого эндотелия. Этот эндотелий окружает полимерную матрицу и стимулирует боковое почкование стенки сосуда. Такие конструкции в фасциальных сосудистых футлярах создают эффект терапевтического ангиогенеза [3].

В полимерной стратегии ангиогенеза в настоящее время исследователи предпочитают использовать сложные гибридные гидрогели [73, 74], состоящие из нескольких природных, син-

тетических или полусинтетических полимеров, нескольких ФР и видов клеток. Задачи ангиогенеза заключаются, прежде всего, в локальной доставке конструкции в зону ишемии и пролонгированной элюции ФР, иммобилизованного на поверхности носителя, или из глубокого слоя полимерной сетки [75]. Искусственное размещение в широкой зоне атеросклеротического поражения сосудов системы доставки аффинных к холестерину и ЛПНП ингредиентов способно повлиять не только на интимальный и средний слой окружающих сосудов с нормализацией клеточной и межклеточной структуры, но и вызвать активный ангиогенез. При этом совершенно не исключается стратегия формирования сосудистых структур путем прямого введения в предварительно подготовленные по известным технологиям полые каналы гидрогелевой матрицы клеток, ФР или их комбинации. Очень важно включать в анализ события в адвентициальной и параадвентициальной зонах, заинтересованных в прямых контактах с системой доставки аффинных к липидам ингредиентов [76].

Было предположено, что имплантация полисахаридного гидрогеля по фасциальным каналам вдоль артериальных стволов приведет к широкому контактированию матрицы с элементами создаваемого второго дополнительно ЭКМ, расположенного как в адвентиции, так и в периваскулярной жировой ткани, другими словами, ЭКМ-2. Активная аффинная опсонизация гидрогеля ФР в адвентициально/параадвентициальном ЭКМ-2 и одновременная деградация водорастворимого и гидрофильного матрикса с замедленной элюцией ФР в окружающую среду приведут к формированию адвентициальной и параадвентициальной сосудистой сети. Таким образом, в силу своей эндогенной природы ВКМ можно рассматривать как резервуар для разработки новых, более эффективных методов воздействия на ангиогенез и атерогенный процесс [77, 78]. В связи с этим на основе использованного экзогенного гидрогеля можно ожидать его ремоделирование, по составу имитирующего живой ЭКМ. Расчет ведется на активное обтекание гидрогелем сосудов различного калибра при имплантации конструкции в фасциальные футляры сосудов и, таким образом, моделирование сосудистого дерева согласно природному лекалу [72]. Такой подход рассчитан на полную эндотелизацию вновь образующихся *vasa-vasorum*, вырастающих из адвентициального слоя.

Установлено, что медленное и контролируемое высвобождение факторов роста из каркасов, например PDGF, является важным условием

высокого ангиогенного результата. Сополимер (поли(лактид-со-гликолевая кислота, PLGA) является биоразлагаемым материалом с превосходной биосовместимостью, который позволяет технически изготовить микро/наночастицы или 3D каркасы для биомедицинских приложений. Применение этого полимера в качестве нагруженного гидрогеля в модели критической ишемии нижних конечностей у мышей показало высокий уровень роста проангиогенных факторов, снижение степени поражения тканей. При этом не менее важным результатом является длительное сохранение биологической активности ФР. Устойчивая кинетика высвобождения PDGF-BB из микро/наночастиц стимулировала локализованную неоваскуляризацию на модели подкожной инъекции системы переноса мышам BALB/c с последующей прижизненной микроскопией в течение двух недель. В области локализации микрочастиц с ФР обнаруживаются полноценные функциональные новообразованные сосуды, превышающие ангиогенную реакцию в 6 раз по сравнению с контролем [79].

Смешивание противоположно заряженных полиэлектролитов, например, получение коацервата, состоящего из гепарина и биоразлагаемого поликатиона, защищает ФР от протеолиза и усиливает их биологическую активность. Включение в коацерват нескольких ФР, например VEGF и HGF, поддерживает их высвобождение в течение трех недель с сохранением биологической активности. За этот период пролиферация эндотелиальных клеток формирует сосудистые трубочки в условиях *in vitro*. Более того, сложные коацерваты оказывают потенцирующее действие на ангиогенез, чем использование каждого ФР в отдельности, демонстрируется перенос включенных ФР в ЭКМ [80, 81]. При этом физический синтез сополимера может обеспечивать естественную скорость деградации этой системы переноса, которую можно контролировать. Жидкие гидрогели перспективны в форме простых инъекций с целью переноса ФР или белков ЭКМ к клеткам-мишеням для индукции сигнальных путей активации [82].

Элементы ЭКМ, введенные в гидрогель, способны рекрутировать больше эндотелиальных клеток, улучшать локальное состояние мышц ишемизированной конечности и увеличивать перфузию тканей в течение достаточно продолжительного времени [83]. Положительный эффект клеток ЭКМ указывает на важность каждого элемента в системе ангиогенеза в зоне сосудистой стенки [84]. Чем дольше осуществляется элюция из системы доставки фактора роста, тем выше плотность вновь образованных капилляров.

Тем не менее, несмотря на успехи в области тканевой инженерии, многочисленные исследования в условиях *in vitro* обычно не достигают надлежащей трансляционной эффективности системы переноса. Многообещающие результаты ангиогенного эффекта при использовании фактора роста, например VEGF, в экспериментальных условиях [85], контролируемые клинические испытания с использованием различных переносчиков и факторов роста при стандартной технологии доставки гликопротеина в ишемизированные ткани у пациентов [86] не показали пролонгированной ожидаемой положительной динамики ангиогенеза при внутривенной или интракоронарной инфузии препарата [87, 88]. Введение VEGF в безопасной дозе не вызвало достаточного ангиогенеза для коррекции ишемии сердца или скелетных мышц [89]. Такой же нейтральный результат был получен и при использовании FGF165 и FGF2 [90, 91]. Эти природные механизмы компенсации ишемии при серьезных нарушениях кровообращения все-таки не могут обеспечить высокий уровень ангиогенеза [92, 93]. При этом важно отметить, что несмотря на активное формирование сосудистой сети в зоне доставки гидрогелевой конструкции, бассейн поражения, как правило, значительно превышает площадь присутствия матрицы с факторами роста. Расстояние между отдельными сосудистыми сетями превышает возможности их контакта между собой [94]. При контакте с живыми тканями микрососуды могут прорасти из сосудистой сети хозяина и проникать в искусственные каркасы посредством естественного процесса ангиогенеза. Однако такая неоваскуляризация недостаточна для покрытия всей площади имплантированных конструкций, она осуществляется длительно, в течение нескольких дней или недель, что вызывает необратимые изменения в клетках, проникающих в матрицу [95]. Искусственная организация сосудистой стенки в настоящее время не соответствует размерам сосудистой трубки: большие диаметры сосудов, соответствующие артериям или артериолам, не отвечают необходимым требованиям к высоким гемодинамическим нагрузкам при перфузии ткани. В сосудах большого диаметра наличие однослойного эндотелия и отсутствие среднего слоя при высоком давлении и усиленной перфузии крови будут нарушать архитектуру и функцию созданной сети. Образцом конструкции пока остаются самособирающиеся сосудистые сети с более точным копированием нативной структуры. Поэтому трансляция микрососудистой сети внутри инженерных тканевых конструкций требует организованного ангиогенеза.

Важно обратить внимание на то, что ЕСМ является центральным звеном в регулировании доступности и активности факторов роста *in vivo*, в котором факторы роста обнаруживаются прочно связанными с ЕСМ [96] и высвобождаются путем протеолитической деградации вблизи спаек матрикса. По сути, ЕСМ можно рассматривать как депо ФР в результате секвестрации молекул, зону регуляции локальной концентрации и зону стабильной защиты их исходной активности. Отсутствие эффективной системы доставки или введение водорастворимой формы фактора роста без предварительной связи с системой доставки отменяет эффект презентации комплекса. Связь между клетками в сосудистой оболочке через факторы роста и их клеточные рецепторы без системы доставки становится неуправляемой [97, 98]. В связи с этим, точный контроль над передачей сигналов этих факторов в локальной области может потенциально позволить контролировать регенерацию тканей и будет указывать на процессы стимуляции или ингибирования атерогенеза, ангиогенеза. Поскольку поддержание локальной концентрации, например, VEGF имеет решающее значение для ангиогенной эффективности, поэтому главной задачей становится определение баланса между уровнями проангиогенных (или проатерогенных) молекул и молекул, тормозящих ангиогенез (или атерогенез) в сосудистой стенке у животных, получающих и не получающих холестериную диету.

Попытки создания функциональных периваскуляризованных каркасов со сложной структурой и высокой совместимостью материалов, вероятно, приведет к созданию васкуляризованных конструкций, пригодных для клинического применения. Видимо, использование в исследовании полимеров полисахаридной природы, несмотря на ряд их устранимых недостатков, получит приоритетное значение, поскольку во многом соответствуют строению и реакции нормальной ткани при действии внутреннего и внешнего стимулов. То обстоятельство, что ряд полисахаридов, особенно с сульфатированными доменами, обладает собственной уникальной способностью самостоятельно без дополнительной нагрузки регулировать ангиогенез и опсонизировать ФР при имплантации в ЭКМ *in vivo* без предварительной их инкапсуляции в условиях *in vitro*, приобретает весьма важное значение, если учитывать короткий период полураспада регуляторных белков [42]. Недавно опубликованная работа, посвященная реконструкции крупных артерий нижних конечностей при экспериментальном атеросклерозе, предлагает малоинвазивную технологию локальной

доставки гидрогеля на всем протяжении пораженного сосуда задней конечности животного (крыса, кролик) [3]. Эффект дехолестеринизации стенки магистрального сосуда и дегградации мягких бляшек на большом протяжении после внутрифасциальной периваскулярной имплантации позволяет планировать исследования по расшифровке механизмов обратного развития локального атерогенного поражения [3]. Сочетание в адвентициальном слое, а также присутствие в гидрогелевой матрице транслированных кровотоком предшественников эндотелиальных клеток и массы фибробластов приобретает весьма важное значение для тканевой инженерии сосудов.

Авторы предлагают гипотетическую схему регуляции ангиогенных и проатерогенных ФР в стенке артериального сосуда при коррекции атерогенного воспаления с помощью имплантации амфотерного сульфатированного хитозана в фасциальный футляр магистральных сосудов задней конечности у кролика в период холестериновой диеты (рисунок) [3].

Ишемия ткани, в которой развивается весь каскад молекулярных нарушений, соответствует хроническому течению заболевания. В связи с этим множественные опубликованные модели острой ишемии тканей задних конечностей на мелких лабораторных животных не в полной мере отвечают задачам стимуляции ангиогенеза и пониманию механизмов развития ишемии. Наиболее адекватными животными моделями следует признать те, в которых происходит постепенное закрытие просвета сосудов с формированием процесса воспаления. К одной из ярких моделей хронического воспаления следует отнести экспериментальный атеросклероз, который успешно реализуется на лабораторных крысах и, особенно, на кроликах. Модель холестериноза Н.Н. Аничкова соавт. [99], разработанная на кроликах в 1913 г., является ярким примером получения специфического хронического воспалительного процесса, реализующегося в течение нескольких месяцев благодаря специальной холестериновой диете. Несмотря на наличие в лабораториях выведенных популяций мышей и кроликов с наследственной гиперхолестеринемией или мышей с отсутствием протеина переноса ЛПНП (ApoE^{-/-}), указанная модель востребована и имеет широкое распространение.

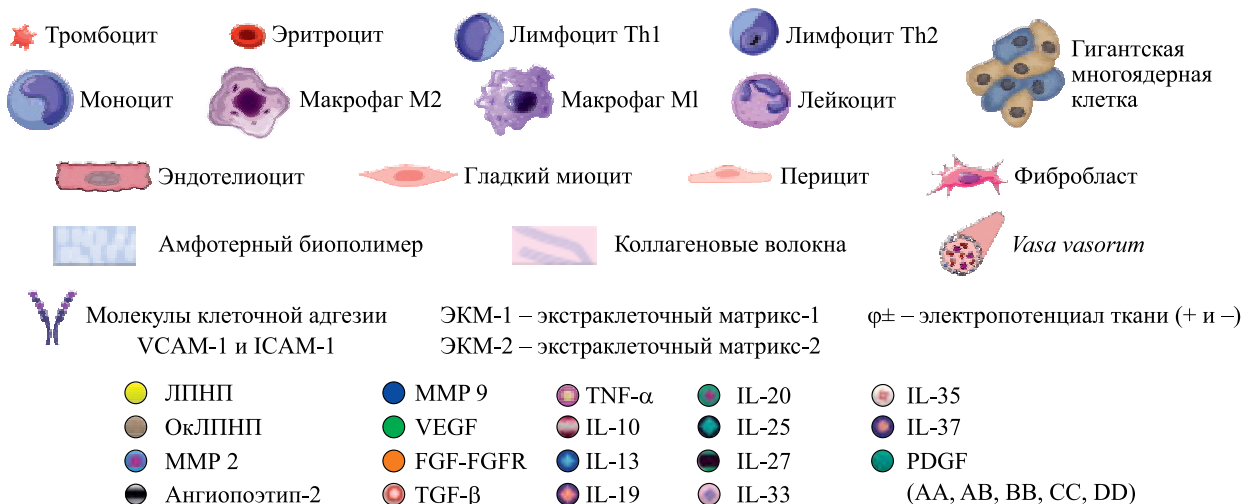
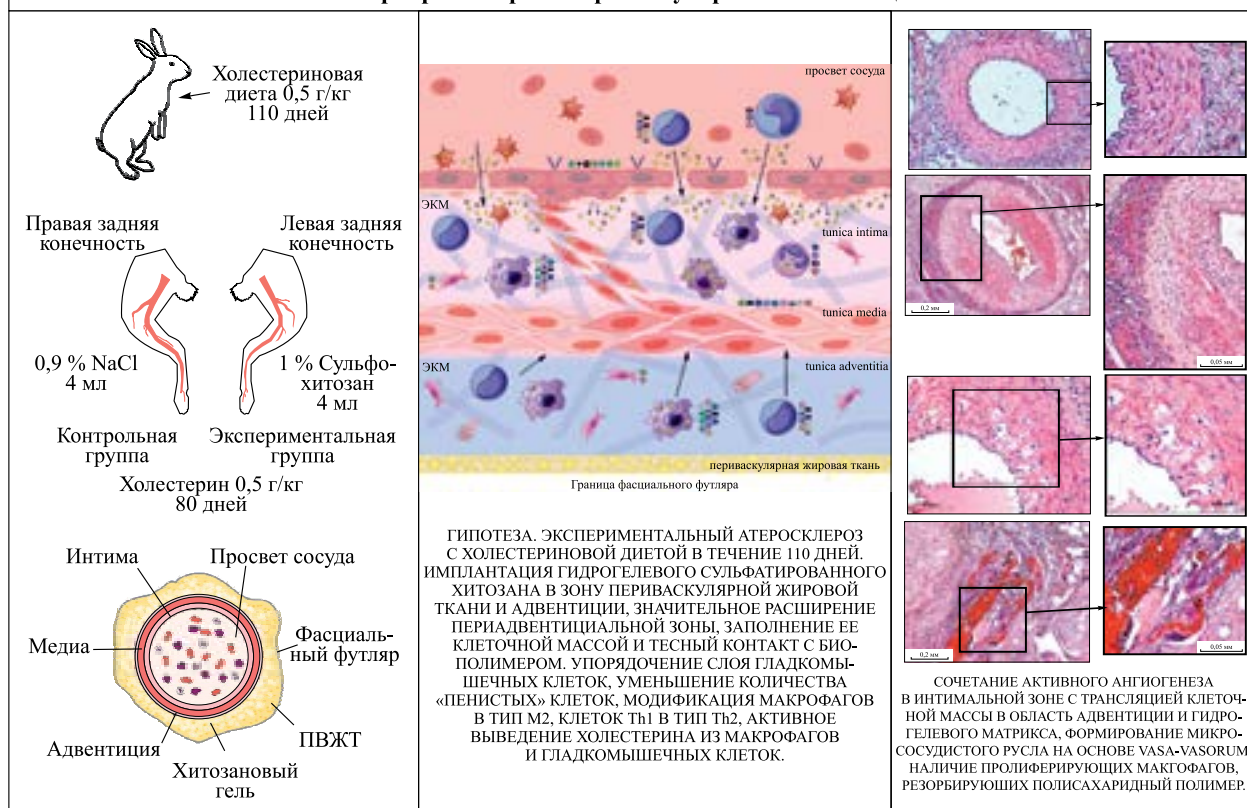
Таким образом, улучшение баланса между провоспалительными и противовоспалительными факторами может способствовать обратному развитию локального атерогенеза. Активное прямое вмешательство в реконструкцию адвентициального слоя и периваскулярной жировой

ткани артериальной стенки с помощью аффинных к холестерину полисахаридных гидрогелей, содержащих коктейль ФР, создает условия для формирования дополнительного экстраклеточного матрикса и реверса холестериновой массы из интимальной зоны. Создание с помощью гидрогеля в обширной зоне адвентиции на большом протяжении артерии концентрационных и электростатических градиентов может быть одним из эффективных способов дегградации ранних мягких атерогенных бляшек и локального восстановления нарушенной структуры стенки сосуда. Рост научного интереса к ранее недостаточно изучаемой адвентициальной оболочке и периваскулярной жировой ткани указывает на ее важную роль в ангионенезе и атерогенезе.

Заключение

В подтверждение концепции атеропротекторных механизмов действия полисахаридных полимеров при их параваскулярной имплантации в модели экспериментального атеросклероза были разработаны различные методы получения сопряженных с природными или синтетическими биоматериалами и химическими веществами ФР. Предполагается, что эти иммобилизованные факторы могут быть доступны для клеток, которые вступают в контакт с матрицей, обеспечивая высоколокализованный сигнал для контроля функции клеток. Поскольку многие модели критической ишемии нижних конечностей соответствовали острому нарушению кровообращения и производились на мелких животных (мышях и крысах), то задачи ангиогенеза заключались, прежде всего, в локальной доставке конструкции в зону ишемии и пролонгированной элюции фактора роста, иммобилизованного на поверхности носителя, или из глубокого слоя полимерной сетки [75, 100]. В исследовательских лабораториях идет поиск природных материалов и их комбинаций, гибридных материалов, которые способны вызывать самосборку сосудов. Эти строительные полимерные материалы сами по себе обладают ангиогенными свойствами, поскольку содержат специфические лиганды, реализующие трехмерные условия для межклеточной коммуникации, миграции клеток и различные факторы роста для демонстрации высокой скорости восстановления. Ранняя сосудистая эндотелизация вокруг имплантата является первичной перспективной задачей и будет означать ориентированный спрутинг предшественников или специализированных клеток, а также сигнальных молекул межклеточного взаимодействия. Современные разработки гидрогелей в качестве инъекцион-

Атеропротекторная периваскулярная имплантация



Медиаторы пораженной атерогенным воспалением сосудистой стенки, влияние биополимера (сульфо-хитозана) на уровень активности

Суперэкспрессия (↑↑)	Высокий уровень экспрессии (↑)	Переменяющийся уровень экспрессии (↓↑)	Низкий уровень экспрессии (↓)
VEGF ↑↑	MMP 1, 2, 3, 9 ↑	ИЛ-10 ↑	Тромбин-PAR ↓
FGF-FGFR ↑↑	Ангиогенин ↑	ИЛ-13 ↑	
PDGF ↑↑	Ангиопоэтин 2 (Ang-2) ↑	ИЛ-19 ↑	
TNF-α ↑↑	HGF ↑	ИЛ-20 ↑	
	IGF-1 ↑	ИЛ-25 ↑	
	TGF β ↑	ИЛ-27 ↑	
	M-CSF ↑	ИЛ-33 ↑	
	VCAM-1 ↑	ИЛ-35 ↑	
	ICAM-1 ↑	ИЛ-37 ↑	
			Сверхнизкий уровень экспрессии (↓↓)
			ЛПНП ↓↓
			ОкЛПНП ↓↓
			INF-γ ↓↓

ных каркасов для системы доставки факторов роста демонстрируют хорошую перспективу стимуляции ангиогенеза. Такие матрицы менее инвазивны, легко принимают конфигурацию в зоне имплантации [101]. К этому следует добавить, что эндотелиальные клетки способны образовывать сосудистые сети часто без предварительного добавления специфических сигналов или факторов роста, а только в результате имплантации свободной матрицы. Такая спонтанная организация эндотелиальных клеток приводит к созреванию и стабилизации сосудистых структур и определяется ростом числа сосудов с просветом [102]. Сосудистые сети формируются как в ЕСМ [103], так и в теле имплантируемой матрицы [104, 105]. Большое количество жизнеспособных клеток интегрируется в каркас, прорастает в бессосудистые участки каркаса и васкуляризирует их. Определенные типы эндотелиальных клеток с высокой пролиферацией, присутствующие, прежде всего, в адвентициальном слое (циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники (EPCs), эндотелиальные колониеобразующие клетки (ECFC)), могут играть решающую роль в реваскуляризации новой территории [106]. Более ранние исследования показали, что такая задача может быть решена путем локальной конъюгации и последующей продолжительной доставки ангиогенных факторов роста с поверхности пор конструкции [107]. Включение ангиогенных факторов роста с эндотелиальными клетками в жидкие матрицы может индуцировать прорастание или самосборку эндотелия для создания стабильных и перфузируемых сосудистых сетей с открытым просветом [46, 47, 108, 109]. Таким образом, начальный старт эндотелизации важен с позиций роста дополнительных сосудов в зоне имплантации, изменения активности сигнальных молекул, приводящих к улучшению кровообращения в тканях. Такая направленность действия важна при развитии хронической ишемии нижних конечностей.

Известно, что включение факторов роста в искусственные гидрогели существенно повышает функциональную сохранность белков и сохраняет высокую ангиогенную активность [110]. Известно, что пористые гепаринизированные хитозановые или коллаген-хитозановые матрицы, содержащие факторы роста, показали высокий уровень ангиогенеза по сравнению с контрольными сериями экспериментальных животных. Например, устранение раневых кожных дефектов и благоприятное развитие популяции дермальных фибробластов в ране происходили на фоне устойчивой доставки рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека (rhGM-CSF) и

высокой экспрессии VEGF и TGF- β 1. Эти находки подтверждали формирование прогрессирующего ангиогенеза [111, 112]. Таким образом, создание системы, состоящей из природных каркасов, различных источников клеток, факторов роста, цитокинов и механических раздражителей, направлено на решение задач сосудистой тканевой инженерии.

Использование коллаген-хитозанового нановолокнистого каркаса создает благоприятные условия для адгезии, трансляции и пролиферации эндотелиальных клеток магистральной артерии, сохраняет их сосудистый фенотип [113]. Установлено, что гепаринизированные линейные полисахариды с множеством боковых цепей способны ковалентно связывать различные лиганды, включая факторы роста, цитокины и защищать белковые молекулы от протеолиза [114].

Миграция клеток и их факторов роста в муральной зоне обеспечивается семейством протеаз и матриксных металлопротеиназ, расщепляющих системы доставки и отдающих в среду депонированные факторы роста. Кроме отдачи активных молекул на своем пути через ЕСМ линейные полимеры могут представлять факторы роста своим рецепторам, используя сульфгидрильную группу как кофактор. Существует предположение, что при постепенной деградации, например, сульфатированного хитозана, имплантированного в ткани сосудистой системы, матрица, опсонизированная факторами роста, будет выделять в среду растворимые ФР, например, изоформы FGF и VEGF, которые могут быть высвобождены из линейного полисахарида путем ферментного гидролиза.

В работе [115] продемонстрирована роль включения сульфатированного полисахарида в пористый полиэтиленгликолевый гидрогель. Показано, что имплантация в ткани комплекса хитозан-гепарин-полиэтиленгликоль приводит к усилению эффективности доставки молекул-векторов в клетки, существенно повышает уровень ангиогенных факторов в этой конструкции. Анализ показывает хорошее наполнение полученной системы переноса такого фактора, как VEGF. Если ставится прямая задача наполнить гидрогелевую матрицу сосудистым эндотелием, то исследователи используют конструкцию, содержащую микроканалы. Например, формирование микроканалов с активной поверхностью на основе высоко деацетилизованного хитозана создает ложе для эндотелизации каркаса. Если нагрузить такие микроканалы ангиогенным фактором роста, то происходит активная адгезия сосудистого эндотелия. Высокая степень

деацетилирования хитозановой матрицы играет важную роль в степени эндотелизации.

В случае активного ангиогенеза ФР могут связываться с поверхностями каркасов, подавая проангиогенные сигналы окружающей ткани. Инъекционные каркасы являются многообещающим подходом для стимулирования ангиогенеза, так как они менее инвазивны, чем имплантация твердых конструкций, и могут повторять рельеф при заполнении полостей [116]. ФР могут быть активными в связанном состоянии или активироваться в результате отщепления от матрицы. Специфичное для участка матрицы привязывание ФР и других биологических молекул позволяет контролировать множество функций ФР и их доставку. Существует две основные стратегии прямого представления ФР на внешних матрицах: а) физическая адсорбция за счет связывания белков водородной связью; б) ковалентная иммобилизация ФР или молекул, имитирующих ФР, в матрицу (ковалентный подход). Независимо от того, какая методика используется для иммобилизации ФР, создание каркасов также придает клеткам способность привлекать функциональные протеины в тесный межклеточный контакт. Увеличение активации рецепторов ФР, таких как VEGF-A, BDGF или FGF-2, внеклеточного матрикса связывают с включением интегринов в цепочку взаимодействия. Использование в системе доставки гепарина или гепариноподобных структур является хорошей идеей для решения вопросов создания эффективной системы переноса факторов роста и их устойчивого высвобождения в зоне ишемии. Химическая или физическая модификация поверхности субстратов ЭКМ с помощью гепарина используется для связывания ФР посредством их сродства к привитому гепарину. Системы доставки ФР на основе гепарина демонстрируют способность обеспечивать устойчивое высвобождение протеинов. Клеточная миграция, детерминированная через сигнальный путь системой интегрин-рецептор ФР, может быть активирована благодаря электростатическому градиенту в присутствии сульфатированного биополимера. Высокая аффинная адсорбция ФР в ЭКМ, например к имплантированной сульфатированной форме хитозана, обеспечивает связь протеинов с ЭКМ, а следовательно, стимулирует беспрепятственную диффузию к поверхности эндотелиальных клеток и клеток муральной зоны. При условии, что адсорбированный на носителе ФР, например VEGF, будет активно презентирован эндотелиальным клеткам при низком уровне сигнала трансмембранных белков Notch, процесс регионарного ангиогенеза ожидается высоким. Роль промежуточных

структур, выполняющих функции опсонизации ФР на поверхности системы переноса могут играть как сульфгидрильные группы собственно полимера, так и олигопептиды, фибронектин, коллаген, эластин или семейство гликозаминогликанов. Такая сложная многокомпонентная система доставки ФР способна существенно увеличивать выживаемость эндотелиальных клеток и восстанавливать локальную перфузию крови в ишемизированной ткани. Система доставки используется для создания депо клеток-предшественников сосудов *in vivo* с расчетом их повторного выхода для заселения поврежденной ткани. На модели ишемизированной мускулатуры задних конечностей мыши демонстрируется поддержание жизнеспособности и внешней миграции эндотелиальных клеток-предшественников, их приживление и увеличение плотности кровеносных сосудов по сравнению с прямой инъекцией клеток. Такая активная ангиогенная реакция спасала ишемизированные конечности мышей, предотвращая некроз пальцев ног и потерю стопы. Контроль перфузии периферической крови указывал на полное восстановление. Таким образом, способ доставки ФР во многом определяет конечный исход ишемии [117].

Предполагается, что полианионная растворимая форма сульфатированного хитозана при имплантации в паравазальный фасциальный футляр магистрального сосуда будет нетоксична для адсорбирующихся в ЭКМ ФР. Важным условием является сохранение активности белков в системе доставки. Хитозановая сульфатированная платформа с рН около 7 или слабощелочной может модифицировать структуру транспортной системы, иммобилизовать ФР, увеличивать срок их деградации и высвобождения в ЭКМ по сравнению со многими катионными полимерами. Предполагается, что, введение в паравазальное пространство хитозанового гидрогеля с сульфгидрильными группами приводит к образованию аффинных комплексов с холестерином и ОклПНП как стабильных и монодисперсных платформ гелеобразования, которые включают в свой состав ФР. Скорость деградации транспортной системы, вероятно, будет зависеть от концентрации полисахаридного полимера. Предположено, что изменение концентрации полисахаридов в тканях (например, имплантация сульфатированного хитозана в периваскулярную зону магистрального сосуда) меняет динамику высвобождения ФР из клеток сосудистого эндотелия, гладкомышечных клеток, других клеток ЭКМ, регенеративный профиль лимфоцитов, макрофагов. Кроме того, имплантация определенного объема полимера в футляр магистрального сосуда создает меха-

ническое напряжение ткани. Этот экзогенный фактор стимулирует выработку или высвобождение ФР в ЭКМ и образование межклеточных контактов с активацией через рецепторы и интегрины сигнальных путей. Реакция клеток проявляется в виде дифференцировки, пролиферации и миграции. Высокая аффинность полисахаридных полимеров к холестерину и ЛПНП, активная васкуляризация ЭКМ-2 провоцируют градиент трансляции холестерина в сторону гидрогелевой «рубашки», дренируя клетки и липиды из интимальной зоны ЭКМ-1 в зону ЭКМ-2. Кроме того, короткие цепочки продуктов гидролиза полисахаридного имплантата наполняют не только ЭКМ-2, но и диффундируют обратно в ЭКМ-1, связываясь с клеточной поверхностью полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов. Предполагается, что такая доставка холестерина из интимы может сочетаться не только с трансляцией «пенистых» клеток, но и внеклеточных ОклПНП, реверсированных самими пенистыми клетками за пределы мембраны с помощью кассетных транспортеров ABCA1 и ABCG1. Отток холестерина играет важную роль в антиатерогенезе, управление этим процессом может обеспечить новый терапевтический подход к патологии магистральных сосудов. Например, частичная или полная блокада в макрофагах, нагруженных ЛПНП, с помощью специфических антител IL-8, известного своим негативным регуляторным воздействием на отток холестерина из клеток, приводит к значительному усилению оттока холестерина из макрофагов [118]. Есть предположение, что активация эффероцитоза с помощью полисахаридных матриц, снижающая массу апоптотических клеток, может предотвращать вторичный некроз и воспаление, уменьшать рост некротических ядер [119]. Их деградация и активное дренирование в позицию полимера, имеющего электростатический заряд, направлены на восстановление целостности и функции тканей во время воспаления. Переключение функции провоспалительных макрофагов на регенеративный пул клеток с помощью специфических липидов открывает перспективу управления атерогенным процессом, особенно на ранней стадии развития. Получение массы макрофагов невоспалительной природы в стенке артериального сосуда является весьма интересным проектом [120]. Такой процесс заканчивается локальной дехолестеринизацией и перестройкой муральной зоны сосудистой стенки. Эти процессы в стенке магистрального сосуда изменяют его морфологию и функцию в сторону улучшения перфузионных характеристик. Подведение гелевой матрицы к зоне ишемии и дислокации атерогенных бляшек

как самостоятельной структуры для контакта со стационарными белками ЭКМ, эндогенными эндотелиальными клетками и клетками муральной зоны для активации ангиогенеза, рассматривается как эффективная схема терапии [121]. Непосредственный контакт гидрогелевого имплантата с периваскулярной жировой тканью (PVAT) и адвентицией, составляющих слой без четких границ, требует анализа ответной реакции в условиях атерогенного воспаления, а именно, выявления механизмов антиатерогенного действия маркеров адвентиции и PVAT крупных артериальных сосудов. При этом важно учитывать, что экзогенная клеточная масса или собственно ФР, введенные в состав гидрогеля более 90 % элиминируются уже в течение 24 часов после трансплантации и через 4 недели составляет только 1 %. В связи с этим обстоятельством важной задачей является запуск эндогенных механизмов противовоспалительной терапии. Эта задача может решаться, исходя из современных представлений о PVAT и адвентиции при формировании атеросклероза. Современные исследования показывают, что адвентициальная оболочка ответственна за регуляцию сосудистой структуры, функции, реакции на атерогенное воспаление [122]. Адвентициальная оболочка представляет собой активный динамический слой, который помимо прочих функций выполняет метаболическую, регуляторную и защитную роль, что имеет решающее значение для артериального гомеостаза и атеросклероза [123, 124] через механизм «снаружи-внутри» [125]. Ее удаление приводит к дегенерации всей средней оболочки и разрушению интимы [126]. Интерес к адвентиции фокусируется на анализе механизмов реализации структур этого слоя сосуда при развитии атеросклероза [127]. В настоящем представлении 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 [128].

Триггерным механизмом активных исследований роли адвентиции в прогрессировании атеросклероза нижних конечностей являются неудовлетворительные результаты лечения рестеноза артерий, подвергнутых хирургической баллонной дилатации. Попытки введения человеку гормональных препаратов, способных проникать в интиму и медию, а далее в адвентициальное пространство с целью уменьшить воспалительную реакцию на ангиопластику, показали редкую эффективность. Введение с помощью чрескожного микроинфузионного катетера с иглой длиной 0,9 мм и диаметром 140 мкм

могло охватить только около 9 см сосудистого сегмента. Несмотря на малоинвазивность манипуляции и отсутствие послеоперационных осложнений в виде тромбоза, экстравазации или перфорации магистрального сосуда в течение 6 месяцев после операции, происходит повторная окклюзия обработанных сегментов [129].

Современные исследования показывают, что адвентициальная оболочка ответственна за регуляцию сосудистой структуры, функции, реакции на атерогенное воспаление [130]. На основе открытых механизмов участия адвентиции в воспалительном процессе ставятся задачи прицельного терапевтического воздействия на адвентицию, а именно, на *vasa vasorum*, а следовательно, на выполнение прецизионных исследований этих структур при лечении атеросклероза. Морфологическая и цитокиновая характеристика *vasa vasorum* в адвентиции дает четкое представление о состоянии сосудистого эндотелия основной артериальной магистрали, содержит признаки прогрессирования атерогенного воспаления. Клеточный и молекулярный профиль адвентиции может служить мишенью для разработки терапевтических технологий с целью коррекции 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 ФР в регуляции среднего и интимального 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.

Прямое взаимодействие пустых гидрогелевых матриц или нагруженных фармацевтическими средствами с периваскулярной жировой тканью (PVAT) и массой адипоцитов требует анализа экспрессии, трансляции и реализации функций адипокинов. 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 [131, 132]. По современным представлениям жировая ткань не является простым энергетическим хранилищем. Жировые ткани становятся эндокринными и иммунологически активными участниками воспалительных реакций, динамически регулируются, вовлекаются в метаболические осложнения, опосредованные ожирением, влияют на функции врожденных и адаптивных иммунных клеток [133]. 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, такие как лептин, резистин, хемерин, висфатин, адипсин, апелин и его рецептор, протеин, связывающий жирные кислоты (FABP4, fatty acid binding protein), липокалин-2 (LCN-2), ретинол-связывающий протеин-4 (RBP4, retinol binding protein-4) поступают в кровообращение, прежде всего, в зоне адвентиции.

Наряду с экспрессией проатерогенных белков адипоцитами в PVAT и влиянием на слой *vasa vasorum* проявляются и защитные механизмы действия, которые заключаются в улучшении эндотелиальной функции, например, при секреции простаглицлина и адипонектина, в снижении силы воспалительной реакции при экспериментальном атеросклерозе [131]. Среди прочих методов регуляции атерогенного воспаления современные технологии направлены на подавление перекрестных воспалительных взаимодействий между макрофагами и адипоцитами, блокирование миграции макрофагов. Протеомный анализ PVAT показывает, что элементы PVAT способны регулировать сосудистую контракцию и выделять противовоспалительные адипокины, такие как релаксирующий фактор адипоцитов (ADRF, adipocyte relaxing factor), адипонектин, оментин, васпин, програнулин (PGRN), грелин, протеин-9 компонента C1q, связанный с TNF (CTRP9, C1q-tnf-related protein 9), ФР фибробластов 21 (FGF21, fibroblast growth factor 21), периваскулярный релаксирующий фактор (PVRF, perivascular relaxing factor). Таким образом, анализ проатерогенных и атеропротекторных адипокинов при развитии атеросклероза и использовании современных технологий доставки интеллектуальных полимерных конструкций к наружным слоям сосудистой стенки позволит получить новые знания в области развития и регуляции атеросклероза, а также подтвердить концепцию обратного развития локальной воспалительной реакции. Разработка технологии повышения стабильности инкапсулированных белков в системе доставки и их высвобождения в течение длительного времени потребует усилий исследователей, работающих в сфере нескольких дисциплин, включая химический синтез, экспериментальную тканевую инженерию, моделирование патологии, молекулярную биологию и медицину.

Особое внимание следует уделить модифицированным полисахаридным наноконструкциям, благодаря их низкой токсичности, управляемой биodeградируемости, высокой биосовместимости

мости, защите легко гидролизующихся белковых молекул в агрессивной среде. Кроме использования эффективной системы доставки следует изменить технологию локальной физической (хирургической) доставки веществ на большом протяжении пораженных магистральных сосудов. Если причина хронической ишемии нижних конечностей заключается в наличии активного атерогенного воспаления и препятствии перфузии крови атерогенными бляшками, очевидная перспектива заключается в разработке системы переноса, обладающей высокими аффинными свойствами к холестерину и липопротеинам низкой плотности, созданию, с одной стороны, высокой доступности к клеткам всех трех слоев артерии для регуляции ангиогенеза, с другой стороны, обеспечению обратной трансляции холестерина из жизнеспособных и разрушенных клеток в стенке сосуда.

Список литературы / References

- Andrés V., Pello O.M., Silvestre-Roig C. Macrophage proliferation and apoptosis in atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2012; 23 (5): 429–438. doi: 10.1097/MOL.0b013e328357a379
- Shirai T., Hilhorst M., Harrison D.G., Goronzy J.J., Weyand C.M. Macrophages in vascular inflammation--From atherosclerosis to vasculitis. *Autoimmunity*, 2015; 48 (3): 139–151. doi: 10.3109/08916934.2015.1027815
- 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
- Park I., Kassiteridi C., Monaco C. Functional diversity of macrophages in vascular biology and disease. *Vascul. Pharmacol.*, 2017; 99: 13–22. doi: 10.1016/j.vph.2017.10.005
- Zhang H., Tian Yi., Ren Ya., Wang Ya., Wang C., Hou L. Shear force and cholesterol affinity responsive drug delivery system for treating inflammation and abnormal lipid metabolism in atherosclerosis. *J. Control. Release*, 2025; 381: 113633. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.113633
- Большаков И.Н., Шестакова Л.А., Котиков А.Р., Каптюк Г.И. Экспериментальный атеросклероз у крыс. Морфологическая реконструкция стенки магистральной артерии полисахаридными биополимерами. *Фундам. исслед.*, 2013; 10 (3): 557–563. [Bolshakov I.N., Shestakova L.A., Kotikov A.R., Kaptyuk G.I. Experimental atherosclerosis in rats. Morphological reconstruction of the main artery wall with the polysaccharide biopolymers. *Fundamental Research*, 2013; 10 (3): 557–563. (In Russ.)].
- O'Rourke S.A., Dunne A., Monaghan M.G.. The role of macrophages in the infarcted myocardium: orchestrators of ECM remodeling. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2019; 6: 101. doi:10.3389/fcvm.2019.00101
- Heidt T., Courties G., Dutta P., Sager H.B., Sebas M., Iwamoto Y., Sun Yu., Da Silva N., Panizzi P., van der Laan A.M., Swirski F.K., Weissleder R., Nahrendorf M. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction. *Circ. Res.*, 2014; 115: 284–295. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567
- Imam S.S., Alshehri S., Altamimi M.A., Almalki R.K.H., Hussain A., Bukhari S.I., Mahdi W.A., Qamar W. Formulation of chitosan-coated apigenin bilosomes: *in vitro* characterization, antimicrobial and cytotoxicity assessment. *Polymers (Basel)*, 2022; 14 (5): 921. doi: 10.3390/polym14050921
- Nguyen M.A., Wyatt H., Susser L., Geoffrion M., Rasheed A., Duchez A.C., Cotte M.L., Afolayan E., Farah E., Kahiel Z., Côté M., Gadde S., Rayner K.J.. Delivery of microRNAs by chitosan nanoparticles to functionally alter macrophage cholesterol efflux *in vitro* and *in vivo*. *ACS Nano*, 2019; 13: 6491–6505. doi: 10.1021/acsnano.8b09679
- Sriamornsak P., Dass C.R. Chitosan nanoparticles in atherosclerosis – development to preclinical testing. *Pharmaceutics*, 2022; 14: 935. doi: 10.3390/pharmaceutics14050935
- Benettayeb A., Seihoub F.Z., Pal P., Ghos S.H., Usman M., Chia C.H., Usman M., Sillanpää M. Chitosan nanoparticles as potential nano-sorbent for removal of toxic environmental pollutants. *Nanomaterials (Basel)*, 2023; 13: 447. doi: 10.3390/nano13030447
- Rice J.J., Martino M.M., de Laporte L., Tortelli F., Briquez P.S., Hubbell J.A. Engineering the regenerative microenvironment with biomaterials. *Adv. Healthc. Mater.*, 2013; 2 (1): 57–71. doi: 10.1002/adhm.201200197
- Moulisová V., Gonzalez-García C., Cantini M., Rodrigo-Navarro A., Weaver J., Costell M., Sabater I., Serra R., Dalby M.J., García A.J., Salmeryn-Sánchez M. Engineered microenvironments for synergistic VEGF – Integrin signalling during vascularization. *Biomaterials*, 2017; 126: 61–74. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.02.024
- Mitragotri S., Lahann J. Physical approaches to biomaterial design. *Nat. Mater.*, 2009; 8: 15–23. doi: 10.1038/nmat2344
- Le M.P.T., Marasinghe C.K., Je Ja.-Yo. Chitosan oligosaccharides: A potential therapeutic agent for inhibiting foam cell formation in atherosclerosis. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2024; 282 (Pt 4): 137186. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.137186
- Shahbaz U. Chitin, characteristic, sources, and biomedical application. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2020; 21: 1433–1443. doi: 10.2174/1389201021666200605104939
- Wang W., Meng Q., Li Q., Liu J., Zhou M., Jin Z., Zhao K. Chitosan derivatives and their application in biomedicine. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020; 21 (487). doi: 10.3390/ijms21020487
- Yuan X., Zheng J., Jiao S., Cheng G., Feng C., Du Y., Liu H. A review on the preparation of chitosan oligosaccharides and application to human health, animal husbandry and agricultural production. *Carbohydr. Polym.*, 2019; 220: 60–70. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.05.050
- Li Qi., Shi W.R., Huang Yu.L. Comparison of the protective effects of chitosan oligosaccharides and chitin oligosaccharide on apoptosis, inflammation and

- oxidative stress. *Exp. Ther. Med.*, 2024; 28 (2): 310. doi: 10.3892/etm.2024.12600
21. Cavalcante M.F., Adorne M.D., Turato W.M., Kemmerer M., Uchiyama M.K., Asbahr A.C.C., Alves A.D.C.S., Farsky S.H.P., Drewes C., Spatti M.C., Kazuma S.M., Boss M., Guterres S.S., Araki K., Brüne B., Namgaladze D., Pohlmann A.R., Abdalla D.S.P. scFv-Anti-LDL(-)-metal-complex multi-wall functionalized-nanocapsules as a promising tool for the prevention of atherosclerosis progression. *Front. Med.*, 2021; 8: 652137. doi: 10.3389/fmed.2021.652137
22. Barc P., Plonek T., Baczynska D., Radwanska A., Witkiewicz Z., Halon A., Kupczynska-Markiewicz D., Strozec K., Korta K., Skora J. A combination of VEGF165/HGF genes is more effective in blood vessels formation than ANGPT1/VEGF165 genes in an *in vivo* rat model. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2016; 9: 12737–12744.
23. Makarevich P.I., Boldyreva M.A., Gluhanyuk E.V., Efimenko A.Y., Dergilev K.V., Shevchenko E.K., Sharonov G.V., Gallinger J.O., Rodina P.A., Sarkisyan S.S., Hu Y.C., Parfyonova Y.V. Enhanced angiogenesis in ischemic skeletal muscle after transplantation of cell sheets from baculovirus-transduced adipose-derived stromal cells expressing VEGF165. *Stem. Cell. Res. Ther.*, 2015; 6: 204. doi: 10.1186/s13287-015-0199-6
24. Vemulapalli S., Patel M.R., Jones W.S. Limb ischemia: cardiovascular diagnosis and management from head to toe. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2015; 17: 611. doi: 10.1007/s11886-015-0611-y
25. Cooke J.P., Losordo D.W. Modulating the vascular response to limb ischemia: angiogenic and cell therapies. *Circ. Res.*, 2015; 116: 1561–1578. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303565
26. Curry C.W., Sturgeon S.M., O'Grady B.J., Yates A., Kjar A., Paige H., Mowery L.S., Katdare K.A., Patel R., Mlouk K., Stiefbold M.R., Vafaie-Partin S., Kawabata A., McKee R., Moore-Lotridge S., Hawkes A., Kusunose J., Gibson-Corley K.N., Schmeckpeper J., Schoenecker J.G., Caskey C.F., Lippmann E.S. Growth factor free, peptide-functionalized gelatin hydrogel promotes arteriogenesis and attenuates tissue damage in a murine model of critical limb ischemia. *Biomaterials*, 2023; 303: 122397. doi: 10.1016/j.biomaterials.2023.122397
27. King W.J., Krebsbach P.H. Growth factor delivery: how surface interactions modulate release *in vitro* and *in vivo*. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2012; 64 (12): 1239–1256. doi: 10.1016/j.addr.2012.03.004
28. Nicosia A., Salamone M., Costa S., Ragusa M.A., Ghersi G. Mimicking molecular pathways in the design of smart hydrogels for the design of vascularized engineered tissues. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (15): 12314. doi: 10.3390/ijms241512314
29. Aravamudhan A., Ramos D.M., Nip J., Subramanian A., James R., Harmon M.D., Yu X., Kumar S.G. Osteoinductive small molecules: growth factor alternatives for bone tissue engineering. *Curr. Pharm. Des.*, 2013; 19 (19): 3420–3428. doi: 10.2174/1381612811319190008
30. Simyn-Yarza T., Formiga F.R., Tamayo E., Pelacho B., Prosper F., Blanco-Prieto M.J. Vascular endothelial growth factor-delivery systems for cardiac repair: an overview. *Theranostics*, 2012; 2 (6): 541–552. doi: 10.7150/thno.3682
31. Foster G.A., Headen D.M., González-García C., Salmerón-Sánchez M., Shirwan H., Garcia A.J. Protease-degradable microgels for protein delivery for vascularization. *Biomaterials*, 2017; 113: 170–175. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.10.044
32. Yao S., Yang Y., Wang X., Wang L. Fabrication and characterization of aligned fibrin nanofiber hydrogel loaded with PLGA microspheres. *Macromol. Res.*, 2017; 25: 528–533. doi: 10.1007/s13233-017-5121-x
33. Murphy W.L., Peters M.C., Kohn D.H., Mooney D.J. Sustained release of vascular endothelial growth factor from mineralized poly(lactide-co-glycolide) scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*, 2000; 21 (24): 2521–2527. doi: 10.1016/s0142-9612(00)00120-4
34. Wang Z., Wang Z., Lu W.W., Zhen W., Yang D., Peng S. Novel biomaterial strategies for controlled growth factor delivery for biomedical applications. *NPG Asia Mater.*, 2017; 9: e435. doi: 10.1038/am.2017.171
35. Ehrbar M., Schoenmakers R., Christen E.H., Fussenegger M., Weber W. Drug-sensing hydrogels for the inducible release of biopharmaceuticals. *Nat. Mater.*, 2008; 7 (10): 800–804. doi: 10.1038/nmat2250
36. Masters K.S. Covalent growth factor immobilization strategies for tissue repair and regeneration. *Macromol. Biosci.*, 2011; 11 (9): 1149–1163. doi: 10.1002/mabi.201000505
37. Martino M.M., Briquez P.S., Maruyama K., Hubbell J.A. Extracellular matrix-inspired growth factor delivery systems for bone regeneration. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2015; 94: 41–52. doi: 10.1016/j.addr.2015.04.007
38. Naito Y., Shinoka T., Duncan D., Hibino N., Solomon D., Cleary M., Rathore A., Fein C., Church S., Breuer C. Vascular tissue engineering: towards the next generation vascular grafts. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2011; 63 (4-5): 312–323. doi: 10.1016/j.addr.2011.03.001
39. Freeman I., Cohen S. The influence of the sequential delivery of angiogenic factors from affinity-binding alginate scaffolds on vascularization. *Biomaterials*, 2009; 30 (11): 2122–2131. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.057
40. Freeman I., Kedem A., Cohen S. The effect of sulfation of alginate hydrogels on the specific binding and controlled release of heparin-binding proteins. *Biomaterials*, 2008; 29 (22): 3260–3268. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.025
41. Yu Yu., Dai K., Gao Z., Tang W., Shen T., Yuan Yu., Wang J., Liu C. Sulfated polysaccharide directs therapeutic angiogenesis via endogenous VEGF secretion of macrophages. *Sci. Adv.*, 2021; 7(7): eabd8217. doi: 10.1126/sciadv.abd8217
42. 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
43. Li H., Shang Yu., Zeng J., Matsusaki M. Technology for the formation of engineered microvascular network

- models and their biomedical applications. *Nano Converg.*, 2024; 11: 10. doi: 10.1186/s40580-024-00416-7
44. Zhang W., Choi J.K., He Xi. Engineering microvascularized 3D tissue using alginate-chitosan microcapsules. *J. Biomater. Tissue Eng.*, 2017; 7 (2): 170–173. doi: 10.1166/jbt.2017.1547
45. Sommer A., Rifkin D.B. Interaction of heparin with human basic fibroblast growth factor: protection of the angiogenic protein from proteolytic degradation by a glycosaminoglycan. *J. Cell. Physiol.*, 1989; 138: 215–220.
46. Janse van Rensburg A., Davies N.H., Oosthuysen A., Chokoza C., Zilla P., Bezuidenhout D. Improved vascularization of porous scaffolds through growth factor delivery from heparinized polyethylene glycol hydrogels. *Acta Biomater.*, 2017; 49: 89–100. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.036
47. Abdul Sisak M.A., Louis F., Matsusaki M. *In vitro* fabrication and application of engineered vascular hydrogels. *Polym. J.*, 2020; 52: 871–881. doi: 10.1038/s41428-020-0331-z
48. Zou D., Zhang Z., He J., Zhang K., Ye D., Han W., Zhou J., Wang Y., Li Q., Liu X., Zhang X., Wang S., Hu J., Zhu C., Zhang W., Zhou Y., Fu H., Huang Y., Jiang X. Blood vessel formation in the tissue-engineered bone with the constitutively active form of HIF-1 α mediated BMSCs. *Biomaterials*, 2012; 33 (7): 2097–2108. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.053
49. Sun G., Shen Y.I., Kusuma S., Fox-Talbot K., Steenbergen C.J., Gerecht S. Functional neovascularization of biodegradable dextran hydrogels with multiple angiogenic growth factors. *Biomaterials*, 2011; 32 (1): 95–106. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.08.091
50. Bai Y., Bai L., Zhou J., Chen H., Zhang L. Sequential delivery of VEGF, FGF-2 and PDGF from the polymeric system enhance HUVECs angiogenesis *in vitro* and CAM angiogenesis. *Cell Immunol.*, 2018; 323: 19–32. doi: 10.1016/j.cellimm.2017.10.008
51. Brudno Y., Ennett-Shepard A.B., Chen R.R., Aizenberg M., Mooney D.J. Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors. *Biomaterials*, 2013; 34 (36): 9201–9209. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.08.007
52. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011; 473 (7347): 298–307. doi: 10.1038/nature10144
53. Greenberg J.I., Shields D.J., Barillas S.G., Acevedo L.M., Murphy E., Huang J., Schepke L., Stockmann C., Johnson R.S., Angle N., Cheres D.A. A role for VEGF as a negative regulator of pericyte function and vessel maturation. *Nature*, 2008; 456 (7223): 809–813. doi: 10.1038/nature07424
54. Nishiguchi A., Yoshida H., Matsusaki M., Akashi M. Rapid construction of three-dimensional multilayered tissues with endothelial tube networks by the cell-accumulation technique. *Adv. Mater.*, 2011; 23: 3506–3510. doi: 10.1002/adma.201101787
55. Zamiri P., Masli S., Streilein J.W., Taylor A.W. Pigment epithelial growth factor suppresses inflammation by modulating macrophage activation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2006; 47 (9): 3912–3918. doi: 10.1167/iops.05-1267
56. Hao X., Silva E.A., Mensson-Broberg A., Grinnemo K.H., Siddiqui A.J., Dellgren G., Wårdell E., Brodin L.A., Mooney D.J., Sylvén C. Angiogenic effects of sequential release of VEGF-A165 and PDGF-BB with alginate hydrogels after myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.*, 2007; 75 (1): 178–185. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.03.028
57. Chen R.R., Silva E.A., Yuen W.W., Mooney D.J. Spatio-temporal VEGF and PDGF delivery patterns blood vessel formation and maturation. *Pharm. Res.*, 2007; 24 (2): 258–264. doi: 10.1007/s11095-006-9173-4
58. Nillesen S.T., Geutjes P.J., Wismans R., Schalkwijk J., Daamen W.F., van Kuppevelt T.H. Increased angiogenesis and blood vessel maturation in acellular collagen-heparin scaffolds containing both FGF2 and VEGF. *Biomaterials*, 2007; 28 (6): 1123–1131. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.10.029
59. Zieris A., Prokoph S., Levental K.R., Welzel P.B., Grimmer M., Freudenberg U., Werner C. FGF-2 and VEGF functionalization of starPEG-heparin hydrogels to modulate biomolecular and physical cues of angiogenesis. *Biomaterials*, 2010; 31 (31): 7985–7994. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.021
60. Hori Y., Ito K., Hamamichi S., Ozawa Y., Matsui J., Umeda I.O., Fujii H. Functional characterization of VEGF- and FGF-induced tumor blood vessel models in human cancer xenografts. *Anticancer. Res.*, 2017; 37 (12): 6629–6638. doi: 10.21873/anticancer.12120
61. Khan S., Villalobos M.A., Choron R.L., Chang S., Brown S.A., Carpenter J.P., Tulenko T.N., Zhang P. Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor play a critical role in endothelialization from human adipose-derived stem cells. *J. Vasc. Surg.*, 2017; 65 (5): 1483–1492. doi: 10.1016/j.jvs.2016.04.034
62. Gavard J., Patel V., Gutkind J.S. Angiopoietin-1 prevents VEGF-induced endothelial permeability by sequestering Src through mDia. *Dev. Cell.*, 2008; 14 (1): 25–36. doi: 10.1016/j.devcel.2007.10.019
63. Ngok S.P., Geyer R., Liu M., Kourtidis A., Agrawal S., Wu C., Seerapu H.R., Lewis-Tuffin L.J., Moodie K.L., Huvelde D., Marx R., Baraban J.M., Storz P., Horowitz A., Anastasiadis P.Z. VEGF and Angiopoietin-1 exert opposing effects on cell junctions by regulating the Rho GEF Syx. *J. Cell. Biol.*, 2012; 199 (7): 1103–1115. doi: 10.1083/jcb.201207009
64. 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
65. Anisimov A., Tvorogov D., Alitalo A., Leppänen V.M., An Y., Han E.C., Orsenigo F., Gaál E.I., Holopainen T., Koh Y.J., Tammela T., Korpisalo P., Keskitalo S., Jeltsch M., Ylä-Herttuala S., Dejana E., Koh G.Y., Choi C., Saharinen P., Alitalo K. Vascular endothelial growth factor-angiopoietin chimera with improved properties for therapeutic angiogenesis. *Circulation*, 2013; 127 (4): 424–434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.127472
66. Nissen L.J., Cao R., Hedlund E.M., Wang Z., Zhao X., Wetterskog D., Funa K., Bråkenhielm E., Cao Y. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117 (10): 2766–2777. doi: 10.1172/JCI32479

67. Richardson T.P., Peters M.C., Ennett A.B., Mooney D.J. Polymeric system for dual growth factor delivery. *Nat. Biotechnol.*, 2001; 19 (11): 1029–1034. doi: 10.1038/nbt1101-1029
68. Banfi A., von Degenfeld G., Gianni-Barrera R., Reginato S., Merchant M.J., McDonald D.M., Blau H.M. Therapeutic angiogenesis due to balanced single-vector delivery of VEGF and PDGF-BB. *FASEB J.*, 2012; 26 (6): 2486–2497. doi: 10.1096/fj.11-197400
69. Kang D.H., Hughes J., Mazzali M., Schreiner G.F., Johnson R.J. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2001; 12 (7): 1448–1457. doi: 10.1681/ASN.V1271448
70. Kupatt C., Hinkel R., Pfosser A., El-Aouni C., Wuchrer A., Fritz A., Globisch F., Thormann M., Horstkotte J., Lebherz C., Thein E., Banfi A., Boekstegers P. Cotransfection of vascular endothelial growth factor-A and platelet-derived growth factor-B via recombinant adeno-associated virus resolves chronic ischemic malperfusion role of vessel maturation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010; 56 (5): 414–422. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.050
71. Мамаева М.Г., Демко И.В., Вериге Я.И., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Хендогина В.Т. Маркеры системного воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сиб. мед. обозрение*, 2014; (1): 12–19 [Mamaeva M.G., Demko I.V., Verigo Y.I., Kraposhina A.Yu., Solovieva I.A., Hendogina V.T. Markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*, 2014; (1): 12–19. (In Russ.)].
72. Кириченко А.К., Патлатая Н.Н., Шаркова А.Ф., Певнев А.А., Конторов К.В., Шаповалова О.В., Горбань М.Е., Большаков И.Н. Патоморфоз магистральных сосудов конечностей при экспериментальном атерогенном воспалении. Роль адвентициально-интимальных взаимоотношений (обзор). *Соврем. технол. в мед.*, 2017; 9 (3): 157–163. doi: 10.17691/stm2017.9.3.20 [Kirichenko A.K., Patlataya N.N., Sharkova A.F., Pevnev A.A., Kontorev K.V., Shapovalova O.V., Gorban M.E., Bolshakov I.N. Pathomorphism of limb major vessels in experimental atherogenic inflammation. The role of adventitial intimal relations. Review. *Modern Technologies in Medicine*, 2017; 9 (3): 157–163. (In Russ.)]. doi: 10.17691/stm2017.9.3.20
73. Hasan A., Khatlab A., Islam M.A., Hweij K.A., Zeitouny J., Waters R., Sayegh M., Hossain M.M., Paul A. Injectable hydrogels for cardiac tissue repair after myocardial infarction. *Adv. Sci. (Weinh.)*, 2015; 2 (11): 1500122. doi: 10.1002/advs.201500122
74. Vieira T., Carvalho Silva J., Botelho do Rego A.M., Borges J.P., Henriques C. Electrospun biodegradable chitosan based-poly(urethane urea) scaffolds for soft tissue engineering. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 2019; 103: 109819. doi: 10.1016/j.msec.2019.109819
75. Zhao N., Yue Z., Cui J., Yao Y., Song X., Cui B., Qi X., Han Z., Han Z.C., Guo Z., He Z.X., Li Z. IGF-1C domain-modified hydrogel enhances therapeutic potential of mesenchymal stem cells for hindlimb ischemia. *Stem. Cell. Res. Ther.*, 2019; 10 (1): 129. doi: 10.1186/s13287-019-1230-0
76. Pagano P.J., Guterman 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
77. Blatchley M.R., Gerecht S. Acellular implantable and injectable hydrogels for vascular regeneration. *Biomed. Mater.*, 2015; 10 (3): 034001. doi: 10.1088/1748-6041/10/3/034001
78. Mongiat M., Andreuzzi E., Tarticchio G., Paulitti A. Extracellular matrix, a hard player in angiogenesis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016; 17 (11): 1822. doi: 10.3390/ijms17111822
79. Minardi S., Pandolfi L., Taraballi F., Wang X., De Rosa E., Mills Z.D., Liu X., Ferrari M., Tasciotti E. Enhancing vascularization through the controlled release of platelet-derived growth factor-BB. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017; 9 (17): 14566–14575. doi: 10.1021/acsami.6b13760
80. Awada H.K., Johnson N.R., Wang Y. Dual delivery of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor coacervate displays strong angiogenic effects. *Macromol. Biosci.*, 2014; 14 (5): 679–686. doi: 10.1002/mabi.201300486
81. Johnson N.R., Wang Y. Coacervate delivery systems for proteins and small molecule drugs. *Expert Opin. Drug Deliv.*, 2014; 11(12): 1829–1832. doi: 10.1517/17425247.2014.941355
82. Liu M., Zeng X., Ma C., Yi H., Ali Z., Mou X., Li S., Deng Y., He N. Injectable hydrogels for cartilage and bone tissue engineering. *Bone Res.*, 2017; 5: 17014. doi: 10.1038/boneres.2017.14
83. DeQuach J.A., Lin J.E., Cam C., Hu D., Salvatore M.A., Sheikh F., Christman K.L. Injectable skeletal muscle matrix hydrogel promotes neovascularization and muscle cell infiltration in a hindlimb ischemia model. *Eur. Cell Mater.*, 2012; 23: 400–412. doi: 10.22203/ecm.v023a31
84. Rao N., Agmon G., Tierney M.T., Ungerleider J.L., Braden R.L., Sacco A., Christman K.L. Engineering an injectable muscle-specific microenvironment for improved cell delivery using a nanofibrous extracellular matrix hydrogel. *ACS Nano*, 2017; 11 (4): 3851–3859. doi: 10.1021/acsnano.7b00093
85. Takeshita S., Zheng L.P., Brogi E., Kearney M., Pu L.Q., Bunting S., Ferrara N., Symes J.F., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis. A single intraarterial bolus of vascular endothelial growth factor augments revascularization in a rabbit ischemic hind limb model. *J. Clin. Invest.*, 1994; 93 (2): 662–670. doi: 10.1172/JCI117018
86. Freedman S.B., Isner J.M. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.*, 2002; 136 (1): 54–71. doi: 10.7326/0003-4819-136-1-200201010-00011
87. Gupta R., Tongers J., Losordo D.W. Human studies of angiogenic gene therapy. *Circ. Res.*, 2009; 105 (8): 724–736. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.200386
88. Simons M., Annex B.H., Laham R.J., Kleiman N., Henry T., Dauerman H., Udelson J.E., Gervino E.V., Pike M., Whitehouse M.J., Moon T., Chronos N.A. Pharmacological treatment of coronary artery disease

- with recombinant fibroblast growth factor-2: double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Circulation*, 2002; 105 (7): 788–793. doi: 10.1161/hc0802.104407
89. Karvinen H., Ylä-Herttua S. New aspects in vascular gene therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2010; 10 (2): 208–211. doi: 10.1016/j.coph.2010.01.004
90. Simons M., Ware J.A. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2003; 2 (11): 863–871. doi: 10.1038/nrd1226
91. Henry T.D., Annex B.H., McKendall G.R., Azrin M.A., Lopez J.J., Giordano F.J., Shah P.K., Willerson J.T., Benza R.L., Berman D.S., Gibson C.M., Bajamonde A., Rundle A.C., Fine J., McCluskey E.R. VIVA Investigators. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation*, 2003; 107 (10): 1359–1365. doi: 10.1161/01.cir.0000061911.47710.8a
92. Annex B.H. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischaemia. *Nat. Rev. Cardiol.*, 2013; 10 (7): 387–396. doi: 10.1038/nrcardio.2013.70.
93. Bowling F.L., Rashid S.T., Boulton A.J. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2015; 11 (10): 606–616. doi: 10.1038/nrendo.2015.130
94. Rouwkema J., Khademhosseini A. Vascularization and angiogenesis in tissue engineering: beyond creating static networks. *Trends. Biotechnol.*, 2016; 34 (9): 733–745. doi: 10.1016/j.tibtech.2016.03.002
95. Butt O.I., Carruth R., Kutala V.K., Kuppusamy P., Moldovan N.I. Stimulation of peri-implant vascularization with bone marrow-derived progenitor cells: monitoring by *in vivo* EPR oximetry. *Tissue Eng.*, 2007; 13 (8): 2053–2061. doi: 10.1089/ten.2006.0225
96. Park J.E., Keller G.A., Ferrara N. The vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms: differential deposition into the subepithelial extracellular matrix and bioactivity of extracellular matrix-bound VEGF. *Mol. Biol. Cell.*, 1993; 4 (12): 1317–1326. doi: 10.1091/mbc.4.12.1317
97. Atanasova M., Whitty A. Understanding cytokine and growth factor receptor activation mechanisms. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2012; 47 (6): 502–530. doi: 10.3109/10409238.2012.729561
98. Rozario T., DeSimone D.W. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. *Dev. Biol.*, 2010; 341 (1): 126–140. doi: 10.1016/j.ydbio.2009.10.026
99. Finking G., Hanke H. Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885–1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis*, 1997; 135 (1): 1–7. doi: 10.1016/s0021-9150(97)00161-5
100. Lee S., Valmikinathan C.M., Byun J., Kim S., Lee G., Mokarram N., Pai S.B., Um E., Bellamkonda R.V., Yoon Y.S. Enhanced therapeutic neovascularization by CD31-expressing cells and embryonic stem cell-derived endothelial cells engineered with chitosan hydrogel containing VEGF-releasing microtubes. *Biomaterials*, 2015; 63: 158–167. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.06.009
101. Singh S., Wu B.M., Dunn J.C. The enhancement of VEGF-mediated angiogenesis by polycaprolactone scaffolds with surface cross-linked heparin. *Biomaterials*, 2011; 32 (8): 2059–2069. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.038
102. Levenberg S., Rouwkema J., Macdonald M., Garfein E.S., Kohane D.S., Darland D.C., Marini R., van Blitterswijk C.A., Mulligan R.C., D'Amore P.A., Langer R. Engineering vascularized skeletal muscle tissue. *Nat. Biotechnol.*, 2005; 23 (7): 879–884. doi: 10.1038/nbt1109
103. Chen Y.C., Lin R.Z., Qi H., Yang Y., Bae H., Melero-Martin J.M., Khademhosseini A. Functional human vascular network generated in photocrosslinkable gelatin methacrylate hydrogels. *Adv. Funct. Mater.*, 2012; 22 (10): 2027–2039. doi: 10.1002/adfm.201101662
104. Santos M.I., Fuchs S., Gomes M.E., Unger R.E., Reis R.L., Kirkpatrick C.J. Response of micro- and macrovascular endothelial cells to starch-based fiber meshes for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 2007; 28 (2): 240–248. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.08.006
105. Unger R.E., Dohle E., Kirkpatrick C.J. Improving vascularization of engineered bone through the generation of pro-angiogenic effects in co-culture systems. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 2015; 94: 116–125. doi: 10.1016/j.addr.2015.03.012
106. Banno K., Yoder M.C. Tissue regeneration using endothelial colony-forming cells: promising cells for vascular repair. *Pediatr. Res.*, 2018; 83 (1-2): 283–290. doi: 10.1038/pr.2017.231
107. Perets A., Baruch Y., Weisbuch F., Shoshany G., Neufeld G., Cohen S. Enhancing the vascularization of three-dimensional porous alginate scaffolds by incorporating controlled release basic fibroblast growth factor microspheres. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 2003; 65 (4): 489–497. doi: 10.1002/jbm.a.10542
108. Newman A.C., Nakatsu M.N., Chou W., Gershon P.D., Hughes C.C. The requirement for fibroblasts in angiogenesis: fibroblast-derived matrix proteins are essential for endothelial cell lumen formation. *Mol. Biol. Cell.*, 2011; 22 (20): 3791–3800. doi: 10.1091/mbc.E11-05-0393
109. Berthod F., Symes J., Tremblay N., Medin J.A., Auger F.A. Spontaneous fibroblast-derived pericyte recruitment in a human tissue-engineered angiogenesis model *in vitro*. *J. Cell. Physiol.*, 2012; 227 (5): 2130–2137. doi: 10.1002/jcp.22943
110. Fischbach C., Mooney D.J. Polymers for pro- and anti-angiogenic therapy. *Biomaterials*, 2007; 28 (12): 2069–2076. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.12.029
111. Deepa R., Paul W., Anilkumar T.V., Sharma C.P. Differential healing of full thickness rabbit skin wound by fibroblast loaded chitosan sponge. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 2013; 3: 261–272. doi: 10.1166/jbt.2013.1094
112. Sun H., Wang X., Hu X., Yu W., You C., Hu H., Han C. Promotion of angiogenesis by sustained release of rhGM-CSF from heparinized collagen/chitosan scaffolds. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2012; 100 (3): 788–798. doi: 10.1002/jbm.b.32512
113. Wang P.W., Liu J.L., Zhang T. *In vitro* biocompatibility of electrospun chitosan/collagen scaffold. *J. Nanomaterials*, 2013; 2013: 958172. doi: 10.1155/2013/958172
114. Sarrazin S., Lamanna W.C., Esko J.D. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring. Harb. Perspect.*

- Biol.*, 2011; 3 (7): a004952. doi: 10.1101/cshperspect.a004952
115. Thomas A.M., Gomez A.J., Palma J.L., Yap W.T., Shea L.D. Heparin-chitosan nanoparticle functionalization of porous poly(ethylene glycol) hydrogels for localized lentivirus delivery of angiogenic factors. *Biomaterials*, 2014; 35 (30): 8687–8693. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.027
 116. Mima Y., Fukumoto S., Koyama H., Okada M., Tanaka S., Shoji T., Emoto M., Furuzono T., Nishizawa Y., Inaba M. Enhancement of cell-based therapeutic angiogenesis using a novel type of injectable scaffolds of hydroxyapatite-polymer nanocomposite microspheres. *PLoS One*, 2012; 7 (4): e35199. doi: 10.1371/journal.pone.0035199
 117. Silva E.A., Kim E.S., Kong H.J., Mooney D.J. Material-based deployment enhances efficacy of endothelial progenitor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008; 105 (38): 14347–14352. doi: 10.1073/pnas.0803873105
 118. Chen Y., Wang Z., Zhou L. Interleukin 8 inhibition enhanced cholesterol efflux in acetylated low-density lipoprotein-stimulated THP-1 macrophages. *J. Investig. Med.*, 2014; 62 (3): 615–620. doi: 10.2310/JIM.0000000000000049
 119. Doran A.C., Yurdagul A. Jr., Tabas I. Efferocytosis in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020; 20 (4): 254–267. doi: 10.1038/s41577-019-0240-6
 120. Gerlach B.D., Ampomah P.B., Yurdagul A. Jr., Liu C., Luring M.C., Wang X., Kasikara C., Kong N., Shi J., Tao W., Tabas I. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell Metab.*, 2021; 33 (12): 2445–2463. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.015
 121. Jahani M., Rezazadeh D., Mohammadi P., Abdolmaleki A., Norooznezhad A., Mansouri K. Regenerative medicine and angiogenesis; challenges and opportunities. *Adv. Pharm. Bull.*, 2020; 10: 490–501. doi: 10.34172/apb.2020.061
 122. 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
 123. 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. *Anat. J. Africa*, 2020; 6: 824–833. doi: 10.4314/aja.v6i1.150685
 124. 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.
 125. Mulligan-Kehoe M.J., Simons M. Vasa vasorum in normal and diseased arteries. *Circulation*, 2014; 129: 2557–2566. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007189
 126. 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.
 127. Skilton M.R., Bousset L., Benard S., Douek P.C., Moulin P., Serusclat A. Carotid intima – media and adventitial thickening: comparison of new and established ultrasound and magnetic resonance imaging techniques. *Atherosclerosis*, 2011; 215: 405–410. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.036
 128. Stenmark K., Yeager M., El 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
 129. Owens C.D., Gasper W.J., Walk J.P., Alley H.F., Conte M.S., Grenon S.M. Safety and feasibility of adjunctive dexamethasone infusion into the adventitia of the femoropopliteal artery following endovascular revascularization. *J. Vasc. Surg.*, 2014; 59: 1016–1024. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.051
 130. Torsney E., Hu Y., Xu Qi. Adventitial progenitor cells contribute to arteriosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med.*, 2005; 15: 64–68. doi: 10.1016/j.tcm.2005.02.003
 131. Chang L., Villacorta L., Li R., Hamblin M., Xu W., Dou C., Zhang J., Wu J., Zeng R., Chen Y.E. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis. *Circulation*, 2012; 126: 1067–1078. doi: 10.1161/circulationaha.112.104489
 132. 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
 133. 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 03.03.2025

После доработки 28.05.2025

Принята к печати 21.06.2025

Received 03.03.2025

Revision received 28.05.2025

Accepted 21.06.2025



DOI: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-204-213

Артериальная тромбоэмболия (ишемический инсульт, острая окклюзия периферических артерий) у больных со злокачественными заболеваниями: диагностика, профилактика, лечение. Обзор литературы. Часть 2**Д.В. Козлов¹, А.И. Загоруйко^{2, 3}, Г.П. Нистратов², С.П. Рыков²**

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

² Онкологический центр № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница 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 (ЗНО) и противоопухолевая терапия увеличивают риск развития артериальной тромбоэмболии (АТЭ) (ишемического инсульта, острой артериальной окклюзии периферических артерий). В статье представлены частота развития АТЭ у данных пациентов, факторы риска развития АТЭ в зависимости от видов ЗНО, а также особенности профилактики и лечения АТЭ-осложнений у больных с ЗНО.

Ключевые слова: артериальная тромбоэмболия, острая артериальная окклюзия, артериальный тромбоз, заболевание периферических артерий; опухоль, эмболия, рак, новообразование, ишемия, злокачественное новообразование, 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., Загоруйко А.И., Нистратов Г.П., Рыков С.П. Артериальная тромбоэмболия (ишемический инсульт, острая окклюзия периферических артерий) у больных со злокачественными заболеваниями: диагностика, профилактика, лечение. Обзор литературы. Часть 2. *Атеросклероз*, 2025; 21 (2): 204–213. doi: 10.52727/2078-256X2025-21-2-204-213

Arterial thrombosis in patients with malignant diseases: definition, features, diagnostics, treatment. Literature review. Part 2**D.V. Kozlov¹, A.I. Zagorulko², G.P. Nistratov², S.P. Rykov²**

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

² Oncological Center No. 1 of the State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow “S.S. Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of the City of Moscow”
18a, build. 7, Zagorodnoye hgw., Moscow, 117152, Russia

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

Resume

Malignant neoplasms and antitumor therapy increase the risk of arterial thromboembolism (ischemic stroke, acute arterial occlusion of peripheral arteries). The article presents the incidence of ATE in these patients, the risk factors for the development of ATE depending on the type of cancer, as well as the prevention and treatment of ATE complications in patients with cancer.

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

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

Correspondence: Nistratov G.P., e-mail: hypokrat-g@mail.ru

Citation: Kozlov D.V., Zagorulko A.I., Nistratov G.P., Rykov S.P. Arterial thrombosis in patients with malignant diseases: definition, features, diagnostics, treatment. Literature review. Part 2. *Atherosclerosis*, 2025; 21 (2): 204–213. doi: 10.52727/2078-256X-2024-21-2-204-213

Ишемический инсульт

Данные регистра острого ишемического инсульта из Швейцарии показали, что у 5,4 % пациентов было злокачественное новообразование (ЗНО), из которых у 28 % рак диагностирован впервые, в то время как у остальных на момент инсульта уже был рак [1]. ЗНО и инсульт имеют схожие факторы риска, включая курение и пожилой возраст, но, помимо этих общих факторов риска, рак и его терапия вносят непосредственный вклад в развитие инсульта. С использованием базы данных Surveillance, Epidemiology, and Results Program (SEER) Medicare (США) для оценки риска инсульта у пациентов с диагностированным раком по сравнению с соответствующей когортой пациентов без него установлено, что 6-месячная кумулятивная заболеваемость ишемическим инсультом (ИИ) составила 3,0 у пациентов с онкологической патологией по сравнению с 1,6 у пациентов группы контроля (относительный риск (ОР) 1,9; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 1,8–2,0; $p < 0,001$) [2].

Аналогичные результаты получены в датских регистрах (ОР 2,39; 95 % ДИ 2,28–2,50) для пациентов с онкологическими заболеваниями [3]. У пациентов с ЗНО относительный риск ИИ через 6 месяцев составил 1,5 (95 % ДИ 1,4–1,7) для лиц с I стадией заболевания и 5,2 (95 % ДИ 5,0–5,4) – с IV стадией. Для рака легкого относительный риск инсульта составил 7,12 (95 % ДИ 6,35–7,99) между 0 и 1 месяцем после постановки диагноза, 5,6 (95 % ДИ 5,4–5,7) – через 6 месяцев и 1,55 (95 % ДИ 1,39–1,74) – между 9 и 12 месяцами [4], что подчеркивает риск АТЭ как самый высокий в период сразу после постановки диагноза ЗНО, когда активность рака и лечение наиболее интенсивны. По данным Национального медицинского страхова-

ния Тайваня, частота инсульта в 1,5 раза выше в группе рака легкого по сравнению с контрольной группой без ЗНО (соответственно 25,9 и 17,4 на 1000 человеко-лет) [5] и в 1,4 раза выше при раке яичников [6]. Более того, избыточный риск, наблюдаемый через 3 месяца, уменьшался со временем и, как правило, возвращался к предраковому диагнозу к 1 году. У онкологических больных с острым ИИ наблюдался высокий уровень рецидива АТЭ (21 % в течение 1 месяца, 31 % в течение 3 месяцев и 37 % в течение 6 месяцев). Самые высокие показатели рецидива характерны для пациентов с аденокарциномой [7], у которых он примерно в 3 раза выше, чем у неонкологических пациентов.

ИИ у больных с ЗНО характеризуется более высоким уровнем смертности по сравнению с общей популяцией. Например, было сообщено, что у пациентов с колоректальным раком, раком легкого и бронхов выше уровень смертности от инсульта в сравнении со стандартизированным коэффициентом смертности 1,08 (95 % ДИ 1,06–1,11) для колоректального рака и 1,70 (95 % ДИ 1,65–1,75) для рака легкого [8]. Аналогично, у пациентов с инсультом наличие ЗНО легкого, обнаруженного при визуализации, связано с общей причиной внутрибольничной смертностью (скорректированное отношение шансов (ОШ) 3,83; 95 % ДИ 1,29–9,94) [9]. Наконец, в проспективной когорте пациентов с эмболическим инсультом неустановленного источника у пациентов с ЗНО рак легкого находится на первом месте. Кроме того, мета-статическое заболевание не связано с годичной смертностью при многофакторном анализе (ОР 1,13; 95 % ДИ 0,25–5,13; $p = 0,874$) [10].

В многоцентровом международном регистре тромбозов Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica (RIETE) ИИ произошел у 63 из 5717 пациентов (1,1 %) с активным раком в течение медианной продолжительности

наблюдения 5,0 месяцев после его диагностики. 30-дневный показатель смертности составил 64 % для инсульта, 40 % для инфаркта миокарда (ИМ), 41 % для тяжелого кровотечения и 20 % для рецидивирующей легочной эмболии. Кроме того, у 499 из 5717 (8,7 %) пациентов была рецидивирующая венозная тромбоэмболия [11]. Связанная с ЗНО коагулопатия расценена как основной механизм у 40 % пациентов с ЗНО, перенесших ИИ [12]. Кроме того, частота фибрилляции предсердий, основной причины кардиоэмболического инсульта, также повышена у онкологических больных [13]. Более того, в подгрупповом анализе исследований, в которые были включены только онкологические пациенты с фибрилляцией предсердий, частота ИИ составила 3,3 % за один год (95 % ДИ 2,4–4,6), что значительно больше, чем у больных без фибрилляции предсердий (1,2% (95 % ДИ 0,9–1,6) [14]. В исследовании пациентов с ЗНО и инсультом кумулятивная частота повторного ИИ за 6 месяцев составила 16 %, с аналогичными результатами в недавнем регистре частота повторного инсульта за 12 месяцев составила 20 % [1,15]. Среди пациентов с распространенным раком мочевыводящих путей у 12 (3,4 %) человек возникли АТЭ в течение 3,6 месяца (медианное время) с начала химиотерапии (в 95,2 % случаев – платиносодержащие препараты). Наиболее частым из АТЭ был ИИ ($n = 7$), в двух случаях АТЭ были летальными. Периоперационная химиотерапия увеличила риск АТЭ в 5,55 раза [16].

По данным М.В. Виценя и соавт., развитие инсульта может возникать при использовании анти-VEGF-терапии (сунитиниб, сорафениб, пазопатиб, бевацизумаб, афлиберцепт, акситиниб, вандетаниб, кабозантиниб, ленватиниб, нинтеданиб, рамуцирумаб, регорафениб), препаратов платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), интерферонов-альфа, ингибиторов тирозинкиназы Bcr-Abl (иматиниб), противоопухолевых антибиотиков (блеомицин, митомицин, иксабепилон) [17]. Н.У. Yhim et al. в своем исследовании показали частоту развития АТЭ (ишемический инсульт, острый коронарный синдром) у пациентов, получавших цетуксимаб в сочетании с химиотерапией, в 0,53 % случаев, в то время как без цетуксимаба – в 0,31 % ($p = 0,0218$) [18]. Эти результаты подчеркивают дополнительный риск тромбоза, связанный с противоопухолевой терапией.

Острая окклюзия периферических артерий

Показатели заболеваемости острой артериальной ишемии конечностей выше у пациентов с ЗНО, чем в их отсутствие. При анализе 6 исследований с участием 284 лиц с ЗНО суммарный риск ампутации составил 15 %

(95 % ДИ 5,9–26,9), а общий уровень смертности за 30 дней – 24 % (95 % ДИ 14,7–34,6) [19].

В датском исследовании у пациентов с артериальным тромбозом нижних конечностей стандартизированный коэффициент заболеваемости раком за 6 месяцев составил 3,28 [20]. BCR-ABL ингибиторы тирозинкиназы, в частности нилотиниб и понатиниб, связаны с увеличением риска заболеваний периферических артерий (ЗПА) (включая тяжелые случаи), проявляющегося в ускоренном развитии атеросклероза и острой ишемии конечностей [21]. 16 % всех острых ишемий конечностей было связано с невыявленными случаями ЗНО [22]. Наиболее часто поражаются поверхностная бедренная (50 %), плечевые (18 %) и подколенные (12 %) артерии [23]. Артериальные осложнения зарегистрированы у 16 из 298 (ОШ 5,4 %; 95 % ДИ 3,1–8,6) пациентов. Факторами, повышающими риск развития артериальной тромбоэмболии, были рак поджелудочной железы (ОШ 11,41; 95 % ДИ 3,81–34,17), рак яичников (ОШ 20; 95 % ДИ 2,62–152,61), ИМТ $< 22,3$ кг/м² (ОШ 3,14; 95 % ДИ 1,12–8,79) и ранее перенесенное венозное тромбоэмболическое осложнение (ОШ 4,673 (1,503–14,52)) [24]. В ретроспективной когорте из 419 пациентов с острой ишемией конечностей J.S. Tsang et al. [23] сообщили о распространенности рака в 3,8 %. Из 16 случаев (рак уrogenитального тракта у 5 больных и рак легкого также у пяти больных) восемь видов рака (50 %) выявлены до эпизода развития острой ишемии конечностей.

Описан клинический случай развития тромбоза подколенной артерии и острой артериальной непроходимости у мужчины с герминогенно-клеточной опухолью II стадии после проведения курса химиотерапии блеомицином, этопозидом и цисплатином [25].

В проспективном Венском исследовании рака и тромбоза Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS) (2003–2018 гг.) 25 % зарегистрированных АТЭ представляли собой периферические артериальные события [26]. Опять же рак легкого (ОР 2,3; 95 % ДИ 1,2–4,2; $p = 0,009$) и рак почек (ОР 3,8; 95 % ДИ 1,4–10,5; $p = 0,012$) были связаны с высоким риском АТЭ. В регистре Cohorte de Patients Arteriopathes (COPART), собирающем данные о пациентах с ЗПА, госпитализированных в четырех университетских больницах Франции, распространенность ЗНО составила 15,9 % [27]. В исследовании датского регистра рак был фактором риска ЗПА (определяемым как «периферическая артериальная окклюзия») с ОР 2,39 (95 % ДИ 2,28–2,50), при этом пациенты с опухолями головного мозга имели самый высокий риск [3].

В проспективном исследовании «случай-контроль», включавшем всех граждан Дании, перенесших сосудистую операцию по поводу острого артериального тромбоза в период с 1986 по 2012 г. ($n = 7840$), у 1569 (20 %) человек ранее был диагностирован рак [28]; интересно, что гистология показала отсутствие опухолевых клеток в тромбе. Риск ампутации был значительно выше у пациентов, которым ЗНО диагностировали менее чем за 24 месяца до поступления (ОР 2,0; 95 % ДИ 1,26–3,19) [28]. Аналогичным образом в систематическом обзоре 1704 пациентов с острой артериальной ишемией, поступивших после постановки диагноза ЗНО, большая ампутация была чаще, чем у лиц с острой ишемией конечности без онкологии (соответственно 7,4 и 4,6 %; $p < 0,01$) [29]. Более того, смертность в течение года после проявления острой артериальной ишемии у больных раком составляла более 50 %.

В небольшом когортном исследовании 20 пациентов с острым артериальным тромбозом, у которых имелась сопутствующая злокачественная опухоль, медианная выживаемость после АТЭ составила 2,5 месяца, с уровнем выживаемости 50 % через 3 месяца и 17 % – через год, по сравнению с 90 и 75 % соответственно для пациентов с критической ишемией конечностей, связанной с атеросклерозом, без ЗНО. Более того, у этих пациентов с ишемией конечностей и ЗНО 5 из 6 тромбоэмболиям и две из трех процедур шунтирования оказались неудачными [30].

В ретроспективной когорте из 116 пациентов с острой артериальной ишемией в Уэльсе частота рецидивов артериального тромбоза была выше у онкологических пациентов (29 %), чем при отсутствии рака (18 %) [31]. Данные о больных ЗНО, у которых наблюдается критическая ишемия конечности, очень скудные. В частности, установлено, что из 192 пациентов, госпитализированных с критической ишемией конечности в период с января 2002 г. по июнь 2003 г., у 22 (11,5 %) обнаружены сопутствующие ЗНО, из них рак легкого – у десяти [22]. Рак легкого, мозга и почек связан с более высоким риском ЗПА. Риск ампутации значительно выше у пациентов с диагностированным раком, а смертность в течение 1 года после развития острой ишемии конечности у пациентов с ЗНО составляет более 50 % [32]. Факторы риска эмболии опухолью включают тип первичной злокачественной опухоли, стадию опухоли, размер основания опухоли, неровную поверхность и первичное анатомическое расположение [33]. Распространенные механизмы эмболии включают фрагментацию опухоли в результате прямого

проникновения опухоли в кровоток или хирургических манипуляций [34].

Виды ЗНО и АТЭ

АТЭ выявлена при таких ЗНО, как саркома, плоскоклеточный рак пищевода, инвазивный протоковый рак молочной железы, карцинома, аденокарцинома предстательной железы, перстневидноклеточный рак желудочно-кишечного тракта, уротелиальная карцинома, острый миелоидный лейкоз, почечноклеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак желудка, аденокарцинома желудочно-пищеводного перехода, анапластическая крупноклеточная лимфома, миофибробластная опухоль [35]. У пациентов с раком легкого IV стадии частота АТЭ составила 8,18 % [36]. Из 626 пациентов с острым миелоидным лейкозом у 18 (2,9 %) развилась АТЭ в среднем за 3 месяца (диапазон 0,23–6): ИИ – в 12 случаях (66,7 %), инфаркт миокарда – в 5 (27,8 %), острый артериальный тромбоз нижних конечностей – в 1 (5,5 %). Чаще всего АТЭ диагностировали во время индукции (9 (50 %) пациентов), повторного введения (3 (16,7 %) пациента) и консолидации (4 (22,2 %) пациента) [37]. По данным исследования М. Mitrovic et al., риск АТЭ повышен у пациентов с острым миелоидным лейкозом, имеющих сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 8,0168; 95 % ДИ 2,948–21,800; $p < 0,0001$), сопутствующие заболевания помимо сердечно-сосудистых (ОШ 5,318; 95 % ДИ 1,212–23,342; $p = 0,027$), тромбоэмболию легких в анамнезе (ОШ 4,233; 95 % ДИ 1,329–13,486; $p = 0,041$), неблагоприятный цитогенетический риск (ОШ 2,113; 95 % ДИ 1,092–5,007; $p = 0,002$), а также ИМТ > 30 кг/м² (ОШ 20,488; 95 % ДИ 6,581–63,780; $p = 0,000$) [37]. К.Р. Abraham et al. сообщили о случае острой артериальной окклюзии правой нижней конечности в результате распространения опухоли из левого предсердия при метастазах рака щитовидной железы в легкие [38], при этом известно, что метастазы рака щитовидной железы в сердце встречаются редко [39, 40].

При анализе 96528 пациентов с ЗПА (47 % женщин, 44 % с перемежающейся хромотой, средний возраст 72 года) в Германии обнаружен значительно повышенный риск выявления рака легкого (стандартизованный коэффициент заболеваемости (СКЗ) 3,5 против 2,6), мочевого пузыря (СКЗ 3,2 против 4,0), поджелудочной железы (СКЗ 1,4 против 1,6) и толстой кишки (СКЗ 1,3 против 1,3). В течение десяти лет наблюдения у 7 % мужчин и 4 % женщин развился рак легких. Для рака мочевого пузыря, толстой

кишки и поджелудочной железы кумулятивные риски составили 1 % против 3,2 %, 2,2 % против 2,8 % и 0,7 % против 0,9 % соответственно [41]. 3-месячная кумулятивная заболеваемость АТЭ составила 2,1 % (95 % ДИ 2,0–2,2 %) у онкологических пациентов по сравнению с 1,4 % (95 % ДИ 1,3–1,5 %) в контроле (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,4–1,6; $p < 0,01$). Краткосрочный риск каждого вторичного исхода был повышен в группе рака молочной железы, хотя относительный риск для ИМ был выше, чем для ИИ. 3-месячная кумулятивная частота ИИ составила 1,3 % (95 % ДИ 1,2–1,4 %) у онкологических больных по сравнению с 1,0 % (95 % ДИ 0,9–1,1 %) в контрольной группе (ОР 1,3; 95 % ДИ 1,2–1,4; $p < 0,01$), а 3-месячная кумулятивная частота ИМ — соответственно 0,9 % (95 % ДИ 0,8–0,9 %) и 0,4 % (0,4–0,5 %), ОР 2,0; 95 % ДИ 1,8–2,3; $p < 0,01$ [42].

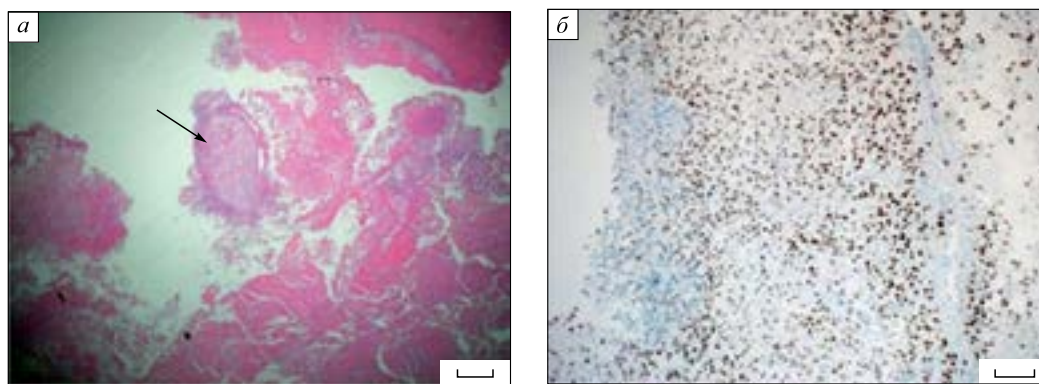
Пациенты с раком мозга, раком легкого, колоректальным раком и раком поджелудочной железы имеют самый высокий ОР развития АТЭ [32]. Другие данные представлены в исследовании N. Govskyev, где почти три четверти случаев острой ишемии нижних конечностей произошли у пациентов с раком кожи и мягких тканей (19 %), мочеполовой системы (18 %), легких (17 %) и желудочно-кишечного тракта (16 %). Рак молочной железы, головы и шеи, гематологический, костный и неврологический рак составили меньшую долю случаев острой ишемии нижних конечностей, а 14 % случаев острой ишемии нижних конечностей произошли у пациентов с другими типами онкологии, карциномой *in situ* или неизвестным типом ЗНО [21]. В литературе представлены единичные слу-

чай развития АТЭ у больных анапластическим раком щитовидной железы [43]. Гистопатологические характеристики тромба, полученного во время эмболектomie, соответствовали гистопатологии первичной опухоли легкого [44]. Пример гистологии представлен на рисунке.

Описан клинический случай, когда гистология исходной биопсии опухоли легкого под КТ-контролем показала, что это была малодифференцированная немелкоклеточная карцинома (CD56-отрицательная), в то время как гистология эмбола, удаленного из нисходящего отдела грудной части аорты — мелкоклеточная карцинома; авторы предположили, что две биопсии могли быть частями одной и той же опухоли — возможно, эти два гистологических типа сосуществовали [46].

Диагностика опухолевого тромбоза

По данным B.V. Navi et al., повышенный риск артериальных тромбоэмболических осложнений начинался за 5 месяцев до того, как был диагностирован рак, и достигал пика за месяц до этого [47]. В 10 исследованиях сделан вывод о повышенном риске АТЭ у пациентов со ЗНО. На момент постановки диагноза больные раком мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, желудка, легкого, неходжкинской лимфомой и раком поджелудочной железы были подвержены повышенному риску, который снизился примерно через 1 год после постановки диагноза, за исключением лиц с раком легкого или поджелудочной железы [48]. Артериальный тромбоз у пациентов без атеросклероза и известных факторов риска сердечно-сосудистых



a — фотомикрография при малом увеличении, демонстрирующая тромб в аорте со злокачественной опухолью (черная стрелка указывает на опухоль); *б* — фотомикрография, демонстрирующая положительное окрашивание PAX8, подтверждающее опухолевую эмболию почечноклеточного рака [45]

a — low-magnification photomicrography showing a blood clot in the aorta with a malignant tumor (black arrow indicates a tumor); *b* — photomicrography showing positive PAX8 staining, confirming a renal cell carcinoma tumor embolism [45]

заболеваний всегда должен вызывать подозрение на наличие ЗНО [49].

Профилактика АТЭ

Показано, что аспирин снижает частоту артериальных тромбозов при истинной полицитемии и множественной миеломе [50, 51]. В 10 рандомизированных контролируемых исследованиях с 9875 пациентами и наблюдением от 3,3 до 68 (медиана 6,6) месяцев профилактическая антикоагулянтная терапия не снизила риски АТЭ в целом (ОР 0,73, 95 % ДИ 0,50–1,04, $p = 0,08$, $P = 0$ %), но выявила увеличение большого кровотечения (ОР 1,56, 95 % ДИ 1,12–2,17) [52].

Лечение АТЭ

Антитромбоцитарные препараты играют роль в первичной профилактике АТЭ при определенных ЗНО, особенно миелопролиферативных заболеваниях. Например, исследование Европейского сотрудничества по низкодозовому аспирину при истинной полицитемии показало численное снижение комбинированной конечной точки нефатального ИМ, нефатального инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин при использовании аспирина 100 мг в день по сравнению с плацебо среди пациентов с истинной полицитемией (соответственно 4,9 и 2,0 % в течение 3 лет, $p = 0,09$). В 11 исследованиях, включавших в общей сложности 10248 пациентов, сообщалось о случаях АТЭ. Суммарный риск его развития составил 0,98 (95 % ДИ 0,57–1,49) в группе антикоагулянтов и 1,48 (95 % ДИ 0,93–2,17) в контрольной группе. Применение антикоагулянтов не было связано со снижением риска АТЭ (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,50–1,04; $p = 0,084$) по сравнению с применением плацебо или стандартного лечения [53].

В протоколе наблюдения, рекомендованном руководством Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии, подчеркивается необходимость использования лодыжечно-плечевого индекса в начале лечения, в течение 6 месяцев и каждые 6–12 месяцев после этого для оценки наличия ЗПА у пациентов, получавших нилотиниб и понатиниб [54]. G. Pernod et al. [32] рекомендуют применять согласованные положения по лечению острого коронарного синдрома у онкологических больных, предложенные Европейским обществом кардиологов (ESC) и Ассоциацией по оказанию неотложной кардиоваскулярной помощи [54, 55], в частности: использование аспирина и клопидогреля в качестве антиагрегантных препаратов первого вы-

бора у онкологических больных (< 12 месяцев) или с другими факторами риска кровотечения; более короткая продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с высоким риском кровотечения; у больных с раком, тромбоцитопенией и острым коронарным синдромом клопидогрель не рекомендуется, если количество тромбоцитов составляет < 30 000/л, прасугрель или тикагрелор не рекомендуются, если количество тромбоцитов составляет < 50 000/л [32]. В случае развития ИИ на фоне фибрилляции предсердий G. Pernod et al. советуют применять рекомендации по профилактике рецидива инсульта у общей популяции, опубликованные American Heart Association (AHA) и American Stroke Association (ASA), особенно в части использования прямых пероральных антикоагулянтов. Всем пациентам с неэмболическим ИИ предлагают антитромбоцитарную терапию аспирином в качестве лечения первой линии. В случае повторного инсульта у пациентов, получавших антитромбоцитарную терапию, следует заподозрить фибрилляцию предсердий и обсудить лечение антикоагулянтами после тщательной оценки риска кровотечений [32].

При развитии острой ишемии конечностей у больных ЗНО применяются следующие виды оперативных вмешательств: тромбэктомия [35], эмболектомия [43, 56, 57], шунтирование [56], эндоваскулярная тромбэктомия [58], системный тромболизис и катетер-направленный тромболизис [59]. Нет конкретных рекомендаций относительно лечения ЗПА у пациентов с ЗНО. Руководства по лечению ЗПА опубликованы European Society of Cardiology (ESC) и Европейским обществом сосудистой хирургии (EVAS) в 2018 г. [60]. В соответствии с общими рекомендациями ESC/ESVC (2018) по лечению ЗПА G. Pernod et al. рекомендуют применять антитромбоцитарную монотерапию всем пациентам, а в особых случаях, таких как тромбоцитопения, рецидив или острая ишемия конечностей, – заподозрить острый коронарный синдром или инсульт [32].

Список литературы / References

1. Costamagna G., Hottinger A., Milionis H., Lambrou D., Salerno A., Strambo D., Livio F., Navi B.B., Michel P. Clinical and demographic characteristics, mechanisms, and outcomes in patients with acute ischemic stroke and newly diagnosed or known active cancer. *Neurology*, 2023; 100 (24): e2477–e2489. doi: 10.1212/WNL.000000000000207341
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 pa-

- tients with cancer. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017; 70 (8): 926–938. doi: 10.1016/j.jacc.2017.06.047
3. 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
4. Navi B.B., Reiner A.S., Kamel H., Iadecola C., Elkind M.S., Panageas K.S., DeAngelis L.M. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann. Neurol.*, 2015; 77 (2): 291–300. doi: 10.1002/ana.24325
5. Chen P.C., Muo C.H., Lee Y.T., Yu Y.H., Sung F.C. Lung cancer and incidence of stroke: a population-based cohort study. *Stroke*, 2011; 42 (11): 3034–309. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.615534
6. Kuan A.S., Teng C.J., Wu H.H., Su V.Y., Chen Y.T., Chien S.H., Yeh C.M., Hu L.Y., Chen T.J., Tzeng C.H., Liu C.J. Risk of ischemic stroke in patients with ovarian cancer: a nationwide population-based study. *BMC Med.*, 2014; 12: 53. doi: 10.1186/1741-7015-12-53
7. 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
8. Sonbol Y.T., Elgenidy A., Awad A.K., Elmehra A.O., Kobeissi H., Afifi A.M., Ghazy S. Stroke as a cause of death in patients with cancer: a SEER-based study. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 2023; 32 (8): 107154. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107154
9. Dittrich T.D., Aujesky M., Rudin S., Zietz A., Wagner B., Polymeris A., Altersberger V.L., Sinnecker T., Gensicke H., Engelter S.T., Lyrer P., Hess V., Sutter R., Nickel C.H., Bonati L.H., Fischer U., Psychogios M., Katan M., De Marchis G.M. Apical pulmonary lesions suspected of malignancy visible on neck CT angiography performed for acute stroke: Prevalence, treatment, and clinical implications – the PLEURA study. *Eur. Stroke J.*, 2023; 8 (2): 549–556. doi: 10.1177/23969873231151488
10. Ha J., Lee M.J., Kim S.J., Park B.Y., Park H., Cho S., Chung J.W., Seo W.K., Kim G.M., Bang O.Y., Chung C.S. Prevalence and impact of venous and arterial thromboembolism in patients with embolic stroke of undetermined source with or without active cancer. *J. Am. Heart. Assoc.*, 2019; 8 (21): e013215. doi: 10.1161/JAHA.119.013215
11. Brenner B., Bikdeli B., Tzoran I., Madridano O., Lypez-Reyes R., Suriñach J.M., Blanco-Molina Á., Tufano A., Núñez J.J.L., Trujillo-Santos J., Monreal M. RIETE Investigators. Arterial ischemic events are a major complication in cancer patients with venous thromboembolism. *Am. J. Med.*, 2018; 131 (9): 1095–1103. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.037
12. Sun M.Y., Bhaskar S.M.M. bridging the gap in cancer-related stroke management: update on therapeutic and preventive approaches. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023; 24 (9): 7981. doi: 10.3390/ijms24097981
13. Fitzpatrick T., Carrier M., Le Gal G. Cancer, atrial fibrillation, and stroke. *Thromb. Res.*, 2017; 155: 101–105. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.006
14. Lun R., Roy D.C., Hao Y., Deka R., Huang W.K., Navi B.B., Siegal D.M., Ramsay T., Fergusson D., Shorr R., Dowlathshahi D. Incidence of stroke in the first year after diagnosis of cancer-A systematic review and meta-analysis. *Front. Neurol.*, 2022; 13: 966190. doi: 10.3389/fneur.2022.966190
15. Navi B.B., Kasner S.E., Elkind M.S.V., Cushman M., Bang O.Y., DeAngelis L.M. Cancer and embolic stroke of undetermined source. *Stroke*, 2021; 52 (3): 1121–1130. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032002
16. Bamias A., Tzannis K., Zakopoulou R., Sakellakis M., Dimitriadis J., Papatheodoridi A., Rallidis L., Halvatsiotis P., Tsiara A., Kaparelou M., Kostouros E., Barbarousi D., Koutsoukos K., Fragiadis E., Dellis A.E., Anastasiou I., Stravodimos K., Pinitas A., Papatsoris A., Adamakis I., Varkarakis I., Fragoulis C., Pagoni S., Matsouka C., Skolarikos A., Mitropoulos D., Doumas K., Deliveliotis C., Constantinides C., Dimopoulos M.A. Risk for arterial thromboembolic events (ATEs) in patients with advanced urinary tract cancer (aUTC) treated with first-line chemotherapy: single-center, observational study. *Curr. Oncol.*, 2022; 29 (9): 6077–6090. doi: 10.3390/currncol29090478
17. Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г., Сычева Е.А. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. *Злокачественные опухоли*, 2019; 9 (3S2): 609–627. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627 [Vitsenya M.V., Ageev F.T., Gilyarov M.Yu., Ovchinnikov A.G., Orlova R.V., Poltavskaya M.G., Sycheva E.A. Practical recommendations for the correction of cardiovascular toxicity of antitumor drug therapy. *Malignant tumors*, 2019; 9 (3S2): 609–627. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-609-627
18. Yhim H.Y., Lee J., Kim K.H., Kim S.A., Lee J.Y., Hwang H.G., Hong J., Lee J.O., Bang S.M. Increased risk of venous and arterial thromboembolism in patients with colorectal cancer receiving cetuximab-based combination chemotherapy: A population-based study in Korea. *Thromb. Res.*, 2023; 231: 50–57. doi: 10.1016/j.thromres.2023.10.005
19. Kelly A., Toale C., Moloney M.A., Kavanagh E.G. Outcomes of acute limb ischaemia in patients with underlying malignancy: a systematic review. *EJVES Vasc. Forum*, 2021; 54: 13–20. doi: 10.1016/j.ejvs-vf.2021.10.019
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. Valent P., Hadzijušufovic E., Scherthaner 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
22. El Sakka K., Gambhir R.P.S., Halawa M., Chong P., Rashid H. Association of malignant disease with critical leg ischaemia. *Br. J. Surg.*, 2005; 92: 1498–1501. doi: 10.1002/bjs.5125

23. Tsang J.S., Naughton P.A., O'Donnell J., Wang T.T., Moneley D.S., Kelly C.J., Leahy A.L. Acute limb ischemia in cancer patients: should we surgically intervene? *Ann. Vasc. Surg.*, 2011; 25 (7): 954–960. doi: 10.1016/j.avsg.2011.06.002
24. Larsen T.L., Brekke J., Garresori H., Frøen H., Jacobsen E.M., Torfoss D., Wik H.S., Enden T.R., Porojnicu A.C., Quist-Paulsen P., Velle E., Sandset P.M., Ree A.H., Dahm A.E.A. Arterial thromboembolism in cancer patients treated with apixaban. *Blood*, 2022; 140 (Suppl. 1): 11366–11367. doi: 10.1182/blood-2022-160363
25. Lesterhuis W.J., van Spronsen D.J., Schultze-Kool L.J., de Mulder P.H. Acute arterial occlusion after chemotherapy for testicular cancer. *Lancet Oncol.*, 2005; 6 (11): 910. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70428-9
26. 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
27. Lapébie F.X., Aboyans V., Lacroix P., Constans J., Boulon C., Messas E., Ferrières J., Bongard V., Bura-Rivière A. Editor's choice – External applicability of the COMPASS and VOYAGER-PAD trials on patients with symptomatic lower extremity artery disease in France: The COPART registry. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2021; 62 (3): 439–449. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.05.028
28. Nicolajsen C.W., Dickenson M.H., Budtz-Lilly J., Eldrup N. Frequency of cancer in patients operated on for acute peripheral arterial thrombosis and the impact on prognosis. *J. Vasc. Surg.*, 2015; 62 (6): 1598–1606. doi: 10.1016/j.jvs.2015.06.223
29. Govsveyev N., Malgor R.D., Hoffman C., Harroun N., Sturman E., Al-Musawi M., Malgor E.A., Jacobs D.L., Nehler M. A systematic review and meta-analysis of outcomes after acute limb ischemia in patients with cancer. *J. Vasc. Surg.*, 2021; 74 (3): 1033–1040.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2021.03.058
30. Javid M., Magee T.R., Galland R.B. Arterial thrombosis associated with malignant disease. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 2008; 35 (1): 84–87. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.08.014
31. Morris-Stiff G., Lewis M.H. Surgical treatment of acute limb ischaemia in the presence of malignancy. *Int. J. Surg.*, 2010; 8 (3): 233–235. doi: 10.1016/j.ijsu.2010.01.007
32. Pernod G., Cohen A., Mismetti P., Sanchez O., Mahé I. INNOVTE CAT Working Group. Cancer-related arterial thromboembolic events. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2024; 117 (1): 101–113. doi: 10.1016/j.acvd.2023.11.007
33. Liu Y., Wang J., Guo L., Ping L. Risk factors of embolism for the cardiac myxoma patients: a systematic review and metanalysis. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 348. doi: 10.1186/s12872-020-01631-w
34. Chandler C. Malignant arterial tumor embolization. *J. Surg. Oncol.*, 1993; 52 (3): 197–202. doi: 10.1002/jso.2930520317
35. Hussain S.M.A. Tumor embolism and acute arterial occlusion: A systematic review. *Surgery Open Science*, 2022; 10: 216–222. doi: 10.1016/j.sopen.2022.10.006
36. 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
37. Mitrovic M., Pantic N., Sabljic N., Bukumiric Z., Virijevic M., Pravdic Z., Cvetkovic M., Rajic J., Bodrozic J., Milosevic V., Todorovic-Balint M., Vidovic A., Suvajdzic-Vukovic N., Antic D. Arterial thrombosis in patients with acute myeloid leukemia: incidence and risk factors. *Cancers (Basel)*, 2023; 15 (11): 3060. doi: 10.3390/cancers15113060
38. Akabane K., Watanabe T., Tajima Y., Toyama S., Tamate Y., Uchida T. Case Report: Acute arterial occlusion of the right lower extremity due to left atrial invasion from pulmonary metastases of thyroid cancer. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2023; 10: 1221180. doi: 10.3389/fcvm.2023.1221180
39. Abraham K.P., Reddy V., Gattuso P. Neoplasms metastatic to the heart: review of 3314 consecutive autopsies. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.*, 1990; 3 (3): 195–198.
40. Klatt E.C., Heitz D.R. Cardiac metastases. *Cancer*, 1990; 65 (6): 1456–1459. doi: 10.1002/1097-0142(19900315)65:6<1456::aid-cnrcr2820650634>3.0.co;2-5
41. 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
42. 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
43. González Rodríguez P., Gisbert S.M.M., Chiriboga Granja J.I., Medina M.C., Palonés F.J.G. Anaplastic thyroid tumor as an embolic source of metastasis. *J. Vasc. Surg. Cases Innov. Tech.*, 2022; 8 (3): 386–389. doi: 10.1016/j.jvscit.2022.05.006
44. Lioudaki S., Kontopodis N., Palioudakis S., Koutsopoulos A.V., Drositis I., Ioannou C.V. Acute aortic occlusion due to tumor embolism in a patient with lung malignancy. *SAGE Open Med. Case Rep.*, 2017; 5: 2050313X17720627. doi: 10.1177/2050313X17720627
45. Almatari A.L., Sathe A., Wideman L., Dewan C.A., Vaughan J.P., Bennie I.C., Buscarini M. Renal cell carcinoma with tumor thrombus: A review of relevant anatomy and surgical techniques for the general urologist. *Urol. Oncol.*, 2023; 41 (4): 153–165. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.11.021
46. Sadat U., Noor N., See T.C., Varty K. Peripheral arterial ischemia by a primary lung tumour invading left atrium. *Lung Cancer*, 2007; 57 (2): 237–239. doi: 10.1016/j.lungcan.2007.02.001
47. 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
48. 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
 49. 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
 50. Palumbo A., Cavo M., Brinthen S., Zamagni E., Romano A., Patriarca F., Rossi D., Gentilini F., Crippa C., Galli M., Nozzoli C., Ria R., Marasca R., Montefusco V., Baldini L., Elice F., Callea V., Pulini S., Carella A.M., Zambello R., Benevolo G., Magarotto V., Tacchetti P., Pescosta N., Cellini C., Polloni C., Evangelista A., Caravita T., Morabito F., Offidani M., Tosi P., Boccadoro M. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J. Clin. Oncol.*, 2011; 29 (8): 986–993. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6844
 51. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J., Gisslinger H., Tognoni G., Patrono C., Barbui T. European Collaboration on Low-Dose Aspirin in Polycythemia Vera Investigators. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.*, 2004; 350 (2): 114–124. doi: 10.1056/NEJMoa035572
 52. 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.*, 2025; 10 (8): 665–675. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae068
 53. Xu Y., Cole K., Collins E., Moledina A., Mallity C., Carrier M. Anticoagulation for the prevention of arterial thrombosis in ambulatory cancer patients: systematic review and meta-analysis. *JACC CardioOncol.*, 2023; 5 (4): 520–532. doi: 10.1016/j.jacc.2023.04.003
 54. Lyon A.R., López-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-Oncology Society (IC-OS). *Eur. Heart J.*, 2022; 43 (41): 4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
 55. Gevaert S.A., Halvorsen S., Sinnaeve P.R., Sambola 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
 56. Harnarayan P., Islam S., Naraynsingh V. Arterial embolism in malignancy: the role of surgery. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2021; 17: 635–640. doi: 10.2147/TCRM.S308026
 57. Hussain S.M.A. Lung cancer embolization causing acute limb ischemia: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 2023; 17 (1): 56. doi: 10.1186/s13256-023-03769-5
 58. Sato A., Matsumoto A., Naruse S., Isono Y., Maeda Y., Yamada M., Ikeda T., Sasajima Y., Jinno H. Acute arterial occlusive disease due to tumor thrombus from lung metastasis of breast cancer with cartilaginous and osseous metaplasia: a case report. *Surg. Case Rep.*, 2023; 9 (1): 13. doi: 10.1186/s40792-023-01598-8
 59. Tsubouchi K., Ibusuki R., Makisumi K., Okamoto H., Iwasaki T., Okamatsu Y., Inoue K., Harada T. Tumor embolism as a cause of renal artery occlusion and acute kidney injury diagnosed and treated with endovascular intervention in a patient with mediastinal undifferentiated sarcoma. *Intern. Med.*, 2021; 60 (12): 1907–1910. doi: 10.2169/internalmedicine.6249-20
 60. 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., Tenders M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (9): 763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095

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; доцент 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: hyppokrat-g@mail.ru

Станислав Павлович Рыков, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, Москва, Россия, ORCID: 0009-0000-8486-3505, e-mail: stanislas.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. Zagorulko, 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 at the department of X-ray endovascular methods of diagnosis and treatment No. 2, Moscow, Russia, ORCID: 0009-0008-7473-6471, e-mail: hyppokrat-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: stanislas.rykov@yandex.ru

Статья поступила 14.03.2025

После доработки 28.05.2025

Принята к печати 19.06.2025

Received 14.03.2025

Revision received 28.05.2025

Accepted 19.06.2025



ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ / INFORMATION MATERIALS

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 ризкометрии кардиометаболических заболеваний;
- Генетика и биохимия кардиометаболических заболеваний;
- Ультразвуковая и функциональная диагностика кардиометаболических заболеваний;
- Избыточная масса тела, ожирение, метаболически здоровое ожирение;
- Абдоманальное 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)

Бошенко 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)

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