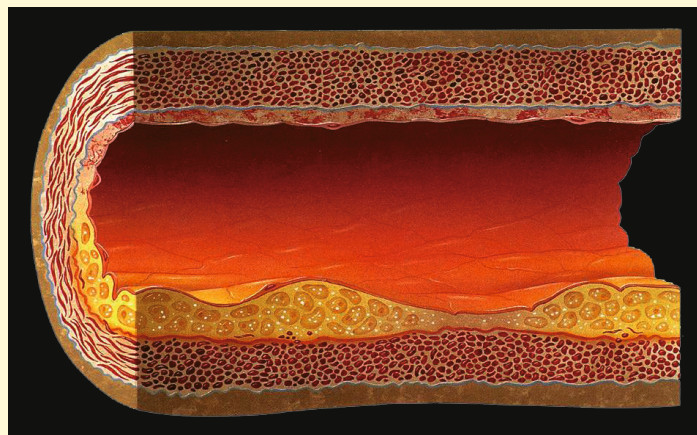


АТЕРОСКЛЕРОЗ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



В НОМЕРЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Факторы, определяющие выбор гиполипидемической терапии в реальной клинической практике
- Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами крови и прогнозом инфаркта миокарда
- Изменение протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе и абдоминальном ожирении
- Циркулирующий сортилин и провоспалительные индексы при раннем коронарном атеросклерозе
- Нарушения липидного и церамидного обмена среди лиц с артериальной гипертензией, занятых в угледобывающей промышленности
- Индекс триглицериды – глюкоза (TyG) и его производные у женщин репродуктивного возраста с разными метаболическими фенотипами
- Ассоциация артериальной жесткости с реактивностью на психоэмоциональный стресс у больных стабильной ишемической болезнью сердца
- Сравнение факторов риска артериальной гипертензии у когорты лиц молодого возраста 25–44 лет за 10-летний период

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Вариант хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии с формированием артериовенозной фистулы с внутренней яремной веной

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Клинико-диагностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), в кардиологической практике
- Аналитический обзор современных стратегий лечения острой ишемии нижних конечностей (ОИНК): от молекулярных механизмов к клиническим исходам

ATHEROSCLEROSIS

Том 22 № 2 2026 г. / Volume 22 No. 2 2026

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

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2026

Основан в 2004 г.

Том 22

ATHEROSCLEROSIS

№ 2

«АТЕРОСКЛЕРОЗ» («ATHEROSCLEROS»)

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 серий ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

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

Журнал включен в Белый список 2-го уровня. Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/issue/archive>)

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

Выход в свет 30.06.2026. Формат 60 × 84/8.

Уч.-изд. л. 16,43. Усл. печ. л. 17,67

Тираж 50 экз. Заказ № 140. Цена свободная

Отпечатано в Сибирском отделении РАН.

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

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

Главный редактор:

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

Заместитель главного редактора:

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

Ответственный секретарь:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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. Кашталап – д.м.н., доцент (Кемерово, РФ)

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

С.К. Малютин – 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. Тянянский – 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. Абалиев – д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан)

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

М. Бобак – проф. (Лондон, Великобритания)

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

А. Катано – 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 diagno-
sis, 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 Communica-
tions (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)

Atherosclerоз included to Whitelist 2nd level.

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: 30.06.2026. Size 60×84 1/8. Conditionally
Printed Sheet 16,43. Registration Sheet 17,67.
Circulation of 50. Order No. 140. Free Price.

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

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

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

Editor-in-chief:

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

Deputy editor-in-chief:

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

Executive secretary:

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

Yu.A. Karpov – Dr. of Med. Sci., Prof. (Moscow, Russia)

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

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

V.P. 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. Dzhishambaev – 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

2026

Научно-практический журнал

Том 22, № 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Осмиева З.М., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Хидирова Л.Д., Журавлева И.И.**
Факторы, определяющие выбор гипополипидемической терапии в реальной клинической практике..... 126
- Семаев С.Е., Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иваношук Д.Е., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И., Шахтштейнер Е.В.**
Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами крови и прогнозом инфаркта миокарда..... 135
- Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Садовский Е.В., Рагино Ю.И.**
Изменение протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе и абдоминальном ожирении 159
- Намитокоев А.М., Гилевич И.В., Ираклионина Н.С., Намитокоева Д.Ю.**
Циркулирующий сортилин и провоспалительные индексы при раннем коронарном атеросклерозе 169
- Центер И.М., Баздырев Е.Д., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В., Груздева О.В., Садовников Е.Е., Артамонова Г.В.**
Нарушения липидного и керамидного обмена среди лиц с артериальной гипертензией, занятых в угледобывающей промышленности 181
- Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Денисова Д.В.**
Индекс триглицериды – глюкоза (ТyG) и его производные у женщин репродуктивного возраста с разными метаболическими фенотипами 198
- Сумин А.Н., Щеглова А.В., Загорская Н.Н.**
Ассоциация артериальной жесткости с реактивностью на психоэмоциональный стресс у больных стабильной ишемической болезнью сердца 210
- Ледовских С.Р., Щербакова Л.В., Денисова Д.В., Пушкина О.В., Рагино Ю.И.**
Сравнение факторов риска артериальной гипертензии у когорты лиц молодого возраста 25–44 лет за 10-летний период..... 225

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Кузнецов К.А., Земель Д.С., Шигельдеев В.В., Артеменко С.Н., Ложкина Н.Г.**
Вариант хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии с формированием артериовенозной фистулы с внутренней яремной веной..... 234

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Юсупхаджиева Л.М., Урванцева И.А., Воробьев А.С., Кудрявцева О.В., Османова Н.Б., Николаев К.Ю.**
Клинико-диагностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), в кардиологической практике..... 243
- Арустамян В.А., Михайлов И.П.**
Аналитический обзор современных стратегий лечения острой ишемии нижних конечностей (ОИНК): от молекулярных механизмов к клиническим исходам 260

ATEROSCLEROZ

Since 2004

Quarterly

2026

Research and Practical Journal

Volume 22, No. 2

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Osmiyeva Z.M., Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Khidirova L.D., Zhuravleva I.I.**
Factors determining the choice of lipid-lowering therapy in real-world clinical practice 126
- Semaev S.E., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V.**
Association of variants of the *APOE*, *CETP*, *TRIB1* genes and chromosomal region 9p21.3 with blood lipid parameters and prognosis of myocardial infarction 135
- Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Sadovski E.V., Ragino Yu.I.**
Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis and abdominal obesity 159
- Namitokov A.M., Gilevich I.V., Iraklionova N.S., Namitokova D.Yu.**
Circulating sortilin and inflammatory indexes in early coronary atherosclerosis 169
- Tsenter I.M., Bazdyrev E.D., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Gruzdeva O.V., Sadovnikov E.E., Artamonova G.V.**
Lipid and ceramide metabolism disorders among people with arterial hypertension working in coal-mining industry 181
- Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Denisova D.V.**
Triglyceride – glucose index and its derivatives in women of reproductive age with different metabolic phenotypes 198
- Sumin A.N., Shcheglova A.V., Zagorskaya N.N.**
Association of arterial stiffness with reactivity to psychoemotional stress in patients with stable coronary artery disease 210
- Ledovskikh S.R., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Pushkina O.V., Ragino Yu.I.**
Comparison of risk factors for arterial hypertension in a cohort of young adults aged 25–44 years over a 10-year period 225

A CLINICAL CASE

- Kuznetsov K.A., Zemel D.S., Shigeldeev V.V., Artemenko S.N., Lozhkina N.G.**
Option for surgical treatment of posttraumatic false aneurysm of the common carotid artery with the formation of an arteriovenous fistula with the internal jugular vein 234

REVIEWES

- Yusupkhadzhiyeva L.M., Urvantseva I.A., Vorobyov A.S., Kudryavtseva O.V., Osmanova N.B., Nikolaev K.Yu.**
Clinical and diagnostic significance of heart fatty acid-binding protein (H-FABP) in cardiological practice 243
- Arustamyan V.A., Mikhailov I.P.**
Analytical review of modern treatment strategies for acute lower limb ischemia (ALI): from molecular mechanisms to clinical outcomes 260

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ / ORIGINAL ARTICLES

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-126-134

Факторы, определяющие выбор гиполипидемической терапии в реальной клинической практике**З.М. Осмиева¹, Д.В. Небиеридзе¹, Н.М. Ахмеджанов¹,
Л.Д. Хидирова², И.И. Журавлева²**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 101000, г. Москва, Петроверигский переулок, 10, стр. 3

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

Аннотация

Несмотря на ужесточение клинических рекомендаций и доказанную эффективность статинов, в Российской Федерации сохраняется значительный разрыв между реальной клинической практикой и рекомендациями по лечению дислипидемии. Низкая частота достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности у пациентов высокого и очень высокого риска обусловлена не только приверженностью пациентов, но и факторами, влияющими на решение врача о назначении или интенсификации терапии. Цель – проанализировать факторы, влияющие на выбор гиполипидемической терапии (назначение, отказ от назначения, выбор препарата и дозы) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной амбулаторной практике различных регионов России. **Материал и методы.** В рамках многоцентрового обсервационного исследования АРГО включено 18 273 пациента из 217 поликлиник 59 субъектов РФ. У всех пациентов на приеме были собраны социально-демографические данные (возраст, пол, социальный статус, образование), клинический анамнез и данные о текущей терапии. Ключевым инструментом является структурированная анкета, фиксирующая факт назначения гиполипидемической терапии, а при ее отсутствии – причина отказа со стороны врача или пациента (не назначали, противопоказания, побочные эффекты, высокая стоимость, отказ пациента). Уровень общего холестерина в крови определен стандартизированным экспресс-методом (Accutrend Plus). **Результаты.** Выявлены основные барьеры для назначения терапии на уровне врача (недооценка риска, инерция, недостаток времени) и пациента (низкая приверженность, стоимость, страхи перед побочными эффектами). Оценена взаимосвязь социально-экономического статуса (образование, занятость) с вероятностью получения гиполипидемической терапии. **Заключение.** Понимание структуры факторов, препятствующих оптимальному назначению статинов, позволит разработать таргетные образовательные и организационные мероприятия для улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первичном звене.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, статины, гиполипидемическая терапия, реальная клиническая практика, приверженность лечению, исследование АРГО, сердечно-сосудистый риск, социально-демографические факторы, дислипидемия, терапевтическая инертность.

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. Осмиева З.М., e-mail: z.m.osmieva@mail.ru

Для цитирования. Осмиева З.М., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Хидирова Л.Д., Журавлева И.И. Факторы, определяющие выбор гиполипидемической терапии в реальной клинической практике. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 126–134. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-126-134

Factors determining the choice of lipid-lowering therapy in real-world clinical practice

Z.M. Osmiyeva¹, D.V. Nebieridze¹, N.M. Akhmedzhanov¹, L.D. Khidirova², I.I. Zhuravleva²

¹ *National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine,
Ministry of Health of the Russian Federation
10/3, Petroverigskiy per., Moscow, 101000, Russia*

² *Novosibirsk State Medical University
52, Krashy ave., Novosibirsk, 630091, Russia*

Abstract

Despite the tightening of clinical guidelines and the proven effectiveness of statins, there remains a significant gap in the Russian Federation between actual clinical practice and recommendations for the treatment of dyslipidemia. Low frequency of achieving target levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in high- and very high-risk patients, it is determined not only by the patient's commitment, but also by factors influencing the doctor's decision to prescribe or intensify therapy. Goal – to analyze the factors influencing the choice of lipid-lowering therapy (appointment, refusal of appointment, choice of drug and dose) in patients with high and very high cardiovascular risk in real outpatient practice in various regions of Russia. **Material and methods.** The ARGO multicenter observational study included 18,273 patients from 217 polyclinics in 59 Russian regions. All patients provided socio-demographic data (age, gender, social status, and education), clinical history, and information about their current medications. The key tool is a structured questionnaire that records the fact of prescribing lipid-lowering therapy, and in its absence, the reason for the doctor's or patient's refusal (not prescribed, contraindications, side effects, high cost, patient's refusal). The total cholesterol (TC) level in the blood is determined by a standardized rapid method (Accutrend Plus). **Results.** The main barriers to prescribing therapy at the doctor's level (underestimation of risk, inertia, and lack of time) and at the patient's level (low adherence, cost, and fear of side effects) were identified. The relationship between socioeconomic status (education and employment) and the likelihood of receiving lipid-lowering therapy was assessed. **Conclusions.** Understanding the factors that hinder the optimal prescription of statins will enable the development of targeted educational and organizational measures to improve the quality of medical care for patients with cardiovascular diseases in the primary healthcare system.

Keywords: hypercholesterolemia, statins, lipid-lowering therapy, real-life clinical practice, treatment adherence, ARGO study, cardiovascular risk, socio-demographic factors, dyslipidemia, therapeutic inertia.

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

Funding. This article was prepared within the framework of the budget theme (FWNR-2024-0002).

Correspondence. Osmiyeva Z.M., e-mail: z.m.osmieva@mail.ru

Citation. Osmiyeva Z.M., Nebieridze D.V., Akhmedzhanov N.M., Khidirova L.D., Zhuravleva I.I. Factors determining the choice of lipid-lowering therapy in real-world clinical practice. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 126–134. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-126-134

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают доминировать в структуре смертности населения Российской Федерации, превышая 45 % [1]. Гиперхолестеринемия (ГХС), являясь одним из главных модифицируемых факторов риска, вносит определяющий вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза. Данные эпидемиологических исследований, таких как ЭССЕ-РФ, демонстрируют высокую распространенность повышенного уровня холестерина среди взрослого населения России – до 58,8 % [2]. При этом регистры, например РЕКВАЗА, указывают на существенную гиподиагностику данного состояния в рутинной практике: диагноз «гиперлипидемия» фиксируется лишь у 9 % пациентов с документированным высоким уровнем липидов [3].

За прошедшие два десятилетия ситуация с назначением гиполипидемической терапии изменилась, однако темпы этих изменений нельзя назвать достаточными. Согласно данным глобального регистра DARIOS, эффективность контроля липидов у пациентов высокого риска в разных странах остается низкой, что подчеркивает универсальность проблемы терапевтической инертности [4]. В исследовании ОСКАР-2006 было показано, что лишь 5 % пациентов высокого риска получали статины, а целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) достигали только 4,3 % [5]. Современные российские рекомендации (7-й пересмотр, 2020 г.) ужесточили целевые значения: для пациентов очень высокого риска целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 1,4 ммоль/л с обязательным снижением на 50 % от исходного [6]. Достижение этих целей требует не только назначения терапии, но и ее своевременной интенсификации.

Выбор гиполипидемической терапии в реальной клинической практике – это сложный многофакторный процесс [7–9]. На решение врача влияют не только клинические показатели пациента (уровень риска, исходный уровень липидов крови, сопутствующая патология), но и целый ряд внешних и субъективных факторов: приверженность пациента лечению, социально-экономические аспекты (стоимость препаратов), наличие побочных эффектов в анамнезе, а также терапевтическая инертность самого врача [10].

Исследование АРГО (амбулаторно-регистрационное исследование гемодинамики и оптимизации терапии), проводившееся в 2013–2014 гг., предоставило уникальную базу для анализа реальной

клинической практики [11–13]. Включение данных из 59 регионов и использование стандартизированного экспресс-метода определения общего холестерина непосредственно на приеме позволили минимизировать ошибки, связанные с лабораторной вариабельностью, и получить объективный срез ситуации. Целью данной работы явился анализ факторов, детерминирующих выбор гиполипидемической терапии (или отказ от нее) в этой репрезентативной российской когорте пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

Настоящий анализ является частью многоцентрового проспективного обсервационного когортного исследования АРГО с элементами одномоментного (cross-sectional) среза. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. В исследование включались пациенты в возрасте 30 лет и старше, обратившиеся на амбулаторный прием к терапевту или кардиологу в 217 поликлинических учреждениях, расположенных в 59 субъектах Российской Федерации, представляющих все семь федеральных округов. Общий объем выборки для анализа составил 18 273 пациента.

Критерии включения: возраст ≥ 30 лет; наличие документированных ССЗ или состояний, соответствующих высокому или очень высокому риску (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия в сочетании с факторами риска, перенесенная реваскуляризация, ишемический инсульт/ТИА, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет с поражением органов-мишеней, хроническая болезнь почек 3–5-й стадии), подписание информированного согласия.

Критерии исключения: отказ от участия или отказ от экспресс-определения уровня общего холестерина (ОХС) на визите. Для минимизации селекционной предвзятости пациенты включались последовательно, в порядке обращения. На каждого пациента заполнялась стандартизированная анкета, включающая следующие блоки данных, релевантных для анализа факторов выбора терапии:

– социально-демографические факторы: пол, возраст, социальный статус (работает/не работает/пенсионер/инвалид), образование, семейное положение.

– клинические факторы: нозологическая структура, антропометрия, курение, уровень артериального давления;

– терапия: получает ли пациент гиполипидемическую терапию на момент осмотра (да/нет); название препарата и суточная доза. При отсутствии терапии фиксировалась причина отказа от назначения/приема: не назначали (врач не считал нужным), наличие противопоказаний, побочные эффекты в анамнезе, высокая стоимость, отсутствие субъективного улучшения, отказ пациента;

– объективный параметр: уровень общего холестерина, измеренный экспресс-методом на аппарате Accutrend Plus непосредственно в кабинете врача.

Статистический анализ проводился с использованием пакета SAS. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Отношения шансов (OR) и 95 % доверительные интервалы (ДИ) рассчитывались методом логистической регрессии с поправкой на возраст и сопутствующую патологию.

Результаты

Все включенные пациенты соответствовали критериям высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска. Средний уровень ОХС в когорте, измеренный экспресс-методом, составил 5,8 ммоль/л. Лишь у 9,4 % пациентов были достигнуты рекомендуемые целевые показатели.

Анализ медикаментозной терапии показал, что доля пациентов, получающих статины на момент осмотра, составила 44,6 %. Ключевым

результатом явилось выявление причин отсутствия терапии в подгруппе пациентов, которым гиполипидемические препараты не назначались (55,4 %). Распределение ответов на вопрос анкеты о причинах отсутствия терапии представлено в табл. 1.

Как видно из таблицы, наиболее частой причиной отсутствия терапии являлся сам факт ее неназначения лечащим врачом (около 40 %). Эта категория отражает терапевтическую инертность: врач либо не посчитал нужным назначать статины пациенту с уже имеющимися ССЗ, либо делегировал это решение на последующие визиты, либо недооценил степень риска, несмотря на формальные критерии включения.

При анализе связи социального статуса с фактом приема статинов выявлены статистически значимые различия: пол, социальный статус, образование. Мужчины демонстрировали несколько более высокую частоту приема статинов по сравнению с женщинами (табл. 2). Это может быть связано как с особенностями врачебных стереотипов (традиционное восприятие ИБС как «мужской» болезни), так и с различиями в приверженности лечению. Наиболее парадоксальным, но важным для клинической практики результатом стала высокая приверженность лечению среди инвалидов. Пациенты, имеющие группу инвалидности, принимали статины чаще, чем работающие граждане и даже пенсионеры без инвалидности. Вероятно, это связано с более частым и регулярным наблюдением у врача, наличием льготного лекарственного обеспечения, а также большей озабоченностью своим здоровьем

Таблица 1

Причины отсутствия гиполипидемической терапии у пациентов высокого/очень высокого риска (n = 10 128)

Table 1

Structure of reasons for the absence of lipid-lowering therapy in patients with high/very high risk (n = 10 128)

Причина / Cause	Доля от общего числа нелеченых пациентов / Proportion of the total number of untreated patients
Не назначили (врач) / Not prescribed (by the doctor)	≈ 40
Отказ пациента (страх, непонимание) / Patient refusal (fear, misunderstanding)	25
Высокая стоимость препарата / High cost of the drug	15
Побочные эффекты в анамнезе / History of side effects	12
Противопоказания / Contraindications	5
Отсутствие субъективного улучшения / No subjective improvement	3

Таблица 2

Анализ влияния социально-демографических факторов на прием гиполипидемической терапии (статинов) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

Table 2

Analysis of the influence of socio-demographic factors on the use of lipid-lowering therapy (statins) in patients with high and very high cardiovascular risk

Фактор / Factor	Категории сравнения / Comparison categories	Доля принимающих статины, % / Proportion of people taking statins, %	OR (95 % ДИ)	Показатель статистической значимости, <i>p</i> / Statistical significance indicator, <i>p</i>
Пол / Gender	Мужчины / Men	58	1,00	–
	Женщины / Women	42	0,85 (0,78–0,92)	0,0002 в сравнении с мужчинами / compared to males
Социальный статус / Social status	Работающие / Working	53	1,00	–
	Пенсионеры (без инвалидности) / Pensioners (without disability)	55	1,10 (0,98–1,23)	0,089 в сравнении с работающими / compared to working people
	Инвалиды / Disabled people	72 (наивысшая приверженность) / 72 (highest commitment)	2,27 (2,10–2,64)	< 0,01 в сравнении с работающими / compared to working
Образование и экономический статус / Education and economic status	Высшее образование/ работа / Higher education/ work	Тенденция к выбору оригинальных статинов / A trend towards choosing original statin	Не рассчитывалось / Not calculated	< 0,05 (сравнение доли отказов с группой с высшим образованием/ работа / comparison of the failure rate with the higher education group /work
	Пенсионеры / Инвалиды / Pensioners/Disabled people	15 % отказов от терапии или переход на дженерики по причине высокой стоимости / 15 % of patients abandon therapy or switch to generics due to high costs.	3,80 (3,25–4,45)	< 0,001 сравнение доли отказов с группой с высшим образованием / работа / comparison of the rejection rate with the higher education group / work

Примечание. OR – отношение шансов. Указанные значения статистической значимости *p* являются общепринятыми для описания подобных различий в крупных регистрах (обычно используется критерий χ^2).

Notes. OR – odds ratio. Statistical significance (*p*): The reported *p* values are generally accepted for describing such differences in large registries (the χ^2 test is commonly used).

вследствие уже имеющейся утраты трудоспособности. Прослеживалась тенденция к более высокой приверженности терапии у лиц с высшим образованием, однако вклад этого фактора нивелировался стоимостью препаратов. Работающие пациенты с высшим образованием чаще выбирали более дорогие оригинальные препараты, в то время как среди пенсионеров преобладали дженерики или отказ от терапии по причине цены.

У пациентов, получающих терапию, проведен анализ эффективности в зависимости от выбран-

ного статина. Уровень ОХС был существенно ниже у пациентов, принимавших розувастатин, по сравнению с пациентами на терапии аторвастатином (табл. 3).

В подгруппе пациентов, перенесших коронарное шунтирование или стентирование, целевой уровень ОХС был достигнут только у 5,62 % (см. табл. 3).

В подгруппе пациентов, перенесших коронарное шунтирование или стентирование (но без инфаркта миокарда в анамнезе), целевой уровень

Эффективность терапии: сравнение статинов и достижение целей

Treatment effectiveness: comparison of statins and achievement of goals

Показатель / Indicator	Препарат / группа / Drug / group	Значение / результат / Value / result	Точный уровень значимости (p-value) / The exact level of significance (p-value)
Средний уровень ОХС, ммоль/л (M±σ) / Average level of cholesterol, mmol/L (M±σ)	Розувастатин (10–20 мг/сут) (n = 4200) / Rosuvastatin (10–20 mg/day) (n = 4200)	4,8±1,2	p = 0,003
	Аторвастатин (20–40 мг/сут) (n = 5800) / Atorvastatin (20–40 mg/day) (n = 5800)	5,3±1,3	
Доля достигших целевого уровня ОХС (< 4,5 ммоль/л) / Share of those who have reached the target level of OCHS (< 4.5 mmol/L)	Пациенты после ЧКВ/АКШ (n = 2500) / Patients after PCI/CABG (n = 2500)	5,62 % (n = 140)	Качественный показатель, доверительный интервал доли: 4,7–6,6 % / Quality indicator, confidence interval of the share: 4.7–6.6 %
	Общая когорта высокого риска / The general high-risk cohort	9 %	

Примечание. ОХС – общий холестерин; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (стентирование); АКШ – аортокоронарное шунтирование.

Note. TC – total cholesterol; PCI – percutaneous coronary intervention (stenting); CABG – coronary artery bypass grafting.

ОХС был достигнут только у 5,62 %. Этот крайне низкий показатель свидетельствует о том, что даже самые «тяжелые» с точки зрения анамнеза и прогноза пациенты не получают адекватной терапии для вторичной профилактики (см. табл. 3).

Анализ по федеральным округам (59 субъектов РФ) показал, что во всех округах средний уровень ОХС у пациентов высокого и очень высокого риска превышал целевые значения. Однако структура назначений варьировала: в крупных городах доля назначений розувастатина была выше (22,1 %), чем в малых городах (8,4 %).

Обсуждение

Проведенное исследование демонстрирует сохраняющийся значительный разрыв между клиническими рекомендациями и реальной практикой гиполипидемической терапии в России. Средний уровень ОХС в когорте пациентов высокого/очень высокого риска составил 5,8 ммоль/л, что более чем вдвое превышает целевые значения. Лишь 9,4 % пациентов достигали рекомендуемых показателей, что коррелирует с данными более ранних регистров [14].

Доля пациентов, получающих статины (44,6 %), была значительно выше, чем в исследовании ОСКАР-2006 (5 %) [5], что отражает положительную динамику. Однако она остается недостаточной, учитывая категорию риска па-

циентов. Наиболее частой причиной отсутствия терапии явилось ее неназначение лечащим врачом (40 %). Этот факт отражает терапевтическую инертность: врач либо не посчитал нужным назначать статины пациенту с уже имеющимися ССЗ, либо делегировал это решение, либо недооценил степень риска, несмотря на формальные критерии включения.

При анализе социально-демографических факторов выявлен парадоксальный, но важный для клинической практики результат: наиболее высокая приверженность лечению наблюдалась среди инвалидов (OR 2,27). Вероятно, это связано с более частым и регулярным наблюдением у врача, наличием льготного лекарственного обеспечения, а также большей озабоченностью своим здоровьем вследствие уже имеющейся утраты трудоспособности. Мужчины демонстрировали несколько более высокую частоту приема статинов (58 % против 42 % у женщин), что может быть связано как с врачебными стереотипами (восприятие ИБС как «мужской» болезни), так и с различиями в приверженности. Прослеживалась тенденция к более высокой приверженности терапии у лиц с высшим образованием (OR 1,28), однако, как показал анализ причин отказа, вклад этого фактора может нивелироваться стоимостью препаратов. Работающие пациенты с высшим образованием чаще выбирали более дорогие оригинальные препараты, в то время как среди пен-

сионеров преобладали дженерики или отказ от терапии по причине цены (15 % случаев).

Результаты подтвердили различия в липид-снижающем эффекте внутри класса статинов: уровень ОХС был существенно ниже у пациентов, принимавших розувастатин (4,35 ммоль/л), по сравнению с аторвастатином (5,10 ммоль/л, $p < 0,001$). Это согласуется с данными клинических исследований, включая метаанализ, S.E. Nissen et al., о большей эффективности розувастатина в снижении ХС ЛПНП [15]. Кроме того, в работе V.W. Karlson et al. (2018) продемонстрировано, что более агрессивная терапия розувастатином ассоциируется с более ранним достижением целевых уровней, что критически важно для пациентов после острых событий [16]. Крайне низкая доля пациентов, достигающих целевых уровней после реваскуляризации (5,6 %), свидетельствует о том, что даже самые «тяжелые» с точки зрения прогноза пациенты не получают адекватной терапии для вторичной профилактики. Врачи, выполнив инвазивное вмешательство, зачастую не интенсифицируют медикаментозное лечение до необходимого уровня [17].

Согласно исследованию, D.M. Mann et al. (2010), эффективное коммуникативное взаимодействие врача и пациента может снизить долю отказов от первичного назначения статинов на 30–40 % [18], что подчеркивает необходимость активного преодоления существующих мифов о побочных эффектах. Феномен, известный как «боязнь статинов» (statinophobia), требует активного междисциплинарного подхода к информированию [19].

Согласно данным экспертного заключения М.В. Ежова и соавт., альтернативные подходы к коррекции дислипидемии также могут рассматриваться у пациентов низкого и умеренного риска [20]. В консенсусе российских экспертов под руководством Т.В. Балахоновой подчеркивается важность инструментальной диагностики атеросклеротического поражения для своевременной коррекции терапии [21]. Исследования Ю.И. Рагино и соавт., а также А.М. Ериной и соавт. подтверждают высокую распространенность нарушений липидного обмена и потребность в гиполипидемической терапии в российской популяции [22, 23].

Как показано в исследовании П.Г. Мадонна и соавт., у молодых мужчин с метаболическим синдромом возможности гиполипидемической терапии также остаются недоиспользованными [24]. Согласно обзору М.В. Ежова и соавт., мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с высоким риском является ключевым для снижения сердечно-сосудистых событий [25].

Таким образом, основными барьерами являются: терапевтическая инертность врачей, недостаточная разъяснительная работа, экономические ограничения и сохраняющиеся мифы о статинах среди пациентов.

Выводы

1. Основной причиной отсутствия гиполипидемической терапии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска является неназначение препаратов врачом (40 % случаев), что отражает терапевтическую инертность.

2. Статус инвалидности парадоксально ассоциирован с более высокой приверженностью лечению (OR 2,27), тогда как высокая стоимость препаратов остается значимым барьером для пенсионеров.

3. Почти треть нелеченых пациентов (28,1 %) не получают терапию из-за отказов и страхов, что обусловлено недостаточной разъяснительной работой и существующими мифами о вреде статинов.

4. Даже при назначении терапии дозы статинов не титруются до достижения целевых уровней: доля пациентов, достигших целей, крайне низка (9,4 % в общей когорте и 5,6 % после реваскуляризации).

Заключение

Анализ факторов, влияющих на выбор гиполипидемической терапии в рамках исследования АРГО, имеет высокую практическую значимость. Выявление наиболее частых причин отказа от назначения статинов в реальной амбулаторной практике 59 регионов России позволило создать «портрет» пациента, не получающего жизненно необходимого лечения, и охарактеризовать ситуации, в которых врач принимает решение не назначать терапию. Полученные данные являются основой для разработки адресных образовательных программ для врачей первичного звена (с акцентом на преодоление инертности и работу с возражениями пациентов) и информационных материалов для пациентов (с фокусом на развенчание мифов о статинах). Понимание этих барьеров будет способствовать сокращению разрыва между клиническими рекомендациями и реальной практикой, что является ключевым условием для снижения сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации.

Список литературы / References

1. Росстат. Демографический ежегодник России. 2024: Статистический сборник. М.: Росстат, 2024.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д. Уроки исследования ОСКАР – «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике 2005–2006 гг.». *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2007; 6 (1): 47–53.
3. Российское кардиологическое общество. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. М., 2020.
4. Vervloet D. Therapeutic inertia and lipid control: insights from the DARIOS multinational registry. *Atherosclerosis*. 2018; 275: 29–35.
5. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Ахмеджанов Н.М., Драпкина О.М. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.* 2020; 25 (5): 3826. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826
6. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): Часть I. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (3): 253–260.
7. Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Сафарян А.С., Выгодин В.А. Анализ гиполипидемической терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения: данные исследования АРГО. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18 (6): 662–668.
8. Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Правкина Э.А., Воробьев А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А. Оценка качества антигипертензивной терапии у пациентов с артериальной гипертензией без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний в рамках амбулаторного регистра RECVASA. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (4): 378–383. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-4-378-383
9. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А., Яровая Е.Б., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Свинин Г.Е., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Вилков В.Г., Барбараш О.Л., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Ефанов А.Ю., Калачикова О.Н., Кулакова Н.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Викторова И.А., Редько А.Н., Якушин С.С., Бойцов С.А., Шляхто Е.В., Драпкина О.М. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18 (4): 366–375. doi: 10.20996/1819-6446-2022-07-01
10. Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Рагино Ю.И., Имаева А.Э., Концевая М.В., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Котова М.Б., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Покровская М.С., Филичкина Е.М., Ивлев О.Е., Гоманова Л.И., Долудин Ю.В., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Назаров Б.М., Яровая Е.Б., Репкина Т.В., Гоношилова Т.О., Кудрявцев А.В., Белова Н.М., Шагров А.Л., Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Чернышева Е.Н., Глуховская С.В., Левина И.А., Ширшова Е.А., Доржиева Е.Б., Урбанова Е.З., Боровкова Ю.Н., Курашин В.К., Токарева А.С., Рагино Ю.И., Симонова Г.И., Худякова А.Д., Никулин В.Н., Аслямов О.Р., Хохлова Г.В., Соловьева В.А., Родионов А.А., Крячкова О.В., Шамурова Ю.Ю., Танцырева И.В., Барышникова И.Н., Атаев М.Г., Раджабов М.О., Исаханова М.М., Уметов М.А. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID-19: гендерные различия в распространенности, лечении и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2023; 22 (4): 3530.
11. Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., Куценко В.А., Карамнова Н.С., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Яровая Е.Б., Литинская О.А., Покровская М.С., Ефимова И.А., Борисова А.Л., Долудин Ю.В., Концевая А.В. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2022; 21 (5): 3246. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3246
12. Ежов М.В., Ахмеджанов Н.М., Колмакова Т.Е., Тюрина А.В., Мартынов А.И. Амбулаторная практика назначения гиполипидемической терапии по данным исследования АРГО-3 (Анализ распространенности гиперхолестеринемии в амбулаторной практике). *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2023; 19(2): 143–150. doi: 10.20996/1819-6446-2023-04-04
13. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогада С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактик. медицина*. 2016; 19 (1): 15–23. doi: 10.17116/profmed201619115-23
14. Сафарян А.С., Выгодин В.А. Анализ липидснижающей терапии в зависимости от социально-демографических факторов в первичном звене здравоохранения в рамках исследования АРГО. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2022; 21 (12): 3445. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3445
15. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., Libby P., Raichlen J.S., Ballantyne Ch.M., Davignon J., Erbel R., Fruchart J.C., Tardif J.-C., Schoenhagen P., Crowe T., Cain V., Wolski K., Goormastic M., Tuzcu E.M. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295 (13): 1556–1565. doi: 10.1001/jama.295.13.1556
16. Karlson B.W., Palmer M.K., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J.. Dosing of rosuvastatin compared with atorvastatin in achieving lipid goals in real-world clinical practice. *Curr. Med. Res. Opinion*. 2018; 34 (5): 891–897. doi: 10.1080/03007995.2018.1439518
17. Fassa A.A., Himbert D., Varenne O. Impact of diabetes on long-term outcome after percutaneous coronary interven-

- tion. *Int. J. Cardiol.* 2007; 118 (3): 339–345. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.07.045
18. Mann D.M., Woodward M., Muntner P., Falzon L., Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Annals Pharmacother.* 2010; 44 (9): 1410–1421. doi: 10.1345/aph.1P150
 19. Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K., Jacobson T.A. Understanding Statin-Related Attitudes and Beliefs: The Health Belief Model. *J. Clin. Lipidol.* 2012; 6 (4): 324–333. doi: 10.1016/j.jacl.2012.03.003
 20. Ежов М.В., Катапано А., Эскобар К., Кухарчук В.В., Воевода М.И., Драпкина О.М., Шальнова С.А., Стародубова А.В., Гуревич В.С., Шапошник И.И., Большакова О.О., Ойоткинова О.Ш., Алиева А.С. Роль препаратов на основе красного дрожжевого риса в немедикаментозной коррекции дислипидемии при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске (заключение экспертов). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020; 16 (1): 147–155.
 21. Балахонова Т.В., Ершова А.И., Ежов М.В., Барбараш О.Л., Берштейн Л.Л., Богачев В.Ю., Воевода М.И., Генкель В.В., Гуревич В.С., Дупляков Д.В., Имаев Т.Э., Коновалов Г.А., Космачева Е.Д., Лобастов К.В., Митькова М.Д., Никифоров В.С., Ротарь О.П., Сучков И.А., Явлов И.С., Митьков В.В., Акчурин Р.С., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21 (7): 3333. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3333
 22. Рагино Ю.И., Щербакова Л.В., Худякова А.Д., Симонова Г.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малюткина С.К., Каширина А.П., Никитин Ю.П. Ассоциации холестерина липопротеинов низкой плотности с метаболическим синдромом, диабетом и артериальной гипертензией в популяции 45–69 лет. *Артериальная гипертензия.* 2022; 28 (5): 552–561.
 23. Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Толкунова К.М., Алиева А.С., Ротарь О.П., Артемов Н.Н., Шальнова С.А., Конради А.О., Драпкина О.М., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Российский журнал кардиологии.* 2022; 27 (5): 5006. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5006
 24. Мадонов П.Г., Хидирова Л.Д., Большакова М.В., Захарова С.А. Возможности гиполипидемической терапии у молодых мужчин с метаболическим синдромом. *Медицина алфавит.* 2025; (17): 33–38. doi: 10.33667/2078-5631-2025-17-33-38
 25. Ежов М.В., Обрезан А.Г., Алиева А.С., Ахмеджанов Н.М. *Атеросклеротическая рапсодия.* РМЖ. 2023; 4: 33–40.

Сведения об авторах:

Зурида Магомедовна Осмиева, врач-кардиолог, соискатель отдела профилактики метаболических нарушений, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4735-3861, e-mail: z.m.osmieva@mail.ru

Давид Васильевич Небиеридзе, проф., д-р мед. наук, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений, Москва, Россия.

Надир Мигдатович Ахмеджанов, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела профилактики метаболических нарушений, Москва, Россия, e-mail: nakhmedzhanov@gnicpm.ru

Людмила Даудовна Хидирова, д-р мед. наук, проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, специалист-эксперт ЦСМ «Здравица», Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-1250-8798, SPIN-код: 7932-6544, AuthorID: 590689 SC 57195757496, Web of Science ResearcherID: KPK-8739-2024, e-mail: h_ludmila73@mail.ru / milaosdo@gmail.com

Ирина Ивановна Журавлева, соискатель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, врач-кардиолог ЦСМ «Здравица», Новосибирск, Россия.

Information about the authors:

Zurida M. Osmiyeva, cardiologist, PhD candidate, department of metabolic disorders prevention, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-4735-3861, e-mail: z.m.osmieva@mail.ru

David V. Nebieridze, doctor of medical sciences, professor, head of the department of metabolic disorders prevention, Moscow, Russia.

Nadir M. Akhmedzhanov, candidate of medical sciences, leading research associate, department of metabolic disorders prevention, Moscow, Russia, e-mail: nakhmedzhanov@gnicpm.ru

Lyudmila D. Khidirova, doctor of medical sciences, professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, expert specialist at «Zdrawitsa» Medical Center, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1250-8798, SPIN-code: 7932-6544, AuthorID: 590689, Scopus ID, 57195757496, Web of Science ResearcherID: KPK-8739-2024, e-mail: h_ludmila73@mail.ru / milaosdo@gmail.com

Irina I. Zhuravleva, PhD candidate, department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, Cardiologist at «Zdrawitsa» Medical Center, Novosibirsk, Russia.

Статья поступила 04.03.2026
После доработки 24.04.2026
Принята к печати 22.05.2026

Received 04.03.2026
Revision received 24.04.2026
Accepted 22.05.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-135-158

Ассоциация вариантов генов *APOE*, *SETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами крови и прогнозом инфаркта миокарда

С.Е. Семаев^{1,2}, П.С. Орлов^{1,2}, Л.В. Щербакова¹, Д.Е. Иваношук^{1,2},
С.К. Малютина¹, В.В. Гафаров¹, Ю.И. Рагино¹, Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклеротические, – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности в России. Гиперлипидемия относится к самым распространенным нарушениям метаболизма, приводящим к развитию атеросклероза в случае несвоевременной диагностики и отсутствия лечения. Атеросклероз – наиболее частая причина ишемической болезни сердца (ИБС), самым неблагоприятным исходом которой является инфаркт миокарда (ИМ). Нарушения обмена липидов могут быть связаны не только с образом жизни, но и с генетической предрасположенностью. Цель исследования – изучить ассоциацию вариантов генов *APOE*, *SETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами, а также с прогнозом ИМ у европеоидного населения Западной Сибири (Россия). **Материал и методы.** В исследование включено 3125 участников проекта HAPIEE (58,3±7 лет; мужчин 47,9 %, женщин 52,1 %). Сбор данных о новых случаях ИМ в наблюдаемой когорте проводился на основе Новосибирского городского регистра инфаркта миокарда и регистра смертности в течение 12 лет (2003–2015 гг.). Генотипирование проводили с помощью аллель-специфической Real-Time PCR с применением технологии TaqMan (Биолабмикс, Новосибирск, Россия) на приборе CFX-96 Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, Inc, USA). **Результаты.** Варианты rs429358 и rs7412 гена *APOE* статистически значимо ассоциированы со средними уровнями общего холестерина (ОХС) ($p < 0,0001$), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ($p = 0,019$ в общей группе), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p < 0,0001$), ХС не-ЛПВП, триглицеридов (ТГ) ($p < 0,0001$), а также с индексом атерогенности (ИА) ($p < 0,0001$). Выявлена статистически значимая ассоциация варианта rs708272 гена *SETP* с уровнем ХС ЛПВП ($p < 0,0001$), ИА ($p = 0,001$) и варианта rs1333049 региона 9p21.3 с уровнем ОХС ($p = 0,004$), ХС ЛПНП ($p = 0,001$), ХС не-ЛПВП ($p = 0,005$) в группе мужчин. Среди носителей вариантов rs429358 и rs7412 гена *APOE* обнаружены статистически значимые различия по прогнозу ИМ в группе женщин ($p = 0,0010$). Для rs708272 гена *SETP* выявлена статистически значимая ассоциация в подгруппе мужчин ($p = 0,028$). Для rs1333049 региона 9p21.3 показаны статистически значимые различия в общей группе ($p = 0,010$). **Заключение.** В рамках данной работы выявлена статистически значимая ассоциация вариантов генов *APOE*, *SETP* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами крови, а также с прогнозом по ИМ в группе европеоидного населения Западной Сибири.

Ключевые слова: *APOE*, *CETP*, *TRIB1*, rs1333049, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Вклад авторов. Семаев С.Е. — вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Орлов П.С. — получение, анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи; Шербакова Л.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и статистическая обработка данных исследования, написание статьи; Иваношук Д.Е. — анализ и интерпретация генетических данных исследования, корректировка статьи; Малютина С.К. — вклад в концепцию и дизайн исследования, предоставление данных/материалов; Гафаров В.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, предоставление данных/материалов; Рагино Ю.И. — вклад в концепцию и дизайн исследования, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание; Шахтшнейдер Е.В. — вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Финансирование. Молекулярно-генетические исследования выполнены в рамках темы Государственного задания FWNR-2025-0006.

Автор для переписки. Семаев С.Е., e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

Для цитирования. Семаев С.Е., Орлов П.С., Шербакова Л.В., Иваношук Д.Е., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами крови и прогнозом инфаркта миокарда. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 135–158. doi: 10. 52727/2078-256X-2026-22-2-135-158

Association of variants of the *APOE*, *CETP*, *TRIB1* genes and chromosomal region 9p21.3 with blood lipid parameters and prognosis of myocardial infarction

S.E. Semaev^{1,2}, P.S. Orlov^{1,2}, L.V. Shcherbakova¹, D.E. Ivanoshchuk^{1,2}, S.K. Malyutina¹, V.V. Gafarov¹, Yu.I. Ragino¹, E.V. Shakhtshneider^{1,2}

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

² *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
10, Akademika Lavrentyeva ave., Novosibirsk, 630090, Russia*

Abstract

Cardiovascular diseases, including atherosclerotic diseases, are among the leading causes of morbidity and mortality in Russia. Hyperlipidemia is one of the most common metabolic disorders, leading to the development of atherosclerosis if undiagnosed and untreated. Atherosclerosis is the most common cause of coronary heart disease (CHD), the most unfavorable outcome of which is myocardial infarction (MI). Lipid metabolism disorders can be associated not only with lifestyle but also with genetic predisposition. The aim of this study was to investigate the association of variants in the *APOE*, *CETP*, *TRIB1* genes, and chromosomal region 9p21.3 with lipid parameters and the prognosis of MI in the Caucasian population of Western Siberia (Russia). **Material and methods.** The study included 3125 participants of the HAPIEE project (58.3±7 years; men 47.9 %, women 52.1 %). Data on new cases of MI in the observed cohort were collected from the Novosibirsk City Registry of Myocardial Infarction and Mortality Register over 12 years (2003–2015). Genotyping was performed using allele-specific Real-Time PCR with TaqMan technology (Biolabmix, Novosibirsk, Russia) on a CFX-96 Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, Inc, USA). **Results.** Variants rs429358 and rs7412 of the *APOE* gene were statistical-

ly significantly associated with the average levels of TC ($p < 0.0001$), HDL-C ($p = 0.019$ in the overall group), LDL-C ($p < 0.0001$), non-HDL-C, TG ($p < 0.0001$), and IA ($p < 0.0001$). A statistically significant association was found between the rs708272 variant of the *CETP* gene with the level of HDL-C ($p < 0.0001$), AI ($p = 0.001$) and the rs1333049 variant of the 9p21.3 region with the level of TC ($p = 0.004$), LDL-C ($p = 0.001$), non-HDL-C ($p = 0.005$) in the group of men. Among the carriers of the rs429358 and rs7412 *APOE* gene variants, statistically significant differences were found in the prognosis of MI in the group of women ($p = 0.0010$). For rs708272 of the *CETP* gene, a statistically significant association was found in the subgroup of men ($p = 0.028$). For rs1333049 of the 9p21.3 region, statistically significant differences were shown in the overall group ($p = 0.010$). **Conclusion.** In this study, a statistically significant association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the chromosomal region 9p21.3 with blood lipid parameters, as well as with the prognosis for MI in the group of Caucasian inhabitants of Western Siberia, was revealed.

Keywords: *APOE*, *CETP*, *TRIB1*, rs1333049, TC, LDL-C, HDL-C.

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

Contribution of the authors. Sergey E. Semaev – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content; Pavel S. Orlov – collection, analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Liliya V. Scherbakova – contribution to the concept and design of the study, analysis and statistical processing of research data, manuscript writing; Dinara E. Ivanoshchuk – analysis and interpretation of the genetic data of the study, manuscript editing; Sofia K. Malyutina – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials; Valery V. Gafarov – contribution to the concept and design of the study, provision of data/materials; Mikhail I. Voevoda – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content; Yulia I. Ragino – contribution to the concept and design of the study, approval of the final version, fully responsible for the content; Elena V. Shakhtshneider – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

Funding. Molecular genetic studies were carried out within the framework of the State Assignment FWNR-2025-0006.

Correspondence. Semaev S.E., e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

Citation. Semaev S.E., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. Association of variants of the *APOE*, *CETP*, *TRIB1* genes and chromosomal region 9p21.3 with blood lipid parameters and prognosis of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 135–158. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-135-158

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе атеросклеротические, – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности в России [1]. Гиперлипидемия относится к самым распространенным нарушениям метаболизма, приводящим к развитию атеросклероза в случае несвоевременной диагностики и отсутствия лечения [2]. Накопление атеросклеротических бляшек в стенках коронарных артерий – наиболее частая причина ишемической болезни сердца (ИБС), самым неблагоприятным исходом которой является инфаркт миокарда (ИМ) [3]. Известно, что нарушения обмена липидов могут быть связаны не только с образом жизни, но и с генетической предрасположенностью [2].

Исследования по контролю липидных нарушений показали, что достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) не исключает возможность появления новых фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Традиционные липидные показатели, в том числе ХС ЛПНП, могут не в полной мере отражать атерогенную нагрузку, в то время как холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП), может демонстрировать более высокую прогностическую ценность. ХС не-ЛПВП – интегральный показатель, который объединяет общий пул холестерина в атерогенных фракциях липопротеинов и, таким образом, отражающий наличие метаболических нарушений [4].

Аполипопротеин Е – основной аполипопротеин хиломикронов, необходимый для катаболизма компонентов липопротеинов, богатых триглицеридами [5, 6]. Ген *APOE* расположен на хромосоме 19q13.2 и кодирует предшественник аполипопротеина Е из 31 аминокислоты (NM_000041.4) [7–9]. По данным ряда исследований, полиморфизм гена *APOE* ассоциирован с повышенным риском развития ССЗ [10]. Генотипы, содержащие $\epsilon 2$ аллель, ассоциированы с более низкими уровнями общего холестерина сыворотки (ОХС) и ХС ЛПНП и более высоким уровнем триглицеридов (ТГ), чем генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$. В то время как генотипы, содержащие $\epsilon 4$ аллель, связывают с повышенным уровнем ОХС и ХС ЛПНП [6].

СЕТР (cholesterol ester transport protein) – ключевой белок, участвующий в процессе обратного транспорта холестерина от периферических тканей к печени в обмене эфиров холестерина и триацилглицеридов между различными классами липопротеинов. Изменение активности и концентрации СЕТР может приводить к нарушению процесса обратного транспорта холестерина и к трансформации проявлений атеросклероза [11–14]. ТаqI В (rs708272) – наиболее изученный полиморфизм гена *СЕТР*. Аллель В1 связан с изменениями в размере белка СЕТР, его функцией и уровнем ХС ЛПВП, в то время как полиморфизм В2 ассоциирован с низкой массой СЕТР, повышением ХС ЛПВП и, по данным ряда исследований, связан со сниженным риском развития ИБС [15–18]. В других работах показана гендерная зависимость эффекта ТаqI В полиморфизма, а также зависимость от употребления алкоголя, индекса массы тела (ИМТ) и уровня инсулина [19, 20]. Возможно, данные эффекты обусловлены другими полиморфизмами, сцепленными с ТаqI В.

Семейство белков Tribbles (*TRIB1*, 2 и 3) – псевдокиназы, которые участвуют в регуляции разнообразных клеточных процессов (деление и миграция клеток, апоптоз, воспаление и дифференцировка), сигнальных путей (MAP-киназа, АКТ, ATF4, СНОР, С/ЕВР α) и заболеваний человека, таких как ИБС [21, 22]. По данным ряда GWAS показано, что минорный аллель ведущего варианта нуклеотидной последовательности (ВНП) в локусе *TRIB1* ассоциирован с пониженными уровнями ОХС, ХС ЛПНП и ТГ, а также повышенными уровнями ХС ЛПВП [23–25]. В ряде исследований показана ассоциация между *TRIB1* и ИБС [23, 26–28].

Хромосомный регион 9p21.3 – один из маркеров риска ССЗ. Вариант rs1333049 и/или сцеп-

ленный с ним rs10757278 в исследованиях на европеоидных и монголоидных популяциях стойко ассоциированы с риском развития ССЗ [29]. В предыдущих российских исследованиях также подтверждена связь rs1333049 с риском ССЗ [30] и, в частности, с ИМ для томской [31], красноярской [32] и новосибирских [33] групп пациентов.

Цель исследования – изучить ассоциацию вариантов генов *APOE*, *СЕТР*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами, а также с прогнозом инфаркта миокарда у европеоидного населения Западной Сибири (Россия).

Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование взрослого населения выполнено в г. Новосибирске (Западная Сибирь, Россия). Состав жителей обследованных районов типичен для г. Новосибирска по национальному, возрастному составу и занятости населения. Из жителей г. Новосибирска, обследованных в рамках Международного многоцентрового проекта «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» НАРИЕЕ [34], с помощью таблицы случайных чисел сформирована основная репрезентативная выборка (9360 человек, 45–69 лет, средний возраст $53,8 \pm 7$ лет, мужчины/женщины – 50:50, европеоиды > 90 %). Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (№ 7, 22.06.2008). От каждого пациента получено информированное согласие на обследование, а также на забор и исследование биологических материалов.

Программа обследования: регистрация социально-демографических данных; история хронических заболеваний; употребление медикаментов; кардиологический опрос по Роуз; антропометрия (рост, масса тела, окружность талии); трехкратное измерение артериального давления (АД); спирометрия; запись ЭКГ; выявление «Определенной ИБС» по валидизированным эпидемиологическим (либо ИМ, определенный по ЭКГ, либо безболевая форма ИБС по ЭКГ, либо стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV по опроснику Роуз) и клинико-функциональным критериям (по данным расшифровки ЭКГ по Миннесотскому коду); исследование биохимических показателей сыворотки крови (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы натощак). Кровь из локтевой вены забирали утром натощак и через 12 ч после приема пищи. Показатели липидного профиля крови (ОХС, ТГ,

ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) измеряли энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Biocon Fluitest (Lichtenfels, Germany) на биохимическом анализаторе LabSystem FP-901 (Helsinki, Finland). Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле: $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Основные характеристики обследованной группы, для которой проводились молекулярно-генетические исследования, представлены в табл. 1.

Сбор данных о конечных точках в когорте за 12 лет (2003–2015 гг.) выполнен на основе нескольких источников информации: при прове-

дении повторных скринингов той же выборки и на основе базы данных Новосибирского городского регистра инфаркта миокарда и регистра смертности.

Для молекулярно-генетического исследования из основной выборки методом случайных чисел было отобрано 3125 человек (30 % основной выборки). Генотипирование ВНП представленных генов проводили с помощью аллель-специфической Real-Time PCR с применением технологии TaqMan (Биолабмикс, Новосибирск, Россия) на приборе CFX-96 Real-Time PCR System (Bio-Rad Laboratories, Inc, USA). Персонал лаборатории, проводивший генотипирование, не

Таблица 1

Основные показатели обследованной группы

Table 1

Baseline characteristics of the examined patients

Показатель / Indicator	Мужчины / Males	Женщины / Females	Оба пола / Both Sexes
Количество субъектов / Number of Subjects	1499	1626	3125
Возраст, лет / Age, years	58,4±6,9	58,2±7,1	58,3±7,0
ОХС, ммоль/л / мг/дл / TC, mmol/l / mg/dl	6,1±1,4 / 235,5±53,8	6,5±1,6 / 253,4±61,8	6,3±1,5 / 244,9±58,8
ХС ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / HDL-C, mmol/l / mg/dl	1,5±0,4 / 57,8±15,1	1,6±0,5 / 60,8±18,9	1,5±0,4 / 59,4±17,2
ХС ЛПНП, ммоль/л / мг/дл / LDL-C, mmol/l / mg/dl	3,9±1,2 / 150,1±46,3	4,2±1,4 / 162,8±53,8	4,1±1,3 / 156,7±50,7
ХС не-ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / non-HDL-C, mmol/l / mg/dl	4,6±1,4 / 177,7±53,3	4,9±1,6 / 192,7±63,2	4,8±1,5 / 185,5±59,2
ТГ, ммоль/л / мг/дл / TG, mmol/l / mg/dl	1,5±0,9 / 136,1±78,4	1,6±0,9 / 143,1±84,1	1,6±0,9 / 139,8±81,5
Индекс атерогенности / Atherogenic coefficient	3,3±1,3	3,4±1,5	3,3±1,4
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/l	6,2±2,1	6,2±2,2	6,2±2,2
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	26,9±4,6	30,2±5,7	28,6±5,5
Окружность талии, см / Waste, cm	94,9±12,7	92,4±13,2	93,6±13,0
Среднее систолическое АД, мм рт. ст. / Mean systolic BP, mm Hg	143,5±23,4	143,9±25,2	143,7±24,4
Среднее диастолическое АД, мм рт. ст. / Mean diastolic BP, mm Hg	90,4±13,5	90,2±13,4	90,3±13,4
Средняя ЧСС, уд/мин / Average heart rate, bpm	71,58±12,7	72,0±11,1	71,9±11,9

Примечание. Представлены средние значения переменных±стандартное отклонение; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ХС ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ХС не-ЛПВП – холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Note. The mean values of the variables are presented±standard deviation. TC – total cholesterol; HDL-C – high-density lipoprotein; LDL-C – low-density lipoprotein; non-HDL-C – non-high-density lipoprotein cholesterol; TG – triglycerides; BP – blood pressure; HR – heart rate.

имел доступа к результатам физикального и клинического обследования.

Статистическая значимость различий частоты аллелей в исследованных группах и тест на соблюдение равновесия Харди – Вайнберга рассчитывали с использованием критерия χ^2 . Оценку различий средних значений количественных показателей между разными генотипами проводили после стандартизации по полу, возрасту и индексу массы тела в модели «GLM» пакета статистических программ SPSS for Windows. Для оценки данных отдаленного неблагоприятного прогноза ССЗ использовался метод таблиц дожития и log-rank test, что графически выражалось по методу Каплана – Майера [35, 36]. Варианты гена *APOE* и их идентификаторы представлены в табл. 2.

Результаты

Ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности генов *APOE*, *CETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 с липидными параметрами крови и индексом атерогенности у европеоидного населения Западной Сибири

Варианты *rs7412* и *rs429358* гена *APOE*

Выполнен анализ ассоциации *rs7412*, *rs429358* с показателями липидного профиля крови – ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ТГ, а также с ИА. Максимальные значения среднего уровня ОХС выявлены для генотипов, содержащих аллель $\epsilon 4$ у мужчин. У женщин высокие

значения ОХС определены как для генотипов, содержащих аллель $\epsilon 4$, так и для гомозигот $\epsilon 2/\epsilon 2$.

Различия между генотипами в средних уровнях ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ТГ и ИА были статистически значимы как в общей группе ($p < 0,0001$), так и в подгруппах мужчин ($p < 0,0001$ для ХС ЛПНП, $p = 0,07$ для ХС не-ЛПВП $p = 0,005$ для ТГ, $p = 0,003$ для ИА) и женщин ($p < 0,0001$ для ХС ЛПНП, $p < 0,0001$ для ХС не-ЛПВП, $p < 0,0001$ для ТГ, $p < 0,0001$ для ИА). Различия в уровнях ОХС были статистически значимы как в общей группе ($p < 0,0001$), так и в подгруппах мужчин ($p = 0,018$) и женщин ($p < 0,0001$) (табл. 3). Различия в уровнях ХС ЛПВП были статистически значимы в общей группе ($p = 0,019$). В подгруппах мужчин и женщин выявлена тенденция к различиям в уровнях ХС ЛПВП, не достигающих уровня статистической значимости ($p = 0,052$ и $p = 0,056$ соответственно). Во всех группах более низкие показатели ХС ЛПВП определялись у носителей генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$.

Таким образом, у европеоидного населения Западно-Сибирского региона (Россия) нами подтверждена статистически значимая ассоциация между генотипами *rs7412*, *rs429358* и ОХС, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП, ТГ и ИА во всех изученных группах, а также с ХС ЛПВП в общей группе.

Вариант *rs708272* гена *CETP*

Изучен анализ ассоциации *rs708272* с показателями липидного профиля крови, а также с индексом атерогенности (табл. 4)

Таблица 2

Варианты гена *APOE*

Table 2

Variants of the *APOE* gene

ВНП <i>rs429358</i> / SNP <i>rs429358</i>	ВНП <i>rs7412</i> / SNP <i>rs7412</i>	Генотип <i>rs429358</i> и <i>rs7412</i> / <i>rs429358</i> & <i>rs7412</i> genotype	Идентификаторы генотипов <i>rs429358</i> и <i>rs7412</i> / ID for <i>rs429358</i> & <i>rs7412</i>
(C;C)	(T;T)	$\epsilon 1/\epsilon 1$	1
(C;T)	(T;T)	$\epsilon 1/\epsilon 2$	2
(C;T)	(C;T)	$\epsilon 2/\epsilon 4$	3
(C;C)	(C;T)	$\epsilon 1/\epsilon 4$	4
(T;T)	(T;T)	$\epsilon 2/\epsilon 2$	5
(T;T)	(C;T)	$\epsilon 2/\epsilon 3$	6
(T;T)	(C;C)	$\epsilon 3/\epsilon 3$	7
(C;T)	(C;C)	$\epsilon 3/\epsilon 4$	8
(C;C)	(C;C)	$\epsilon 4/\epsilon 4$	9

Таблица 3
Table 3

Ассоциация rs429358 и rs7412 с параметрами липидного профиля крови у европеоидного населения Западной Сибири ($n = 2709$)
Association of rs429358 and rs7412 with blood lipid profile parameters in the Caucasian inhabitants of Western Siberia ($n = 2709$)

Пол/Sex	Генотип/ Genotype	ОХС, ммоль/л / мг/дл / TC, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / HDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПНП, ммоль/л / мг/дл / LDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС не-ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / non-HDL-C, mmol/l / mg/dl	ТГ, ммоль/л / мг/дл / TG, mmol/l / mg/dl	ИА / IA
1	2	3	4	5	6	7	8
Мужчины / Males	ε1/ε1	-	-	-	-	-	-
	ε1/ε2	-	-	-	-	-	-
	ε2/ε4	6,5±1,2/253,4±46,9	1,465±0,4/56,7±15,0	4,2±1,1/162,8±42,2	5,1±1,2/196,7±47,7	1,9±1,1/170,6±100,4	3,8±0,2
	ε1/ε4	-	-	-	-	-	-
	ε2/ε2	5,9±1,8/231,7±68,5	1,295±0,3/50,1±9,9	3,7±1,6/142,4±61,6	4,7±1,8/181,6±67,9	2,2±0,9/196,2±77,8	3,5±0,4
	ε2/ε3	5,9±1,3/230,5±49,6	1,502±0,4/58,1±13,7	3,6±1,0/140,9±40,4	4,5±1,3/172,3±51,1	1,7±1,1/153,0±100,5	3,2±0,1
	ε3/ε3	6,3±1,3/242,1±49,7	1,528±0,4/59,2±15,8	4,0±1,1/155,0±43,2	4,7±1,3/182,9±49,8	1,6±0,8/137,3±72,8	3,3±0,1
	ε3/ε4	6,4±1,4/246,0±53,6	1,460±0,4/56,5±15,6	4,2±1,2/162,7±46,9	4,9±1,4/189,5±52,3	1,6±0,9/138,8±75,9	3,6±0,1
ε4/ε4	6,4±1,2/247,9±45,7	1,384±0,3/53,6±11,1	4,2±1,1/163,8±42,6	5,0±1,2/194,4±46,5	1,7±0,8/152,9±70,8	3,6±0,3	
<i>p</i>		0,018*	0,052	< 0,0001*	0,007*	0,005*	0,003*
Женщины / Females	ε1/ε1	-	-	-	-	-	-
	ε1/ε2	-	-	-	-	-	-
	ε2/ε4	6,6±1,1/254,7±41,5	1,545±0,3/59,8±13,3	4,2±0,8/163,5±30,1	5,0±1,1/194,9±40,9	1,6±0,9/139,9±80,2	3,4±1,1
	ε1/ε4	-	-	-	-	-	-
	ε2/ε2	8,3±2,4/319,4±91,9	1,512±0,3/58,5±10,5	4,7±1,1/181,4±42,1	6,7±2,4/260,9±94,1	2,9±1,5/261,9±130,7	4,7±2,2
	ε2/ε3	6,4±1,7/246,2±66,4	1,643±0,5/63,6±18,1	3,8±1,1/148,2±42,8	4,7±1,8/182,6±68,9	1,7±1,2/151,4±108,5	3,2±1,9
	ε3/ε3	6,7±1,4/258,7±55,6	1,577±0,3/61,0±13,1	4,4±1,3/169,0±49,7	5,1±1,4/197,7±55,9	1,6±0,9/141,9±82,6	3,4±1,3
	ε3/ε4	6,9±1,4/265,8±55,1	1,536±0,4/59,4±14,5	4,6±1,2/176,7±48,2	5,3±1,4/206,4±54,8	1,7±0,9/148,2±86,8	3,7±1,4
ε4/ε4	6,7±1,3/258,1±49,0	1,612±0,4/62,4±13,7	4,3±1,2/166,8±44,9	5,1±1,4/195,7±53,2	1,6±0,9/143,2±80,3	3,4±1,4	
<i>p</i>		< 0,0001*	0,056	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*

Окончание табл. 3

1	2	3	4	5	6	7	8
	ε1/ε1	–	–	–	–	–	–
	ε1/ε2	–	–	–	–	–	–
	ε2/ε4	6,6±1,1 / 253,9±44,4	1,499±0,4 / 58,0±14,3	4,2±0,9 / 163,1±37,1	5,1±1,2 / 195,9±44,6	1,8±1,1 / 157,4±92,9	3,6±1,3
Оба пола / Both Sexes	ε1/ε4	–	–	–	–	–	–
	ε2/ε2	7,3±2,4 / 282,8±92,5	1,421±0,3 / 55,0±10,9	4,2±1,4 / 162,8±54,7	5,9±2,4 / 227,9±91,7	2,6±1,3 / 234,5±114,5	4,3±1,9
	ε2/ε3	6,2±1,5 / 238,4±59,0	1,573±0,4 / 60,9±16,3	3,7±1,1 / 144,5±41,7	4,6±1,6 / 177,5±60,9	1,7±1,2 / 152,2±104,4	3,2±1,6
	ε3/ε3	6,5±1,4 / 251,0±53,6	1,555±0,4 / 60,2±14,4	4,2±1,2 / 162,5±47,3	4,9±1,4 / 190,8±53,7	1,6±0,9 / 139,8±78,2	3,4±1,3
	ε3/ε4	6,6±1,4 / 257,0±55,3	1,502±0,4 / 58,1±15,1	4,4±1,2 / 170,5±48,1	5,1±1,4 / 198,9±54,3	1,6±0,9 / 144,0±82,2	3,6±1,4
	ε4/ε4	6,6±1,2 / 253,6±47,4	1,512±0,3 / 58,5±13,3	4,3±1,1 / 165,4±43,5	5,0±1,3 / 195,1±49,9	1,7±0,9 / 147,5±75,7	3,6±1,3
<i>p</i>		< 0,0001*	0,019*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*	< 0,0001*

Примечание. Данные представлены как M±SD. * – статистически значимый результат.
Note. Data are presented as M±SD. * – statistically significant result.

Различия между разными генотипами в средних уровнях ХС ЛПВП были статистически значимы как в общей группе ($p < 0,0001$), так и в подгруппах мужчин ($p = 0,006$) и женщин ($p < 0,0001$). Наиболее низкие значения уровня ХС ЛПВП характерны для носителей аллеля G (см. табл. 4), Во всех группах максимальное среднее значение индекса атерогенности наблюдалось у лиц с генотипом GG и являлось статистически значимым у женщин ($p = 0,001$) и в общей группе ($p = 0,001$).

В общей факторной модели изученных групп статистически значимая ассоциация rs708272 с показателями ОХС, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и ТГ не выявлена (см. табл. 4).

Вариант rs2954029 гена TRIB1

Проведен анализ ассоциации rs2954029 с показателями липидного профиля крови, а также с индексом атерогенности (табл. 5). Во всех группах максимальное среднее значение ИА наблюдалось у лиц с генотипом TT, но не являлось статистически значимым.

В общей факторной модели изученных групп статистически значимая ассоциация rs2954029 с липидными параметрами и ИА не выявлена (см. табл. 5). Определялась тенденция к ассоциации максимального среднего значения уровня ТГ в подгруппе мужчин с генотипом TT, однако она не достигала уровня статистической значимости ($p = 0,081$).

Таким образом, нами не было обнаружено статистически значимой ассоциации между генотипом rs2954029 и липидными параметрами крови, а также ИА у европеоидного населения Западно-Сибирского региона.

Вариант rs1333049

хромосомного региона 9p21.3

Выполнен анализ ассоциации rs1333049 с показателями липидного профиля крови, а также с ИА (табл. 6). Выявлены статистически значимые различия в средних уровнях ОХС в подгруппе мужчин ($p = 0,004$). Более высокие уровни ОХС наблюдались у носителей аллеля G. Статистически значимые различия в средних уровнях ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП также отмечены в подгруппе мужчин ($p = 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно). Более высокие уровни наблюдались у носителей генотипов GG и CG.

Таким образом, нами обнаружена статистически значимая ассоциация между генотипами rs1333049 с ОХС, ХС ЛПНП и ХС не-ЛПВП у европеоидного населения Западно-Сибирского региона.

Таблица 4

Table 4

Ассоциация rs708272 с параметрами липидного профиля крови у европейского населения Западной Сибири ($n = 3125$)Association of rs708272 with blood lipid profile parameters in the Caucasian inhabitants of Western Siberia ($n = 3125$)

Пол / Sex	Генотип / Genotype	ОХС, ммоль/л / мг/дл / TC, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / HDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПНП, ммоль/л / мг/дл / LDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС не-ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / non-HDL-C, mmol/l / mg/dl	ТГ, ммоль/л / мг/дл / TG, mmol/l / mg/dl	ИА / IA
Мужчины / Males	AA	6,2 ± 1,4 / 238,8 ± 54,3	1,538 ± 0,4 / 59,5 ± 14,9	3,8 ± 1,2 / 150,5 ± 85,8	4,6 ± 1,4 / 179,3 ± 53,8	1,6 ± 0,9 / 140,9 ± 85,8	3,2 ± 1,3
	AG	6,1 ± 1,4 / 236,2 ± 54,5	1,503 ± 0,4 / 58,2 ± 15,1	3,9 ± 1,2 / 150,8 ± 47,8	4,6 ± 1,4 / 177,9 ± 54,1	1,5 ± 0,8 / 135,2 ± 74,5	3,3 ± 1,3
	GG	6,0 ± 1,4 / 232,2 ± 52,4	1,451 ± 0,4 / 56,2 ± 14,9	3,8 ± 1,1 / 148,8 ± 44,4	4,5 ± 1,3 / 176,0 ± 51,9	1,5 ± 0,9 / 134,6 ± 78,7	3,4 ± 1,4
<i>p</i>		0,215	0,006*	0,763	0,686	0,481	0,249
Женщины / Females	AA	6,5 ± 1,6 / 251,5 ± 60,6	1,688 ± 0,8 / 65,3 ± 31,4	4,1 ± 1,5 / 158,0 ± 58,2	4,8 ± 1,7 / 186,1 ± 66,4	1,6 ± 0,9 / 137,7 ± 83,4	3,1 ± 1,3
	AG	6,6 ± 1,7 / 254,9 ± 64,3	1,547 ± 0,3 / 59,9 ± 13,5	4,3 ± 1,4 / 164,5 ± 53,7	5,0 ± 1,7 / 195,0 ± 64,5	1,7 ± 0,9 / 146,3 ± 87,3	3,4 ± 1,5
	GG	6,5 ± 1,5 / 252,5 ± 58,4	1,528 ± 0,4 / 59,1 ± 13,8	4,2 ± 1,3 / 163,4 ± 50,5	4,9 ± 1,5 / 193,3 ± 58,4	1,6 ± 0,9 / 141,6 ± 78,6	3,5 ± 1,4
<i>p</i>		0,631	< 0,0001*	0,180	0,091	0,264	0,001*
Оба пола / Both Sexes	AA	6,3 ± 1,5 / 245,2 ± 57,8	1,613 ± 0,6 / 62,4 ± 24,8	3,9 ± 1,4 / 154,3 ± 52,5	4,7 ± 1,6 / 182,7 ± 60,6	1,6 ± 0,9 / 139,3 ± 84,5	3,2 ± 1,3
	AG	6,4 ± 1,6 / 246,2 ± 60,6	1,527 ± 0,4 / 59,1 ± 14,3	4,1 ± 1,3 / 158,1 ± 51,5	4,8 ± 1,6 / 187,1 ± 60,5	1,6 ± 0,9 / 141,1 ± 81,8	3,4 ± 1,4
	GG	6,3 ± 1,5 / 242,5 ± 56,4	1,489 ± 0,4 / 57,7 ± 14,4	4,0 ± 1,2 / 156,2 ± 48,1	4,8 ± 1,4 / 184,8 ± 55,9	1,6 ± 0,9 / 138,2 ± 78,7	3,41 ± 1,4
<i>p</i>		0,311	< 0,0001*	0,259	0,255	0,671	0,001*

Примечание. Данные представлены как $M \pm SD$. * – статистически значимый результат.
 Note. Data are presented as $M \pm SD$. * – statistically significant result.

Таблица 5
Table 5
Ассоциация rs2954029 с параметрами липидного профиля крови у европеоидного населения Западной Сибири (n = 1301)
Association of rs2954029 with blood lipid profile parameters in the Caucasian inhabitants of Western Siberia (n = 1301)

Пол / Sex	Генотип / Genotype	ОХС, ммоль/л / мг/дл / TC, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / HDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПНП, ммоль/л / мг/дл / LDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС не-ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / non-HDL-C, mmol/l / mg/dl	ТГ, ммоль/л / мг/дл / TG, mmol/l / mg/dl	ИА / IA
Мужчины / Males	AA	6,2±1,4/239,1±55,5	1,523±0,4/58,9±15,2	3,9±1,2/154,8±47,6	180,2±55,2	1,4±0,9/126,9±80,1	3,3±1,3
	AT	6,2±1,7/241,3±65,0	1,516±0,4/58,7±15,8	4,0±1,4/155,3±56,3	182,6±64,4	1,5±0,9/136,7±82,5	3,3±1,5
	TT	6,4±1,7/248,9±64,1	1,569±0,4/60,7±16,9	4,1±1,4/158,4±57,2	188,1±65,1	1,7±1,1/148,6±94,0	3,4±1,7
p	0,344	0,419	0,808	0,512	0,081	0,817	
Женщины / Females	AA	6,9±2,0/269,7±77,8	1,627±0,4/62,9±15,3	4,5±1,6/177,5±65,3	5,3±1,9/206,7±76,9	1,7±1,2/146,1±106,2	3,5±1,6
	AT	6,8±1,9/262,8±71,8	1,580±0,4/61,2±15,2	4,4±1,5/171,9±62,6	5,2±1,9/201,6±72,8	1,7±1,2/148,3±95,4	3,5±1,8
	TT	6,9±1,8/267,9±69,7	1,582±0,4/61,2±13,6	4,5±1,6/176,0±60,6	5,3±1,8/206,7±68,8	1,7±1,3/147,0±80,3	3,6±1,5
p	0,545	0,432	0,595	0,655	0,968	0,919	
Оба пола / Both Sexes	AA	6,6±1,8/253,8±68,7	1,573±0,4/60,9±15,4	4,3±1,5/165,7±57,8	4,9±1,8/192,9±67,8	1,5±1,1/136,1±93,9	3,4±1,5
	AT	6,5±1,8/253,5±69,7	1,552±0,4/60,1±15,5	4,3±1,6/164,7±60,4	4,9±1,8/193,4±69,9	1,6±1,1/143,3±90,2	3,4±1,7
	TT	6,7±1,7/258,9±67,7	1,576±0,4/60,9±15,2	4,3±1,5/167,7±59,6	5,1±1,7/197,9±67,7	1,7±1,2/147,8±86,9	3,5±1,6
p	0,480	0,606	0,764	0,565	0,266	0,707	

Примечание. Данные представлены как M±SD.
Note. Data are presented as M±SD.

Таблица 6

Table 6

Ассоциация rs1333049 с параметрами липидного профиля крови у европеоидного населения Западной Сибири

Association of rs1333049 with blood lipid profile parameters in the Caucasian inhabitants of Western Siberia

Пол/Sex	Генотип / Genotype	ОХС, ммоль/л / мг/дл / TC, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / HDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС ЛПНП, ммоль/л / мг/дл / LDL-C, mmol/l / mg/dl	ХС не-ЛПВП, ммоль/л / мг/дл / non-HDL-C, mmol/l / mg/dl	ТГ, ммоль/л / мг/дл / TG, mmol/l / mg/dl	ИА / IA
Мужчины / Males	CC	6,0 ± 1,2 / 232,9 ± 48,1	1,499 ± 0,4 / 58,0 ± 16,6	3,8 ± 1,1 / 146,4 ± 42,2	4,5 ± 1,2 / 174,8 ± 47,9	1,6 ± 0,9 / 140,1 ± 78,8	3,3 ± 1,3
	CG	6,3 ± 1,3 / 242,4 ± 52,0	1,503 ± 0,4 / 58,2 ± 15,0	4,0 ± 1,1 / 142,6 ± 84,4	4,8 ± 1,3 / 184,2 ± 51,8	1,6 ± 0,9 / 142,6 ± 84,4	3,4 ± 1,3
	GG	6,4 ± 1,3 / 246,4 ± 49,5	1,509 ± 0,4 / 58,4 ± 14,8	4,1 ± 1,2 / 140,1 ± 68,7	4,9 ± 1,3 / 187,9 ± 50,5	1,6 ± 0,8 / 140,1 ± 68,7	3,4 ± 1,3
<i>p</i>		0,004*	0,949	0,001*	0,005*	0,854	0,205
Женщины / Females	CC	6,9 ± 1,8 / 265,1 ± 68,3	1,597 ± 0,4 / 61,8 ± 13,9	4,4 ± 1,3 / 168,7 ± 50,0	5,3 ± 1,8 / 203,3 ± 69,9	1,7 ± 1,2 / 152,6 ± 103,2	3,5 ± 1,8
	CG	6,6 ± 1,4 / 257,1 ± 53,4	1,589 ± 0,6 / 61,5 ± 23,5	4,3 ± 1,4 / 167,0 ± 52,4	5,1 ± 1,5 / 195,6 ± 57,9	1,6 ± 0,8 / 142,4 ± 75,2	3,4 ± 1,3
	GG	6,6 ± 1,4 / 257,1 ± 55,4	1,571 ± 0,4 / 60,8 ± 14,1	4,3 ± 1,3 / 167,4 ± 48,9	5,1 ± 1,4 / 196,4 ± 55,5	1,6 ± 0,9 / 142,0 ± 80,5	3,4 ± 1,4
<i>p</i>		0,093	0,753	0,893	0,148	0,146	0,568
Оба пола / Both Sexes	CC	6,5 ± 1,6 / 250,4 ± 62,0	1,553 ± 0,4 / 60,1 ± 15,3	4,1 ± 1,2 / 158,4 ± 47,8	4,9 ± 1,6 / 190,3 ± 62,5	1,7 ± 1,1 / 146,9 ± 92,9	3,4 ± 1,6
	CG	6,5 ± 1,4 / 250,0 ± 53,2	1,548 ± 0,5 / 59,9 ± 19,9	4,2 ± 1,3 / 161,5 ± 48,7	4,9 ± 1,4 / 190,1 ± 55,3	1,6 ± 0,9 / 142,5 ± 79,7	3,4 ± 1,3
	GG	6,5 ± 1,4 / 252,5 ± 53,1	1,544 ± 0,4 / 59,8 ± 14,4	4,2 ± 1,2 / 164,1 ± 47,6	4,9 ± 1,4 / 192,7 ± 53,5	1,6 ± 0,9 / 141,2 ± 75,5	3,4 ± 1,3
<i>p</i>		0,602	0,947	0,103	0,573	0,412	0,889

Примечание. Данные представлены как М ± SD. * – статистически значимый результат.
Note. Data are presented as M ± SD. * – statistically significant result.

Прогноз инфаркта миокарда у носителей вариантов нуклеотидной последовательности генов *APOE*, *CETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 у европеоидного населения Западной Сибири

Варианты *rs7412* и *rs429358* гена *APOE*

Для распространенных изоформ ApoE (3, 5, 6, 7, 8, 9) по кривым Каплана–Мейера в группе мужчин, а также в общей группе статистически значимых различий прогноза ИМ между ге-

нотипами выявлено не было (рис. 1, $p = 0,374$ и рис. 2, $p = 0,663$ соответственно).

Обнаружены статистически значимые различия прогноза ИМ в группе женщин (рис. 3, $p = 0,001$), прогноз был хуже для носителей генотипов $\epsilon 2\epsilon 2$ и $\epsilon 4\epsilon 4$.

Вариант *rs708272* гена *CETP*

При анализе выживаемости от ИМ для ВВП гена *CETP* в общей группе и подгруппе женщин не было обнаружено статистически значимых

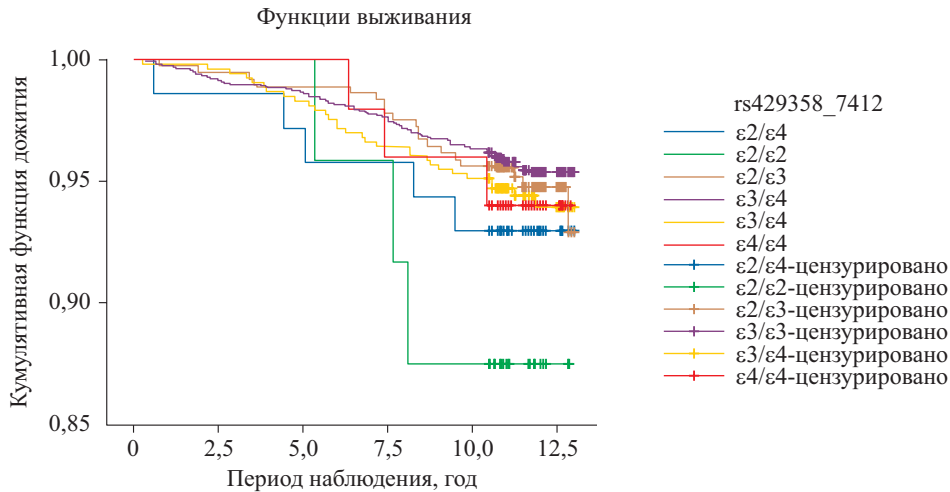


Рис. 1. График кривых выживаемости в общей группе по генотипам *APOE* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,374$

Fig. 1. Graph of survival curves in the general group by *APOE* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.374$

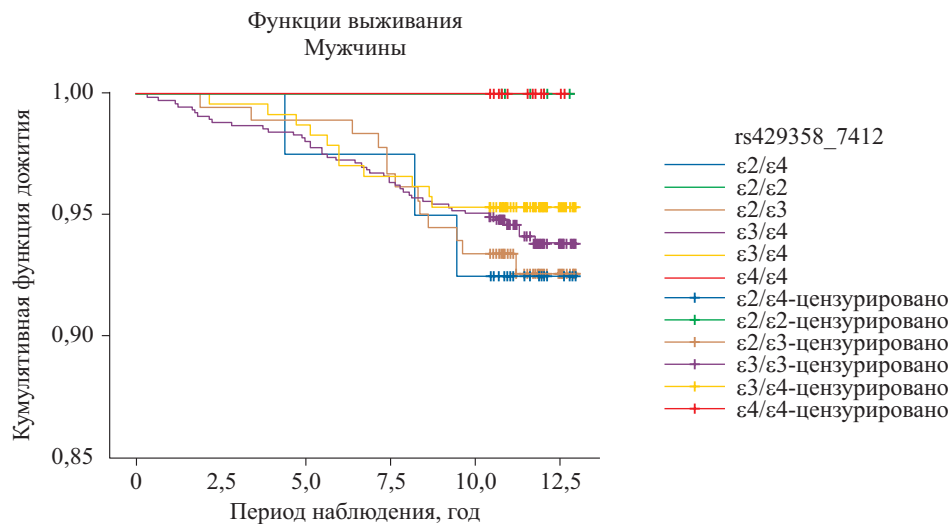


Рис. 2. График кривых выживаемости в подгруппе мужчин по генотипам *APOE* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,663$

Fig. 2. Graph of survival curves in a subgroup of men by *APOE* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.663$

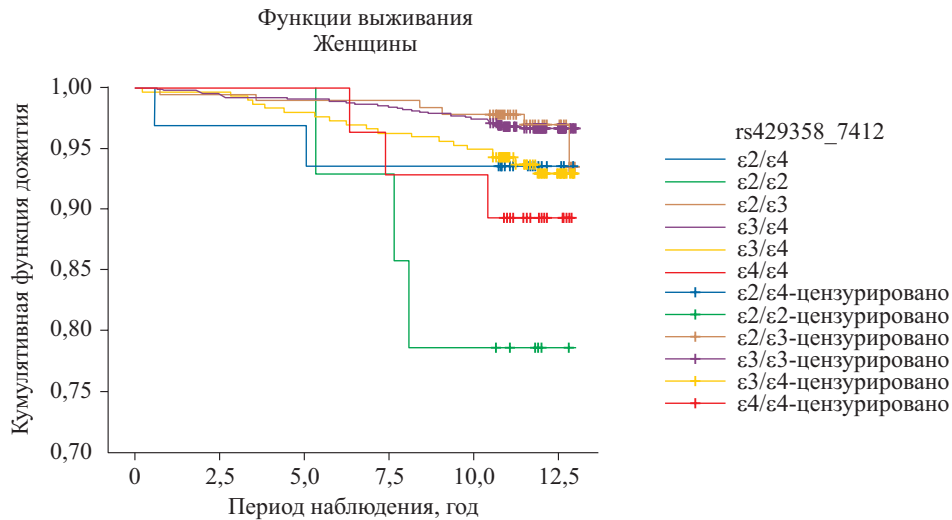


Рис. 3. График кривых выживаемости в подгруппе женщин по генотипам *APOE* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,001$

Fig. 3. Graph of survival curves in a subgroup of women by *APOE* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.001$

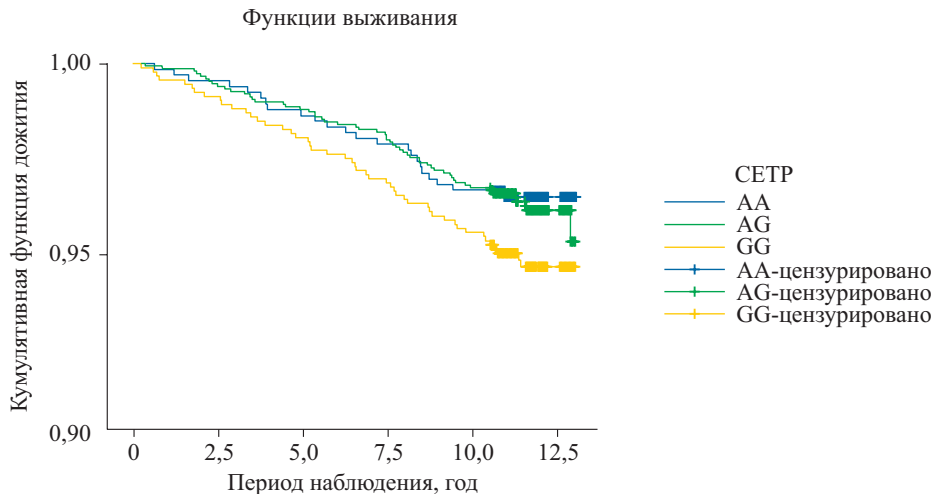


Рис. 4. График кривых выживаемости в общей группе по генотипам *CETP* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,138$

Fig. 4. Graph of survival curves in the general group by *CETP* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.138$

различий по прогнозу ИМ (рис. 4, $p = 0,138$ и рис. 5, $p = 0,994$ соответственно).

Была выявлена статистически значимая ассоциация в подгруппе мужчин ($p = 0,028$). Прогноз был хуже для носителей аллеля G.

Вариант rs2954029 гена *TRIB1*

При анализе выживаемости для вариантов гена *TRIB1* в общей группе, а также отдельно в группе мужчин и женщин не было обнаружено статистически значимых различий по прогнозу (рис. 7–9). Выявлена тенденция к различиям

по прогнозу ИМ в общей группе и подгруппе женщин, однако она не достигала статистической значимости ($p = 0,086$ и $p = 0,085$ соответственно).

Вариант rs1333049 хромосомного региона 9p21.3

Анализ выживаемости для rs1333049 хромосомного региона 9p21.3 у европеоидного населения Западной Сибири показал статистически значимые различия в общей группе (рис. 10, $p = 0,010$): прогноз был хуже у носителей генотипа CC.

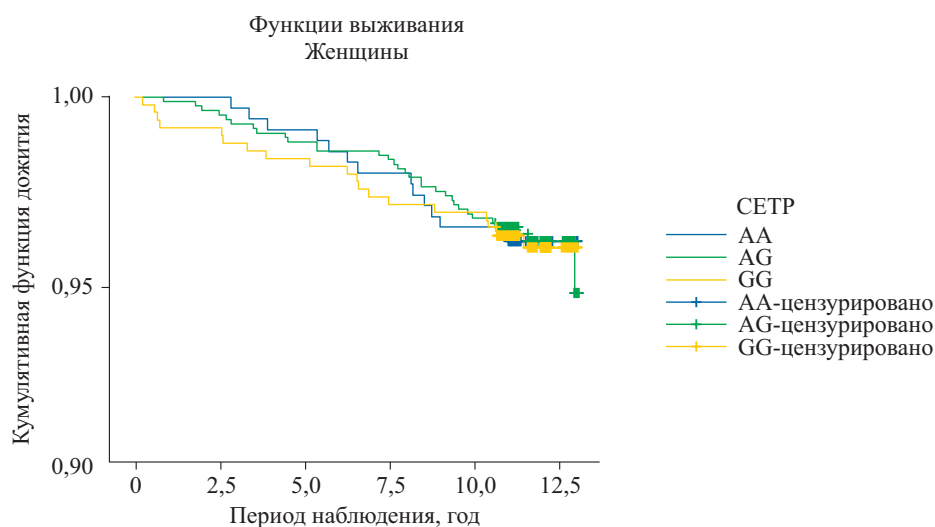


Рис. 5. График кривых выживаемости в подгруппе женщин по генотипам *CETP* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,994$

Fig. 5. Graph of survival curves in a subgroup of women by *CETP* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.994$

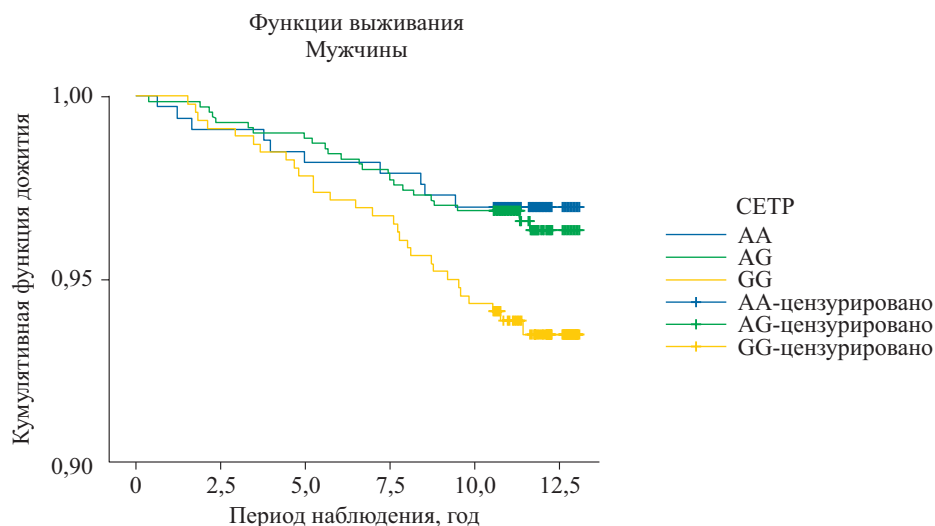


Рис. 6. График кривых выживаемости в подгруппе мужчин по генотипам *CETP* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,028$

Fig. 6. Graph of survival curves in a subgroup of men by *CETP* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.028$

В подгруппах мужчин и женщин по отдельности не было обнаружено статистически значимых различий по прогнозу ИМ (рис. 11, $p = 0,061$ и рис. 12, $p = 0,124$ соответственно).

Была выявлена тенденция к различиям по прогнозу ИМ в подгруппе мужчин, однако она не достигала статистической значимости ($p = 0,061$).

Таким образом, при анализе выживаемости от инфаркта миокарда у европеоидного населения

Западной Сибири у носителей вариантов нуклеотидной последовательности генов *APOE*, *CETP*, *TRIB1* и хромосомного региона 9p21.3 выявлены статистически значимые различия прогноза ИМ в подгруппе женщин для гена *APOE* (см. рис. 3, $p = 0,001$, прогноз был хуже для носителей генотипа $\epsilon 2\epsilon 2$, а также для носителей генотипа $\epsilon 4\epsilon 4$), в подгруппе мужчин для гена *CETP* (см. рис. 6, $p = 0,028$, прогноз был хуже для носителей аллеля G), а также в общей группе для ВНП rs1333049

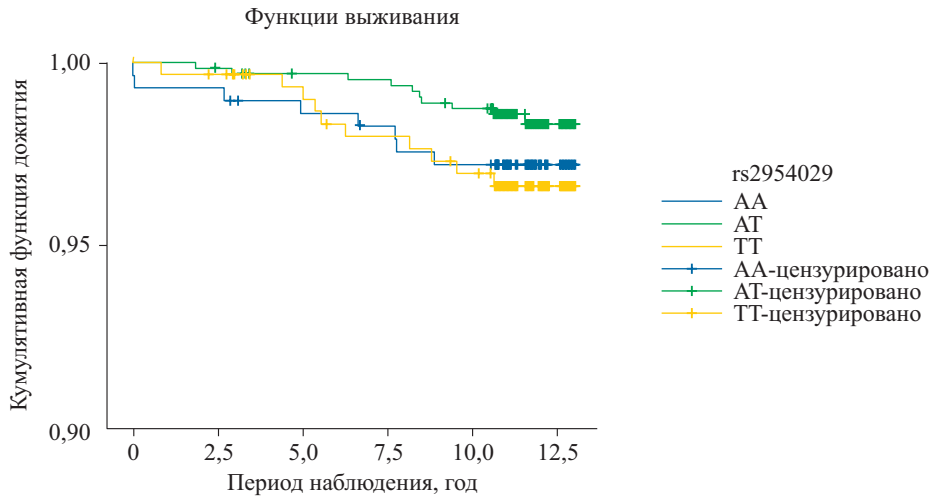


Рис. 7. График кривых выживаемости в общей группе по генотипам *TRIB1* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,086$
Fig. 7. Graph of survival curves in the general group by *TRIB1* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.086$

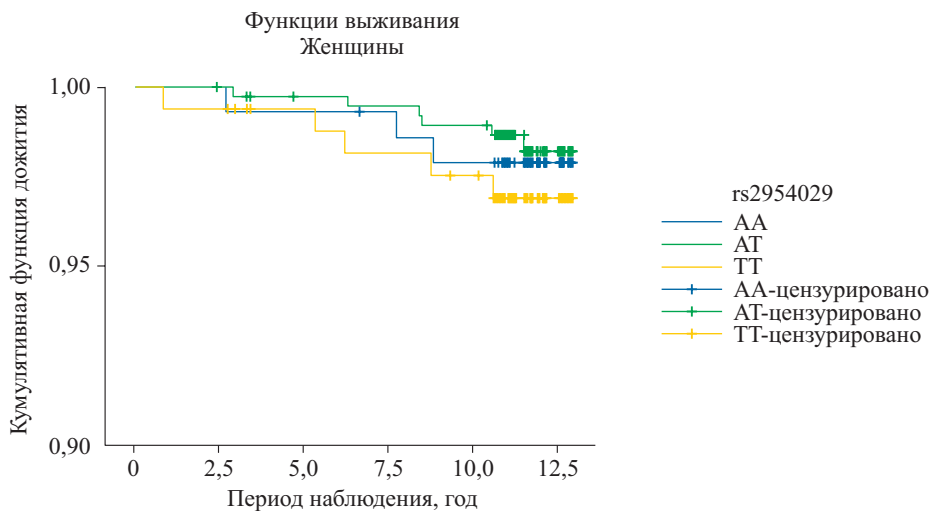


Рис. 8. График кривых выживаемости в подгруппе женщин по генотипам *TRIB1* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,085$
Fig. 8. Graph of survival curves in a subgroup of women by *TRIB1* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.085$

хромосомного региона 9p21.3 (см. рис. 10, $p = 0,010$, прогноз был хуже у носителей генотипа CC).

Обсуждение

При анализе ассоциации rs7412 и rs429358 гена *APOE* с параметрами липидного профиля у европеоидного населения Западной Сибири (Россия) максимальные значения среднего уров-

ня ОХС выявлены для генотипов, содержащих аллель $\epsilon 4$ у мужчин, что коррелирует с данными других исследований. У женщин повышенный средний уровень ОХС наблюдался как у носителей аллеля $\epsilon 4$, так и у гомозиготных носителей аллеля $\epsilon 2$. По результатам крупных мировых исследований с использованием данных UK Biobank генотипы $\epsilon 3\epsilon 4$ и $\epsilon 4\epsilon 4$ ассоциированы с гиперхолестеринемией и ИБС по сравнению с генотипами $\epsilon 3\epsilon 3$, в то время как для $\epsilon 2\epsilon 3$ показан протектив-

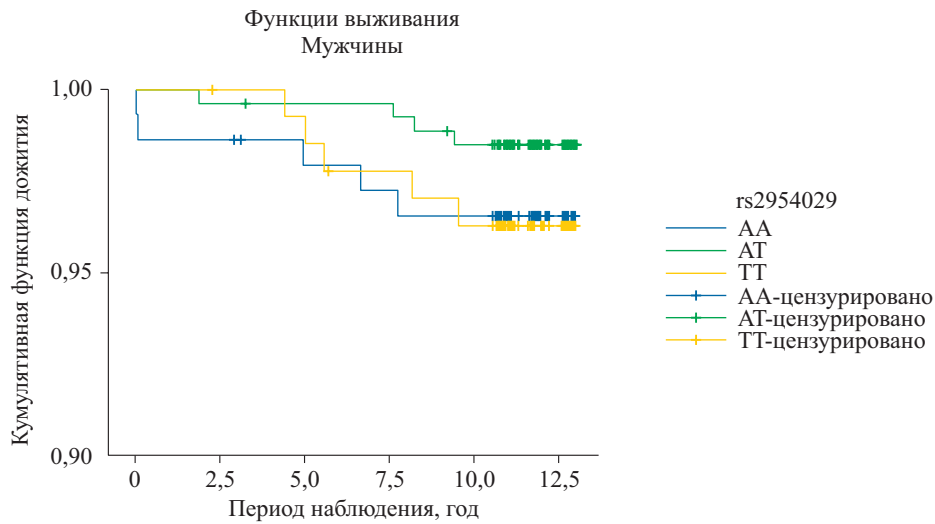


Рис. 9. График кривых выживаемости в подгруппе мужчин по генотипам *TRIB1* прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,402$

Fig. 9. Graph of survival curves in a subgroup of men by *TRIB1* genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p=0.402$

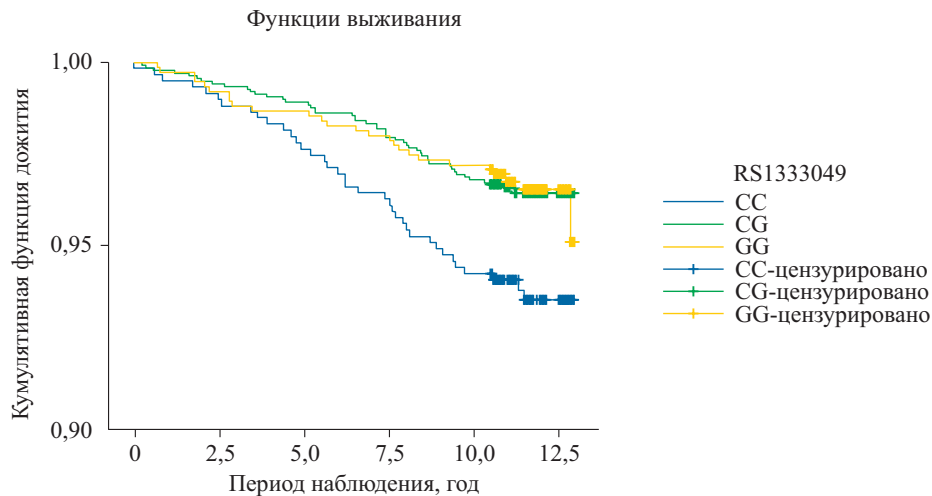


Рис. 10. График кривых выживаемости в общей группе по генотипам rs1333049 прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,010$

Fig. 10. Graph of survival curves in the general group by rs1333049 genotypes for the prognosis of myocardial infarction $p = 0.010$

ный эффект для этих патологий [10]. В исследовании K.L. Rasmussen et al. носительство аллеля $\epsilon 2$ в гетерозиготном варианте ассоциировано с умеренным снижением уровня ОХС в крови и с повышенными уровнями ремнантного холестерина [37]. Для гомозигот $\epsilon 2/\epsilon 2$, при наличии других факторов риска (ФР), показано развитие гиперлипидемии типа III (семейная дисбеталипопротеинемия) [6]. Также, по данным литературы, гомозиготы по аллелю $\epsilon 2$ ассоциированы

с пониженными уровнями ХС ЛПНП и повышенными уровнями ТГ в сравнении с другими генотипами [38]. В нашем исследовании наиболее низкие средние уровни ХС ЛПНП и ХС-не-ЛПВП зафиксированы во всех группах у носителей генотипа $\epsilon 2/\epsilon 3$ ($p < 0,0001$). Ассоциация гомозигот по аллелю $\epsilon 2$ с повышенным уровнем ТГ в сравнении с другими генотипами в нашем исследовании коррелирует с мировыми данными во всех группах ($p = 0,005$ для мужчин, $p < 0,0001$

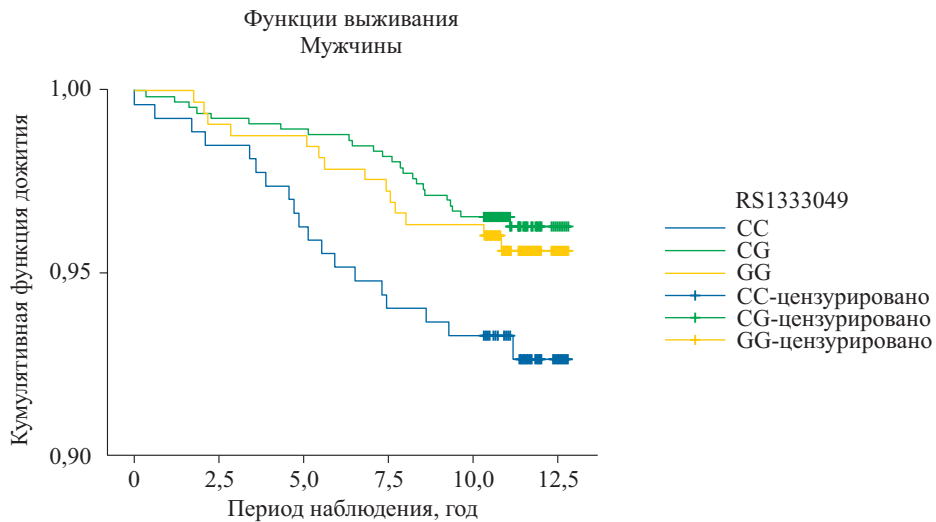


Рис. 11. График кривых выживаемости в подгруппе мужчин по генотипам rs1333049 прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,061$

Fig. 11. Graph of survival curves in a subgroup of men by rs1333049 genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p = 0.061$

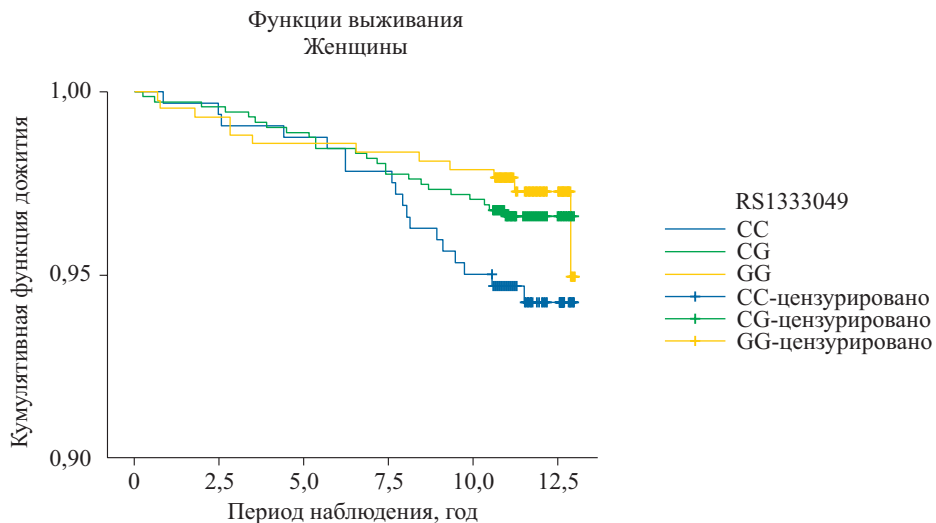


Рис. 12. График кривых выживаемости в подгруппе женщин по генотипам rs1333049 прогноза инфаркта миокарда, $p = 0,126$

Fig. 12. Graph of survival curves in a subgroup of women by rs1333049 genotypes for the prognosis of myocardial infarction, $p=0.126$

в общей группе и группе женщин). Наиболее неблагоприятным в плане повышенного риска гиперхолестеринемии у женщин в нашей выборке являлся редкий генотип $\epsilon 1/\epsilon 4$.

Частицы ХС ЛПВП, содержащие АРОЕ, участвуют в обратном транспорте холестерина, что является характерной чертой антиатерогенной функции ХС ЛПВП. [39] Клинические последствия влияния АРОЕ на ХС ЛПВП до сих пор недостаточно изучены, возможно, из-за присут-

ствия других белков, маскирующих его истинное воздействие. У лиц с ИБС АРОЕ был определен как наиболее распространенный белок в ХС ЛПВП, выделенных из атеросклеротических поражений [40], что указывает на важную роль наличия АРОЕ в ХС ЛПВП в патофизиологии атеросклероза. Немногочисленные доступные исследования, изучающие ассоциацию АРОЕ в ХС ЛПВП с исходами сердечно-сосудистых заболеваний, в совокупности оказались неубедительными

[41, 42]. В нашем исследовании наиболее низкие показатели ХС ЛПВП были определены у носителей генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$ во всех группах.

В представленной работе для rs708272 гена *CETP* выявлена статистически значимая ассоциация аллеля G со средними уровнями ХС ЛПВП у европеоидного населения Западной Сибири, а также ассоциация аллеля G с индексом атерогенности, статистически значимая у женщин ($p < 0,001$). Ранее в России была показана статистически значимая ассоциация между генотипами полиморфизма TaqI B (rs708272) гена *CETP* и ХС ЛПВП в группах, контрастных по среднему уровню ОХС [43]. Выявлено повышение уровня ХС ЛПВП для В2В2 (GG) генотипа в группе пациентов с гиперхолестеринемией. Это подчеркивает важность проведения не только популяционных исследований, но и изучения лиц со специфическими фенотипами липидного профиля для определения вклада генетических факторов в формирование предрасположенности к распространенным заболеваниям. Эти результаты не противоречат ряду ранее полученных данных [13, 17, 18]. Например, в работе Gilberto Vargas-Alarcón et al. была показана ассоциация аллеля G с пониженной концентрацией ХС ЛПВП и повышенным риском острого коронарного синдрома (отношение шансов (ОШ) = 1,45, $p = 0,036$) [18].

В 2016 г. S.X. Guo et al. на основании мета-анализа установлена ассоциация между генотипом AA и более высоким уровнем ХС ЛПВП в сравнении с лицами с генотипом GG ($p < 0,001$), а также повышенным риском сердечно-сосудистых событий у носителей аллеля G (ОШ = 1,15, $p < 0,001$) у представителей как азиатской, так и европеоидной популяции [17].

X. Pillos et al. показали, что у пациентов (270 человек, европеоиды, 77 % мужчин), гомозиготных по аллелю В2 и не принимающих статины, наблюдалось значительное увеличение частоты повторных сердечно-сосудистых событий. Этот сердечно-сосудистый риск, по-видимому, мог быть скорректирован своевременной терапией статинами [44]. В нашем исследовании прогноз для инфаркта миокарда также был хуже для носителей аллеля В2 среди мужчин.

Ген *TRIB1* кодирует белок Trib1, который, по результатам ряда исследований, ассоциирован с уровнями липидов плазмы крови, а также с риском ИБС в различных популяциях [45]. В ряде исследований показано, что ингибирование Trib1 вызывает атерогенную дислипидемию [46], в то время как гиперэкспрессия [47] изменяет гомео-

стаз липидного обмена. В работе G. Vargas-Alarcón et al. показано, что наличие двух копий аллеля T rs2954029 связано с острым коронарным синдромом и при этом с более высокими уровнями ХС ЛПВП [45]. В ряде исследований выявлено, что аллель T ассоциирован с распространенностью дислипидемии [22, 23, 45, 48]. Кроме того, связь аллеля T с более высокими уровнями ХС ЛПВП является устойчивой в популяциях с различной этнической принадлежностью [45]. В нашем исследовании не обнаружено статистически значимой ассоциации аллеля T с уровнями ХС ЛПВП как в общей группе, так и в подгруппах мужчин и женщин. В одной из предыдущих работ нами не выявлено статистически значимых ассоциаций генотипов rs2954029 гена *TRIB1* с клиническими и биохимическими параметрами, а также с ИМ у населения Западной Сибири [49].

При анализе ВНП rs1333049 хромосомного региона 9p21.3 определена ассоциация аллеля G с уровнями ОХС и ХС ЛПНП и ХС-не-ЛПВП у мужчин. Эти данные отличаются от данных некоторых других исследований [50]. Например, K.L. Ellis et al. продемонстрировали корреляцию генотипа CC с более высокими уровнями ТГ и ОХС в крови [50]. Исследование этих авторов проводилось среди пациентов с ИБС, тогда как наше исследование охватывает общую репрезентативную выборку европеоидного населения. Возможно, наблюдаемая связь может быть объяснена клиническими и групповыми особенностями анализируемых выборок. В большинстве исследований на группах пациентов не было выявлено ассоциации rs1333049 с параметрами липидного обмена [51].

Заключение

По результатам нашего исследования в популяционной группе европеоидного населения Западной Сибири варианты rs429358 и rs7412 ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$) гена *APOE* статистически значимо ассоциированы со средними уровнями общего холестерина крови, ХС ЛПВП (в общей группе), ХС ЛПНП, ХС-не-ЛПВП, ТГ, а также ИА. Выявлена статистически значимая ассоциация варианта rs708272 гена *CETP* с уровнем ХС ЛПВП, ИА и варианта rs1333049 региона 9p21.3 с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП у мужчин. Вариант rs2954029 гена *TRIB1* не был ассоциирован с липидными параметрами.

В популяционной группе европеоидного населения Западной Сибири среди носителей ВНП

rs429358 и rs7412 гена *APOE* обнаружены статистически значимые различия для прогноза инфаркта миокарда в группе женщин, прогноз был хуже для носителей генотипа $\epsilon 2/\epsilon 2$, а также для носителей генотипа $\epsilon 4/\epsilon 4$. Для rs708272 гена *CETP* была выявлена статистически значимая ассоциация в подгруппе мужчин, прогноз ИМ был хуже для носителей аллеля G. Для rs1333049 региона 9p21.3 показаны статистически значимые различия в общей группе, прогноз ИМ был хуже у носителей генотипа CC. Для вариантов гена *TRIB1* не обнаружено статистически значимых различий для прогноза ИМ.

Изучение генетических факторов риска развития ИМ может иметь значение как для анализа исходов заболевания, так и для формирования групп профилактики, так как определение генетических вариантов возможно до появления первых клинических проявлений патологии. Пациенты с высоким генетическим риском могут получить дополнительную мотивацию для поддержания здорового образа жизни.

Список литературы / References

1. Российский статистический ежегодник. 2024: Статистический сборник/Росстат. М., 2024. 630 с. [Russian Statistical Yearbook. 2024: Statistical Collection/Rosstat. Moscow, 2024. 630 p. (In Russ.).]
2. Михайлова С.В., Иваношук Д.Е., Широкова Н.С., Орлов П.С., Бейркдар А., Шахтшнейдер Е.В. Анализ ассоциации вариантов генов аполипопротеинов АРОА2, АРОА5 и АРОН с гиперлипидемией. *Атеросклероз*. 2023; 19 (1): 6–18. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18 [Mikhailova S.V., Ivanoshchuk D.E., Shirokova N.S., Orlov P.S., Bairkdar A., Shakhtshneider E.V. Analysis of association of apolipoprotein genes APOA2, APOA5 and APOB variants with hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2023; 19 (1): 6–18. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-1-6-18].
3. Семаев С.Е., Щербакова Л.В., Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Малюткина С.К., Гафаров В.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Ассоциация вариантов генов *APOE*, *CETP* и хромосомного региона 9P21.3 с ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда и острой сердечной недостаточностью. *Атеросклероз*. 2024; 20 (2): 121–135. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135 [Semaev S.E., Shcherbakova L.V., Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Voevoda M.I., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V. Association of variants of the *APOE*, *CETP* genes and the 9P21.3 chromosomal region with coronary heart disease, myocardial infarction and acute heart failure. *Atherosclerosis*. 2024; 20 (2): 121–135. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-121-135]
4. Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Каширина А.П., Малюткина С.К. Ассоциации холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, с наличием и риском сахарного диабета 2 типа в городской сибирской популяции. *Атеросклероз*. 2026; 22 (1): 41–59. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-41-59 [Simonova G.I., Shcherbakova L.V., Kashirina A.P., Malyutina S.K. Associations of non-high-density lipoprotein cholesterol with the prevalence and risk of type 2 diabetes mellitus in an urban siberian population. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (1): 41–59. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-41-59]
5. Marias A.D. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*. 2019; 51 (2): 165–176. doi: 10.1016/j.pathol.2018.11.002
6. Khalil Y.A., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. APOE gene variants in primary dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2021; 328: 11–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.007
7. Blokhina A.V., Ershova A.I., Kiseleva A.V., Sotnikova E.A., Zharikova A.A., Zaichenok M., Vyatkin Y.V., Ramensky V.E., Kutsenko V.A., Shalnova S.A., Meshkov A.N., Drapkina O.M. Applicability of Diagnostic Criteria and High Prevalence of Familial Dysbetalipoproteinemia in Russia: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (17): 13159. doi: 10.3390/ijms241713159
8. Ershova A.I., Meshkov A.N., Bazhan S.S., Storozhok M.A., Efanov A.Y., Medvedeva I.V., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Kuzmina O.K., Barbarash O.L., Deev A.D., Shalnova S.A., Boytsov S.A. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS ONE*. 2017; 12 (7): e0181148. doi: 10.1371/journal.pone.0181148
9. Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В., Метельская В.А., Ощепкова Е.В., Ротарь О.П., Шальнова С.А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2021; 20 (5): 3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20(5): 3007. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
10. Lumsden A.L., Mulugeta A., Zhou A., Hyppönen E. Apolipoprotein E (APOE) genotype-associated disease risks: a phenotype-wide, registry-based, case-control study utilising the UK Biobank. *EBioMedicine*. 2020; 59: 102954:1–102954:11. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102954
11. Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M., Rodrigues A., Burke M.F., Jafri K., French B.C., Phillips J.A., Mucksavage M.L., Wilensky R.L. et al. Cholesterol Efflux Capacity, High-Density Lipoprotein Function, and Atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 127–135. doi: 10.1056/NEJMoa1001689
12. Paththinige C.S., Sirisena N.D., Dissanayake V.H.W. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – A comprehensive literature review.

- Lipids Health Dis.* 2017; 16: 103. doi: 10.1186/s12944-017-0488-4
13. Iwanicka J., Iwanicki T., Niemiec P., Balcerzyk A., Krauze J., Górczynska-Kosiorz S., Ochalska-Tyka A., Grzeszczak W., Zak I. Relationship between *CETP* gene polymorphisms with coronary artery disease in Polish population. *Mol. Biol. Rep.* 2018; 45: 1929–1935. doi: 10.1007/s11033-018-4342-1
 14. Arikan G.D., Isbir S., Yilmaz S.G., Isbir T. Characteristics of coronary artery disease patients who have a polymorphism in the cholesterol ester transfer protein (*CETP*) gene. *In Vivo.* 2019; 33: 787–792. doi: 10.21873/invivo.11540
 15. Nagano M., Yamashita S., Hirano K., Takano M., Maruyama T., Ishihara M., Sagehashi Y., Kujiraoka T., Tanaka K., Hattori H. et al. Molecular mechanisms of cholesterol ester transfer protein deficiency in Japanese. *J. Atheroscler. Thromb.* 2004; 11: 110–121. doi: 10.5551/jat.11.110
 16. Kuivenhoven J.A., de Knijff P., Boer J.M., Smalheer H.A., Botma G.J., Seidell J.C., Kastelein J.J., Pritchard P.H. Heterogeneity at the *CETP* gene locus: Influence on plasma *CETP* concentrations and HDL cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 560–568. doi: 10.1161/01.atv.17.3.560
 17. Guo S.X., Yao M.H., Ding Y.S., Zhang J.Y., Yan Y.Z., Liu J.M., Zhang M., Rui D.S., Niu Q., Jia H. et al. Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein TaqIB Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations: A Meta-Analysis. *Int. J. Env. Res. Public Health.* 2016; 13: 882. doi: 10.3390/ijerph13090882
 18. Vargas-Alarcon G., Perez-Mendez O., Herrera-Maya G., Garcia-Sanchez C., Martinez-Rios M.A., Peña-Duque M.A., Posadas-Sanchez R., Posadas-Romero C., Escobedo G., Fragoso J.M. *CETP* and *LCAT* Gene Polymorphisms Are Associated with High-Density Lipoprotein Subclasses and Acute Coronary Syndrome. *Lipids.* 2018; 53: 157–166. doi: 10.1002/lipd.12017
 19. Anagnostopoulou K.K., Kolovou G.D., Kostakou P.M., Mihas C., Hatzigeorgiou G., Marvaki C., Degiannis D., Mikhailidis D.P., Cokkinos D.V. Sex-associated effect of *CETP* and *LPL* polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lipids Health Dis.* 2009; 8: 24. doi: 10.1186/1476-511X-8-24
 20. Odorvas J.M., Cupples L.A., Corella D., Otvos J.D., Osgood D., Martinez A., Lahoz C., Coltell O., Wilson P.W., Schaefer E.J. Association of cholesteryl ester transfer protein – TaqI B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary heart disease risk: The Framingham study. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20: 1323–1329. doi: 10.1161/01.atv.20.5.1323
 21. Evers P.A., Keeshan K., Kannan N. Tribbles in the 21st Century: The Evolving Roles of Tribbles Pseudokinases in Biology and Disease. *Trends in Cell Biol.* 2017; 27: 284–298. doi: 10.1016/j.tcb.2016.11.002
 22. Jadhav K.S., Bauer R.C. Trouble With Tribbles-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019; 39 (6): 998–1005. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311573
 23. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., Edmondson A.C., Stylianou I.M., Koseki M., Pirruccello J.P., Ripatti S., Chasman D.I., Willer C.J., Johansen C.T., Fouchier S.W., Isaacs A., Peloso G.M., Barbalic M., Ricketts S.L., Bis J.C., Aulchenko Y.S., Thorleifsson G., Feitosa M.F., Chambers J., Orho-Melander M., Melander O., Johnson T., Li X., Guo X., Li M., Shin Cho Y., Jin Go M., Jin Kim Y., Lee J.Y., Park T., Kim K., Sim X., Twee-Hee Ong R., Croteau-Chonka D.C., Lange L.A., Smith J.D., Song K., Hua Zhao J., Yuan X., Luan J., Lamina C., Ziegler A., Zhang W., Zee R.Y., Wright A.F., Witteman J.C., Wilson J.F., Willemssen G., Wichmann H.E., Whitfield J.B., Waterworth D.M., Wareham N.J., Waeber G., Vollenweider P., Voight B.F., Vitart V., Uitterlinden A.G., Uda M., Tuomilehto J., Thompson J.R., Tanaka T., Surakka I., Stringham H.M., Spector T.D., Soranzo N., Smit J.H., Sinisalo J., Silander K., Sijbrands E.J., Scuteri A., Scott J., Schlessinger D., Sanna S., Salomaa V., Saharinen J., Sabatti C., Ruokonen A., Rudan I., Rose L.M., Roberts R., Rieder M., Psaty B.M., Pramstaller P.P., Pichler I., Perola M., Penninx B.W., Pedersen N.L., Pattaro C., Parker A.N., Pare G., Oostra B.A., O'Donnell C.J., Nieminen M.S., Nickerson D.A., Montgomery G.W., Meitinger T., McPherson R., McCarthy M.I., McArdle W., Masson D., Martin N.G., Marroni F., Mangino M., Magnusson P.K.E., Lucas G., Luben R., Loos R.J.F., Lokki M.-L., Lettre G., Langenberg C., Launer L.J., Lakatta E.G., Laaksonen R., Kyvik K.O., Kronenberg F., König I.R., Khaw K.-T., Kaprio J., Kaplan L.M., Johansson A., Jarvelin M.-R., Janssens C.J.W., Ingelsson E., Igl W., Hovingh G.K., Hottenga J.-J., Hofman A., Hicks A.A., Hengstenberg C., Heid I.M., Hayward C., Havulinna A.S., Hastie N.D., Harris T.B., Haritunians T., Hall A.S., Gyllenstein U., Guiducci C., Groop L.C., Gonzalez E., Gieger C., Freimer N.B., Ferrucci L., Erdmann J., Elliott P., Ejebe K.G., Döring A., Dominiczak A.F., Demissie S., Deloukas P., de Geus E.J.C., de Faire U., Crawford G., Collins F.S., Chen Y.I., Caulfield M.J., Campbell H., Burt N.P., Bonnycastle L.L., Boomsma D.I., Boehkholdt S.M., Bergman R.N., Barroso I., Bandinelli S., Ballantyne C.M., Assimes T.L., Quertermous T., Altshuler D., Seielstad M., Wong T.Y., Tai E.-S., Feranil A.B., Kuzawa C.W., Adair L.S., Taylor H.A. Jr., Borecki I.B., Gabriel S.B., Wilson J.G., Holm H., Thorsteinsdottir U., Gudnason V., Krauss R.M., Mohlke K.L., Ordovas J.M., Munroe P.B., Kooner J.S., Tall A.R., Hegele R.A., Kastelein J.J.P., Schadt E.E., Rotter J.I., Boerwinkle E., Strachan D.P., Mooser V., Stefansson K., Reilly M.P., Samani N.J., Schunkert H., Cupples L.A., Sandhu M.S., Ridker P.M., Rader D.J., van Duijn C.M., Peltonen L., Abecasis G.R., Boehnke M., Kathiresan S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature.* 2010; 466: 707–713. doi: 10.1038/nature09270
 24. Willer C.J., Schmidt E.M., Sengupta S., Peloso G.M., Gustafsson S., Kanoni S., Ganna A., Chen J., Buchkovich M.L., Mora S., Beckmann J.S., Bragg-Gresham J.L., Chang H.Y., Demirkan A., Den Hertog H.M., Do R., Donnelly L.A., Ehret G.B., Esko T., Feitosa M.F., Ferreira T., Fischer K., Fontanillas P., Fraser R.M., Freitag D.F., Gurdasani D., Heikkilä K., Hyppönen E., Isaacs A., Jackson A.U., Johansson Å., Johnson T., Kaakinen M., Kettunen J., Kleber M.E., Li X., Luan J., Lyttikäinen L.P., Magnusson P.K.E., Mangino M., Mihailov E., Montasser M.E., Müller-Nurasyid M., Nolte I.M., O'Connell J.R., Palmer C.D., Perola M., Petersen A.K., Sanna S., Saxe-

- na R., Service S.K., Shah S., Shungin D., Sidore C., Song C., Strawbridge R.J., Surakka I., Tanaka T., Teslovich T.M., Thorleifsson G., van den Herik E.G., Voight B.F., Volcik K.A., Waite L.L., Wong A., Wu Y., Zhang W., Absher D., Asiki G., Barroso I., Been L.F., Bolton J.L., Bonnycastle L.L., Brambilla P., Burnett M.S., Cesana G., Dimitriou M., Doney A.S.F., Döring A., Elliott P., Epstein S.E., Ingi Eyjolfsson G., Gigante B., Goodarzi M.O., Grallert H., Gravitto M.L., Groves C.J., Hallmans G., Hartikainen A.L., Hayward C., Hernandez D., Hicks A.A., Holm H., Hung Y.J., Illig T., Jones M.R., Kaleebu P., Kastelein J.J.P., Khaw K.T., Kim E., Klopp N., Komulainen P., Kumari M., Langenberg C., Lehtimäki T., Lin S.-Y., Lindström J., Loos R.J.F., Mach F., McArdle W.L., Meisinger C., Mitchell B.D., Müller G., Nagaraja R., Narisu N., Nieminen T.V.M., Nsubuga R.N., Olafsson I., Ong K.K., Palotie A., Papamarkou T., Pomilla C., Pouta A., Rader D.J., Reilly M.P., Ridker P.M., Rivadeneira F., Rudan I., Ruukonen A., Samani N., Scharnagl H., Seeley J., Silander K., Stančáková A., Stirrups K., Swift A.J., Tired L., Uitterlinden A.G., van Pelt L.J., Vedantam S., Wainwright N., Wijmenga C., Wild S.H., Willemsen G., Wilsgaard T., Wilson J.F., Young E.H., Zhao J.H., Adair L.S., Arveiler D., Assimes T.L., Bandinelli S., Bennett F., Bochud F., Boehm B.O., Boomsma D.I., Borecki I.B., Bornstein S.R., Bovet P., Burnier M., Campbell H., Chakravarti A., Chambers J.C., Chen Y.-D.I., Collins F.S., Cooper R.S., Danesh J., Dedoussis G., de Faire U., Feranil A.B., Ferrières J., Ferrucci L., Freimer N.B., Gieger C., Groop L.C., Gudnason V., Gyllensten U., Hamsten A., Harris T.B., Hingorani A., Hirschhorn J.N., Hofman A., Hovingh G.K., Hsiung C.A., Humphries S.E., Hunt S.C., Hveem K., Iribarren C., Järvelin M.-R., Jula A., Kähönen M., Kaprio J., Kesäniemi A., Kivimäki M., Kooner J.S., Koudstaal P.J., Krauss R.M., Kuh D., Kuusisto J., Kyvik K.O., Laakso M., Lakka T.A., Lind L., Lindgren C.M., Martin N.G., März W., McCarthy M.I., McKenzie C.A., Meneton P., Metspalu A., Moilanen L., Morris A.D., Munroe P.B., Njølstad I., Pedersen N.L., Power C., Pramstaller P.P., Price J.F., Psaty B.M., Quertermous T., Rauramaa R., Saleheen D., Salomaa V., Sanghera D.K., Saramies J., Schwarz P.E.H., Sheu W.H.-H., Shuldiner A.R., Siegbahn A., Spector T.D., Stefansson K., Strachan D.P., Tayo B.O., Tremoli E., Tuomilehto J., Uusitupa M., van Duijn C.M., Vollenweider P., Wallentin L., Wareham N.J., Whitfield J.B., Wolffenbuttel B.H.R., Ordovas J.M., Boerwinkle E., Palmer C.N.A., Thorsteinsdottir U., Chasman D.I., Rotter J.I., Franks P.W., Ripatti S., Cupples L.A., Sandhu M.S., Rich S.S., Boehnke M., Deloukas P., Kathiresan S., Mohlke K.L., Ingelsson E., Abecasis G.R.; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1274–1283. doi: 10.1038/ng.2797
25. Klarin D., Damrauer S.M., Cho K., Sun Y.V., Teslovich T.M., Honerlaw J., Gagnon D.R., DuVall S.L., Li J., Peloso G.M., Chaffin M., Small A.M., Huang J., Tang H., Lynch J.A., Ho Y.L., Liu D.J., Emdin C.A., Li A.H., Huffman J.E., Lee J.S., Natarajan P., Chowdhury R., Saleheen D., Vujkovic M., Baras A., Pyarajan S., Di Angelantonio E., Neale B.M., Naheed A., Khera A.V., Danesh J., Chang K.M., Abecasis G., Willer C., Dewey F.E., Carey D.J.; Global Lipids Genetics Consortium; Myocardial Infarction Genetics (MIGen) Consortium; Geisinger-Regeneron DiscovEHR Collaboration; VA Million Veteran Program; Concato J., Gaziano J.M., O'Donnell C.J., Tsao P.S., Kathiresan S., Rader D.J., Wilson P.W.F., Assimes T.L. Genetics of blood lipids among ~300,000 multi-ethnic participants of the Million Veteran Program. *Nat. Genet.* 2018; 50:1–14. doi: 10.1038/s41588-018-0222-9.
26. CARDIOGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C., Farrall M., Assimes T.L., Thompson J.R., Ingelsson E., Saleheen D., Erdmann J., Goldstein B.A., Stirrups K., König I.R., Cazier J.B., Johansson A., Hall A.S., Lee J.Y., Willer C.J., Chambers J.C., Esko T., Folkersen L., Goel A., Grundberg E., Havulinna A.S., Ho W.K., Hopewell J.C., Eriksson N., Kleber M.E., Kristiansson K., Lundmark P., Lyytikäinen L.P., Rafelt S., Shungin D., Strawbridge R.J., Thorleifsson G., Tikkanen E., van Zuydam N., Voight B.F., Waite L.L., Zhang W., Ziegler A., Absher D., Altshuler D., Balmforth A.J., Barroso I., Braund P.S., Burgdorf C., Claudi-Boehm S., Cox D., Dimitriou M., Do R.; DIAGRAM Consortium, CARDIOGENICS Consortium, Doney A.S., El Mokhtari N., Eriksson P., Fischer K., Fontanillas P., Franco-Cereceda A., Gigante B., Groop L., Gustafsson S., Hager J., Hallmans G., Han B.G., Hunt S.E., Kang H.M., Illig T., Kessler T., Knowles J.W., Kolovou G., Kuusisto J., Langenberg C., Langford C., Leander K., Lokki M.L., Lundmark A., McCarthy M.I., Meisinger C., Melander O., Mihailov E., Maouche S., Morris A.D., Müller-Nurasyid M.; MuTHER Consortium, Nikus K., Peden J.F., Rayner N.W., Rasheed A., Rosinger S., Rubin D., Rumpf M.P., Schäfer A., Sivananthan M., Song C., Stewart A.F., Tan S.T., Thorgerirsson G., van der Schoot C.E., Wagner P.J.; Wellcome Trust Case Control Consortium, Wells G.A., Wild P.S., Yang T.-P., Amouyel P., Arveiler D., Basart H., Boehnke M., Boerwinkle E., Brambilla P., Cambien F., Cupples A.L., de Faire U., Dehghan A., Diemert P., Epstein S.E., Evans A., Ferrario M.M., Ferrières J., Gauguier D., Go A.S., Goodall A.H., Gudnason V., Hazen S.L., Holm H., Iribarren C., Jang Y., Kähönen M., Kee F., Kim H.-S., Klopp N., Koenig W., Kratzer W., Kuulasmaa K., Laakso M., Laaksonen R., Lee J.-Y., Lind L., Ouwehand W.H., Parish S., Park J.E., Pedersen N.L., Peters A., Quertermous T., Rader D.J., Salomaa V., Schadt E., Shah S.H., Sinisalo J., Stark K., Stefansson K., Tréguët D.-A., Virtamo J., Wallentin L., Wareham N., Zimmermann M.E., Nieminen M.S., Hengstenberg C., Sandhu M.S., Pastinen T., Syvänen A.-C., Hovingh G.K., Dedoussis G., Franks P.W., Lehtimäki T., Metspalu A., Zalloua P.A., Siegbahn A., Schreiber S., Ripatti S., Blankenberg S.S., Perola M., Clarke R., Boehm B.O., O'Donnell C., Reilly M.P., März W., Collins R., Kathiresan S., Hamsten A., Kooner J.S., Thorsteinsdottir U., Danesh J., Palmer C.N.A., Roberts R., Watkins H., Schunkert H., Samani N.J. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2013; 45: 25–33. doi: 10.1038/ng.2480
27. Nikpay M., Goel A., Won H.H., Hall L.M., Willenborg C., Kanoni S., Saleheen D., Kyriakou T., Nelson C.P., Hopewell J.C., Webb T.R., Zeng L., Dehghan A., Alver M., Armasu S.M., Auro K., Bjornnes A., Chasman D.I., Chen S., Ford I.,

- Franceschini N., Gieger C., Grace C., Gustafsson S., Huang J., Hwang S.J., Kim Y.K., Kleber M.E., Lau K.W., Lu X., Lu Y., Lyytikäinen L.P., Mihailov E., Morrison A.C., Pervjakova N., Qu L., Rose L.M., Salfati E., Saxena R., Scholz M., Smith A.V., Tikkanen E., Uitterlinden A., Yang X., Zhang W., Zhao W., de Andrade M., de Vries P.S., van Zuydam N.R., Anand S.S., Bertram L., Beutner F., Dedoussis G., Frossard P., Gauguier D., Goodall A.H., Gottesman O., Haber M., Han B.G., Huang J., Jalilzadeh S., Kessler T., König I.R., Lannfelt L., Lieb W., Lind L., Lindgren C.M., Lokki M.L., Magnusson P.K., Mallick N.H., Mehra N., Meitinger T., Memon F.U., Morris A.P., Nieminen M.S., Pedersen N.L., Peters A., Rallidis L.S., Rasheed A., Samuel M., Shah S.H., Sinisalo J., Stirrups K.E., Trompet S., Wang L., Zaman K.S., Ardissono D., Boerwinkle E., Borecki I.B., Bottinger E.P., Buring J.E., Chambers J.C., Collins R., Cupples L.A., Danesh J., Demuth I., Elosua R., Epstein S.E., Esko T., Feitosa M.F., Franco O.H., Franzosi M.G., Granger C.B., Gu D., Gudnason V., Hall A.S., Hamsten A., Harris T.B., Hazen S.L., Hengstenberg C., Hofman A., Ingelsson E., Iribarren C., Jukema J.W., Karhunen P.J., Kim B.-J., Kooper J.S., Kullo I.J., Lehtimäki T., Loos R.J.F., Melander O., Metspalu A., März W., Palmer C.N., Perola M., Quertermous T., Rader D.J., Ridker P.M., Ripatti S., Roberts R., Salomaa V., Sanghera D.K., Schwartz S.M., Seedorf U., Stewart A.F., Stott D.J., Thiery J., Zalloua P.A., O'Donnell C.J., Reilly M.P., Assimes T.L., Thompson J.R., Erdmann J., Clarke R., Watkins H., Kathiresan S., McPherson R., Deloukas P., Schunkert H., Samani N.J., Farrall M. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2015; 47: 1121–1130. doi: 10.1038/ng.3396
28. van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circulation. Res.* 2018; 122:433–443. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086
29. Chen G., Fu X., Wang G., Liu G., Bai X. Genetic Variant rs10757278 on Chromosome 9p21 Contributes to Myocardial Infarction Susceptibility. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16 (5): 11678–11688. doi: 10.3390/ijms160511678
30. Орлов П.С., Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куимов А.Д., Малютин С.К., Воевода М.И. Связь ряда однонуклеотидных полиморфизмов с инфарктом миокарда в разных возрастных группах европеоидов Новосибирска. *Атеросклероз.* 2017; 13 (2): 5–11. [Orlov P.S., Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Kuimov A.D., Malyutina S.K., Voevoda M.I. Contact ROS1, TAS2R50, ZNF627, MIAF3 genes and 16q23.1, 6p24, 9p21 chromosomal regions with myocardial infarction in Caucasians of Novosibirsk in two age groups. *Atherosclerоз.* 2017; 13 (2): 5–11.]
31. Гончарова И.А., Макеева О.А., Голубенко М.В., Марков А.В., Тарасенко Н.В., Слепцов А.А., Пузырев В.П. Гены фиброгенеза в детерминации предрасположенности к инфаркту миокарда. *Мол. биология.* 2016; 50 (1): 94–105. doi: 10.7868/S0026898415060099 [Goncharova I.A., Makeeva O.A., Golubenko M.V., Markov A.V., Tarasenko M.V., Sleptsov A.A., Puzyrev V.P. Genes for Fibrogenesis in the Determination of Susceptibility to Myocardial Infarction. *Mol. Biol. (Mosk.).* 2016; 50 (1): 94–105. doi: 10.7868/S0026898415060099]
32. Шестерня П.А., Шульман В.А., Никулина С.Ю., Мартынова Е.А., Демкина А.И., Орлов П.С., Максимов В.Н., Воевода М.И. Предикторная роль полиморфизмов хромосомы 9p21.3 и их взаимосвязь с отягощенной наследственностью в развитии инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 6: 14–18. [Shesternya P.A., Shulman V.A., Nikulina S.Yu., Martynova E.A., Demkina A.I., Orlov P.S., Maksimov V.N., Voevoda M.I. Predictive role of chromosome 9p21.3 polymorphisms and their association with family history of coronary heart disease in patients with myocardial infarction. *Russ. J. Cardiol.* 2012; 6: 14–18.]
33. Ложкина Н.Г., Максимов В.Н., Куликов И.В., Орлов П.С., Куимов А.Д., Воевода М.И. Ассоциация генетических маркеров со сниженной сократительной функцией сердца у больных с острым коронарным синдромом. *Медицина и образование в Сибири.* 2013; 3: 38. [Lozhkina N.G., Maksimov V.N., Kulikov I.V., Orlov P.S., Kuimov A.D., Voevoda M.I. Association of genetic markers with lowered retractive heart function at patients with acute coronary syndrome. *J. Siberian Med. Sci.* 2013; 3: 38.]
34. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and Design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255
35. Rich J.T., Neely J.G., Paniello R.C., Voelker C.C.J., Nussenbaum B., Wang E.W. A practical guide to understanding kaplan-meier curves. *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2010; 143 (3): 331–336. doi: 10.1016/j.otohns.2010.05.007
36. Dudley W.N., Wickham R., Coombs N. An Introduction to Survival Statistics: Kaplan-Meier Analysis. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2016; 7 (1): 91–100. doi: 10.6004/jadpro.2016.7.1.8
37. Rasmussen K.L., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G., Frikke-Schmidt R. Data on plasma levels of apolipoprotein E, correlations with lipids and lipoproteins stratified by APOE genotype, and risk of ischemic heart disease. *Data Brief.* 2016; 6: 923–932. doi: 10.1016/j.dib.2016.01.060
38. Koopal C., Geerlings M.I., Muller M., de Borst G.J., Algra A., van der Graaf Y., Visseren F.L.J. SMART Study Group. The relation between apolipoprotein E (APOE) genotype and peripheral artery disease in patients at high risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 87–92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.009
39. Morton A.M., Koch M., Mendivil C.O., Furtado J.D., Tjønneland A., Overvad K., Wang L., Jensen M.K., Sacks F.M. Apolipoproteins E and CIII interact to regulate HDL metabolism and coronary heart disease risk. *JCI Insight.* 2018; 22: 3 (4): e98045. doi: 10.1172/jci.insight.98045
40. Vaisar T., Pennathur S., Green P.S., Gharib S.A., Hoofnagle A.N., Cheung M.C., Byun J., Vuletic S., Kassim S., Singh P., Chea H., Knopp R.H., Brunzell J., Geary R., Chait A., Zhao X-Q., Elkon K., Marcovina S., Ridker P., Oram J.F., Heinecke J.W. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the

- antiinflammatory properties of HDL. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (3): 746–756. doi: 10.1172/JCI26206
41. Sacks F.M., Alaupovic P., Moye L.A., Cole T.G., Sussex B., Stampfer M.J., Pfeffer M.A., Braunwald E. VLDL, apolipoproteins B, CIII, and E, and risk of recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation.* 2000; 102 (16): 1886–1892. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1886
42. Wilson H.M., Patel J.C., Russell D., Skinner E.R. Alterations in the concentration of an apolipoprotein E-containing subfraction of plasma high density lipoprotein in coronary heart disease. *Clin. Chim. Acta.* 1993; 220 (2): 175–187. doi: 10.1016/0009-8981(93)90046-7
43. Shakhshneider E.V., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Ragino Yu. I., Ivanova M.V., Voevoda M.I. *CETP* gene polymorphism in the caucasian population of West Siberia and in groups contrast by total serum cholesterol levels. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 157 (3): 364–367. doi: 10.1007/s10517-014-2567-0
44. Pillois X., Phuong Do Thi N., Reynaud A., Benchimol D., Lagrost L., Bonnet J. TaqIB polymorphism in cholesterol ester transfer protein (*CETP*) gene predicts future cardiovascular death in patients experiencing an acute coronary syndrome. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (9): 1039–1046. doi: 10.1515/CCLM.2009.250
45. Vargas-Alarcón G., Pérez-Méndez O., Posadas-Sánchez R., González-Pacheco H., Juárez-Cedillo T., Escobedo G., López-Olmos V., Fragoso J.M. *TRIB1* and *TRPS1* Gene Polymorphisms Are Associated with the Incidence of Acute Coronary Syndrome and Plasma Lipid Concentrations. *Biology (Basel).* 2025; 14 (6): 606. doi: 10.3390/biology14060606
46. Quiroz-Figueroa K., Vitali C., Conlon D.M., Millar J.S., Tobias J.W., Bauer R.C., Hand N.J., Rader D.J. *TRIB1* regulates LDL metabolism through CEBP α -mediated effects on the LDL receptor in hepatocytes. *J. Clin. Invest.* 2021; 131 (22): e146775. doi: 10.1172/JCI146775
47. Ishizuka Y., Nakayama K., Ogawa A., Makishima S., Boonvisut S., Hirao A., Iwasaki Y., Yada T., Yanagisawa Y., Miyashita H., Takahashi M., Iwamoto S., Jichi Medical University Promotion Team of Large-Scale Human Genome Bank for All over Japan. *TRIB1* downregulates hepatic lipogenesis and glycogenesis via multiple molecular interactions. *J. Mol. Endocrinol.* 2014; 52: 145–158. doi: 10.1530/JME-13-0243
48. Karimi Z., Daneshmoghdam J., Ghaedi H., Khalili E., Panahi G., Shanaki M. Association of rs2954029 and rs6982502 Variants with Coronary Artery Disease by HRM Technique: A GWAS Replication Study in an Iranian Population. *Rep. Biochem. Mol. Biol.* 2022; 10 (4): 580–588. doi: 10.52547/rbmb.10.4.580
49. Семаев С.Е., Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иванощук Д.Е., Малютина С.К., Гафаров В.В., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В. Отсутствие ассоциации варианта rs2954029 гена *TRIB1* с липидными параметрами крови и инфарктом миокарда в группе европеоидного населения Западной Сибири. *Атеросклероз.* 2026; 22 (1): 6–19. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-6-19 [Semaev S.E., Orlov P.S., Shcherbakova L.V., Ivanoshchuk D.E., Malyutina S.K., Gafarov V.V., Ragino Yu.I., Shakhshneider E.V. No association of the rs2954029 variant of the *TRIB1* gene with blood lipid parameters and myocardial infarction in the Caucasian population of Western Siberia. *Atherosclerosis.* 2026; 22 (1): 6–19. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-1-6-19]
50. Ellis K.L., Pilbrow A.P., Frampton C.M., Doughty R.N., Whalley G.A., Ellis C.J., Palmer B.R., Skelton L., Yandle T.G., Palmer S.C., Troughton R.W., Richards A.M. A Common Variant at Chromosome 9P21.3 Is Associated With Age of Onset of Coronary Disease but Not Subsequent Mortality. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3: 286–293. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.917443
51. Pignataro P., Pezone L., di Gioia G., Franco D., Iaccarino G., Iolascon A., Ciccarelli M., Capasso M. Association Study Between Coronary Artery Disease and rs1333049 Polymorphism at 9p21.3 Locus in Italian Population. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2017; 10 (5–6): 455–458. doi: 10.1007/s12265-017-9758-9

Сведения об авторах:

Сергей Евгеньевич Семаев, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

Павел Сергеевич Орлов, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

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: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

Динара Евгеньевна Иванощук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Софья Константиновна Малютина, д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

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

Юлия Игоревна Рагино, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, главный научный сотрудник, руководитель НИИ-ИТПМ – филиала ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Елена Владимировна Шахтштейнер, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; зав. сектором изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека, ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

Information about the authors:

Sergey E. Semaev, junior researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; junior researcher at the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-3999-8501, e-mail: sse281985@yandex.ru, semaev@bionet.nsc.ru

Pavel S. Orlov, researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases of the research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; junior researcher at the laboratory of human molecular genetics of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9371-2178, e-mail: orlovpavel86@gmail.com

Liliya V. Shcherbakova, researcher in the laboratory of clinical-populational and prophylactic studies on internal and endocrine diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, e-mail: scherbakovalv@bionet.nsc.ru

Dinara E. Ivanoshchuk, researcher at the laboratory of molecular genetic investigations of therapeutic diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; junior researcher at the laboratory of human molecular genetics of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-0403-545X, e-mail: dinara2084@mail.ru

Sofia K. Malyutina, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of etiopathogenesis and clinics of internal diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

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

Yulia I. Ragino, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, head of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Elena V. Shakhshneider, doctor of medical sciences, leading researcher of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; head of the laboratory of the study of monogenic forms of common human diseases of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru

*Статья поступила 24.04.2026
После доработки 04.05.2026
Принята к печати 10.05.2026*

*Received 24.04.2026
Revision received 04.05.2026
Accepted 10.05.2026*



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-159-168

Изменение протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе и абдоминальном ожирении

Е.М. Стахнёва, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Е.В. Садовский, 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 – изучение связей некоторых белков крови с абдоминальным ожирением (АО) у пациентов с коронарным атеросклерозом методом количественного протеомного анализа. **Методы.** В исследовании участвовали пациенты с коронарным атеросклерозом ($n = 36$), средний возраст 57 ± 7 лет. Материал исследования – сыворотка крови. Концентрации белков в образцах сыворотки определяли с помощью набора PeptiQuant Plus Proteomics Kit. Идентификацию белков осуществляли методом мониторинга множественных реакций на масс-спектрометре Q-TRAP 6500, комбинированном с жидкостным хроматографом. **Результаты.** Масс-спектрометрическая идентификация выявила в образцах сыворотки крови у пациентов с коронарным атеросклерозом и АО в сравнении с лицами без АО более низкие концентрации белков: сывороточный альбумин, аполипопротеины А (I, IV), С (I, III, IV), L1, тромбоспондин-1, PAI-1, коагуляционные факторы (X, XII), фактор комплемента Н, фибронектин, СД5 антиген-подобный протеин, фосфолипид-переносящий белок, гелзолин и остеоонектин ($p < 0,05$). У пациентов с коронарным атеросклерозом выявлена корреляционная связь между АО и остеоонектином ($r = -0,603$; $p = 0,0001$). Кроме того, наличие АО ассоциировано с концентрацией остеоонектина ($B = -0,087$; $\text{Exp}(B) = 0,916$; ДИ $0,843-0,996$; $p = 0,039$) и гелзолина ($B = -0,092$; $\text{Exp}(B) = 0,912$; ДИ $0,839-0,991$; $p = 0,029$). **Заключение.** В данном исследовании обнаружено снижение концентраций в крови белков, связанных с воспалительным процессом, липидным обменом, адаптивными иммунными реакциями при коронарном атеросклерозе и АО. При коронарном атеросклерозе выявлена обратная ассоциация АО с гелзолином и остеоонектином, известным маркером кальцификации артерий. Данные результаты могут послужить основой для дальнейших исследований, а также для лучшего понимания влияния АО на коронарный атеросклероз.

Ключевые слова: протеомный анализ, масс-спектрометрия, коронарный атеросклероз, абдоминальное ожирение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № FWNR-2024-0004.

Автор для переписки. Стахнёва Е.М., e-mail: stahneva@yandex.ru

Для цитирования. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Садовский Е.В., Рагино Ю.И. Изменение протеомного профиля сыворотки крови при коронарном атеросклерозе и абдоминальном ожирении. *Атеросклероз.* 2026; 22 (2): 159–168. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-159-168

Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis and abdominal obesity

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

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

Abstract

Background – to study the relationship of blood proteins with abdominal obesity in patients with coronary atherosclerosis by quantitative proteomic analysis. **Methods.** The study involved patients with coronary atherosclerosis ($n = 36$), with an average age of 57 ± 7 years. The research material is blood serum. Protein concentrations in serum samples were determined using the PeptiQuant Plus Proteomics Kit. The identification of protein fractions was carried out by monitoring multiple reactions on a Q-TRAP 6500 mass spectrometer combined with a liquid chromatograph. **Results.** Mass spectrometric identification revealed lower concentrations of proteins in blood serum samples from patients with coronary atherosclerosis and abdominal obesity: serum albumin, apolipoproteins A (I, IV), C (I, III, IV), L1, thrombospondin 1, PAI 1, coagulation factors (X, XII), complement factor H, fibronectin, CD5 antigen-like protein, phospholipid-transferring protein, gelsolin and osteonectin, compared with those without AO. The differences were considered significant at $p < 0.05$. In patients with coronary atherosclerosis, a correlation was found between AO and osteonectin ($r = -0.603$; $p = 0.0001$). In addition, the presence of AO is associated with the concentration of osteonectin ($B = -0,087$; $\text{Exp}(B) = 0,916$; ДИ 0,843–0,996; $p = 0,039$) and gelsolin ($B = -0,092$; $\text{Exp}(B) = 0,912$; ДИ 0,839–0,991; $p = 0,029$). **Conclusions.** In this study, we found a decrease in blood concentrations of proteins associated with the inflammatory process, lipid metabolism, adaptive immune responses in coronary atherosclerosis and AO. In addition, in coronary atherosclerosis, the reverse association of AO with gelsolin and osteonectin, a well-known marker of arterial calcification, was revealed. These results can serve as a basis for further research, as well as for a better understanding of the effect of AO on coronary atherosclerosis.

Keywords: proteomic analysis, mass spectrometry, coronary atherosclerosis, abdominal obesity.

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

Funding. The study was carried out within the framework of the budget topic under State Assignment No. FWNR-2024-0004.

Correspondence. Stakhneva E.M., e-mail: : stakhneva@yandex.ru

Citation. Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Sadovski E.V., Ragino Yu.I. Changes in the proteomic profile of blood serum in coronary atherosclerosis and abdominal obesity. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 159–168. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-159-168

Введение

Исследования в области этиологии и патогенеза атеросклероза актуальны из-за высокой распространенности и смертности от этого патологического состояния и связанных с ним заболеваний. Многие исследования показали патофизиологическую взаимосвязь между атеросклерозом и ожирением. Растет количество работ, демонстрирующих, что дисбаланс адипоцитокинов связан с риском развития кардиометаболических заболеваний и их осложнений [1–3].

Биомолекулы жировой ткани, адипоцитокины, являются биологически активными медиаторами воспаления, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и апоптоз. Адипоцитокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [4, 5].

Ожирение чаще всего определяется как избыточная жировая масса, ухудшающая здоровье,

зависит от индекса массы тела (ИМТ) и делится на степени. Ожирение взаимосвязано с возникновением факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как дислипидемия, диабет 2 типа, повышенное артериальное давление. Ожирение также приводит к развитию ССЗ и смертности от них независимо от других факторов риска ССЗ [6].

Существует сильная корреляционная связь между общим ожирением и абдоминальным ожирением (АО), однако некоторые люди могут быть классифицированы по ИМТ как имеющие общее ожирение, но без абдоминального ожирения. Также можно иметь АО при отсутствии общего ожирения на основе определения ожирения по ИМТ. В исследованиях, изучавших связь избытка висцеральной жировой ткани с риском развития ССЗ показано, что пациенты с избытком висцеральной жировой ткани представляют собой группу лиц с самым высоким риском независимо от ИМТ [7, 8].

На данный момент неизвестно, какой вклад вносит АО в патогенез коронарного атеросклероза (КА). Развитие современных протеомных методов исследования, в частности, количественный протеомный анализ, используемый для идентификации и количественного определения биологических молекул на основе масс-спектрометрии с тандемными химическими метками, позволяет получить точные количественные результаты в различных образцах одновременно.

Целью данного исследования было изучение ассоциаций некоторых белков крови с наличием АО у мужчин с КА с помощью количественного протеомного анализа.

Материал и методы

В исследование включены мужчины с КА ($n = 36$), средний возраст респондентов 57 ± 7 лет. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

(протокол № 65 от 24.10.2023). Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Материал исследования – сыворотка крови. У всех пациентов кровь забирала из локтевой вены утром натощак.

По результатам измерений окружности талии, бедер всех пациентов разделили на две группы: с АО ($n = 14$) и без АО ($n = 22$). Абдоминальное ожирение регистрировали при окружности талии более 94 см у мужчин. Среднее значение ИМТ в группе с АО составило $30,29 \pm 4,01$ кг/м², а в группе без АО – $27,56 \pm 4,72$ кг/м². Для стратификации риска для здоровья ожирение подразделяют на степени: I степень – ИМТ = 30,0–34,9 кг/м²; II степень – ИМТ = 35,0–39,9 кг/м²; III степень – ИМТ $\geq 40,0$ кг/м². ИМТ 25,0–29,9 кг/м² классифицируется как избыточная масса тела (табл. 1).

Концентрацию белков в образцах сыворотки крови определяли с помощью набора PeptiQuant Plus Proteomics Kit (Cambridge Isotope Laboratories, США) по методике производителя. Исследованы белки: 78 kDa glucose-regulated protein, Adiponectin, Afamin, Alpha-1-acid glycoprotein, Alpha-1-antichymotrypsin, Alpha-1-antitrypsin, Alpha-1B-glycoprotein, Alpha-2-antiplasmin, Alpha-2-HS-glycoprotein, Alpha-2-macroglobulin, Antithrombin-III, ApoA1, ApoA2, ApoA4, ApoB100, ApoC1, ApoC2, ApoC3, ApoC4, ApoD, ApoE, ApoL1, ApoM, Attractin, Beta-2-glycoprotein 1, Beta-Ala-His dipeptidase, Biotinidase, Carboxypeptidase B2, Cathelicidin antimicrobial peptide, CD5 antigen-like, Ceruloplasmin, Clusterin, Coagulation factor IX, Coagulation factor X, Coagulation factor XII, Complement C1q subcomponent subunit B, Complement C1q subcomponent subunit C, Complement C1r subcomponent, Complement C1s subcomponent, Complement component C3, Complement component C7, Complement component C9, Complement factor B, Corticosteroid-binding globulin, Fibrinogen alpha chain, Fibrinogen

Таблица 1

Распределение индекса массы тела в исследуемых группах

Table 1

Distribution of body mass index in the studied groups

Показатель / Indicator	ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	АО (+) ($n = 14$ чел)	АО (-) ($n = 22$ чел)
Нормальная масса тела / Normal body weight	18,5 до 24,9	0	6 (27 %)
Избыточная масса тела / Overweight	25,0–29,9	8 (57 %)	8 (36 %)
I степень ожирения / Obesity I	30,0–34,9	4 (29 %)	6 (27 %)
II степень ожирения / Obesity II	35,0–39,9	2 (14 %)	2 (9 %)

gamma chain, Fibronectin, Fibulin1, Gelsolin, Glutathione peroxidase 3, Haptoglobin, Hemoglobin subunit alpha, Hemopexin, Heparin cofactor 2, Hyaluronan-binding protein 2, Immunoglobulin chain C, Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2, Interleukin-10, Kininogen, Leucine-rich alpha-2-glycoprotein, Lipopolysaccharide-binding protein, L-selectin, Mannan-binding lectin serine protease 2, Metalloproteinase inhibitor 2, Phosphatidylinositol-glycan-specific phospholipase D, Phospholipid transfer protein, Plasma protease C1 inhibitor, Plasma serine protease inhibitor, Plasminogen activator inhibitor 1, Plasminogen, Pregnancy zone protein, Protein AMBP, Protein Z-dependent protease inhibitor, Prothrombin, Retinol-binding protein 4, Serotransferrin, Serum albumin, SPARC, Thrombospondin1, Thyroxine-binding globulin, Transthyretin, Vitamin K-dependent protein S, Vitamin K-dependent protein, Vitronectin, Zinc-alpha-2-glycoprotein.

Очистку образцов проводили на картриджах для твердофазной экстракции Oasis HLB (Waters, США). Детекцию пептидов осуществляли методом мониторинга множественных реакций (MRM – Multiple Reaction Monitoring) на масс-спектрометре Q-TRAP 6500 (AB Sciex, США), комбинированном с жидкостным хроматографом Infinity 1290 (Agilent, США). Хроматографическое разделение проводили на колонке Titan C18, 1,9 мкм (Supelco, США) в несколько этапов. Скорость потока – 0,4 мл/мин, температура разделения – 45 °С.

Детектировали положительно заряженные ионы, полученные с помощью ионизации электроспреем в источнике Turbo Spray IonDrive. Построение калибровочных кривых и определение концентрации белков осуществляли в программе MultiQuant 3.0.2 (AB Sciex, США) по площади пиков MRM-переходов, специфичных для каждого исследованного пептида.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS 23.0 для Windows. Статистический анализ включал тест на нормальность распределения признаков Колмогорова–Смирнова, описательную статистику. Сравнения проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Результаты исследования в табл. 2 приведены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25;75]). Наличие взаимосвязей между абдоминальным ожирением и белками сыворотки крови определяли с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена

(*r*)). С целью поиска ассоциаций проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате протеомного профилирования сыворотки крови идентифицировано 84 белка. Анализ дифференциальной экспрессии белка проведен по двум техническим повторам каждого образца. В результате сравнительного анализа выделено 18 белков, концентрация которых статистически значимо различалась в исследуемых группах ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

У пациентов с КА и АО статистически значимо различались уровни основных белков крови, таких как сывороточный альбумин (в 1,2 раза) и фибронектин (в 2,3 раза) (см. табл. 2).

Один из основных белков свертывающей системы крови, фибриноген, значительно отличался в исследуемых группах, в группе пациентов с АО концентрация фибриногена (chain γ) была в 2,4 раза ниже, но статистической значимости достигнуто не было (см. табл. 2). Также уровень связанного с фибриногеном и участвующего в образовании сгустка фибулина в группах не различался, 707,40 fmol/ μ l против 663,90 fmol/ μ l.

Уровни компонентов фибринолитической системы плазминогена и протромбина не различались в группах пациентов, но концентрации коагуляционных факторов X и XII были ниже в 1,3 раза, PAI-1 – ниже в 1,5 раза, а тромбоспондина-1 – ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$) у пациентов с КА и АО (см. табл. 2).

При анализе аполипопротеинов крови мы выявили снижение уровней апо А (I, II, IV), апо С (I, II, III, IV), апо D, апо E, апо L1 и повышение апо В у пациентов с КА и АО (см. табл. 2). Но статистическая значимость была достигнута только для апо А (I, IV), С (I, III, IV) и апо L1. При этом уровень CD5 antigen-like, ключевого регулятора синтеза липидов, различался в 1,4 раза ($p = 0,030$). Концентрация фосфолипид-переносящего белка, одного из регуляторов липидного обмена, также различалась в 1,4 раза ($p = 0,011$), (см. табл. 2). При этом уровень желтолина, белка, участвующего в локализации воспаления, был снижен в 1,3 раза у пациентов с КА и АО (см. табл. 2).

Из белков острой фазы у пациентов с КА и АО значительно снижен уровень компонента системы комплемента – фактора комплемента Н ($p = 0,012$) и церулоплазмина, но в отношении це-

Таблица 2

Концентрация белков в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и абдоминальным ожирением
(наличие (+)/отсутствие (-)) (fmol/μl) Me [25;75]

Table 2

Blood protein concentration in men with coronary atherosclerosis and abdominal obesity
(presence (+)/absence (-)) (fmol/μl) Me [25;75]

№	Название белка/Protein name	АО (+) (n = 14)	АО (-) (n = 22)	p
1	Альбумин сывороточный/Serum albumin	323650,00 [307425,00; 339100,00]	393700,00 [338900,00; 462150,00]	0,0001
2	Адипонектин/Adiponectin	50,09 [46,36; 65,62]	54,22 [34,87; 59,76]	0,781
3	Аполипопротеин AI/Аpo AI	18880,00 [17600,00; 20645,00]	22525,00 [20140,00; 28217,25]	0,003
4	Аполипопротеин АII/Аpo АII	9670,50 [9234,75; 10800,00]	10315,00 [7914,00; 14857,00]	0,180
5	Аполипопротеин АIV/Аpo АIV	368,65 [312,50; 637,32]	700,25 [573,15; 735,80]	0,001
6	Аполипопротеин В100/Аpo В100	281,40 [163,57; 312,62]	225,65 [205,52; 282,22]	0,619
7	Аполипопротеин СI/Аpo СI	4345,00 [3498,25; 4780,75]	5625,00 [3924,00; 6249,00]	0,007
8	Аполипопротеин СII/Аpo СII	1539,00 [1152,25; 2021,25]	1727,00 [1466,00; 3102,00]	0,150
9	Аполипопротеин СIII/Аpo СIII	3894,50 [3302,50; 4703,75]	5098,50 [3821,75; 6747,50]	0,009
10	Аполипопротеин СIV/Аpo СIV	95,64 [70,27; 119,35]	155,50 [132,55; 189,95]	0,0001
11	Аполипопротеин D/Аpo D	987,80 [943,65; 1286,50]	1170,00 [989,35; 1603,00]	0,191
12	Аполипопротеин E/Аpo E	809,45 [622,80; 821,72]	713,05 [650,75; 876,17]	0,785
13	Аполипопротеин L1/Аpo L1	421,40 [358,27; 501,75]	574,80 [458,55; 807,47]	0,001
14	CD5 антиген-подобный белок/ CD5 antigen-like	295,90 [202,95; 637,80]	630,20 [303,82; 712,95]	0,030
15	Фосфолипид-переносящий белок/ Phospholipid transfer protein	359,75 [341,90; 429,90]	515,70 [388,80; 589,55]	0,011
16	Тромбоспондин-1/Thrombospondin 1	56,89 [34,52; 76,58]	89,78 [67,12; 108,02]	0,0001
17	Фибриноген (chain γ)/Fibrinogen (chain γ)	46,45 [22,39; 53,18]	111,80 [42,47; 140,37]	0,052
18	Фибронектин/Fibronectin	233,25 [174,00; 388,92]	528,65 [305,10; 574,37]	0,008
19	Коагуляционный фактор X/ Coagulation factor X	107,55 [93,24; 117,80]	136,85 [106,26; 148,02]	0,045
20	Коагуляционный фактор XII/ Coagulation factor XII	284,90 [228,82; 518,40]	377,55 [337,67; 485,25]	0,023
21	Фактор комплемента /Protein AMBP	489,60 [444,25; 586,15]	569,80 [528,27; 632,92]	0,012
22	Ингибитор активатора плазминогена-1/PAI-1	21,64 [20,29; 26,89]	31,91 [20,59; 37,43]	0,010
23	Гелзолин/Gelsolin	63,03 [53,97; 68,56]	83,66 [61,93; 96,88]	0,001
24	Ретинол-связывающий белок 4/ Retinol-binding protein 4	1168,50 [924,22; 1333,75]	1409,00 [1197,50; 1787,75]	0,012
25	Остеонектин/SPARC	31,98 [20,91; 41,82]	53,50 [42,49; 68,95]	0,0001

рулоплазмину статистической значимости не достигнуто, 1798,00 fmol/ μ l против 1940,00 fmol/ μ l (см. табл. 2).

Концентрация остеоонектина, кальций-связывающего гликопротеина, в 1,7 раза ниже у пациентов с КА, осложненным АО (см. табл. 2).

При исследовании корреляционных связей белков сыворотки крови с АО обнаружены отрицательные связи с апо AI ($r = -0,494$; $p = 0,002$), апо AIV ($r = -0,565$; $p = 0,0001$), апо CI ($r = -0,450$; $p = 0,006$), апо CIII ($r = -0,439$; $p = 0,007$), апо CIV ($r = -0,576$; $p = 0,0001$), апо L1 ($r = -0,554$; $p = 0,0001$), CD5 антиген-подобным протеином ($r = -0,368$; $p = 0,027$), фосфолипид-переносящим белком ($r = -0,428$; $p = 0,009$), гелзолином ($r = -0,527$; $p = 0,001$), коагуляционным фактором X ($r = -0,340$; $p = 0,042$) и коагуляционным фактором XII ($r = -0,384$; $p = 0,021$), PAI-1 ($r = -0,433$; $p = 0,008$), тромбоспондином-1 ($r = -0,636$; $p = 0,0001$), фактором комплемента H ($r = -0,427$; $p = 0,010$), сывороточным альбумином ($r = -0,576$; $p = 0,0001$), фибронектином ($r = -0,717$; $p = 0,004$), фибриногеном γ ($r = -0,451$; $p = 0,046$) и остеоонектином ($r = -0,603$; $p = 0,0001$).

Проведенный далее многофакторный логистический регрессионный анализ, где в качестве «зависимой» переменной брали АО (наличие/отсутствие), а в качестве «независимых» переменных выступали исследуемые белки крови, выявил обратную ассоциацию с остеоонектином ($B = -0,087$; $\text{Exp}(B) = 0,916$; ДИ 0,843–0,996; $p = 0,039$) и гелзолином ($B = -0,092$; $\text{Exp}(B) = 0,912$; ДИ 0,839–0,991; $p = 0,029$).

Обсуждение

Ожирение определяют как избыточную жировую массу, ухудшающую здоровье. В нашем исследовании в группах было одинаковое количество человек с избыточной массой тела и ожирением II степени, т.е. большинство участников исследования имели избыточную массу тела или ожирение I степени. При сравнении средних значений ИМТ в исследуемых группах, $30,29 \pm 4,01$ кг/ m^2 против $27,56 \pm 4,72$ кг/ m^2 , статистически значимых отличий не получено.

Ожирение ассоциировано с дислипидемией и неблагоприятными уровнями адипокинов и маркеров воспаления. При КА у пациентов с ожирением и нестабильными бляшками уровни С-пептида, ФНО α и ИЛ-6 были в 1,8, 1,6 и 2,8 раза выше соответственно, чем у па-

циентов с ожирением и стабильными бляшками. Вероятность наличия нестабильной бляшки увеличивается с повышением уровня ФНО α на 49 % у пациентов с ожирением [9]. Однако при различных значениях ИМТ существуют индивидуальные различия в количестве подкожной и висцеральной жировой ткани. В группах с избыточным весом и ожирением лица с низким уровнем висцерального жира характеризуются более благоприятным профилем риска ССЗ, иногда называемым метаболически здоровым ожирением [10, 11]. В исследованиях, изучавших связь избытка висцеральной жировой ткани с риском развития ССЗ, показано, что пациенты с избытком висцеральной жировой ткани представляют собой группу лиц с самым высоким риском независимо от ИМТ [7, 8].

По результатам нашего исследования у лиц с КА и АО значительно снижены концентрации в крови белков, участвующих в липидном обмене, и белков, участвующих в каскаде коагуляции. При этом уровень основного адипокина сыворотки крови и жировой ткани, адипонектина, был выше в группе лиц с АО и КА, $60,14 \pm 25,99$ fmol/ μ l против $53,89 \pm 26,37$ fmol/ μ l, хотя статистической значимости не достигнуто.

У пациентов с КА и АО повышались уровни белков крови, таких как сывороточный альбумин, фибриноген и фибронектин. В более раннем исследовании нами продемонстрировано значительное увеличение сывороточного альбумина и фибриногена у пациентов с КА с нестабильными бляшками в артериях [12]. Также показано, что ингибирование цепей фибриногена- α и - γ , фактора XI было связано со снижением риска любого ишемического инсульта и кардиоэмболического инсульта ($p < 0,002$). Генетически обусловленное ингибирование фибриногена- β и - γ было связано со снижением риска инсульта крупной артерии ($p = 0,001$) [13].

В данном исследовании у лиц с КА и АО уровень изоформы фибриногена (chain γ) снижался в 2,4 раза, хотя статистической значимости достигнуто не было.

Процесс атеросклероза неразрывно связан с воспалением и эндотелиальной дисфункцией сосудов, отложением липидов в интиме, усилением врожденных и адаптивных иммунных реакций, пролиферацией гладкомышечных клеток и ремоделированием внеклеточного матрикса, что приводит к образованию атеросклеротической бляшки.

Фибронектин – гликопротеин плазмы крови, принимающий непосредственное участие в

различных клеточных взаимодействиях, таких как клеточная адгезия, пролиферация, клеточная подвижность, дифференцировка, опсонизация и апоптоз. У людей плазменный фибронектин рассматривается как отрицательный белок острой фазы и дополнительный диагностический маркер крови. Его концентрация резко уменьшается при травмах, сепсисе, ожогах, остром воспалении, хирургическом вмешательстве и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови [14].

В нашем исследовании у пациентов с КА и АО уровень этого белка был в 2,3 раза ниже.

Неповрежденный эндотелий сосудов обладает тромборезистентностью, а поврежденный эндотелий — значительными прокоагулянтными свойствами. Белки фибронектин, протромбин, тромбоспондин, плазминоген и PAI-1 — участники каскада коагуляции. В исследовании показано, что активация тромбоцитов приводит к локальному высвобождению фибриногена, фибронектина, vWF, тромбоспондина, витронектина и факторов свертывания, способствуя адгезии тромбоцитов и усилению коагуляции [15]. А уровень фактора XII в крови связан с наличием уязвимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [16].

В нашем исследовании уровни плазминогена и протромбина не различались в группах пациентов, а концентрации коагуляционных факторов X и XII были ниже в 1,3 раза, PAI-1 ниже в 1,5 раза, а тромбоспондина-1 ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$) у пациентов с КА и АО, позволяя предположить ингибирование патологического атеросклеротического процесса.

Белок, подобный антигену CD5 (CD5 antigen-like), — это белок, секретируемый макрофагами и играющий роль в иммуномодуляции и метаболизме липидов, в крови образует комплексы с апо AI и апо AII. Белок, подобный антигену CD5 активирует аутофагию макрофагов, изменяя при этом воспалительные фенотипы, в частности, снижая экспрессию фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 β , одновременно повышая уровень интерлейкина-10 [17].

Фосфолипид-переносящий белок — белок, осуществляющий транспорт фосфолипидов из липопротеинов, богатых триглицеридами, в липопротеины высокой плотности (ЛПВП). В крови образует комплексы с апо AI и апо E. Активность фосфолипид-переносящего белка в сыворотке крови человека является фактором риска ССЗ у человека и независимым предиктором смертности от всех причин [18].

При анализе аполипотеинов крови мы выявили снижение уровней апо A (I, IV), апо C (I, III, IV), апо L1 у пациентов с КА и АО с одновременным значительным снижением уровней белка, подобного антигену CD5, и фосфолипид-переносящего белка. Данные результаты позволяют предположить ингибирование процессов липогенеза у пациентов с КА при АО.

Гелзолин — белок, связывающий актин, активируемый кальцием, ключевой регулятор сборки/разборки актиновых нитей, активатор макрофагов, т.е. участвует в локализации воспаления. Известно, что у тучных крыс, получавших пищу с высоким содержанием жиров, концентрация гелзолина в белой жировой ткани повышена, что приводит к большему увеличению массы тела. А ингибирование гена гелзолина (*Gsn*) подавляло экспрессию липогенных генов, но значительно увеличивало экспрессию генов *Tnfa* и *Il6*, что может быть связано с липолитической активностью этих генов [19].

В нашем исследовании у пациентов с КА и АО гелзолин был ниже в 1,3 раза по сравнению с группой без АО.

При атеросклерозе одними из первых активируются белки острой фазы и белки, участвующие в реализации иммунного ответа организма, в частности система комплемента. Особое значение придают активации компонента комплемента C3, в которой сходятся различные пути системы комплемента, с образованием активных протеолитических продуктов C3. Кроме того, компонент комплемента C3 может быть маркером хронического воспалительного процесса, лежащего в основе инсулинорезистентности у лиц с ожирением независимо от пола, так как концентрация C3 в сыворотке крови выше в группе с ожирением, чем в группе с нормальной массой тела [20]. В ранних исследованиях мы обнаружили, что нестабильность атеросклеротических бляшек ассоциирована с концентрацией компонента комплемента фактора H ($\text{Exp}(B) = 1,031$; ДИ 1,008–1,055; $p = 0,009$) [21].

В данном исследовании из белков острой фазы у пациентов с КА и АО значительно снижен уровень компонента системы комплемента — фактора комплемента H ($p < 0,05$), и церулоплазмينا, известного белка острой фазы, хотя в отношении церулоплазмينا статистической значимости не было достигнуто. Принимая во внимание снижение белков острой фазы (фибронектин, церулоплазмин, фактор комплемента H), данный результат позволяет предположить ин-

гибирование воспалительного процесса у пациентов с КА и АО.

Остеонектин (SPARC/ВМ40) — секретируемый кислый белок, богатый цистеином, кальций-связывающий и коллаген-связывающий гликопротеин. Остеонектин широко экспрессируется в различных клетках и тканях, включая остеобласты и адипоциты, и играет роль в развитии и ремоделировании тканей [22]. Повышенные уровни остеоネクтина связаны с метаболическими заболеваниями, включая такие, как ожирение, диабет и ССЗ, связанные с хроническим воспалением [23]. Кроме того, повышенный уровень остеоネクтина положительно связан с провоспалительным фенотипом макрофагов М1 [24].

Известно, что остеоネクтин вызывает активацию макрофагов, индуцируя реакцию интерферона-1 в зависимости от Toll-подобного рецептора 4 [23]. Индуцируемое снижение регуляции SPARC у взрослых мышей снижает ожирение путем регуляции расхода энергии и контролирует липолиз адипоцитов. Удаление SPARC из адипоцитов оказалось достаточным для защиты мышей от ожирения, хронического воспаления и метаболических нарушений, вызванных высоким содержанием жира. Механизм действия SPARC заключается в активации инфламмосомы NLRP3 на этапе подготовки, а снижение экспрессии SPARC снижает воспаление макрофагов в жировой ткани, в то время как избыток SPARC активирует макрофаги через сигнальные пути JNK. В совокупности снижение уровня SPARC в адипоцитах обеспечивает метаболические и противовоспалительные преимущества при ожирении [23].

В нашем исследовании концентрация остеоネクтина в 1,7 раза ниже у пациентов с КА и АО, а линейный регрессионный анализ выявил значимую обратную ассоциацию с остеоネクтином. То есть мы не получили подтверждения протективных свойств остеоネクтина при АО и КА, что, возможно, обусловлено малым количеством наблюдений.

Заключение

В данном исследовании мы обнаружили снижение концентраций в крови белков, связанных с воспалительным процессом, липидным обменом, адаптивными иммунными реакциями при КА и АО. Кроме того, при КА выявлена обратная ассоциация АО с гелзолином и остеоネクти-

ном, известным маркером кальцификации артерий. Данные результаты могут послужить основой для дальнейших исследований, а также для лучшего понимания влияния АО на КА.

Ограничение исследования

Ограничением данного исследования является небольшая выборка респондентов ($n = 36$).

Список литературы / References

1. Carbone S., Canada J.M., Billingsley H.E., Siddiqui M.S., Elagizi A., Lavie C.J. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc. Health Risk Manag.* 2019; 15: 89–100. doi: 10.2147/VHRM.S168946
2. Гарбузова Е.В., Полонская Я.В., Каштанова Е.В., Стахнёва Е.М., Шрамко В.С., Мурашов И.С., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Адипокины в атеросклеротических бляшках у мужчин с коронарным атеросклерозом. *Кардиология.* 2024; 64 (8): 39–47. doi: 10.18087/cardio.2024.8.n2634 [Garbuzova E.V., Polonskaya Ya.V., Kashtanova E.V., Stakhneva E.M., Shramko V.S., Murashov I.S., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Adipokines in atherosclerotic plaques in men with coronary atherosclerosis. *Cardiology.* 2024; 64 (8): 39–47. doi: 10.18087/cardio.2024.8.n2634 (In Russ.).]
3. Yuxiang L., Fujii K. Human Resistin and Cardiovascular Disease. *Int. Heart J.* 2020; 61 (3): 421–423. doi: 10.1536/ihj.20-221
4. Francisco V., Pino J., Gonzalez-Gay M.A., Mera A., Lago F., Gómez R., Mobasher A, Gualillo O. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *Br. J. Pharmacol.* 2018; 175 (10): 1569–1579. doi: 10.1111/bph.14181
5. Ледовских С.Р., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнёва Е.М., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Молекулы, секретируемые висцеральными адипоцитами у пациентов с коронарным атеросклерозом и инсулинорезистентностью. *Рос. кардиол. журн.* 2024; 29 (8): 5788. doi: 10.15829/15604071-2024-5788 [Ledovskikh S.R., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Molecules secreted by visceral adipocytes in patients with coronary atherosclerosis and insulin resistance. *Russ. J. Cardiol.* 2024; 29 (8): 5788. doi: 10.15829/15604071-2024-5788 (In Russ.).]
6. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., Després J.P., Gordon-Larsen P., Lavie C.J., Lear S.A., Ndumele C.E., Neeland I.J., Sanders P., St-Onge M.P. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021; 143 (21): e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
7. Liu Q., Cui H., Si F., Wu Y., Yu J. Association of Cumulative Exposure to Metabolic Score for Visceral Fat With the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Prospective Cohort Study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2025; 16 (1): e13702. doi: 10.1002/jcsm.13702

8. Kang M.K., Song J.E., Kweon Y.O., Tak W.Y., Park S.Y., Lee Y.R., Park J.G. Visceral Obesity and Its Association with Severe Coronary Artery Calcification in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14 (20): 2305. doi: 10.3390/diagnostics14202305
9. Striukova E.V., Shramko V.S., Kashtanova E.V., Polonskaya Y.V., Stakhneva E.M., Kurguzov A.V., Chernyavsky A.M., Ragino Y.I. Adipokine Levels in Men with Coronary Atherosclerosis on the Background of Abdominal Obesity. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (8): 1248. doi: 10.3390/jpm12081248
10. Després J.P. What is «metabolically healthy obesity»? From epidemiology to pathophysiological insights. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97: 2283–2285. doi: 10.1210/jc.2012-2081
11. Camhi S.M., Must A., Gona P.N., Hankinson A., Odegaard A., Reis J., Gunderson E.P., Jacobs D.R., Carnethon M.R. Duration and stability of metabolically healthy obesity over 30 years. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2019; 43: 1803–1810. doi: 10.1038/s41366-018-0197-8
12. Stakhneva E.M., Meshcheryakova I.A., Demidov E.A., Starostin K.V., Sadovskii E.V., Peltek S.E., Voevoda M.I., Chernyavskii A.M., Volkov A.M., Ragino Yu.I. A Proteomic Study of Atherosclerotic Plaques in Men with Coronary Atherosclerosis. *Diagnostics*. 2019. 9 (4): E177. doi: 10.3390/diagnostics9040177
13. Yuan S., Burgess S., Laffan M., Mason A.M., Dichgans M., Gill D., Larsson S.C. Genetically Proxied Inhibition of Coagulation Factors and Risk of Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2021;10 (8): e019644. doi: 10.1161/JAHA.120.019644
14. Васильев С.А., Горгидзе Л.А., Ефремов Е.Е., Белинин Г.Ю., Моисеева Т.Н., Аль-Ради Л.С., Соколова М.А., Гурия Г.Т., Зозуля Н.И., Кохно А.В. Фибронектин: структура, функции, клиническая значимость (обзор). *Атеротромбоз*. 2022; 12 (1): 138–158. doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158 [Vasiliev S.A., Gorgidze L.A., Efremov E.E., Belinin G.Yu., Moiseeva T.N., Al-Radi L.S., Sokolova M.A., Guria G.T., Zozulya N.I., Kokhno A.V. Fibronectin: structure, functions, clinical significance (review). *Atherothrombosis*. 2022; 12 (1): 138–158. doi: 10.21518/2307-1109-2022-12-1-138-158 (In Russ.).]
15. Badimon L., Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J. Intern. Med.* 2014; 276 (6): 618–632. doi: 10.1111/joim.12296
16. Ragino Y.I., Striukova E.V., Murashov I.S., Polonskaya Y.V., Volkov A.M., Kurguzov A.V., Chernyavskii A.M., Kashtanova E.V. Association of some hemostasis and endothelial dysfunction factors with probability of presence of vulnerable atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis. *BMC Res. Notes*. 2019; 12 (1): 336. doi: 10.1186/s13104-019-4360-7
17. Kamma E., Becquart P., Traboulssee A., Schabas A., Vavasseur I.M., Laule C., Vilariño-Güell C., Quandt J.A. Elevated levels of serum CD5 antigen-like protein distinguish secondary progressive multiple sclerosis from other disease subtypes. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2021; 56: 103269. doi: 10.1016/j.msard.2021.103269
18. Jiang X.C., Yu Y. The Role of Phospholipid Transfer Protein in the Development of Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2021; 23 (3): 9. doi: 10.1007/s11883-021-00907-6
19. Mukherjee R., Yun J.W. Long chain acyl CoA synthetase 1 and gelsolin are oppositely regulated in adipogenesis and lipogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012; 420 (3): 588–593. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.038
20. Al-Domi H.A., Al Haj Ahmad R.M. Association between complement component C3 and body composition: a possible obesity inflammatory biomarker for insulin resistance. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2017; 26 (6): 1082–1087. doi: 10.6133/apjcn.012017.02
21. Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Гарбузова Е.В., Шрамко В.С., Садовский Е.В., Кургузов А.В., Мурашов И.С., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Связь белков острой фазы в крови с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек при коронарном атеросклерозе. *Проф. медицина*. 2023, 26 (8): 76–81. doi: 10.17116/profmed20232608176 [Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Garbuzova E.V., Shramko V.S., Sadovskiy E.V., Kurguzov A.V., Murashov I.S., Chernyavsky A.M., Ragino Yu.I. Association of acute phase proteins in the blood with the presence of unstable atherosclerotic plaques in coronary atherosclerosis. *Prof. Med.* 2023, 26 (8): 76–81. doi: 10.17116/profmed20232608176 (In Russ.).]
22. Rosset E.M., Bradshaw A.D. SPARC/osteonectin in mineralized tissue. *Matrix Biol.* 2016; 52-54: 78–87. doi: 10.1016/j.matbio.2016.02.001
23. Ryu S., Sidorov S., Ravussin E., Artyomov M., Iwasaki A., Wang A., Dixit V.D. The matricellular protein SPARC induces inflammatory interferon-response in macrophages during aging. *Immunity*. 2022; 55 (9): 1609–1626.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2022.07.007
24. Toba H., de Castro Brás L.E., Baicu C.F., Zile M.R., Lindsey M.L., Bradshaw A.D. Secreted protein acidic and rich in cysteine facilitates age-related cardiac inflammation and macrophage M1 polarization. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2015; 308 (12): 972–982. doi: 10.1152/ajpcell.00402.2014

Сведения об авторах:

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

Елена Владимировна Каштанова, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Яна Владимировна Полонская, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Евгений Викторович Садовский, младший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7350-534X, e-mail: stinger000@mail.ru

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

Information about the authors

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

Elena V. Kashtanova, doctor of biological sciences, head of the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-2268-4186, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Yana V. Polonskaya, doctor of biological sciences, senior researcher in the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3538-0280, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

Evgeny V. Sadovski, junior researcher in the laboratory of clinical biochemical and hormonal research of therapeutic diseases, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7350-534X, e-mail: stinger000@mail.ru

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

Статья поступила 25.01.2026

После доработки 15.03.2026

Принята к печати 23.04.2026

Received 25.01.2026

Revision received 15.03.2026

Accepted 23.04.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-169-180

Циркулирующий сортилин и провоспалительные индексы при раннем коронарном атеросклерозе

А.М. Намиток^{1,2}, И.В. Гилевич^{1,2}, Н.С. Ираклинова¹, Д.Ю. Намитокова²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Министерства здравоохранения Краснодарского края
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, 167

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

Аннотация

Цель исследования – оценить уровень циркулирующего сортилина у пациентов с ранним клинически значимым коронарным атеросклерозом и изучить его связь с интегральными клеточными индексами воспаления и показателями липидного обмена. **Материал и методы.** Исследование выполнено на базе ГБУЗ «НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» (январь – июнь 2023 г.). В клиническую группу включали пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST, без инфаркта миокарда (нестабильная стенокардия) и клинически значимым коронарным атеросклерозом (стеноз $\geq 50\%$ хотя бы в одном сегменте по данным инвазивной коронароангиографии). Контрольную группу (лица без атеросклероза) формировали методом «случайных конвертов». Сортилин определяли методом ИФА (набор Aviscera Bioscience, США). Рассчитывали индексы системного воспаления SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR; оценивали фибриноген и липидный профиль. Показатели представлены как Me (Q1; Q3). Межгрупповые различия оценивали критерием Манна–Уитни, корреляции – коэффициентом Спирмена. **Результаты.** В анализ включены 128 участников: 101 пациент с клинически значимым атеросклерозом и 27 лиц контрольной группы. Уровень сортилина был выше у пациентов с атеросклерозом: 8,6 (2,6; 17,1) против 2,3 (1,25; 10,65); $p = 0,0058$. Сортилин положительно коррелировал с индексами SII ($\rho = 0,218$; $p = 0,013$), SIRI ($\rho = 0,203$; $p = 0,022$), AISI ($\rho = 0,210$; $p = 0,017$) и NLR ($\rho = 0,200$; $p = 0,023$). Статистически значимых корреляций сортилина с PLR, MLR, фибриногеном и показателями стандартного липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) не выявлено. **Заключение.** Сортилин повышен у пациентов с ранним клинически значимым коронарным атеросклерозом и связан с клеточными интегральными индексами воспаления, не демонстрируя ассоциаций со стандартным липидным профилем. Полученные данные поддерживают рассмотрение сортилина как потенциального маркера раннего атеросклероза, отражающего преимущественно воспалительно-иммунный компонент атерогенеза.

Ключевые слова: сортилин, коронарный атеросклероз, ранний атеросклероз, нестабильная стенокардия, системное воспаление, SII, SIRI, AISI, NLR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Автор для переписки. Намитокова Д.Ю., e-mail: dnamitokova@gmail.com

Для цитирования. Намиток А.М., Гилевич И.В., Ираклинова Н.С., Намитокова Д.Ю. Циркулирующий сортилин и провоспалительные индексы при раннем коронарном атеросклерозе. *Атеросклероз.* 2026; 22 (2): 169–180. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-169-180

Circulating sortilin and inflammatory indices in early coronary atherosclerosis

A.M. Namitokov^{1,2}, I.V. Gilevich^{1,2}, N.S. Iraklionova¹, D.Yu. Namitokova²

¹ Scientific Research Institution – Regional Clinical Hospital № 1 named by professor S.V. Ochapovsky
167, 1-st May st., Krasnodar, 350086, Russia

² Kuban state medical university
4, Mitrofana Sedina st., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Objective – to assess circulating sortilin levels in patients with early clinically significant coronary atherosclerosis and to investigate associations between sortilin, composite cell-based inflammatory indices, and standard lipid parameters. **Material and Methods.** A case–control study was conducted at the Scientific Research Institution–Regional Clinical Hospital No. 1 named after Prof. S.V. Ochapovsky (Krasnodar, Russia) from January to June 2023. The clinical group comprised patients hospitalized with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome without myocardial infarction (unstable angina) and angiographically confirmed clinically significant coronary atherosclerosis ($\geq 50\%$ stenosis in at least one segment). The control group (individuals without atherosclerosis) was selected using a «random envelope» method. Sortilin was measured by ELISA (Aviscera Bioscience, USA). Systemic inflammatory indices (SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR), fibrinogen, and lipid profile were assessed. Data are presented as median (Q1; Q3). Between-group comparisons used the Mann–Whitney U test; correlations were evaluated using Spearman’s rho. **Results.** A total of 128 participants were analyzed: 101 patients with clinically significant atherosclerosis and 27 controls. Sortilin levels were higher in the atherosclerosis group: 8.6 (2.6; 17.1) vs 2.3 (1.25; 10.65), $p = 0.0058$. Sortilin showed positive correlations with SII ($\rho = 0.218$, $p = 0.013$), SIRI ($\rho = 0.203$, $p = 0.022$), AISI ($\rho = 0.210$, $p = 0.017$), and NLR ($\rho = 0.200$, $p = 0.023$). No significant correlations were found between sortilin and PLR, MLR, fibrinogen, or standard lipid parameters (TC, LDL-C, HDL-C, triglycerides). **Conclusions.** Circulating sortilin is elevated in patients with early clinically significant coronary atherosclerosis and is associated with cell-based composite inflammatory indices, while showing no association with the standard lipid profile. These findings support sortilin as a potential marker of early atherosclerosis reflecting predominantly inflammatory–immune pathways.

Keywords: sortilin, coronary atherosclerosis, early atherosclerosis, unstable angina, systemic inflammation, SII, SIRI, AISI, NLR.

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

Funding. The study received no external funding or sponsorship

Correspondence. Namitokova D.Yu., e-mail: dnamitokova@gmail.com

Citation. Namitokov A.M., Gilevich I.V., Iraklionova N.S., Namitokova D.Yu. Circulating sortilin and inflammatory indices in early coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 169–180. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-169-180

Ключевые моменты

1. У пациентов с ранним клинически значимым коронарным атеросклерозом уровень циркулирующего сортилина выше, чем у лиц без атеросклероза.

2. Сортилин демонстрирует положительные корреляции с интегральными клеточными индексами воспаления (SII, SIRI, AISI, NLR).

3. Статистически значимых связей сортилина с показателями стандартного липидного спек-

тра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛВП, триглицериды) не выявлено.

4. Полученные результаты поддерживают рассмотрение сортилина как потенциального маркера раннего атеросклероза, связанного преимущественно с воспалительно-иммунным профилем.

Введение

Атеросклероз является патогенетической основой большинства сердечно-сосудистых забо-

леваний (ССЗ) и длительное время протекает субклинически, формируя клинически значимые события уже на фоне выраженного поражения сосудистой стенки. При этом особый интерес представляют фенотипы раннего клинически значимого атеросклероза, поскольку они ассоциированы с длительной экспозицией факторов риска, большей вероятностью многососудистого поражения и существенным бременем событий в трудоспособном возрасте.

Несмотря на то что ключевая роль липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и традиционных факторов риска хорошо установлена, реальная клиническая практика демонстрирует значимую межиндивидуальную вариабельность сценариев прогрессирования атеросклероза, включая случаи раннего дебюта при сопоставимом профиле стандартных лабораторных показателей. Это поддерживает поиск дополнительных биомаркеров, отражающих альтернативные патогенетические оси: особенности внутриклеточного транспорта липопротеинов и рецепторов, активацию врожденного иммунитета, воспаление, тромбовоспалительные взаимодействия и сосудистую кальцификацию.

Одной из молекул, которые привлекают внимание исследователей в последние годы, является сортилин (Sortilin 1, продукт гена *SORT1*) — трансмембранный рецептор семейства Vps10p-домен-содержащих белков, вовлеченный во внутриклеточный сортинг и транспорт белков между аппаратом Гольджи, эндосомами/лизосомами и плазматической мембраной [1–4]. Интерес к сортилину усилился после выявления ассоциации локуса 1p13.3 (*SORT1/CELSR2/PSRC1*) с уровнями ХС ЛПНП и риском коронарных событий в исследованиях геномных ассоциаций. Последующие экспериментальные работы показали, что сортилин способен модифицировать экспорт апоВ-содержащих липопротеинов печенью и тем самым влиять на уровень атерогенных липопротеинов в крови [5].

Однако, несмотря на убедительную «биологическую правдоподобность», именно сортилин стал примером маркера, для которого механистические и клинические данные неоднозначны. Во-первых, эффекты сортилина на липидный обмен зависят от тканевой локализации, внутриклеточного маршрута и, вероятно, от того, какие формы (мембранная или растворимая) и какие комплексы белков учитываются в конкретной экспериментальной модели. В обзорах по атеросклерозу подчеркивается многоуровневая роль сортилина:

влияние на печеночный обмен липопротеинов, участие макрофагов и гладкомышечных клеток в атерогенезе, а также связь с сосудистой кальцификацией [6, 7]. Во-вторых, циркулирующий сортилин может отражать не только «печеночную» ось липидного обмена, но и тромбовоспалительные процессы: показано, что растворимый сортилин высвобождается активированными тромбоцитами и ассоциирован с факторами сердечно-сосудистого риска [8].

На клиническом уровне неоднозначность проявляется в том, что разные исследования сообщают противоположные направления связи циркулирующего сортилина с коронарным атеросклерозом. В ряде работ при измерении сортилина коммерческими ELISA-наборами уровень сортилина был выше у пациентов с коронарной болезнью сердца. Например, в исследовании статино-наивных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) сортилин оказался независимо ассоциирован с наличием коронарного атеросклероза и диабета [9]. В то же время в литературе описаны данные о более низком уровне растворимого сортилина у пациентов с ИБС по сравнению с контролем (на что прямо указывают авторы некоторых клинических работ и обзоров как на «расхождение» результатов) [10].

Отдельно показана ассоциация сортилина с клинически значимым атеросклерозом периферических артерий у статино-свободной популяции пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11].

Дополнительным источником вариабельности результатов является аналитическая платформа измерения. В крупной когорте пациентов с симптомами, подозрительными на стабильную ИБС (Dan-NICAD, $n \approx 1173$), сортилин измеряли двумя технологиями (кастомный ELISA и OLINK), при этом корреляция между методами была низкой, а значимой клинической ассоциации сортилина с наличием и/или тяжестью коронарного атеросклероза получить не удалось. Авторы сделали вывод о недостаточной пригодности сортилина как универсального биомаркера именно в популяции «низко-/среднерисковых» пациентов с болями в груди [10]. Таким образом, «проблема сортилина» сегодня во многом состоит в том, что биология и генетика поддерживают его участие в атерогенезе, но клиническая реализация как маркера зависит от фенотипа когорты, терапии и методики измерения.

Важный практический модификатор уровней сортилина — гиполипидемическая терапия. Показано, что статины способны изменять цир-

кулирующие уровни сортилина и белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (PCSK9), что потенциально ведет к смещению результатов наблюдательных исследований, если не учитывать терапию и ее длительность [12]. Это особенно актуально для когорты пациентов с клинически значимым атеросклерозом, где доля лиц, получающих статины/эзетимиб/PCSK9-ингибиторы, как правило, существенно выше, чем в контроле. Дополнительно сортилин рассматривается в контексте взаимодействия с PCSK9 и путями деградации рецепторов, что усложняет интерпретацию величины сортилина без учета сопутствующего биомаркерного профиля [13].

В отечественной литературе интерес к сортилину также нарастает. В обзоре И.В. Губаревой и Ю.Ю. Вуколовой (2021) сортилин позиционируется как потенциальный ранний биомаркер сердечно-сосудистого риска и мишень для воздействия при дислипидемии и субклиническом атеросклерозе [14]. В клинической работе этих же авторов у пациентов с гипертонической болезнью ($n = 161$) сортилин включен в многофакторные модели и оказался независимым предиктором коронарного атеросклероза вместе с возрастом и интерлейкином-8 (IL-8), тогда как для каротидного атеросклероза независимыми предикторами выступали PCSK9 и IL-8 [13]. Также опубликованы отечественные обзорные работы, обобщающие данные о сортилине при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена и подчеркивающие необходимость дальнейших клинических исследований с унификацией подходов к измерению и интерпретации. В сумме, российские данные пока представлены преимущественно обзорами и относительно ограниченными по дизайну клиническими сериями, что оставляет нерешенным вопрос: в каких фенотипах атеросклероза сортилин проявляет себя наиболее отчетливо как маркер (ранний дебют, выраженность поражения, сопутствующая коморбидность, воспалительный профиль) [15].

С учетом вышеизложенного целесообразно изучать сортилин не «вообще при ИБС», а в строго определенном клиническом фенотипе, который потенциально более «биомаркер-чувствителен»: ранний клинически значимый атеросклероз. Дополнительный интерес представляет сопоставление сортилина не только с классическими липидами, но и с интегральными индексами воспаления (SII, SIRI, AISI, NLR), которые отражают баланс нейтрофильного/моноцитарного звена и лимфоцитарной регуляции и в ряде ра-

бот рассматриваются как доступные суррогатные маркеры системного воспаления, особенно при атерогенезе [16]. Такая стратегия позволяет уточнить, является ли сортилин преимущественно «липидным» маркером, маркером клеточно-воспалительной активации или отражает отдельную ось риска, частично независимую от традиционных показателей и острофазных белков.

Цель настоящего исследования — оценить сортилин как маркер раннего клинически значимого атеросклероза в дизайне «случай — контроль», исследовать его связи с артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и фибриногеном, а также проверить независимость ассоциации сортилина с наличием атеросклероза в многомерных моделях с учетом расширенной панели липидных и воспалительных биомаркеров.

Материал и методы

Проведено наблюдательное исследование типа «случай — контроль». Набор участников осуществлялся в период с января по июнь 2023 г. на базе ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского».

В клиническую группу включались пациенты, госпитализированные с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, при этом пациенты с инфарктом миокарда исключались; таким образом, в исследование вошли пациенты с нестабильной стенокардией (без критериев инфаркта миокарда (ИМ)).

Критерии включения (клиническая группа): госпитализация по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST; отсутствие признаков инфаркта миокарда по критериям исследования (дважды отрицательный уровень высокочувствительного тропонина, определяемого при поступлении и через 6 ч); наличие клинически значимого атеросклероза коронарных артерий (стеноз $\geq 50\%$ хотя бы в одном сегменте по данным инвазивной коронароангиографии); подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: инфаркт миокарда (ИМбпST/ИМпST) по диагностическим критериям; перенесенный инфаркт миокарда и/или любая реваскуляризация миокарда в анамнезе; острые воспалительные/инфекционные заболевания на момент включения; онкологические заболевания в активной фазе; хронические заболевания крови/иммуновоспалительные заболевания, способные существенно влиять на гемограмму;

тяжелая почечная/печеночная недостаточность; отсутствие образца крови/неполные данные по ключевым лабораторным показателям.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе; получение положительного анализа на уровень высокочувствительного тропонина (выше 99 % перцентиля) после выполненной реваскуляризации миокарда. В этом случае заранее набранный образец крови уничтожался.

Контрольную группу составляли лица без атеросклероза, отобранные методом «случайных конвертов» из пула потенциальных участников, удовлетворявших критериям контроля.

Размер контрольной группы был меньше размера клинической группы, поскольку для включения требовалось подтвержденное отсутствие клинических и инструментальных признаков атеросклероза. Контрольную группу формировали из доступного пула лиц, удовлетворявших строгим критериям включения, методом случайных конвертов. Дисбаланс размеров групп учитывался при интерпретации результатов и рассматривается как ограничение исследования.

Критерии включения (контроль): отсутствие атеросклероза (отсутствие клинических проявлений + отсутствие атеросклеротических изменений по УЗИ БЦА/КТ/коронарографии/кальциевому индексу); отсутствие диагностированных ССЗ атеросклеротического генеза в анамнезе; подписанное информированное согласие.

Для всех участников регистрировались демографические данные и факторы риска (возраст, пол, курение, наличие АГ, СД, семейный анамнез), а также лабораторные показатели согласно протоколу исследования.

Основной изучаемый биомаркер — сортилин. Дополнительно определяли липидный профиль: общий холестерин (ОХ), ХС ЛПНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ), а также фибриноген. Для оценки независимой ассоциации сортилина с наличием атеросклероза применяли многофакторную логистическую регрессию с поправкой Ферта.

Для определения уровня сортилина производили забор периферической крови в пробирки с активатором свертывания. После формирования сгустка образцы центрифугировали при $1000 \times g$ в течение 15 мин. Сыворотку аликвотировали и хранили при температуре -40°C до проведения исследования. Концентрацию сортилина определяли методом ИФА с использованием набора

SK00472-01 (Aviscera Bioscience, США) в соответствии с инструкцией производителя. Оптическую плотность измеряли с помощью микропланшетного анализатора INFINITE 200 PRO M NANO.

Оценивали индексы системного воспаления: SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR (NLR = нейтрофилы/лимфоциты; PLR = тромбоциты/лимфоциты; MLR = моноциты/лимфоциты; SII = тромбоциты \times нейтрофилы/лимфоциты; SIRI = нейтрофилы \times моноциты/лимфоциты; AISI = нейтрофилы \times моноциты \times тромбоциты/лимфоциты). Данные показатели рассчитывали с использованием абсолютных значений форменных элементов.

Первичная конечная точка: различие уровня сортилина между клинической группой (пациенты с ранним клинически значимым атеросклерозом) и контрольной.

Вторичные конечные точки: корреляции сортилина с интегральными воспалительными индексами (SII, SIRI, AISI, NLR, PLR, MLR) и фибриногеном; оценка связи сортилина с показателями липидного обмена.

Статистический анализ

Статистическая обработка выполнена в среде Python 3.11.2 с использованием пакетов pandas 2.2.3, NumPy 1.24.0 и SciPy 1.14.1. Построение графиков выполнялось в matplotlib 3.7.5, подготовка таблиц — в формате Excel с использованием openpyxl 3.1.5.

Непрерывные переменные представлены как медиана (Q1; Q3) ввиду асимметричного распределения биомаркеров; категориальные — как n/N (%). Межгрупповое сравнение уровней сортилина между клинической группой и контролем выполнялось с применением критерия Манна–Уитни. Для сравнения категориальных признаков использовали точный критерий Фишера. Связь уровня сортилина с интегральными воспалительными индексами, показателями липидного обмена и фибриногеном оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Во всех анализах применялся двусторонний критерий значимости; статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Для оценки независимой ассоциации уровня сортилина с наличием раннего клинически значимого коронарного атеросклероза построена многофакторная логистическая регрессионная модель. В связи с выраженной правосторонней асимметрией распределения уровень сортилина

включали в модель после log2-преобразования; отношение шансов интерпретировали на каждое удвоение концентрации сортилина. В качестве ковариат использовали возраст, пол, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, уровень фибриногена и ХС ЛПВП. В связи с отсутствием случаев сахарного диабета в контрольной группе и риском разделения данных применяли логистическую регрессию с поправкой Ферта. Отношения шансов, 95 % доверительные интервалы и *p*-значения определяли на основе профильного штрафного правдоподобия [19].

Показатели терапии не включали в основную модель, поскольку их назначение могло быть связано с наличием сердечно-сосудистого заболевания. Интегральные воспалительные индексы не включали одновременно из-за их расчета на основе перекрывающихся показателей гемограммы и выраженной взаимной корреляции.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией. Протокол одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 150 от 27 октября 2022 г.). Все участники подписали информированное согласие.

Результаты

В анализ включены 128 участников: 101 пациент с ранним клинически значимым атеросклерозом и 27 лиц контрольной группы. Группы различались по ряду исходных характеристик и факторов риска (в частности, по полу и распространенности АГ/СД), что отражено в таблице исходных характеристик (табл. 1).

Уровень сортилина у пациентов с атеросклерозом был статистически значимо выше, чем в контрольной группе: 8,6 (2,6; 17,1) против 2,3 (1,25; 10,65); *p* = 0,0058 (см. табл. 1). Таким образом, повышение сортилина ассоциировалось с наличием раннего клинически значимого атеросклероза.

При анализе взаимосвязи сортилина с показателями системного воспаления выявлены положительные корреляции с интегральными индексами, рассчитанными по данным гемограммы: SII (*p* = 0,218; *p* = 0,013), SIRI (*p* = 0,203; *p* = 0,022), AISI (*p* = 0,210; *p* = 0,017) и NLR (*p* = 0,200; *p* = 0,023). Для PLR и MLR статистически значимых корреляций не получено (табл. 2). При этом связи сортилина с фибриногеном также не выявлено (см. табл. 2).

Показатели липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ) не демонстрировали статистически значимой корреляции с уровнем

Таблица 1
Table 1

Исходные характеристики и лабораторные показатели
Baseline characteristics and laboratory values

Показатель / Indicator	Основная группа (n = 101) / The main group (n = 101)	Контрольная группа (n = 27) / The control group (n = 27)	<i>p</i>
1	2	3	4
Демографические характеристики / Demographic characteristics			
Возраст, лет / Age, years	49,0 (45,0; 52,0)	46,0 (40,5; 49,5)	0,003
Мужчины, n/N (%) / Men, n/N (%)	92/101 (91,1)	19/27 (70,4)	0,009
Факторы риска / Risk factors			
Курение (есть), n/N (%) / Smoking (yes), n/N (%)	67/101 (66,3)	8/27 (29,6)	<0,05
Артериальная гипертензия (есть), n/N (%) / Arterial hypertension (present), n/N (%)	86/101 (85,1)	9/27 (33,3)	<0,05
Сахарный диабет (есть), n/N (%) / Diabetes mellitus (yes), n/N (%)	24/101 (23,8)	0/27 (0,0)	0,002
Отягощенный семейный анамнез, n/N (%) / Adverse family history, n/N (%)	16/101 (15,8)	5/27 (18,5)	0,772

Окончание табл. 1

Показатель / Indicator	Основная группа (n = 101) / The main group (n = 101)	Контрольная группа (n = 27) / The control group (n = 27)	p
1	2	3	4
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Сортилин, нг/мл / Sortilin, ng/ml	8,60 (2,60; 17,10)	2,30 (1,25; 10,65)	0,006
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	4,96 (4,28; 5,63)	3,66 (3,10; 4,18)	<0,05
ОХ, ммоль/л / TC, mmol/l	4,47 (3,80; 5,88)	5,14 (4,38; 5,88)	0,081
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL-C, mmol/l	2,85 (2,02; 3,93)	3,23 (2,38; 3,91)	0,242
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL-C, mmol/l	0,98 (0,81; 1,18)	1,12 (1,00; 1,48)	0,002
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,74 (1,12; 2,93)	1,65 (1,30; 2,33)	0,724
Интегральные индексы воспаления / Integral indices of inflammation			
SII	494,00 (351,00; 665,90)	332,50 (302,65; 442,20)	0,004
SIRI	1,20 (0,90; 2,00)	0,80 (0,45; 1,05)	<0,05
AISI	319,00 (210,00; 489,00)	175,00 (118,50; 298,50)	<0,05
NLR	1,90 (1,40; 2,50)	1,40 (1,20; 1,90)	0,002
PLR	102,60 (75,00; 131,80)	114,50 (95,15; 135,45)	0,164
MLR	0,30 (0,20; 0,30)	0,20 (0,20; 0,30)	0,197
Терапия на момент включения / Therapy at the time of inclusion			
Прием статинов, n/N (%) / Statins, n/N (%)	60/101 (59,4)	2/27 (7,4)	<0,05
Прием аспирина, n/N (%) / Aspirin intake, n/N (%)	63/101 (62,4)	5/27 (18,5)	<0,05
Прием P2Y12-ингибитора, n/N (%) / P2Y12 inhibitor intake, n/N (%)	33/101 (32,7)	0/27 (0,0)	<0,05

Примечание: Непрерывные показатели представлены как Me (Q1; Q3) и сравнивались критерием Манна-Уитни, категориальные — как n/N (%) и сравнивались точным критерием Фишера. ОХ — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеина низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеина высокой плотности.

Note. Continuous variables are presented as Me (Q1; Q3) and were compared using the Mann-Whitney test; categorical variables were presented as n/N (%) and were compared using the Fisher's exact test. TC — total cholesterol; LDL-C — low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol.

Корреляция сортилина с показателями

Correlation of Sortilin with study parameters

Показатель / Indicator	<i>n</i> (все)	ρ (все)	<i>p</i> (все)	<i>n</i> (атеросклероз)	ρ (атеросклероз)	<i>p</i> (атеросклероз)
SII	128	0,218	0,013	101	0,073	0,468
SIRI	128	0,203	0,022	101	0,000	0,997
AISI	128	0,210	0,017	101	0,033	0,746
NLR	128	0,200	0,023	101	0,033	0,741
PLR	128	0,107	0,228	101	0,149	0,137
MLR	128	0,119	0,182	101	-0,006	0,951
Фибриноген / Fibrinogen	128	0,136	0,125	101	-0,001	0,996
ОХ / TC	128	-0,075	0,401	101	0,037	0,712
ХС ЛПНП / LDL-C	128	-0,051	0,567	101	0,044	0,665
ХС ЛПВП / HDL-C	128	0,035	0,698	101	0,141	0,16
Триглицериды / Triglycerides	128	0,053	0,55	101	0,058	0,567

Примечание. ρ – коэффициент корреляции Спирмена. Корреляции приведены для всей выборки ($n = 128$) и отдельно внутри группы атеросклероза ($n = 101$). ОХ – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеина низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеина высокой плотности.

Note. ρ is the Spearman correlation coefficient. Correlations are given for the entire sample ($n = 128$) and separately for the atherosclerosis group ($n = 101$). TC – total cholesterol; LDL – low-density lipoprotein cholesterol; HDL – high-density lipoprotein cholesterol.

сортилина ни в общей выборке, ни при анализе только пациентов с атеросклерозом (см. табл. 2). Это указывает на то, что в данной когорте сортилин отражает, скорее, воспалительно-клеточный профиль, чем вариации стандартного липидного спектра.

Для оценки независимой ассоциации сортилина с наличием раннего клинически значимого коронарного атеросклероза выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой Ферта. После коррекции на возраст, пол, курение, сахарный диабет, артериальную гипертензию, уровень фибриногена и ХС ЛПВП каждое удвоение уровня сортилина ассоциировалось с увеличением шансов наличия раннего клинически значимого атеросклероза на 40 %: отношение шансов (ОШ) 1,40; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,02; $p = 0,045$ (табл. 3). Независимая ассоциация также выявлена для уровня фибриногена: ОШ 1,81 на каждый 1 г/л; 95 % ДИ 1,07–3,30; $p = 0,027$. Результаты

следует интерпретировать с осторожностью ввиду ограниченного размера контрольной группы и широких доверительных интервалов для некоторых ковариат.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что уровень циркулирующего сортилина у пациентов с ранним клинически значимым атеросклерозом статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Полученные данные поддерживают концепцию сортилина как потенциального биомаркера атеросклеротического процесса именно в фенотипе раннего дебюта, когда патогенетические механизмы могут раньше приводить к клинической манифестации.

Ключевым наблюдением является то, что сортилин в нашей выборке демонстрировал положительные корреляции с интегральными воспалительными индексами, рассчитанными на основе

Многофакторная логистическая регрессия: факторы, ассоциированные с наличием раннего клинически значимого коронарного атеросклероза

Multivariable logistic regression: factors associated with early clinically significant coronary atherosclerosis

Показатель / Indicator	ОШ / OR	95 % ДИ / 95 % CI	<i>p</i>
Сортилин, на каждое удвоение уровня / Sortilin, per doubling of level	1,40	1,01–2,02	0,045
Возраст, на 1 год / Age, per 1 year	1,12	0,99–1,28	0,069
Мужской пол / Male sex	5,43	0,65–60,27	0,122
Курение / Smoking	2,65	0,82–8,73	0,102
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	8,68	0,71–1355,86	0,102
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	2,86	0,87–9,26	0,083
Фибриноген, на 1 г/л / Fibrinogen, per 1 g/L	1,81	1,07–3,30	0,027
ХС ЛПВП, на 0,1 ммоль/л / HDL-C, per 0.1 mmol/L	0,96	0,78–1,18	0,660

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности. Выполнена многофакторная логистическая регрессия с поправкой Ферта. Уровень сортилина включен после log₂-преобразования; ОШ отражает изменение шансов наличия раннего клинически значимого коронарного атеросклероза при удвоении концентрации сортилина. Доверительные интервалы и значения *p* рассчитаны на основе профильного штрафного правдоподобия.

Note. OR – odds ratio; CI – confidence interval; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol. Firth-corrected multivariable logistic regression was performed. Sortilin was included after log₂ transformation; the OR represents the change in the odds of early clinically significant coronary atherosclerosis per doubling of sortilin concentration. Confidence intervals and *p*-values were calculated using profile penalized likelihood.

гемограммы (SII, SIRI, AISI, NLR). Эти показатели отражают баланс клеточных компонентов врожденного иммунного ответа и системной воспалительной активности (нейтрофилы/моноциты/лимфоциты и их соотношения) и в ряде работ рассматриваются как доступные маркеры неблагоприятного воспалительного профиля [17, 18]. Сочетание «повышенный сортилин + связь с клеточными индексами воспаления» позволяет предположить, что в исследуемой когорте сортилин отражает не только или не столько «липидную» ось риска, сколько более сложный воспалительно-иммунный компонент атерогенеза. Это согласуется с современными представлениями о многоуровневой роли сортилина: помимо влияния на внутриклеточный транспорт белков в печени, сортилин вовлечен в процессы в иммунных клетках и сосудистой стенке, включая формирование «пенистых» клеток и воспалительную активацию [3].

Примечательно, что при наличии корреляций с клеточными воспалительными индексами связь сортилина с фибриногеном в нашей выборке отсутствовала. Фибриноген является классическим

белком острой фазы и интегральным маркером воспаления/протромботического статуса, однако его динамика может отражать преимущественно «гуморальный» компонент острофазного ответа. В отличие от него индексы SII/SIRI/AISI/NLR завязаны на клеточный состав крови и могут быть более чувствительны к хронической низкоинтенсивной воспалительной активации, характерной для атерогенеза. Отсутствие корреляции сортилина с фибриногеном при наличии связи с клеточными индексами может указывать на то, что сортилин ассоциирован преимущественно с клеточными механизмами воспаления (нейтрофильно-моноцитарное звено и его дисбаланс с лимфоцитарной регуляцией), а не с острофазной реакцией как таковой. Этот результат важен для клинической интерпретации: сортилин в данной когорте не выглядит простым «дубликатом» классических воспалительных маркеров.

Отдельного обсуждения требует отсутствие статистически значимых корреляций между сортилином и показателями липидного профиля (ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ). На первый взгляд это может казаться неожиданным, учи-

тывая генетические и экспериментальные данные о связи локуса SORT1 с уровнем ХС ЛПНП и ролью сортилина в печеночном транспорте апоВ-содержащих липопротеинов. Однако клиническая растворимая форма сортилина, измеряемая в крови, может отражать совокупность источников и процессов, не сводимых к текущему уровню липидов в плазме. Во-первых, уровни липидов в клинических когортах существенно модифицируются терапией, диетой и комплаенсом; во-вторых, сортилин может быть связан с воспалительными и тромбовоспалительными путями, вклад которых проявляется независимо от стандартного липидного спектра. В-третьих, наличие атеросклероза при раннем дебюте само по себе может отражать длительную экспозицию атерогенных факторов риска и перенесенную «историю» липидной нагрузки, которая не обязательно коррелирует с одномоментным лабораторным измерением. В этой логике отсутствие корреляций с липидами не снижает значимость наблюдения о повышении сортилина в группе атеросклероза, а, напротив, делает более правдоподобным тезис о самостоятельной (или частично самостоятельной) клинико-патогенетической оси сортилина.

Наши результаты также следует рассматривать на фоне неоднозначности литературы по клинической применимости сортилина. В опубликованных работах описаны как положительные, так и отсутствующие (и даже противоположные) ассоциации сортилина с коронарным атеросклерозом и ССЗ. Одним из ключевых факторов вариабельности является метод измерения: показано, что разные аналитические платформы (разные варианты ELISA, протеомные панели) могут давать слабую согласованность результатов, что ограничивает возможность прямых сравнений между исследованиями. Кроме того, важен клинический фенотип: в когортах с подозрением на стабильную ИБС и относительно низкой предтестовой вероятностью выраженного поражения сосудов сортилин мог не демонстрировать достаточной дискриминации, тогда как при иных фенотипах (включая пациентов без терапии или с выраженным клиническим атеросклерозом) ассоциации могут быть более заметны. В этом контексте наша работа дополняет массив данных тем, что фокусируется на фенотипе раннего клинически значимого атеросклероза и сопоставляет сортилин с расширенным воспалительным профилем, что позволяет предложить более конкретную интерпретацию биомаркера.

Практический смысл полученных данных заключается в том, что сортилин может рассматриваться как маркер, который указывает на наличие раннего клинически значимого атеросклероза и, вероятно, ассоциирован с клеточным компонентом системного воспаления. В то же время на текущем этапе корректнее трактовать результаты как основание для дальнейшей валидации, а не как готовый клинический тест: требуется воспроизведение эффекта в независимых выборках, оценка стабильности измерений и сопоставимость используемых тест-систем, а также анализ влияния терапии и сопутствующих состояний.

Ограничения

Исследование имеет ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, небольшой размер выборки, ограниченный финансовыми возможностями исследования. Во-вторых, контрольная группа относительно невелика по сравнению с группой атеросклероза, что может снижать точность оценок и увеличивать чувствительность к отбору. В-третьих, сортилин измерен однократно; не оценивалась внутрисубъектная вариабельность во времени. В-четвертых, без внешней валидации и без стандартизации аналитической платформы нельзя переносить абсолютные значения и потенциальные пороги на другие популяции.

В связи с ограниченным размером контрольной группы и числом включенных ковариат результаты многофакторного анализа следует рассматривать как поисковые. Поправка Ферта снижает влияние разделения данных, однако не устраняет риск нестабильности оценок и переобучения модели. Интегральные воспалительные индексы не включали одновременно из-за выраженной взаимной корреляции; при их последовательном добавлении в модели чувствительности оценки ассоциации сортилина ослабевали.

В целом, результаты поддерживают представление о сортилине как о биомаркере, связанном с ранним клинически значимым атеросклерозом и отражающем преимущественно воспалительно-клеточный профиль. Отсутствие корреляций с показателями стандартного липидного спектра и фибриногеном при наличии связи с интегральными клеточными индексами воспаления указывает на то, что сортилин может дополнять традиционные лабораторные показатели и характеризовать отдельную патогенетическую грань атерогенеза, требующую дальнейшего изучения.

Заключение

В исследуемой когорте пациенты с ранним клинически значимым атеросклерозом характеризовались более высокими значениями сортилина по сравнению с контролем. Уровень сортилина положительно связан с рядом интегральных воспалительных индексов на основе гемограммы и не демонстрирует статистически значимых корреляций с показателями липидного профиля. Результаты поддерживают гипотезу о связи сортилина с воспалительно-иммунными механизмами атерогенеза и обосновывают необходимость его дальнейшей клинической валидации.

Список литературы / References

- Coutinho M.F., Bourbon M., Prata M.J., Alves S. Sortilin and the risk of cardiovascular disease. *Rev. Port. Cardiol.* 2013; 32 (10): 793-799. doi: 10.1016/j.repc.2013.02.006
- Kjolby M., Nielsen M.S., Petersen C.M. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2015; 17 (4): 496. doi: 10.1007/s11883-015-0496-7
- Namitokov A. Sortilin and its potential role in cardiovascular pathology. *Egypt. Heart. J.* 2024; 76 (1): 78. doi: 10.1186/s43044-024-00512-3
- Goettsch C., Kjolby M., Aikawa E. Sortilin and Its Multiple Roles in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018; 38 (1): 19–25. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.310292
- Kjolby M., Andersen O.M., Breiderhoff T., Fjorback A.W., Pedersen K.M., Madsen P., Jansen P., Heeren J., Willnow T.E., Nykjaer A. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export. *Cell Metab.* 2010; 12 (3): 213–223. doi: 10.1016/j.cmet.2010.08.006
- Patel K.M. et al. Macrophage Sortilin Promotes LDL Uptake, Foam Cell Formation, and Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2015; 116 (5): 789–796. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305811
- Goettsch C., Iwata H., Hutcheson J.D., O'Donnell C.J., Chapurlat R., Cook N.R., Aikawa M., Szulc P., Aikawa E. Serum Sortilin Associates With Aortic Calcification and Cardiovascular Risk in Men. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017; 37 (5): 1005–1011. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308932
- Ogawa K., Ueno T., Iwasaki T., Kujiraoka T., Ishihara M., Kunimoto S., Takayama T., Kanai T., Hirayama A., Hattori H. Soluble sortilin is released by activated platelets and its circulating levels are associated with cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2016; 249: 110–115. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.041
- Oh T.J., Ahn C.H., Kim B.R., Kim K.M., Moon J.H., Lim S., Park K.S., Lim C., Jang H., Choi S.H. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16 (1): 92. doi: 10.1186/s12933-017-0568-9
- Møller P.L., Rohde P.D., Winther S., Breining P., Nissen L., Nykjaer A., Böttcher M., Nyegaard M., Kjolby M. Sortilin as a Biomarker for Cardiovascular Disease Revisited. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 652584. doi: 10.3389/fcvm.2021.652584
- Biscetti F., Bonadia N., Santini F., Angelini F., Nardella E., Pitocco D., Santoliquido A., Filipponi M., Landolfi R., Flex A. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18 (1): 5. doi: 10.1186/s12933-019-0805-5
- Nozue T., Hattori H., Ogawa K., Kujiraoka T., Iwasaki T., Michishita I. Effects of Statin Therapy on Plasma Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 and Sortilin Levels in Statin-Naive Patients with Coronary Artery Disease. *J. Atheroscler. Thromb.* 2016; 23 (7): 848–856. doi: 10.5551/jat.33407
- Вукоев Ю.Ю., Губарева И.В. Взаимосвязь сортилина и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 сыворотки крови с тяжестью каротидного и коронарного атеросклероза у пациентов с гипертонической болезнью. *Рос. кардиол. журн.* 2022; 27(2S): 4903. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4903> [Vukolova Yu.Yu., Gubareva I.V. Relationship of Sortilin and Subtilisin-Kexin Type 9 Proprotein Convertase Serum with the Severity of Carotid and Coronary Atherosclerosis in Patients with Hypertensive Disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2022; 27 (2S): 4903. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-4903>]
- Губарева И.В., Вукоев Ю.Ю. Биологические и патофизиологические аспекты использования сортилина в диагностике атеросклероза. *Артериальная гипертензия.* 2021; 27 (4): 402–408. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408> [Gubareva I.V., Vukolova Yu.Yu. Biological and Pathophysiological Aspects of Sortilin Use in the Diagnosis of Atherosclerosis. *Arterial'naya gipertenziya.* 2021; 27 (4): 402–408. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2021-27-4-402-408>]
- Алиева А.М., Теплова Н.В., Байкова И.Е., Рахаев А.М., Ковтюх И.А., Котикова И.В., Никитин И.Г. Роль сортилина при атеросклерозе и нарушениях углеводного обмена (обзор литературы). *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024; 2 (55): 22–31. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0003 [Alieva A.M., Teplova N.V., Baikova I.E., Rakhaev A.M., Kovtyukh I.A., Kotikova I.V., Nikitin I.G. The role of sortilin in atherosclerosis and carbohydrate metabolism disorders (literature review). *Ateroskleroz i dislipidemii.* 2024; 2 (55): 22–31. (In Russ.). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.02.0003]
- Шварц В.А., Талибова С.М., Сокольская М.А., Испирян А.Ю., Шварц Е.Н., Петросян А.Д., Мерзляков В.Ю., Скопин А.И., Донаканян С.А. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. *Рос. кардиол. журн.* 2024; 29 (8): 6025. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6025> [Shvarts V.A., Talibova S.M., Sokol'skaya M.A., Ispiryani A.Yu., Shvarts E.N., Petrosyan A.D., Merzlyakov V.Yu., Skopin A.I., Donakanyan S.A. Association of new biomarkers of systemic inflammation with the development

- and severity of atherosclerosis. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024; 29(8): 6025. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025]
17. Namitokov A., Bakhishev T., Vinogradov R., Zakeryaev A., Butaev S., Urakov E., Khangereev G., Sakhno L., Pchegatluk M., Ignatenko D. Clinical Severity and Systemic Inflammatory Indices as Predictors of In-Hospital Mortality After Limb Amputation a Retrospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2025; 14: 8063. doi: 10.3390/jcm14228063
18. Shvartz V., Sokolskaya M., Ispiryayev A., Basieva M., Kazanova P., Shvartz E., Talibova S., Petrosyan A., Kanametov T., Donakanyan S. et al. The Role of «Novel» Biomarkers of Systemic Inflammation in the Development of Early Hospital Events after Aortic Valve Replacement in Patients with Aortic Stenosis. *Life*. 2023; 13: 1395. <https://doi.org/10.3390/life13061395>

Сведения об авторах:

Алим Муратович Намитоков, канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-5866-506X, e-mail: namitokov.alim@gmail.com

Ирина Валериевна Гилевич, канд. мед. наук, зав. лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0002-9766-1811, e-mail: giliv@list.ru

Наталья Сергеевна Ираклионова, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Краснодар, Россия, ORCID: 0000-0003-3186-260X, e-mail: ins2904@rambler.ru

Дана Юнусовна Намитокова, Краснодар, Россия, ORCID: 0009-0000-3703-2143, e-mail: dnamitokova@gmail.com

Information about authors:

Alim M. Namitokov, candidate of medical science, head of the cardiology department No. 2 for patients with myocardial infarction, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-5866-506X, e-mail: namitokov.alim@gmail.com

Irina V. Gilevich, PhD, head of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0002-9766-1811, e-mail: giliv@list.ru

Natalya S. Iraklionova, candidate of medical science, doctor of laboratory diagnostic of the laboratory for development and study of new treatment technologies, Krasnodar, Russia, ORCID: 0000-0003-3186-260X, e-mail: ins2904@rambler.ru

Dana Yu. Namitokova, Krasnodar, Russia, ORCID: 0009-0000-3703-2143, e-mail: dnamitokova@gmail.com

Статья поступила 23.04.2026

После доработки 25.05.2026

Принята к печати 03.06.2026

Received 23.04.2026

Revision received 25.05.2026

Accepted 03.06.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-181-197

Нарушения липидного и церамидного обмена среди лиц с артериальной гипертензией, занятых в угледобывающей промышленности

И.М. Центер^{1, 2}, Е.Д. Баздырев^{1, 2}, Д.П. Цыганкова^{1, 2}, О.В. Нахратова¹,
О.В. Груздева^{1, 2}, Е.Е. Садовников^{1, 2}, Г.В. Артамонова¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный медицинский университет»
Россия, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

Аннотация

Цель – проанализировать нарушения липидного и церамидного обмена у лиц, занятых добычей угля подземным способом, с артериальной гипертензией (АГ). **Материал и методы.** В исследование были включены 209 мужчин-шахтеров Кузбасса. Проведены сбор анамнеза, антропометрия, измерение артериального давления (АД). В сыворотке крови определены параметры липидограммы (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП), аполипопротеины А и В (Апо А, Апо В), липопротеин (а) (Лп(а)), а также уровень пятнадцати церамидов (Cer) с содержанием жирно-кислотного остатка с различной длиной углеводородной цепи. Верификация АГ и дислипидемии (ДЛП) осуществлялась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. **Результаты.** Распространенность АГ и ДЛП составила 43,5 и 64,1 % соответственно. Из 91 шахтера с АГ 82 (90,1 %) соответствовали 1-й степени АГ и 9 (9,9 %) – 2-й степени. Наиболее частыми вариантами ДЛП были гиперхолестеринемия (ГХС) (61,7 %) и повышенный уровень Апо В (50,7 %). Лица с АГ имели худший липидный профиль: достоверно выше были медианы уровня ОХС (5,38 ммоль/л, $p = 0,020$), ТГ (1,26 ммоль/л, $p = 0,010$) и ХС ЛПОНП (0,57 ммоль/л, $p = 0,010$). У участников исследования с выявленной АГ статистически выше была доля лиц с ожирением (36,6 % против 16,1 %, $p < 0,001$) и большей концентрацией глюкозы сыворотки крови (5,65 и 5,50 ммоль/л соответственно, $p = 0,005$). Лица с АГ 2-й степени в сравнении с лицами с АГ 1-й степени отличались большим возрастом и уровнем АД. Многофакторный анализ показал, что АГ у шахтеров ассоциирована преимущественно с гипертриглицеридемией (ГТГ) и повышением ХС ЛПОНП. При анализе церамидного профиля выявлено достоверно более низкое содержание Cer d18:1/21:0 у пациентов с АГ ($p = 0,022$). При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная связь САД с Cer d18:1/21:0 ($r = -0,167$, $p = 0,018$). **Заключение.** АГ и ДЛП являются распространенными факторами сердечно-сосудистого риска среди лиц, занятых в угледобывающем секторе. ГХС и повышенный уровень Апо В определены как самые распространенные варианты ДЛП. Анализ церамидного профиля показал статистически значимое снижение концентрации Cer d18:1/21:0 у лиц с АГ, что требует дальнейшего изучения для оценки его протективной роли. Наиболее неблагоприятный клинический и липидный профиль наблюдался среди лиц с АГ по сравнению с шахтерами без АГ. Результаты многофакторного анализа показали связь АГ с нарушением липидного обмена у работников угольной промышленности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение липидного обмена, церамиды, болезни системы кровообращения, угольная отрасль, шахтеры.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Автор для переписки. Центер И.М., e-mail: tsenter1998@mail.ru

Для цитирования. Центер И.М., Баздырев Е.Д., Цыганкова Д.П., Нахратова О.В., Груздева О.В., Садовников Е.Е., Артамонова Г.В. Нарушения липидного и керамидного обмена среди лиц с артериальной гипертензией, занятых в угледобывающей промышленности. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 181–197. doi:10.52727/2078-256X-2026-22-2-181-197

Lipid and ceramide metabolism disorders among people with arterial hypertension working in coal-mining industry

I.M. Tsenter^{1, 2}, E.D. Bazdyrev^{1, 2}, D.P. Tsygankova^{1, 2}, O.V. Nakhratova¹, O.V. Gruzdeva^{1, 2}, E.E. Sadovnikov^{1, 2}, G.V. Artamonova¹

¹ *Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», 6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, 650002, Russia*

² *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University», 22A, Voroshilova st., Kemerovo, 650056, Russia*

Abstract

Aim – to analyze disorders of lipid and ceramide metabolism in individuals engaged in underground coal mining with arterial hypertension (AH). **Material and methods.** The study included 209 male miners from Kuzbass. Anamnesis collection, anthropometry and blood pressure (BP) measurement were performed. Serum levels of lipid profile parameters (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-, very low-, and high-density lipoprotein cholesterol (LDL-C, VLDL-C, HDL-C), apolipoproteins A and B (Apo A, Apo B), lipoprotein (a) (Lp(a))), as well as the levels of fifteen ceramides (Cer) containing fatty acid residues with different hydrocarbon chain lengths were determined. Verification of AH and dyslipidemia (DLP) was carried out in accordance with current clinical guidelines. **Results.** The prevalence of AH and DLP was 43.5 % and 64.1 %, respectively. Of the 91 respondents with AH, 82 (90.1 %) had stage 1 AH and 9 (9.9 %) had stage 2 AH. The most common variants of DLP were hypercholesterolemia (HC) (61.7 %) and elevated Apo B levels (50.7 %). Individuals with AH had a worse lipid profile: median levels of TC (5.38 mmol/L, $p = 0.020$), TG (1.26 mmol/L, $p = 0.010$), and VLDL cholesterol (0.57 mmol/L, $p = 0.010$) were significantly higher. Respondents with diagnosed AH had a statistically higher proportion of obese individuals (36.6 % vs. 16.1 %, $p = 0.001$) and higher serum glucose concentrations (5.65 and 5.5 mmol/L, respectively, $p = 0.005$). Individuals with stage 2 AH, compared to stage 1, differed in age and blood pressure levels. Multifactorial analysis showed that AH in miners is mainly associated with hypertriglyceridemia (HTG) and an increase in VLDL cholesterol. The analysis of the ceramide profile revealed a significantly lower content of Cer d18:1/21:0 in patients with AH ($p = 0.022$). Correlation analysis revealed a negative association of systolic blood pressure with Cer d18:1/21:0 ($r = -0.167$, $p = 0.018$). **Conclusions.** AH and DLP are common cardiovascular risk factors among individuals employed in the coal mining sector. HC and elevated Apo B levels were identified as the most common types of DLP. Ceramide profile analysis showed a statistically significant decrease in Cer d18:1/21:0 concentration in individuals with AH, which requires further study to assess its protective role. The most unfavorable clinical and lipid profile was observed in individuals with AH compared to respondents without AH. The results of multifactorial analysis demonstrated the association of AH with lipid metabolism disorders in coal industry workers.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, lipid metabolism disorders, ceramides, circulatory system diseases, coal industry, miners.

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

Funding: The authors declare that there is no funding for the study.

Correspondence. Tsenter I.M., e-mail: tsenter1998@mail.ru

Citation. Tsenter I.M., Bazdyrev E.D., Tsygankova D.P., Nakhratova O.V., Gruzdeva O.V., Sadovnikov E.E., Artamonova G.V. Lipid and ceramide metabolism disorders among people with arterial hypertension working in coal-mining industry. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 181–197. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-181-197

Введение

Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения за 2024 г., 1,4 млрд человек в возрасте от 30 до 79 лет по всему миру страдают артериальной гипертензией (АГ), что составляет 33 % населения в этом возрастном диапазоне [1]. В 2012–2014 гг. по данным популяционного исследования ЭССЕ-РФ распространенность АГ среди мужчин и женщин составила 48,2 и 40,8 % соответственно, в 2017 г., по данным ЭССЕ-РФ2, 49,1 и 39,9 % [2, 3]. По представленным в 2023 г. результатам ЭССЕ-РФ3, при стандартизации данных по возрасту (35–64 года) выявлено статистически значимое снижение распространенности АГ среди обоих полов к 2020–2022 гг.: так, если в 2012–2014 гг. это были значения 58,8 % среди мужчин и 55,5 % среди женщин, в 2017 г. – 57,7 и 50,7 %, то в 2020–2022 гг. – 51,5 и 43,9 % соответственно [4].

Хотя АГ сама по себе признана одной из ведущих причин смертности, пациенты с гипертензией и дополнительными сердечно-сосудистыми факторами риска демонстрируют еще более высокие показатели заболеваемости и смертности [5]. По результатам международного исследования INTERHEART с участием более 29 тыс. человек из 52 стран мира выделены девять основных факторов, оказывающих влияние на развитие болезней системы кровообращения (БСК), среди которых дислипидемия (ДЛП) и АГ по отдельности повышали вероятность развития инфаркта миокарда в 3,25 и 1,91 раза соответственно, а сочетание АГ, ДЛП, сахарного диабета 2 типа и курения у одного человека может привести к увеличению риска более чем в 20 раз по сравнению с пациентами, страдающими только гипертензией или ДЛП [6, 7]. Сосуществование ДЛП и АГ зарегистрировано у 50–80 % пациентов, а их синергетическое действие приводит к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), который превышает сумму индивидуальных рисков [8].

Так, по результатам исследования Ю.А. Балановой и коллег, наличие АГ статистически значимо снижает выживаемость ($p < 0,001$) в по-

пуляции, что значимо при поправке на возраст (мужчины – < относительный риск (ОР) 1,47, $p < 0,001$, женщины – ОР 1,17, $p < 0,001$). Наличие АГ достоверно ухудшает сердечно-сосудистую выживаемость у лиц обоего пола ($p < 0,0001$). Наличие АГ увеличивает риск наступления комбинированной конечной точки как для мужчин, так и для женщин ($p < 0,001$). Анализ кривых Каплана–Мейера показал худшую выживаемость у лиц с АГ, принимающих антигипертензивные препараты, но не достигающих целевых уровней артериального давления (АД) [9].

Работа в угледобывающем секторе экономики, особенно в подземных условиях, ассоциирована не только с высоким риском развития профессионально обусловленной патологии, но и с большим количеством хронических неинфекционных заболеваний. По данным Кемеровского областного центра профпатологии, в 2021 г. при проведении периодического медицинского осмотра работников угольных предприятий зарегистрировано 15645 случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы (с учетом возможного наличия нескольких диагнозов у одного работника), из них в 30,9 % случаев установлен диагноз эссенциальная первичная гипертензия, в 36,8 % – нарушение обмена липидов и другие липидемии [10].

Помимо таких особенностей профессии, как хронический стресс, тяжелые физические условия труда, вахтовый режим работы и т.д., на шахтеров также оказывают влияние вредные производственные факторы, в частности, аэрозоли преимущественно фиброгенного действия (угольная пыль, содержащая диоксид кремния и другие компоненты), способные провоцировать развитие бронхолегочной и кардиоваскулярной патологии. Так, по результатам исследований Н.И. Панева и коллег, установлено, что у работников угольной промышленности с антракосиликозом АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречаются чаще, чем у шахтеров, длительно работающих во вредных условиях труда, но не имеющих профессиональной легочной патологии. Это дает основание полагать, что наличие антракосиликоза может являться самостоятельным фактором риска развития АГ и ИБС. Также для больных

антракосиликозом, страдающих АГ, характерна и большая встречаемость непрофессиональных факторов сердечно-сосудистого риска: возраст 50 лет и старше, наличие гипергликемии натощак, гипергомоцистеинемии, абдоминального типа ожирения, гиперстенического конституционально-морфологического типа по индексу Риса – Айзенка. [11].

Недавно проведенное эпидемиологическое исследование на территории Китая выявило тревожно высокую распространенность ДЛП среди работников угольных шахт. В масштабном поперечном исследовании с участием 4341 китайского шахтера ДЛП выявлена у 68,28 %: у 40,46 % отмечен повышенный уровень триглицеридов (ТГ), у 38,08 % – гиперхолестеринемия (ГХС), у 35,08 % – повышенный уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и у 25,84 % – пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) [12]. Более поздние исследования подтвердили эти выводы, показав, что воздействие угольной пыли значительно увеличивает риск ДЛП (ОШ 1,869–2,033 в различных скорректированных моделях), причем риск возрастает пропорционально длительности воздействия фактора, достигая 50 % через 11 лет работы [13].

Физико-патологические механизмы, лежащие в основе нарушений липидного обмена у работников угольной промышленности, многофакторны. Угольная пыль индуцирует хроническое воспаление в легких с высвобождением провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α), которые системно влияют на метаболизм печени, способствуя накоплению липидов и развитию инсулинорезистентности [14]. Исследования на животных моделях показали накопление угольной пыли в легких и печени, сопровождающееся повышением уровня общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП и печеночных ферментов [13].

Помимо прямого токсического воздействия условий рабочей среды, вышеуказанный профессиональный стресс является еще одним важным фактором, способствующим развитию ДЛП у шахтеров [15]. Традиционные факторы риска, включая курение, употребление алкоголя, неправильное питание и ожирение и, конечно же, АГ также усугубляют метаболическую нагрузку, с которой сталкиваются работники угольной промышленности [12].

Определение уровня церамидов представляет собой сдвиг парадигмы в оценке риска ССЗ, являясь биомаркерами нового поколения, предоставляющими независимую прогностическую

ценность сверхтрадиционных факторов риска, таких как ХС ЛПНП, ТГ и рутинные клинические параметры [16]. Эти биоактивные сфинголипиды, синтезируемые преимущественно в печени путем конденсации пальмитоил-кофермента А и серина, служат сенсорами питательных веществ в клеточных мембранах и играют центральную роль в метаболических путях, связанных с обменом липидов и глюкозы. Новизна оценки уровня церамидов заключается в их способности фиксировать метаболическую дисфункцию и эктопическую липотоксичность, которые предшествуют ССЗ и способствуют их развитию, открывая механистическое окно в кардиометаболический риск, которое традиционные липидные панели предоставить не могут [16, 17].

Повышение уровней церамидов в плазме крови (d18:1/16:0) (ОР 1,21, 95 % ДИ 1,11–1,32, I² = 88 %), Cer(d18:1/18:0) (ОР 1,19, 95 % ДИ 1,10–1,27, I² = 68 %) и Cer(d18:1/24:1) (ОР 1,17, 95 % ДИ 1,08–1,27, I² = 83 %), Cer(d18:1/18:0) и Cer(d18:1/24:1) было связано с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) и другими хроническими неинфекционными заболеваниями, включая ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет [18].

У мышей и крыс подавление биосинтеза сфинголипидов ослабляет кардиометаболические факторы риска, включая нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД), АГ, развитие атеросклеротических бляшек, артериальную дисфункцию и сердечную недостаточность [19–21]. Данные, полученные от пациентов, также указывают на связь уровней тканевых и циркулирующих в крови сфинголипидов с повышенным риском ССЗ, включая сердечную недостаточность, АГ, метаболический синдром и ИБС [19, 22–24].

Несмотря на уже достоверно и многократно доказанную взаимосвязь АГ и заболеваний ССС, а также БСК и нарушениями обмена липидов, о взаимосвязи АГ и церамидного обмена известно недостаточно, в связи с чем сохраняется актуальность и продолжается активное изучение данной проблемы.

Цель: проанализировать нарушения липидного и церамидного обмена у лиц, занятых добычей угля подземным способом, с АГ.

Материал и методы

Исследование проводилось с участием 209 мужчин – работников угольных предприятий Кузбасса, занятых подземной добычей угля.

Данные о факторах сердечно-сосудистого риска (ФССР) были получены и обработаны в ходе проведения периодического медицинского осмотра в период с 2022 по 2023 г. Включение участников в исследование проводилось после подписания информированного добровольного согласия и после одобрения этического комитета НИИ КПССЗ (выписка из протокола № 8 от 10.10.2022).

У всех включенных в исследование работников различных профессий условия труда по результатам специальной оценки отнесены к вредным, по совокупному классу не выше 3.2.

Исследование включало в себя сбор анамнеза о наличии традиционных ФССР (курение, алкоголь, ожирение, АГ, ДЛП), ранее зарегистрированных сосудистых событий и наличия регулярного приема терапии исследуемых патологий. Клинико-инструментальная часть исследования представляла собой трехкратное измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления по правилам, оформленным в актуальных клинических рекомендациях 2024 г. [25], расчет индекса массы тела (ИМТ), а также верификацию АГ и ожирения в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. У пациентов с АГ определены степени с учетом параметров САД и ДАД в соответствии с официально принятой классификацией: АГ 1-й степени – САД/ДАД 140–159/90–99 мм рт. ст., АГ 2-й степени – САД/ДАД 160–179/100–109 мм рт. ст., АГ 3-й степени – САД/ДАД \geq 180/100 мм рт. ст.

Среди участников исследования лиц с ранее перенесенными сосудистыми событиями и сахарным диабетом не выявлено. Включенные в данное исследование участники ранее не получали терапию ни статинами, ни другими липид-снижающими препаратами, лицам с установленной на периодическом медицинском осмотре АГ была назначена необходимая гипотензивная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с АГ.

Определение липидной панели плазмы крови (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП) выполнено при помощи стандартных тест-систем Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Определение уровня Лп(а) выполнено методом ИФА с использованием американской тест-системы Human Lp (a) ELISA Kit фирмы AssayPro. Анализ уровня липидов выполнен в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества по нарушениям липидного обмена 2023 г. [26]. Оптимальные значения параметров липидного обмена у муж-

чин группы низкого риска: ОХС $<$ 5,0 ммоль/л, ТГ $<$ 1,7 ммоль/л, ХС ЛПНП $<$ 3,0 ммоль/л, ХС ЛОНП $<$ 0,85 ммоль/л и ХС ЛПВП $>$ 1,0 ммоль/л, Лп(а) $<$ 50 мг/дл.

Определение уровня аполипопротеинов А (Апо А) и В (Апо В) проводилось иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Roche Cobas с 311 (Швейцария). Референсными значениями считались для Апо В \leq 1,0 г/л, для Апо А \geq 1,2 г/л.

Полуколичественное определение уровня церамидов в сыворотке крови выполнено в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Определение уровней сфинголипидов в образцах сыворотки крови проведено методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. С учетом отсутствия официально принятых единиц измерения и референсов для церамидов далее в тексте результаты будут представлены в виде значения условных единиц ($\times 10^{-4}$). Идентификация липидов произведена скриптами LipidMatch в соответствии с номенклатурой LipidMaps. Проанализированы церамиды (Cer d18:1) с содержанием остатка жирных кислот с различной длиной углеводородной цепи: C12:0 – лауриновая, C14:0 – миристиновая, C16:0 – пальмитиновая, C16:1 – пальмитолеиновая, C17:0 – маргаринавая, C18:0 – стеариновая, C18:1 – олеиновая, C19:0 – нонадециловая, C20:0 – арахидиновая, C20:1 – эйкозеновая, C21:0 – генэйкозеновая, C22:0 – бегеновая, C23:0 – трикозиловая, C24:0 – лигноцеринавая, C24:1 – нервоновая.

Общая характеристика анализируемых шахтеров представлена в ранее опубликованной работе [27].

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Для оценки характера распределения данных использован критерий Шапиро–Уилка. Распределение всех количественных данных отклонено от нормального. Качественные показатели представлены в виде частот (n , %). Количественные переменные представлены в виде медианы (Me), в качестве мер рассеяния использованы верхний и нижний квартили (25 % (Q1) и 75 % (Q3)). Оценка различий относительных величин проводилась с использованием анализа таблиц сопряженности 2×2 . Сравнение трех и более независимых групп проводилось с использованием анализа по Краскелу–Уоллису. Анализ связей между признака-

ми проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95 % доверительным интервалом (ОШ; 95 % ДИ). Для изучения взаимосвязей между факторами риска использован анализ методом главных компонент (Principal Component Analysis, PCA). Учитывая, что распределение всех количественных показателей отличалось от нормального ($p < 0,05$ по критерию Шапиро–Уилка), PCA проводился на основе матрицы ранговых корреляций Спирмена, что позволяет ослабить влияние ненормальности и выбросов. Перед проведением PCA все переменные были стандартизированы (Z-преобразование: вычитание среднего и деление на стандартное отклонение), чтобы устранить влияние разных единиц измерения. При проведении PCA каждая выделенная компонента представляет собой линейную комбинацию исходных переменных. Факторная нагрузка – это коэффициент корреляции между исходным показателем и компонентой. Чем ближе значение к ± 1 , тем сильнее вклад показателя в компоненту (далее в результатах будет указываться в скобках, знак нагрузки (+ или –) определялся алгоритмом произвольно, поэтому для единообразия нами нагрузки были приведены в том виде, как их выдала программа, а при интерпретации учитывали абсолютную величину). Различия медиан и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В результате анализа установлено, что тремя наиболее распространенными модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска среди обследованных стали курение (73,2 %), ДЛП (64,1 %) и наличие АГ (43,5 %). Среди работников угольной промышленности по результатам трех измерений АД с интервалом 1–2 минуты выявлен 91 шахтер с повышенным уровнем АД ($> 139/89$ мм рт. ст.), из них 82 (90,1 %) шахтера с повышением АД, соответствующим 1-й степени АГ, и 9 (9,9 %) – с повышением, соответствующим 2-й степени АГ (согласно классификации АГ, приведенной в разделе «Материалы и методы»). Лиц с АД $\geq 180/100$ мм рт. ст. на момент осмотра в ходе исследования не выявлено.

Медианы концентраций липидного спектра участников исследования были в пределах референсных значений, за исключением ОХС и Апо В, превышавших норму (табл. 1). Из всех

вариантов нарушений липидного обмена преобладала ГХС (61,7 %), у половины работников угольной промышленности выявлены повышенные значения Апо В (50,7 %), чуть более трети лиц с повышенным уровнем ХС ЛПНП (34,5 %), практически идентична частота выявления ГТГ (23,0 %) и пониженного уровня ХС ЛПВП (23,9 %). К наиболее редко встречающимся вариантам ДЛП отнесены низкий уровень ХС ЛПОНП и Апо А, лиц с повышенным уровнем Лп(а) выявлено не было. С учетом того, что понятие референсных значений для изучаемых в данном исследовании церамидов в настоящее время отсутствует, оценка полученных результатов и оценка значимости той или иной концентрации затруднены. Но важно отметить, что наименьшая концентрация определена у Cer d18:1/12:0, максимальная – у Cer d18:1/24:0.

Далее был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных данных с учетом наличия АГ (см. табл. 1). Возраст лиц с АГ был достоверно выше, чем в группе без АГ ($p = 0,012$), что закономерно нашло отражение и в большем стаже работы в подземных условиях у лиц с АГ ($p = 0,005$). Лица с АГ чаще страдали ожирением в сравнении с участниками исследования, не имеющими АГ (36,3 % против 16,1 %, $p < 0,001$). Риск наличия АГ среди шахтеров с ожирением был выше в 3 раза (ОШ 2,96; 95 % ДИ 1,546–5,684; $p < 0,05$), чем у лиц без ожирения. Как ни странно, в ходе данного исследования выявлен так называемый «парадокс курения», по результатам которого отмечена большая распространенность курения среди лиц, не страдающих АГ (80,5 % против 63,7 %). Шанс наличия АГ среди курящих шахтеров был ниже в 2,4 раза по сравнению с некурящими (ОШ = 0,426; 95 % ДИ 0,228–0,795; $p < 0,05$). Лица с АГ показали значимо худший липидный профиль. Достоверно выше были концентрации ОХС ($p = 0,020$), ТГ ($p = 0,010$) и ХС ЛПОНП ($p = 0,010$). Статистически значимых различий по частоте выявления вариантов ДЛП не выявлено. Но все же риск наличия ГХС был выше в 1,6 раза среди лиц с АГ в сравнении с шахтерами, не страдающими гипертонией, хоть данное значение не продемонстрировало статистической значимости (95 % ДИ 0,919 – 2,883; $p > 0,05$). Обратная зависимость выявлена при оценке пониженного уровня ХС ЛПВП, так как риск более низкого уровня ХС ЛПВП был выше в 1,4 раза у лиц без АГ по сравнению с гипертониками (ОШ 0,697; 95 % ДИ 0,360–1,350; $p < 0,05$). Риск более высокого уровня Лп(а) был выше

Таблица 1
Table 1

Клинико-лабораторная характеристика участников исследования с учетом наличия артериальной гипертензии
Clinical and laboratory characteristics of the research participants with consideration of arterial hypertension presence

Параметр / Parameter	Общая выборка / General sample, n = 209	Группа (1) участников исследования без АГ / No AH research participants group, n = 118	Группа (2) участников исследования с АГ / Group of research participants with AH, n = 91	Значение p между 1 и 2 группами / p-value between groups 1 and 2
1	2	3	4	5
Возраст, лет / Age, years, Me (Q1; Q3)	39,0 (34,0; 45,0)	38,0 (34,0; 43,75)	41,0 (36,0; 46,0)	0,012
Подземный стаж, лет / experience, years, Me (Q1; Q3)	14,0 (10,0; 16,0)	12,0 (10,0; 15,75)	15,0 (12,0; 18,0)	0,005
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3) / BMI, kg/m ² , Me (Q1; Q3)	27,34 (24,76; 29,94)	26,46 (24,26; 28,97)	28,72 (25,98; 31,03)	< 0,001
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) / Obesity (BMI > 30 kg/m ²), n (%)	52 (24,9)	19 (16,1)	33 (36,3)	< 0,001
САД, мм рт. ст. / systolic blood pressure, Me (Q1; Q3)	133,0 (128,0; 139,5)	128,5 (122,5; 132,5)	142,0 (137,5; 148,0)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст. / diastolic blood pressure, Me (Q1; Q3)	84,0 (80,0; 89,0)	82,0 (79,0; 83,5)	90,0 (86,5; 95,0)	< 0,001
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l, Me (Q1; Q3)	5,24 (4,59; 5,64)	5,15 (4,45; 5,55)	5,38 (4,75; 5,92)	0,020
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l, Me (Q1; Q3)	1,14 (1,01; 1,34)	1,16 (1,00; 1,37)	1,13 (1,06; 1,31)	0,575
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/l, Me (Q1; Q3)	2,82 (2,73; 2,92)	2,70 (2,39; 3,21)	2,86 (2,22; 3,35)	0,625
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l, Me (Q1; Q3)	1,12 (0,90; 1,65)	1,03 (0,81; 1,46)	1,26 (1,02; 1,77)	0,010
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/l, Me (Q1; Q3)	0,51 (0,41; 0,75)	0,47 (0,37; 0,66)	0,57 (0,46; 0,80)	0,010
Апо А, г/л / Apo A, g/l, Me (Q1; Q3)	1,55 (1,39; 1,70)	1,54 (1,40; 1,68)	1,58 (1,37; 1,71)	0,784
Апо В, г/л / Apo B, g/l, Me (Q1; Q3)	1,02 (0,88; 1,21)	1,01 (0,85; 1,18)	1,02 (0,92; 1,27)	0,277
Лп(а), мг/дл / Lp(a), mg/dl, Me (Q1; Q3)	7,98 (5,93; 11,1)	7,87 (5,90; 10,74)	8,07 (6,01; 11,53)	0,512
Глюкоза, ммоль/л / glucose, mmol/l, Me (Q1; Q3)	5,57 (5,29; 5,84)	5,50 (5,19; 5,77)	5,65 (5,42; 6,02)	0,005
ГХС / Hypercholesterolemia, n (%)	129 (61,7)	67 (56,8)	62 (68,1)	0,094
Пониженный уровень ХС ЛПВП / Low HDL level, n (%)	50 (23,9)	32 (27,1)	18 (19,8)	0,283
Повышенный уровень ХС ЛПНП / High LDL level, n (%)	72 (34,5)	39 (33,0)	33 (36,3)	0,474
ГТТ / Hypertriglyceridemia, n (%)	48 (23,0)	24 (20,3)	24 (26,4)	0,228
Повышенный уровень ХС ЛПОНП / High VLDL level, n (%)	37 (17,7)	19 (16,1)	18 (19,8)	0,460
Пониженный уровень Апо А / Low Apo A level, n (%)	11 (5,3)	6 (5,1)	5 (5,5)	1,000
Повышенный уровень Апо В / High Apo B level, n (%)	106 (50,7)	60 (50,8)	46 (50,5)	0,785

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5
Повышенный уровень Лп(а) / High Lp(a) level, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Гипергликемия / Hyperglycaemia, n (%)	41 (19,6)	18 (15,2)	23 (25,3)	0,070
Курение / smoking, n (%)	153 (73,2)	95 (80,5)	58 (63,7)	0,007
Алкоголь / alcohol, n (%)	137 (65,5)	81 (68,6)	56 (61,5)	0,196
Cer d18:1/12:0, ($\times 10^{-4}$)	0,36 (0,00; 0,71)	0,41(0,00; 0,74)	0,35 (0,00; 0,60)	0,610
Cer d18:1/14:0, ($\times 10^{-4}$)	1,15 (0,89; 1,70)	1,14 (0,91; 1,83)	1,18 (0,86; 1,68)	0,794
Cer d18:1/16:0, ($\times 10^{-4}$)	127,94 (107,65; 156,13)	126,90 (111,73; 159,91)	129,52 (97,15; 154,22)	0,464
Cer d18:1/16:1, ($\times 10^{-4}$)	0,69 (0,43; 1,13)	0,68 (0,42; 1,14)	0,73 (0,48; 1,13)	0,664
Cer d18:1/17:0, ($\times 10^{-4}$)	3,24 (2,61; 4,21)	3,14 (2,56; 4,08)	3,37 (2,64; 4,40)	0,751
Cer d18:1/18:0, ($\times 10^{-4}$)	64,66 (50,62; 80,52)	62,13 (51,92; 80,61)	67,74 (50,42; 80,42)	0,695
Cer d18:1/18:1, ($\times 10^{-4}$)	1,51 (1,15; 1,89)	1,51 (1,18; 1,91)	1,49 (1,05; 1,84)	0,541
Cer d18:1/19:0, ($\times 10^{-4}$)	1,68 (1,22; 2,21)	1,68 (1,21; 2,37)	1,68 (1,28; 2,18)	0,885
Cer d18:1/20:0, ($\times 10^{-4}$)	56,74 (47,48; 70,76)	54,62 (46,97; 72,30)	58,12 (47,72; 70,76)	0,823
Cer d18:1/20:1, ($\times 10^{-4}$)	0,81 (0,42; 1,21)	0,76 (0,27; 1,22)	0,82 (0,49; 1,21)	0,985
Cer d18:1/21:0, ($\times 10^{-4}$)	576,22 (11,28; 819,98)	690,11 (12,05; 880,67)	14,06 (10,97; 750,58)	0,022
Cer d18:1/22:0, ($\times 10^{-4}$)	890,74 (801,28; 993,37)	892,21 (796,24; 996,57)	893,71 (808,04; 993,32)	0,989
Cer d18:1/23:0, ($\times 10^{-4}$)	853,97 (776,76; 963,07)	844,33 (779,69; 947,57)	873,41 (772,76; 984,39)	0,315
Cer d18:1/24:0, ($\times 10^{-4}$)	6737,84 (6314,85; 7083,14)	6638,58 (6155,75; 7068,55)	6829,65 (6381,73; 7084,76)	0,098
Cer d18:1/24:1, ($\times 10^{-4}$)	809,83 (701,60; 943,60)	797,59 (692,61; 941,46)	838,63 (737,26; 957,09)	0,406

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия; Апо А – аполипопротеины А; Апо В – аполипопротеины В; ГТГ – гипертриглицеридемия; ГХС – гиперхолестеринемия; ДАД – диастолическое артериальное давление; Лп(а) – липопротеин (а); ОХС – общий холестерин; САД – систолическое артериальное давление; ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; Cer – церамиды.

Note. Here and further in Table 2: AH – arterial hypertension; АпоА – apolipoproteins А; АпоВ – apolipoproteins В; Lp(a) – lipoprotein (a); TC – total cholesterol; TG – triglycerides; HDL – high-density lipoprotein; LDL – low-density lipoprotein; VLDL – very low-density lipoprotein; Cer – ceramides; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

у лиц с АГ (95 % ДИ 0,964–8,927; $p < 0,05$) по сравнению с участниками исследования без АГ.

Сравнительный анализ концентраций церамидов показал достоверно значимое снижение концентрации Cer d18:1/21:0 у лиц с АГ ($p = 0,022$). В остальном данный анализ значимых статистических различий не показал. Однако необходимо отметить, что большие концентрации церамидов Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/16:1, Cer d18:1/17:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/20:1, Cer d18:1/23:0, Cer d18:1/24:0 определены в группе лиц с АГ, в то время как концентрации Cer d18:1/12:0, Cer d18:1/18:1 среди них были ниже.

После этого участников исследования разделили на группы с учетом степени АГ: без АГ (САД < 139 и ДАД < 89 мм рт. ст.), АГ 1-й степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.), АГ 2-й степени (САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 100–109 мм рт. ст.) (табл. 2). По результатам анализа выявлено достоверное параллельное увеличение возраста ($p < 0,001$) и стажа ($p = 0,012$) совместно со степенью ожирения, а также нарастание ИМТ по мере увеличения степени АГ ($p < 0,001$). Частота ожирения была выше у лиц с АГ, однако среди них максимальная частота ожирения наблюдалась при первой степени АГ ($p = 0,004$). При оценке частоты вредных привычек выявлен так называемый «парадокс курения», при котором наибольшая часть курящих шахтеров не имела проблем с АД, хотя распространенность курения и была велика во всех исследуемых группах ($p = 0,015$). При оценке лабораторных показателей лица с АГ показали худший профиль. Так, по мере увеличения степени АГ увеличивалась и концентрация глюкозы сыворотки крови ($p = 0,019$). При разборе липидного профиля работников угольной отрасли выявлено достоверное повышение ОХС параллельно со степенью АГ ($p = 0,010$), а также повышение концентраций ТГ и ХС ЛПОНП среди угольщиков-гипертоников, но в данном случае наибольшие концентрации показали пациенты с 1-й степенью АГ (для ТГ $p = 0,034$, для ХС ЛПОНП $p = 0,034$). Среди остальных показателей, характеризующих липидный обмен, достоверных различий установлено не было, но стоит отметить, что среди лиц с 1-й степенью АГ определены наибольшие концентрации ХС ЛПНП ($p = 0,874$) и наименьшие показатели ХС ЛПВП ($p = 0,852$), а пациенты со 2-й степенью отличались максимальными значениями Апо В ($p = 0,460$) и Лп(а) ($p = 0,193$).

При сравнительном анализе концентраций церамидов в зависимости от степени АГ статистически значимых различий не выявлено. Стоит лишь отметить наибольшие концентрации в группе с отсутствием АГ церамида Cer d18:1/12:0, а также наибольшие концентрации Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/16:1 и наименьшие Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/18:1, Cer d18:1/19:0 среди пациентов с АГ 2-й степени. Также отмечено интересное варьирование концентрации Cer d18:1/21:0 с пиком медианы концентрации у лиц с 2-й степенью ожирения и значительным снижением медианы концентрации у пациентов с 1-й степенью ($p = 0,051$).

При проведении корреляционного анализа между средними значениями САД и ДАД участников исследования, с одной стороны, и концентрациями липидов – с другой, выявлены слабые, но статистически достоверные связи. Связи между САД и параметрами липидома не установлены, но выявлена отрицательная связь САД с Cer d18:1/21:0 ($r = -0,167$, $p = 0,018$). Установлена положительная связь ДАД с ОХС ($r = 0,208$, $p = 0,002$) и Лп(а) ($r = 0,182$, $p = 0,010$). При проведении корреляционного анализа между САД и ДАД с клинико-лабораторными параметрами также отмечены статистически достоверные связи. Так, выявлена положительная связь САД с возрастом ($r = 0,151$, $p = 0,029$), подземным стажем ($r = 0,174$, $p = 0,012$), ИМТ ($r = 0,300$, $p < 0,001$) и уровнем глюкозы сыворотки крови ($r = 0,149$, $p = 0,031$). Для ДАД также выявлены положительные связи с возрастом ($r = 0,202$, $p = 0,003$), подземным стажем ($r = 0,170$, $p = 0,014$), ИМТ ($r = 0,211$, $p = 0,002$) и глюкозой ($r = 0,192$, $p = 0,005$).

Далее проведен анализ связи АГ с различными вариантами нарушения липидного обмена методом главных компонент как в целом у лиц с АГ, с учетом ее степени, а также с учетом возраста участников исследования (≤ 39 лет, $n = 106$ и ≥ 40 лет, $n = 103$) и длительности работы в подземных условиях (≤ 13 лет, $n = 103$ и ≥ 14 лет, $n = 106$).

Так, ДЛП в целом у лиц с АГ, АГ ассоциировано у 28,43 % с ГТГ (0,89) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (0,88), у 22,03 % – с повышенным уровнем ХС ЛПНП (0,87) и повышенным уровнем Апо В (0,85), у 14,8 % – с ГХС (0,77) и повышенным уровнем Лп(а) (0,63).

У лиц с АГ 1-й степени ассоциировано у 27,62 % с ГТГ (0,87) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (0,86), у 21,58 % – с повышенным уровнем ХС ЛПНП (0,88) и повышенным уровнем

Таблица 2
Table 2

Клинико-лабораторная характеристика участников исследования с учетом степени артериальной гипертензии
Clinical and laboratory characteristics of the research participants, taking into account the degree of arterial hypertension

Параметр / Parameter	Группа (1) участников исследования без АГ / No. AH research participants group, n = 118	Группа (2) участников исследования с АГ 1-й степени / Group of research participants with grade 1 AH, n = 82	Группа (3) участников исследования с АГ 2-й степени / Group of research participants with grade 2 AH, n = 9	p
1	2	3	4	5
Возраст, лет / Age, years, Me (Q1; Q3)	38,0 (34,0; 43,75)	40,0 (36,0; 45,0)	51,0 (43,0; 52,0)	$p_1 - p_3 < 0,001$ $p_2 - p_3 = 0,009$
Подземный стаж, лет / Experience, years, Me (Q1; Q3)	12,0 (10,0; 15,75)	15,0 (10,25; 17,75)	16,0 (13,0; 20,0)	$p_1 - p_2 = 0,031$
ИМТ, кг/м ² , Me (Q1; Q3) / BMI, kg/m ² , Me (Q1; Q3)	26,46 (24,26; 28,97)	28,66 (25,86; 31,02)	28,72 (27,17; 35,32)	$p_1 - p_2 < 0,001$ $p_1 - p_3 = 0,011$
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²) / Obesity (BMI > 30 kg/m ²), n (%)	19 (16,1)	30 (36,6)	3 (33,3)	0,004 $p_1 - p_2 = 0,003$
САД, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, Me (Q1; Q3)	128,5 (122,5; 132,5)	140,75 (137,5; 144,5)	159,5 (149,0; 163,0)	$p_1 - p_2 < 0,001$ $p_1 - p_3 < 0,001$ $p_2 - p_3 = 0,047$
ДАД, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, Me (Q1; Q3)	82,0 (79,0; 83,5)	89,25 (85,1; 94,9)	101,5 (100,0; 103,5)	$p_1 - p_2 < 0,001$ $p_1 - p_3 < 0,001$ $p_2 - p_3 = 0,007$
ОХС, ммоль/л / TC, mmol/l, Me (Q1; Q3)	5,15 (4,45; 5,55)	5,36 (4,71; 5,82)	5,89 (5,63; 6,34)	0,010 $p_1 - p_3 = 0,021$
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL, mmol/l, Me (Q1; Q3)	1,16 (1,00; 1,37)	1,12 (1,06; 1,32)	1,18 (1,06; 1,27)	0,852
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL, mmol/l, Me (Q1; Q3)	2,70 (2,39; 3,21)	2,87 (2,22; 3,40)	2,83 (2,33; 3,28)	0,874
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l, Me (Q1; Q3)	1,03 (0,81; 1,46)	1,31 (1,02; 1,77)	1,14 (1,04; 1,48)	0,034 $p_1 - p_2 = 0,031$
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL, mmol/l, Me (Q1; Q3)	0,47 (0,37; 0,66)	0,60 (0,46; 0,80)	0,52 (0,47; 0,67)	0,034 $p_1 - p_2 = 0,031$
Апо А, г/л / Apo A, g/l, Me (Q1; Q3)	1,54 (1,40; 1,68)	1,59 (1,37; 1,71)	1,47 (1,39; 1,58)	0,628
Апо В, г/л / Apo B, g/l, Me (Q1; Q3)	1,01 (0,85; 1,18)	1,02 (0,90; 1,31)	1,04 (0,98; 1,20)	0,460
Лп(а), мг / дл / Lp(a), mg/dl, Me (Q1; Q3)	7,87 (5,90; 10,74)	7,90 (5,94; 11,53)	10,57 (8,62; 13,82)	0,193
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l, Me (Q1; Q3)	5,50 (5,19; 5,77)	5,65 (5,39; 5,99)	5,73 (5,51; 6,14)	0,019 $p_1 - p_2 = 0,024$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
ГХС/Hypercholesterolemia, n (%)	67 (56,8)	54 (65,8)	8 (88,9)	0,099
Пониженный уровень ХС ЛПВП / Low HDL level, n (%)	32 (27,1)	16 (19,5)	2 (22,2)	0,543
Повышенный уровень ХС ЛПНП / High LDL level, n (%)	39 (33,0)	30 (36,6)	3 (33,3)	0,772
ГТТ / Hypertriglyceridemia, n (%)	24 (20,3)	22 (26,8)	2 (22,2)	0,471
Повышенный уровень ХС ЛПОНП / High VLDL level, n (%)	19 (16,1)	16 (19,5)	2 (22,2)	0,751
Пониженный уровень Апо А / Low Apo A level, n (%)	6 (5,1)	4 (4,9)	1 (11,1)	0,675
Повышенный уровень Апо В / High Apo B level, n (%)	60 (50,8)	42 (51,2)	4 (44,4)	0,935
Повышенный уровень Лп(а) / High Lp(a) level, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	–
Гипергликемия / Hyperglycemia, n (%)	18 (15,2)	20 (24,4)	3 (33,3)	0,159
Курение / Smoking, n (%)	95 (80,5)	51 (62,2)	7 (77,8)	0,015 $P_1 - P_2 = 0,012$
Алкоголь / Alcohol, n (%)	81 (68,6)	51 (62,2)	5 (55,6)	0,161
Cer dl18:1/12:0, ($\times 10^{-4}$)	0,41 (0,00; 0,74)	0,37 (0,00; 0,64)	0,11 (0,00; 0,26)	0,491
Cer dl18:1/14:0, ($\times 10^{-4}$)	1,14 (0,91; 1,83)	1,16 (0,86; 1,68)	1,44 (1,04; 1,79)	0,784
Cer dl18:1/16:0, ($\times 10^{-4}$)	126,90 (111,73; 159,91)	129,52 (95,84; 150,09)	125,98 (115,11; 171,35)	0,675
Cer dl18:1/16:1, ($\times 10^{-4}$)	0,68 (0,42; 1,14)	0,73 (0,47; 1,11)	0,74 (0,54; 1,53)	0,613
Cer dl18:1/17:0, ($\times 10^{-4}$)	3,14 (2,56; 4,08)	3,40 (2,62; 4,52)	2,71 (2,69; 3,44)	0,524
Cer dl18:1/18:0, ($\times 10^{-4}$)	62,13 (51,92; 80,61)	68,27 (50,54; 85,21)	59,25 (48,05; 70,10)	0,587
Cer dl18:1/18:1, ($\times 10^{-4}$)	1,51 (1,18; 1,91)	1,50 (1,05; 1,84)	1,39 (0,99; 1,54)	0,518
Cer dl18:1/19:0, ($\times 10^{-4}$)	1,68 (1,21; 2,37)	1,68 (1,29; 2,20)	1,38 (1,13; 1,57)	0,207
Cer dl18:1/20:0, ($\times 10^{-4}$)	54,62 (46,97; 72,30)	58,26 (48,82; 71,89)	49,01 (45,49; 60,22)	0,326
Cer dl18:1/20:1, ($\times 10^{-4}$)	0,76 (0,27; 1,22)	0,85 (0,47; 1,23)	0,69 (0,62; 0,76)	0,778
Cer dl18:1/21:0, ($\times 10^{-4}$)	690,11 (12,05; 880,67)	13,97 (11,02; 740,72)	789,74 (9,08; 870,53)	0,051
Cer dl18:1/22:0, ($\times 10^{-4}$)	892,21 (796,24; 996,57)	902,01 (818,61; 996,10)	832,71 (781,17; 907,88)	0,335
Cer dl18:1/23:0, ($\times 10^{-4}$)	844,33 (779,69; 947,57)	875,91 (788,77; 991,53)	802,69 (696,44; 879,93)	0,193
Cer dl18:1/24:0, ($\times 10^{-4}$)	6638,58 (6155,75; 7068,55)	6855,82 (6407,89; 7084,75)	6605,24 (6319,45; 7073,67)	0,241
Cer dl18:1/24:1, ($\times 10^{-4}$)	797,59 (692,61; 941,46)	838,63 (735,21; 966,29)	836,78 (766,24; 881,52)	0,697

Апо В (0,79), у 15,72 % с ГХС (0,69) и повышенным уровнем Лп(а) (0,66). А среди лиц с АГ 2-й степени – у 27,62 % с ГТГ (0,81) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (0,80), у 31,29 % – с ГХС (–0,74) и повышенным уровнем Апо В (–0,75), у 17,09 % – с ГХС (0,56) и пониженным уровнем ХС ЛПВП (0,69).

Учитывая длительность работы в подземных условиях, ДЛП у работников угольной отрасли со стажем ≤ 13 лет АГ в целом ассоциировано у 31,92 % с ГТГ (–0,88) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (–0,85), у 25,40 % – с повышенным уровнем ХС ЛПНП (0,77) и повышенным уровнем Апо В (0,83), у 16,83 % – с ГХС (0,91) и повышенным уровнем Лп(а) (0,87). У лиц со стажем ≤ 13 лет АГ 1-й степени обусловлено у 32,12 % ГТГ (–0,81) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (–0,76), у 22,72 % – повышенным уровнем ХС ЛПНП (–0,74) и повышенным уровнем Апо В (–0,62), у 16,33 % – ГХС (0,89) и повышенным уровнем Лп(а) (0,65). Кластерный анализ методом «полных связей» не выявил кластеры факторов риска ДЛП у шахтеров со стажем работы ≤ 13 и с АГ 2-й степени. В многофакторном анализе группы объединяющих факторов риска связей также не выявлено ввиду малой численности пациентов с АГ 2-й степени в данной когорте.

У работников угольной промышленности со стажем ≥ 14 лет АГ в целом обусловлено у 30,48 % ГТГ (0,94) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (0,94), у 24,21 % – повышенным уровнем ХС ЛПНП (0,84) и повышенным уровнем Апо В (0,89), у 13,93 % – ГХС (0,61) и повышенным уровнем Лп(а) (0,71). У работников угольной промышленности со стажем ≥ 14 лет АГ 1-й степени обусловлено у 29,37 % ГТГ (0,93) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (0,94), у 24,61 % – повышенным уровнем ХС ЛПНП (–0,87) и повышенным уровнем Апо В (–0,79), у 15,07 % – ГХС (0,83) и повышенным уровнем Лп(а) (–0,84). Среди шахтеров со стажем подземных работ ≥ 14 лет АГ 2-й степени обусловлено у 49,63 % ГТГ (–0,89) и повышенным уровнем ХС ЛПОНП (–0,99), у 35,25 % – ГХС (–0,88) и повышенным уровнем Лп(а) (–0,88), у 17,09 % – повышенным уровнем ХС ЛПНП (0,78) и повышенным уровнем Апо В (0,58).

В возрасте ≤ 39 лет у работников угольной отрасли АГ обуславливает у 31,92 % ГТГ (–0,84) и повышенный уровень ХС ЛПОНП (–0,75), у 19,83 % – повышенный уровень ХС ЛПНП (–0,77) и повышенный уровень Апо В (–0,64), у 15,93 % – ГХС (0,95) и повышенный уровень

Лп(а) (0,81). Кластерный анализ методом «полных связей» в зависимости от степени АГ в данной когорте шахтеров не выполнен ввиду отсутствия лиц с 2-й степенью АГ среди группы ≤ 39 лет. У лиц в возрасте ≥ 40 лет АГ обуславливает у 30,49 % ГТГ (0,94) и повышенный уровень ХС ЛПОНП (0,94), у 25,43 % – повышенный уровень ХС ЛПНП (0,84) и повышенный уровень Апо В (0,89), у 14,80 % – ГХС (0,61) и повышенный уровень Лп(а) (0,71). У лиц в возрасте ≥ 40 лет АГ 1-й степени обуславливает у 29,03 % ГТГ (0,95) и повышенный уровень ХС ЛПОНП (0,95), у 25,82 % – повышенный уровень ХС ЛПНП (0,89) и повышенный уровень Апо В (0,87), у 16,23 % – ГХС (0,53) и повышенный уровень Лп(а) (0,82). Среди шахтеров в возрасте ≥ 40 лет АГ 2-й степени обуславливает у 42,21 % ГТГ (0,80) и повышенный уровень ХС ЛПОНП (0,80), у 31,29 % – ГХС (–0,74) и повышенный уровень Апо В (–0,76), у 17,09 % – ГХС (–0,57) и пониженный уровень ХС ЛПВП (–0,69).

Обсуждение

Результаты одноцентрового исследования с вовлечением 209 работников, занятых в угольном секторе, продемонстрировали высокую распространенность ДЛП (64,6 %) и АГ (43,5 %). Наибольшую распространенность имели такие варианты ДЛП, как ГХС (61,7 %), повышенный уровень Апо В (50,7 %) и ХС ЛПНП (34,5 %). Сравнительный анализ ДЛП с учетом наличия АГ продемонстрировал значимо худший профиль у лиц с АГ за счет лиц, имевших повышенные концентрации ОХС, ТГ и ХС ЛПОНП, а также пациентов с ГХС. Также среди работников угольной промышленности достоверно чаще встречались повышенный ИМТ, ожирение, повышение концентрации глюкозы и гипергликемия. Как известно по данным литературы, на протяжении длительного времени сочетание повышенных цифр АД и дисбаланса липидов крови является синергичным процессом, где оба фактора усугубляют развитие эндотелиальной дисфункции, что приводит к развитию атеросклероза, а также повышает риск развития сосудистых событий, в связи с чем контроль данных ФССР должен являться приоритетной задачей в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. Снижение уровня системного АД на 10 % на фоне снижения уровня ОХС в плазме крови на 10 % может способствовать 45-процентному

снижению общей величины сердечно-сосудистого риска в популяции [28].

В ходе интервенционного исследования продемонстрировано, что даже легкие и умеренные уровни гипертонии и ДЛП оказывают мультипликативный эффект на риск развития ИБС [29–31]. При АГ ДЛП может усугублять развитие атеросклероза посредством следующих механизмов: во-первых, хронический сдвиг, вызывающий окислительный стресс, окислительно-восстановительный дисбаланс и повышение активности ферментов окисления липидов, что приводит к окислению и интернализации ХС ЛПНП [32, 33]. Во-вторых, повышенное АД усиливает связывание ангиотензина II с рецептором ангиотензина I типа (АТ1), что приводит к увеличению поглощения липидов в стенке сосуда [32, 34]. В-третьих, ДЛП приводит к повышению регуляции рецептора АТ1, усиливая вазоконстрикторный эффект ангиотензина II [35, 36]. В-четвертых, доказано, что ДЛП увеличивает жесткость артерий, предрасполагая к развитию АГ [37, 38]. Наконец, ДЛП, снижая чувствительность барорефлекса, нарушает петлю отрицательной обратной связи и нарушает регуляцию контроля АД [39, 40].

В настоящее время сохраняется высокая актуальность поиска новых биомаркеров для эффективного прогнозирования и стратификации кардиоваскулярного риска из-за нерешенности проблемы высоких показателей смертности и инвалидизации от БСК, поэтому изучение церамидов является перспективным направлением [41]. Церамиды представляют собой основные компоненты сигнальных путей сфинголипидных клеток, а их уровни в плазме доказали свою связь с кардиометаболическими нарушениями [42].

По результатам данного исследования определена достоверно меньшая концентрация Cer d18:1/21:0 у лиц с АГ ($p = 0,022$), что позволяет предположить защитный эффект этого фосфолипида. При сравнительном анализе концентраций других церамидов достоверных различий выявлено не было. По данным литературы, изменения уровня церамидов выявляются при различных патологических процессах, в том числе при воспалении сосудистой стенки и атеросклерозе [43, 44].

По результатам исследования M. Shoghi et al. церамиды и фосфатидилхолин определены как ключевые биомаркеры АГ, а их дисбаланс способствует ее развитию. Так, соотношение церамидов и фосфатидилхолина, в том числе Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/24:1, фосфатидилхолин

(16:0/16:0), а также соотношение Cer d18:1/18:0 / d18:1/16:0 постоянно ассоциировалось с распространенностью и новым возникновением гипертонии. Cer d18:1/24:0 также был связан с обоими показателями гипертонии [45].

В исследовании E. Michelucci с участием 123 пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, показано, что существует связь между определенными видами и соотношениями церамидов в индексе CERT1 и количеством факторов риска ССЗ, а также функцией левого желудочка у пациентов с острым инфарктом миокарда. Например, уровень Cer d18:1/16:0 был выше у женщин и пациентов с ДЛП. Он имел прямую и значимую корреляцию с возрастом, натрийуретическим пептидом, скоростью оседания эритроцитов и фибриногеном. Cer d18:1/18:0 также был повышен у женщин и пациентов с ДЛП, его уровень возрастал с увеличением числа факторов риска ССЗ (АГ, ДЛП, СД) [46].

У лиц с перенесенными неблагоприятными ССС в анамнезе наблюдалось повышение концентрации изучаемых церамидов и их соотношений. При этом церамиды Cer d18:1/18:0 имели наибольшую связь с риском развития ССС (ОШ 1,31, 95 % ДИ 1,21–1,41), даже после корректировки на традиционные факторы риска (ОШ 1,21, 95 % ДИ 1,11–1,33) [46]. В другой части исследования A.S. Navulinna et al. с участием 8101 человека продемонстрировано, что Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/24:1 и Cer d18:1/24:0 ассоциированы с риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [47]. Кроме того, те же самые виды и соотношения церамидов связаны с риском инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [48]. Результаты исследования S. Angoedh et al. продемонстрировали более сильную связь между церамидами и ССЗ в отношении рецидивирующих сосудистых событий и летальных исходов [23]. В более поздних трудах M. Nilvo et al. показано, что концентрации церамидов в сыворотке крови потенциально могут использоваться в качестве предикторов таких ССЗ, как ИБС, инсульт, сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий [24, 49].

Помимо изучения уровней плазменных церамидов в сыворотке крови, перспективным может также служить и определение уровня церамидов в моче. Так, например, в исследовании Y. Morita с участием 420 пациентов с различными патологиями (хронический гломерулонефрит

($n = 126$), СД ($n = 167$), системная красная волчанка ($n = 88$) и АГ ($n = 39$)), были измерены сфинголипиды мочи – Cer d18:1/16:0, d18:1/18:0, d18:1/18:1, d18:1/20:0, d18:1/22:0 и d18:1/24:0. Cer в моче были значительно выше у пациентов с хроническим гломерулонефритом, АГ и системной красной волчанкой по сравнению с участниками контрольной группы ($p < 0,05$) [50].

В настоящем проведенном исследовании показана связь керамидов с ДЛП и АГ у лиц без предшествующих ССЗ, что, вероятно, в совокупности с небольшим размером выборки может затруднять получение достоверной и полной картины, но, с другой стороны, позволяет рассмотреть использование данных биомаркеров для первичной профилактики ССЗ. Результаты данного исследования показывают значительный потенциал для будущих научных исследований и позволят выполнить более глубокий анализ, в том числе и в механизмах формирования изучаемых процессов.

Заключение

АГ и ДЛП являются распространенными ФССР среди лиц, занятых в угледобывающем секторе. ГХС и повышенный уровень АпоВ определены как самые распространенные варианты ДЛП. Наименьшую частоту имели случаи низкого уровня ХС ЛПОНП и АпоА. Случаев повышенного уровня Лп(а) в ходе исследования выявлено не было. Анализ керамидного профиля показал статистически значимое снижение концентрации Cer d18:1/21:0 у лиц с АГ. Наиболее неблагоприятный клинический и липидный профиль наблюдался среди лиц с АГ по сравнению с шахтерами без АГ. Результаты многофакторного анализа также показали влияние АГ на развитие нарушений липидного обмена у работников угольной промышленности.

Список литературы / References

- World Health Organization. Hypertension fact sheet. 2024 [cited 2025 25 September]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Accessed 25 Feb 2026
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.Н., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ 2. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечения и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (4): 450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466 [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V., Muromtseva G.A., Evstifeeva S.V., Tarasov V.I., Redko A.N., Viktorova I.A., Prishchepa N.N., Yakushin S.S., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019; 15 (4): 450–466. (In Russ) doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466]
- Бойцов С.А., Драпкина О.М., Шляхто Е.В., Конради А.О., Баланова Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (5): 3007. doi:10.15829/1728-8800-2021-3007 [Boytsov S.A., Drapkina O.M., Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Balanova Yu.A., Zhernakova Yu.V., Metelskaya V.A., Oshchepkova E.V., Rotar O.P., Shalnova S.A. Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation (ESSE-RF) study. Ten years later. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (5): 3007. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2021-3007]
- Баланова Ю.А., Драпкина О.М., Куценко В.А., Имаева А.Э., Концевая М.В., Максимов С. А. и др. Артериальная гипертензия в российской популяции в период пандемии COVID 19: гендерные различия в распространенности лечения и его эффективности. Данные исследования ЭССЕ-РФ3. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (8S): 3785. doi:10.15829/1728-8800-2023-3785 [Balanova Yu.A., Drapkina O.M., Kutsenko V.A., Imaeva A.E., Kontsevaya A.V., Maksimov S.A. et al. Hypertension in the Russian population during the COVID-19 pandemic: sex differences in prevalence, treatment and its effectiveness. Data from the ESSE-RF3 study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023; 22 (8S): 3785. (In Russ.). doi: 10.15829/1728-8800-2023-3785. EDN: YRUNUX]
- Williams B., Masi S., Wolf J., Schmieder R.E. Facing the challenge of lowering blood pressure and cholesterol in the same patient: report of a Symposium at the European Society of Hypertension. *Cardiol. Ther.* 2020; 9 (1): 19–34. doi: 10.1007/s40119-019-00159-1
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *The Lancet*. 2004; 364 (9437): 937–952.
- Rosengren A., Hawken S., Ounpuu S., Sliwa K., Zubaid M., Almahmeed W.A., Blackett K.N., Sittithamorn C., Sato H., Yusuf S. Association of Psychosocial Risk Factors With Risk of Acute Myocardial Infarction in 11,119 Cases and 13,648 Controls From 52 Countries (the INTERHEART study): Case-Control Study. *The Lancet*. 2004; 364 (9437): 953–962.
- McEvoy J.W., Whelton Seamus P., Blumenthal R.S. 38–Dyslipidemia. In: Bakris G.L., Sorrentino M.J., editors. Hypertension: a companion to Braunwald's heart disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2018. P. 353–360. doi: 10.1016/B978-0-323-42973-3.00038-X

9. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., Имаева А.Э. и др. Вклад артериальной гипертензии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2021; 20 (5): 3003. doi: 10.15829/1728-8800-2021-3003 [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Kutsenko V.A., Imayeva A.E. et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (5): 3003. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-3003]
10. Пиктушанская Т.Е., Часовских Е.В., Землякова С.С. Состояние здоровья работников угольной промышленности. *Медицина труда и промышл. экология*. 2023; 63 (6): 359–366. doi: 10.31089/1026-9428-2023-63-6-359-366. EDN: rmmgso [Piktushanskaya T.E., Chasovskikh E.V., Zemlyakova S.S. Health status of coal industry workers. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2023; 63 (6): 359–366. (In Russ.) <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-6-359-366>. EDN: rmmgso]
11. Панев Н.И., Евсеева Н.А., Филимонов С.Н., Коротенко О.Ю., Данилов И.П. Частота встречаемости факторов кардиоваскулярного риска у больных антракосиликозом в сочетании с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62 (7): 444–451. doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-7-444-451 [Panev N.I., Evseeva N.A., Filimonov S.N., Korotenko O.Yu., Danilov I.P. Frequency of occurrence of cardiovascular risk factors in patients with anthracosilicosis in combination with arterial hypertension and coronary heart disease. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2022; 62 (7): 444–451. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2022-62-7-444-451]
12. Fan Y., Huang J.J., Sun C.M., Qiao N., Zhang H.X., Wang H., Tao R., Shen Y.N., Wang T. Prevalence of dyslipidaemia and risk factors in Chinese coal miners: a cross-sectional survey study. *Lipids Health Dis*. 2017 Aug 23; 16 (1): 161. doi: 10.1186/s12944-017-0548-9 PMID: 28835245; PMCID: PMC5569536.
13. Zhao H., Tao H., Fu J., Hou W., Hu C., Liu Y., Ding X., Hu D., Dai Y. Cross-sectional analysis of dyslipidemia risk in coal mine workers: from epidemiology to animal models. *Sci. Rep.* 2024 Nov 6; 14 (1): 26894. doi: 10.1038/s41598-024-74718-5 PMID: 39505893; PMCID: PMC11542065.
14. Zhao H., Tao H., Gao J., Wang J., Hui G., Zhu Y., Wang J., Ding X., Dai Y. IL-6 Affects Liver Metabolic Abnormalities Caused by Silicon Exposure by Regulating the PKC/YY1 Signaling Pathway. *Genes (Basel)*. 2025 Apr 16; 16 (4): 456. doi: 10.3390/genes16040456 PMID: 40282416; PMCID: PMC12026785.
15. Yang Y., Zheng Z., Chen Y., Wang X., Wang H., Si Z., Meng R., Wu J. A case control study on the relationship between occupational stress and genetic polymorphism and dyslipidemia in coal miners. *Sci Rep.* 2023 Feb 9; 13 (1): 2321. doi: 10.1038/s41598-023-29491-2 PMID: 36759651; PMCID: PMC9911731.
16. Meeusen J.W., Donato L.J., Kopecky S.L., Vasile V.C., Jaffe A.S., Laaksonen R. Ceramides improve atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment beyond standard risk factors. *Clin. Chim. Acta*. 2020 Dec; 511: 138–142. doi: 10.1016/j.cca.2020.10.005 Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058843.
17. Choi R.H., Tatum S.M., Symons J.D., Summers S.A., Holland W.L. Ceramides and other sphingolipids as drivers of cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2021 Oct; 18 (10): 701–711. doi: 10.1038/s41569-021-00536-1 Epub 2021 Mar 26. PMID: 33772258; PMCID: PMC8978615.
18. Mantovani A., Dugo C. Ceramides and risk of major adverse cardiovascular events: A meta-analysis of longitudinal studies. *J. Clin. Lipidol.* 2020; 14 (2): 176–185. doi: 10.1016/j.jacl.2020.01.005
19. Ji R., Akashi H., Drosatos K., Liao X., Jiang H., Kennel P.J., Brunjes D.L., Castillero E., Zhang X., Deng L.Y., et al. Increased de novo ceramide synthesis and accumulation in failing myocardium. *JCI Insight*. 2017; 2: e82922. doi: 10.1172/jci.insight.82922
20. Zhang Q.J., Holland W.L., Wilson L., Tanner J.M., Kearns D., Cahoon J.M., Pettey D., Losee J., Duncan B., Gale D., et al. Ceramide mediates vascular dysfunction in diet-induced obesity by PP2A-mediated dephosphorylation of the eNOS-Akt complex. *Diabetes*. 2012; 61: 1848–1859. doi: 10.2337/db12-0329
21. Bharath L.P., Ruan T., Li Y., Ravindran A., Wan X., Nhan J.K., Walker M.L., Deeter L., Goodrich R., Johnson E., et al. Ceramide-Initiated Protein Phosphatase 2A Activation Contributes to Arterial Dysfunction In Vivo. *Diabetes*. 2015; 64: 3914–3926. doi: 10.2337/db15-0244
22. Lemaitre R.N., Yu C., Hoofnagle A., Hari N., Jensen P.N., Fretts A.M., Umans J.G., Howard B.V., Sitlani C.M., Siscovick D.S., et al. Circulating Sphingolipids, Insulin, HOMA-IR, and HOMA-B: The Strong Heart Family Study. *Diabetes*. 2018; 67: 1663–1672. doi: 10.2337/db17-1449
23. Anroedh S., Hilvo M., Akkerhuis K.M., Kauhanen D., Koistinen K., Oemrawsingh R., Serruys P., van Geuns R.J., Boersma E., Laaksonen R., et al. Plasma concentrations of molecular lipid species predict long-term clinical outcome in coronary artery disease patients. *J. Lipid Res.* 2018; 59: 1729–1737. doi: 10.1194/jlr.P081281
24. Hilvo M., Vasile V.C., Donato L.J., Hurme R., Laaksonen R. Ceramides and Ceramide Scores: Clinical Applications for Cardiometabolic Risk Stratification. *Front. Endocrinol.* 2020; 11: 570628. doi: 10.3389/fendo.2020.570628
25. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Рос. кардиол. журн.* 2024; 29 (9): 6117. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6117 EDN: GUEWLU [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L. et al. Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024; 29 (9): 6117. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2024-6117> EDN: GUEWLU.]
26. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Рос. кардиол. журн.* 2023; 28 (5): 5471. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471 [Ezhov M.V.,

- Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S. et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28 (5): 5471. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471]
27. Цыганкова Д.П., Баздырев Е.Д., Центер И.М., Нахратова О.В., Груздева О.В., Артамонова Г.В. Связь плазменного церамидного комплекса с основными факторами сердечно-сосудистого риска у работников угольной отрасли. *Атеросклероз*. 2024; 20 (4): 371–384. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-371-384 [Tsygankova D.P., Bazdyrev E.D., Tsender I.M., Nakhratova O.V., Gruzdeva O.V., Artamonova G.V. The association between plasma ceramides and the main cardiovascular risk factors in coal mining industry workers. *Atherosclerоз*. 2024; 20 (4): 371–384. (In Russ.) doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-371-384]
 28. Emberson J., Whincup P., Morris R., Walker M., Ebrahim S. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease. *Eur. Heart J*. 2004; 25 (6): 484–491.
 29. Borghi C. Interactions between hypercholesterolemia and hypertension: implications for therapy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2002; 11 (5): 489–496. doi: 10.1097/00041552-200209000-00003
 30. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1997; 277 (7): 582–594. doi: 10.1001/jama.1997.03540310080040
 31. Neaton J.D., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch. Intern. Med*. 1992; 152 (1): 56–64. doi: 10.1001/archinte.1992.00400130082009
 32. Dalal J.J., Padmanabhan T.N., Jain P., Patil S., Vasawala H., Gulati A. LIPITENSION: interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J. Endocrinol. Metab*. 2012; 16 (2): 240–245. doi: 10.4103/2230-8210.93742
 33. Kaplan M., Aviram M. Oxidized low density lipoprotein: atherogenic and proinflammatory characteristics during macrophage foam cell formation. An inhibitory role for nutritional antioxidants and serum paraoxonase. *Clin. Chem. Lab. Med*. 1999; 37 (8): 777–787. doi: 10.1515/CCLM.1999.118
 34. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med*. 1999; 340 (2): 115–126. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
 35. Förstermann U., Xia N., Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ. Res*. 2017; 120 (4): 713–735. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309326
 36. Nickenig G., Bäumer A.T., Temur Y., Kebben D., Jockenhövel F., Böhm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation*. 1999; 100 (21): 2131–2134. doi: 10.1161/01.cir.100.21.2131
 37. Otsuka T., Takada H., Nishiyama Y., Kodani E., Saiki Y., Kato K., Kawada T. Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *J. Am. Heart Assoc*. 2016; 5 (3): e003053. doi: 10.1161/JAHA.115.003053
 38. Wilkinson I.B., Prasad K., Hall I.R., Thomas A., MacCallum H., Webb D.J., Frenneaux M.P., Cockcroft J.R. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002; 39 (6): 1005–1011. doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01723-0
 39. Piccirillo G., di Giuseppe V., Nocco M., Lionetti M., Moisé A., Naso C., Tallarico D., Marigliano V., Cacciafesta M. Influence of aging and other cardiovascular risk factors on baroreflex sensitivity. *J. Am. Geriatr. Soc*. 2001; 49 (8): 1059–1065. doi: 10.1046/j.1532-5415.2001.49209.x
 40. Li Z., Mao H.Z., Abboud F.M., Chappleau M.W. Oxygen-derived free radicals contribute to baroreceptor dysfunction in atherosclerotic rabbits. *Circ. Res*. 1996; 79 (4): 802–811. doi: 10.1161/01.res.79.4.802
 41. Белик Е.В., Дылева Ю.А., Груздева О.В. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сиб. журн. клин. и эксперим. медицины*. 2023; 38 (1): 28–36. doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36 [Belik E.V., Dyleva Yu.A., Gruzdeva O.V. Ceramides: correlation with cardiovascular risk factors. *Siberian J. Clin. and Exp. Med*. 2023; 38 (1): 28–36. (In Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36]
 42. Vasile V.C., Meeusen J.W., Medina Inojosa J.R., Donato L.J., Scott C.G., Hyun M.S., Vinciguerra M., Rodeheffer R.R., Lopez-Jimenez F., Jaffe A.S. Ceramide Scores Predict Cardiovascular Risk in the Community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2021; 41 (4): 1558–1569. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315530
 43. Chaurasia B., Summers S.A. Ceramides-Lipotoxic inducers of metabolic disorders. *Trends Endocrinol. Metab*. 2015; 26: 538–550. doi: 10.1016/j.tem.2015.07.006
 44. Poss A.M., Summers S.A. Too much of a good thing? An evolutionary theory to explain the role of ceramides in nafl d. *Front. Endocrinol*. 2020; 11: 505. doi: 10.3389/fendo.2020.00505
 45. Shoghli M., Lokki A.I., Lääperi M., Sinisalo J., Lokki M.-L., Hilvo M., Jylhä A., Tuomilehto J., Laaksonen R. The Novel Ceramide- and Phosphatidylcholine-Based Risk Score for the Prediction of New-Onset of Hypertension. *J. Clin. Med*. 2023; 12 (24): 7524. doi: 10.3390/jcm12247524
 46. Michelucci E., Rocchiccioli S., Gaggini M., Ndreu R., Berti S., Vassalle C. Ceramides and Cardiovascular Risk Factors, Inflammatory Parameters and Left Ventricular Function in AMI Patients. *Biomedicines*. 2022; 10 (2): 429. doi.org/10.3390/biomedicines10020429
 47. Havulinna A.S., Sysi-Aho M., Hilvo M., Kauhanen D., Hurme R., Ekroos K. et al. Circulating ceramides predict cardiovascular outcomes in the population-based FINRISK 2002 Cohort. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2016; 36 (12): 2424–2430. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307497
 48. Laaksonen R., Ekroos K., Sysi-Aho M., Hilvo M., Vihervara T., Kauhanen D., Suoniemi M., Hurme R., März W., Schrnagl H., Stojakovic T., Vlachopoulou E., Lokki M.L., Nieminen M.S., Klingenberg R., Matter C.M., Hornemann T., Jüni P., Rodondi N., Räber L., Windecker S., Gencer B., Pedersen E.R., Tell G.S., Nygård O., Mach F., Sinisalo J., Lüscher T.F. Plasma ceramides predict cardiovascular

- death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur. Heart J.* 2016; 37 (25): 1967–1976. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148
49. Hilvo M., Meikle P.J., Pedersen E.R., Tell G.S., Dhar I., Brenner H., Schöttker B., Lääperi M., Kauhanen D., Koistinen K.M., Jylhä A., Huynh K., Mellett N.A., Tonkin A.M., Sullivan D.R., Simes J., Nestel P., Koenig W., Rothenbacher D., Nygård O., Laaksonen R. Development and validation of a ceramide- and phospholipid-based cardiovascular risk estimation score for coronary artery disease patients. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (3): 371–380. doi: 10.1093/eurheartj/ehz387
50. Morita Y., Sakai E., Isago H., Ono Y., Yatomi Y., Kurano M. Alterations in urinary ceramides, sphingoid bases, and their phosphates among patients with kidney disease. *Front. Nephrol.* 4:1343181. doi: 10.3389/fneph.2024.1343181

Сведения об авторах:

Иосиф Маркович Центер, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-9048-8294, e-mail: tsenter1998@mail.ru

Евгений Дмитриевич Баздырев, д-р мед. наук, зав. лабораторией эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru

Дарья Павловна Цыганкова, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Ольга Владимировна Нахратова, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru

Ольга Викторовна Груздева, д-р мед. наук, проф. РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-7780-829X, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Евгений Евгеньевич Садовников, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4335-0962, evsadov1@gmail.com

Галина Владимировна Артамонова, д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0003-2279-3307, e-mail: agv_med@mail.ru

Information about the authors:

Iosif M. Tsenter, research assistant at the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, department of medical care optimization, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-9048-8294, e-mail: tsenter1998@mail.ru

Evgeny D. Bazdyrev, doctor of medical sciences, head of the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, department of optimization of medical care for cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-3023-6239, e-mail: edb624@mail.ru

Daria P. Tsygankova, doctor of medical sciences, leading researcher at the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, department of optimization of medical care, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0001-6136-0518, e-mail: darjapavlovna2014@mail.ru

Olga V. Nakhratova, junior research fellow at the laboratory of epidemiology of cardiovascular diseases, department of medical care optimization, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-2778-6926, e-mail: nahratovao.v@yandex.ru

Olga V. Gruzdeva, doctor of medical sciences, professor of the Russian academy of sciences, head of the laboratory of homeostasis research at the department of experimental medicine, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-7780-829X, e-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Evgeny E. Sadovnikov, postgraduate student of the department of epidemiology, infectious diseases and dermatovenerology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4335-0962, evsadov1@gmail.com

Galina V. Artamonova, doctor of medical sciences, professor, deputy director for science, head of the department of optimization of medical care for cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0003-2279-3307, e-mail: agv_med@mail.ru

Статья поступила 15.04.2026
После доработки 22.05.2026
Принята к печати 05.06.2026

Received 15.04.2026
Revision received 22.05.2026
Accepted 05.06.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-198-209

Индекс триглицериды – глюкоза (TyG) и его производные у женщин репродуктивного возраста с разными метаболическими фенотипами

В.И. Алфёрова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, Л.В. Щербакова, Д.В. Денисова

*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

В последние годы активно изучается теория метаболического фенотипирования, в основе которой лежит выделение метаболически здорового и нездорового фенотипов (МЗФ, МНЗФ) у лиц с разным индексом массы тела (ИМТ). По данным литературы, в основе формирования МНЗФ лежит инсулинорезистентность (ИР). Одним из наиболее доступных в практической деятельности инструментов для оценки ИР является индекс триглицериды–глюкоза TyG и его производные. Однако до сих пор недостаточно информации об особенностях показателей ИР у лиц с различными метаболическими фенотипами. Цель – изучить показатели индексов инсулинорезистентности, основанных на индексе TyG, в выборке женщин 25–44 лет г. Новосибирска. **Материал и методы.** Обследована репрезентативная выборка женщин в возрасте 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске, в итоговую выборку вошли показатели 651 женщины. Дизайн исследования: одномоментное популяционное исследование. Проведено антропометрическое и лабораторное обследование. В качестве дефиниций метаболически нездорового фенотипа учитывали критерии метаболического синдрома IDF, 2005. Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows. **Результаты.** Молодые женщины с МНЗФ имели достоверно более высокие индексы TyG, TyG-ИМТ, TyG-ОТ, TyG-ОТ/рост, чем лица с МЗФ как во всей выборке, так и при разделении на группы по ИМТ ($p < 0,05$). При повышении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению выявлено значимое повышение TyG-ИМТ, TyG-ОТ, TyG-ОТ/рост ($p < 0,0001$), но не индекса TyG. При оценке способности изучаемых индексов распознавать наличие МНЗФ для всех индексов получены модели хорошего (TyG) и отличного качества (TyG-ИМТ, TyG-ОТ, TyG-ОТ/рост). Наиболее высокое качество модели получено для индекса TyG-ОТ (AUC = 0,930, $p < 0,0001$), пороговое значение для распознавания МНЗФ – 368,3 (Se = 93,8 %, Sp = 79,1 %). **Заключение.** Выявлены более высокие индексы инсулинорезистентности, основанные на TyG, у женщин с МНЗФ по сравнению с МЗФ при любом значении индекса массы тела. Индекс TyG-ОТ показал наибольшую способность к распознаванию МНЗФ у молодых женщин.

Ключевые слова: ожирение, метаболически нездоровый фенотип, метаболический синдром, индекс TyG.

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

Финансирование. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы «Совершенствование методов диагностики метаболических нарушений у пациентов с неиммунными формами сахарного диабета, проживающих в Сибири, и оптимизация лекарственной терапии, улучшающей прогноз», 2026–2028 гг. (FWNR-2026-0035).

Вклад авторов. Алфёрова В.И. – отбор, формирование выборки обследованных, обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; Муста-

фина С.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания; Шербакова Л.В. — формирование базы данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных; Рымар О.Д. — коррекция текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания, утверждение рукописи для публикации; Денисова Д.В. — организация скрининга 2013–2017 гг.

Автор для переписки. Мустафина С.В., e-mail: svetlana3548@gmail.com

Для цитирования. Алфёрова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Шербакова Л.В., Денисова Д.В. Индекс триглицериды–глюкоза (TyG) и его производные у женщин репродуктивного возраста с разными метаболическими фенотипами. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 198–209. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-198-209

Triglyceride–glucose index and its derivatives in women of reproductive age with different metabolic phenotypes

V.I. Alferova, S.V. Mustafina, O.D. Rymar, L.V. Shcherbakova, D.V. Denisova

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

Abstract

In recent years, the theory of metabolic phenotyping has been actively studied, which is based on the identification of metabolically healthy (MHP) and unhealthy phenotypes (MUHP) people with different body mass index (BMI). According to the literature, the basis for the formation of MUHP is insulin resistance (IR). One of the most practically accessible tools for assessing IR is the TyG index and its derivatives. However, there is still insufficient information about the features of IR indicators in individuals with different metabolic phenotypes. Aim is to study the indices of insulin resistance based on the TyG index in a sample of women aged 25–44 in Novosibirsk. Material and methods. A representative sample of women aged 25–44 years living in Novosibirsk was examined, the final sample included 651 women. Study design: a single-stage population-based study. An anthropometric and laboratory examination was performed. The criteria of metabolic syndrome IDF, 2005, were considered as definitions of a metabolically unhealthy phenotype. Statistical processing of the results was carried out in the SPSS for Windows program. Results. Young women with MUHP had significantly higher TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WC/height indices than those with MHP both in the entire sample and when divided into groups by BMI ($p < 0.05$). With an increase in BMI from normal body weight to obesity, a significant increase in TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WC/height ($p < 0.0001$) was revealed, but not the TyG index. When evaluating the ability of the studied indices to recognize the presence of MUHP, models of good (TyG) and excellent quality (TyG-BMI, TyG-WC, TyG-WC/height) were obtained for all indices. The highest quality of the model was obtained for the TyG-WC index (AUC = 0.930, $p < 0.0001$), the cut-off value for MUHP recognition was 368.3 (Se = 93.8 %, Sp = 79.1 %). Conclusions. Higher TyG-based insulin resistance indices were found in women with MUHP compared with MHP at any body mass index value, the TyG-WC index showed the greatest ability to recognize MUHP in young women.

Keywords: obesity, metabolically unhealthy phenotype, metabolic syndrome, young women, TyG index.

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

Funding. This article was prepared within the framework of the budget theme «Improving diagnostic methods for metabolic disorders in patients with non-immune forms of diabetes mellitus living in Siberia and optimizing drug therapy to improve prognosis» 2026–2028 (FWNR-2026-0035).

Contribution of the authors. Alferova V.I. – selection, formation of the sample of subjects, review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the manuscript, Mustafina S.V. – development of the study design, checking of critically important content, Shcherbakova L.V. –

database formation, statistical processing, analysis and interpretation of data, Rymar O.D. – correction of the manuscript text, checking of critically important intellectual content, approval of the manuscript for publication; Denisova D.V. – organization of screening 2013–2017.

Correspondence. Mustafina S.V., e-mail: svetlana3548@gmail.com

Citation. Alferova V.I., Mustafina S.V., Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Denisova D.V. Triglyceride – glucose index and its derivatives in women of reproductive age with different metabolic phenotypes. *Atherosclerоз.* 2026; 22 (2): 198–209. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-198-209

Введение

В последние годы все активнее изучается теория метаболического фенотипирования, в основе которой лежит выделение метаболически здорового и нездорового фенотипов (МЗФ, МНЗФ) [1]. Исходно в основе этой концепции лежат наблюдения, согласно которым в некоторых клинических ситуациях при возникновении острых сердечно-сосудистых событий пациенты с ожирением демонстрировали более высокую выживаемость, чем лица с нормальной массой тела [2]. По современным литературным данным, одним из ключевых отличий между МЗФ и МНЗФ, не только при ожирении, но и при нормальной и избыточной массе тела, является специфическое перераспределение жировой ткани в абдоминальной области и изменение ее секреторной активности, приводящее к развитию инсулинорезистентности (ИР) [3].

Многочисленные исследования по всему миру свидетельствуют о том, что ИР лежит в основе развития сахарного диабета 2 типа, а также других хронических заболеваний, в том числе инфарктов, инсультов и иной атеросклеротической патологии [4].

«Золотым стандартом» определения ИР во всем мире признан метод гиперинсулинемического эугликемического клэмп, предложенного в 1979 г. R.A. DeFronzo [5]. Однако инвазивность, времязатратность и высокая финансовая стоимость существенно ограничивают применение этой методики в рутинной клинической практике. Поэтому для диагностики ИР предложено большое количество суррогатных показателей. Так, например, индекс НОМА-IR (гомеостатическая модель с расчетом по данным инсулинемии и гликемии натощак) показал результаты по оценке чувствительности к инсулину, сопоставимые с данными клэмп [6]. Вместе с тем, хотя НОМА-IR и является полезным в исследовательской практике маркером ИР, его высокая стоимость делает этот индекс малоприменимым на практике.

В настоящее время одним из наиболее качественных и доступных суррогатных маркеров ИР является индекс TyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глюкозы) [7], причем он показал значимую положительную корреляцию как с НОМА-IR [8], так и с клэмп-тестом [9].

Поскольку TyG зарекомендовал себя как информативный и доступный маркер ИР, были предложены его производные (TyG-ИМТ (индекс массы тела), TyG-ОТ (окружность талии), TyG-ОТ/рост), которые также показали высокую способность к распознаванию ИР, а кроме этого доказана прогностическая способность этих индексов в отношении развития ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности [10]. Однако до сих пор в литературе недостаточно информации об особенностях показателей ИР у лиц с различными метаболическими фенотипами. Цель исследования – изучить показатели индексов инсулинорезистентности, основанных на индексе TyG, в выборке женщин 25–44 лет г. Новосибирска.

Материал и методы

Исследование проведено на базе научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН) с 2013 по 2017 г. Обследована репрезентативная выборка женщин в возрасте 25–44 лет, проживающих в г. Новосибирске – крупнейшем индустриальном городе Сибири. Для построения выборки использовалась база Территориального фонда обязательного медицинского страхования по Октябрьскому району г. Новосибирска (типичный район города по его административным, социально-демографическим и этническим характеристикам). С помощью генератора случайных чисел была сформирована

репрезентативная выборка в объеме 2500 человек. Всего обследовано 1513 человек, из них 840 женщин. После исключения участниц, не соответствующих критериям отбора, итоговую выборку составила 651 женщина.

Критерии включения в анализ: женский пол, возраст 25–44 года, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения из анализа: беременность и лактация на момент проведения исследования, отказ от забора венозной крови для проведения гормонального и биохимического исследования. Дизайн исследования: одномоментное популяционное исследование.

В рамках обследования всем участницам проводились антропометрические измерения (вес и рост с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (м²), окружность талии (ОТ)). Рост измеряли в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере (погрешность измерения ± 0,5 см). Вес измерялся в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартных медицинских рычажных весах, прошедших метрологическую поверку (погрешность измерения ± 0,1 кг). ОТ измеряли при помощи гибкой сантиметровой ленты на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем краем гребня подвздошной кости (погрешность измерения ± 1 см). Артериальное давление (АД) измеряли трехкратно с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя с помощью автоматического тонометра Omron M5-I (Япония). Для проведения биохимического и гормонального исследования проводился забор венозной крови из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Пробирки с кровью центрифугировались, после чего сыворотку замораживали и хранили в низкотемпературной камере (–70 °С).

Проведена оценка биохимических показателей (глюкоза плазмы натощак (ГПН), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ)). Определение уровней ХС ЛПВП, ТГ, глюкозы сыворотки проведено на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия) с использованием стандартных наборов Thermo Fisher (Финляндия). Перевод показателей ХС ЛПВП и ТГ из мг/дл в ммоль/л осуществлялся по формуле: ХС (ммоль/л) = ХС (мг/дл) × 0,0113. Показатели глюкозы сыворотки в показатели ГПН переводили по формуле:

ГПН (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л).

Индекс TyG и его производные рассчитывались по следующим формулам: $TyG = Ln$ [триглицериды натощак (мг/дл) × ГПН (мг/дл)]/2 [11]; TyG -ИМТ = $TyG \times$ ИМТ; TyG -ОТ = $TyG \times$ ОТ; TyG -ОТ/рост = $TyG \times$ ОТ/рост [12].

Необходимо отметить, что в литературе широко распространена ошибочная формула расчета TyG : Ln [триглицериды натощак (мг/дл) × ГПН (мг/дл)/2], что признают сами авторы исходной формулы [11]. Однако, учитывая крайне широкое распространение этого индекса в литературных данных, мы сочли уместным рассчитать TyG и по этой формуле и представить его в виде индекса TyG_2 . При этом все производные индексы (TyG -ИМТ, TyG -ОТ, TyG -ОТ/рост) рассчитывались на основе обеих формул.

Анализ проведен в группах с МЗФ и МНЗФ при нормальной, избыточной массе тела и ожирении. В качестве дефиниций метаболически нездорового фенотипа учитывали критерии метаболического синдрома IDF, 2005 [13]: основной критерий – ОТ ≥ 80 см, дополнительные критерии: ТГ ≥ 1,7 ммоль/л; ХС ЛПВП < 1,3 ммоль/л; АД ≥ 130/85 мм рт. ст.; ГПН ≥ 5,6 ммоль/л.

Лица, имеющие сочетание ОТ ≥ 80 см и двух и более дополнительных критериев, считались метаболически нездоровыми, а лица, не имеющие метаболического синдрома по критериям IDF, отнесены к группе условно метаболически здоровых.

Исследование имеет некоторые ограничения по данным анамнеза: не фиксировались артериальная гипертензия и другие ассоциированные заболевания, не проводилось опроса по получению гипотензивной, сахароснижающей и гиполипидемической терапии, не оценивались вредные привычки (курение и употребление алкоголя).

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows (v.13), проведены автоматизированная проверка базы данных и статистический анализ. Характер распределения непрерывных показателей оценивался по тесту Колмогорова – Смирнова. Проведенная оценка указывает на наличие у всех непрерывных показателей ненормального распределения ($p > 0,05$). Данные представлены как абсолютные (n) и относительные (%) величины, а также как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое значение; SD – стандартное отклонение; Me (25; 75), где Me – медиана, 25-й и 75-й процентиля.

Для анализа чувствительности и специфичности диагностического теста и определения оптимальной точки отсечения (cut-off value) уровня индексов TyG , TyG -ИМТ, TyG -ОТ, TyG -ОТ/рост для идентификации МНЗФ проведен ROC-анализ с определением площади под ROC-кривой (area under curve, AUC) – показателя, используемого для получения численного значения клинической значимости теста, где значения AUC 0,9–1,0 рассматриваются как отличное качество модели, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,7 – удовлетворительное, 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением проведено с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения трех и более независимых групп применялся непараметрический метод – критерий Краскела–Уоллиса. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Всего в рамках исследовательской работы проанализированы показатели 651 женщины, из них с МЗФ – 77,9 % (507 человек), с МНЗФ – 22,1 % (144 человека). Данные клинико-лабораторных характеристик представлены в табл. 1.

По данным опроса у шести женщин (1 % всей выборки) был сахарный диабет (у трех че-

ловек – гестационный сахарный диабет в анамнезе, у трех человек – сахарный диабет 2 типа). Артериальная гипертензия по данным измерения АД выявлена у 61 человека – 9,4 %, другие ассоциированные заболевания по данным анамнеза не фиксировались.

При разделении всей выборки на подгруппы с МЗФ и МНЗФ установлено, что лица с МНЗФ имели достоверно более высокие индексы TyG , TyG -ИМТ, TyG -ОТ, TyG -ОТ/рост, чем лица с МЗФ ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Далее нами изучены индексы инсулинорезистентности в группах с МЗФ и МНЗФ при разных значениях ИМТ (табл. 3). Установлено, что лица с МНЗФ при любом ИМТ имели более высокие индексы TyG , TyG -ИМТ, TyG -ОТ, TyG -ОТ/рост, чем лица с МЗФ ($p < 0,05$).

При анализе трендов индексов инсулинорезистентности при повышении ИМТ от нормальной массы тела к ожирению выявлено значимое повышение TyG -ИМТ, TyG -ОТ, TyG -ОТ/рост ($p < 0,0001$), тогда как индекс TyG не менялся ($p > 0,05$) (табл. 4).

Далее для оценки способности индекса TyG и его производных прогнозировать наличие МНЗФ у молодых женщин нами проведен ROC-анализ с оценкой AUC. Для индексов TyG , TyG_2 получена модель хорошего качества (AUC = 0,773, SE = 0,023, $p < 0,0001$), пороговое значение TyG для распознавания МНЗФ составило 4,5, TyG_2 – 8,3 (Se = 76,4 %, Sp = 66,3 %) (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные характеристики выборки женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипами

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of a sample of women aged 25–44 years with metabolically healthy and unhealthy phenotypes

Показатель / Indicators	МЗФ / MHF $M \pm m$ Me [25;75]	МНЗФ / MNHF $M \pm m$ Me [25;75]	p
Рост, см / Height, cm	164,51 ± 0,27 164,00 [160;168]	164,3 ± 0,27 164,25 [159;168]	< 0,719
Вес, кг / Weight, kg	62,81 ± 0,52 60,80 [54,80;69,00]	83,3 ± 1,36 80,55 [70,97;93,00]	< 0,0001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,21 ± 0,18 22,4 [20,39;24,99]	30,91 ± 0,51 29,72 [26,24;33,23]	< 0,0001
ОТ, см / WC, cm	75,53 ± 0,42 74,00 [69,00;80,00]	94,41 ± 0,97 91,00 [85,28;101,75]	< 0,0001
Глюкоза плазмы, ммоль/л / Plasma glucose, mmol/L	5,43 ± 0,02 5,41 [5,09;3,73]	5,94 ± 0,05 5,94 [5,62;6,15]	< 0,0001
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	0,85 ± 0,02 0,76 [0,55;1,06]	1,43 ± 0,09 1,10 [0,87;1,82]	< 0,0001

Индексы инсулинорезистентности у женщин 25–44 лет

Insulin resistance index in women 25–44 years with metabolically healthy and unhealthy phenotypes

Индекс / Index	МЗФ / MHF M±m Me [25;75]	МНЗФ / MNHF M±m Me[25;75]	<i>p</i>
TyG	4,4±0,2 4,4 [4,2; 4,6]	4,7±0,3 4,7 [4,5; 4,9]	< 0,0001
TyG ₂	8,1±0,5 8,1 [7,8; 8,5]	8,7±0,6 8,6 [8,3; 9,1]	< 0,0001
TyG-ИМТ / TyG-BMI	102,3±19,7 99,9 [88,6; 113,2]	144,7±30,6 139,7 [122,8; 155,8]	< 0,0001
TyG ₂ -ИМТ / TyG ₂ -BMI	188,6±36,6 183,8 [162,9; 209,4]	267,9±57,1 258,2 [227,5; 288,8]	< 0,0001
TyG-ОТ / TyG-WC	333,0±48,2 327,7 [298,6; 362,5]	441,8±64,0 431,7 [397,8; 467,3]	< 0,0001
TyG ₂ -ОТ / TyG ₂ -WC	613,7±90,2 604,3 [547,7; 667,6]	818,2±120,6 799,7 [734,6; 868,4]	< 0,0001
TyG-ОТ/рост / TyG-WC/ Height	2,0±0,3 2,0 [1,8; 2,2]	2,7±0,4 2,6 [2,4; 2,9]	< 0,0001
TyG ₂ -ОТ/рост / TyG ₂ -WC/ Height	3,7±0,6 3,7 [3,3; 4,1]	5,0±0,8 4,8 [4,4; 5,4]	< 0,0001

Для индексов TyG-ИМТ, TyG₂-ИМТ получена модель отличного качества (AUC = 0,908, SE = 0,013, *p* < 0,0001), пороговое значение TyG-ИМТ для распознавания МНЗФ составило 117,45, TyG₂-ИМТ – 211,9 (Se = 87,5 %, Sp = 79,3 %) (рис. 2).

Для индексов TyG-ОТ, TyG₂-ОТ получена модель отличного качества (AUC = 0,930, SE = 0,010, *p* < 0,0001), пороговое значение TyG-ОТ для распознавания МНЗФ составило 368,3, TyG₂-ОТ – 679,8 (Se = 93,8 %, Sp = 79,1 %) (рис. 3).

Для индексов TyG-ОТ/рост, TyG₂-ОТ/рост получена модель отличного качества (AUC = 0,925, SE = 0,011, *p* < 0,0001), пороговое значение TyG-ОТ/рост для распознавания МНЗФ составило 2,3 (Se = 88,2 %, Sp = 82,6 %), TyG₂-ОТ/рост – 4,3 (Se = 84,7 %, Sp = 84,4 %) (рис. 4).

Таким образом, в данной работе индексы инсулинорезистентности, основанные на использовании логарифмического отношения уровней триглицеридов и глюкозы, продемонстрировали значимые отличия у лиц с МЗФ и МНЗФ при любом значении ИМТ. В отношении предсказательной способности наличия МНЗФ у молодых женщин лучше всего показал себя индекс TyG-ОТ.

Обсуждение

Индекс TyG – суррогатный биомаркер ИР, предложенный в 2008 г. Он показал способность с высокой чувствительностью и специфичностью распознавать наличие ИР [9], благодаря чему может рассматриваться как информативный и доступный в реальной клинической практике показатель ИР [14]. Сообщалось, что по данным многомерного логистического регрессионного анализа TyG является независимым фактором риска развития ИР (отношение шансов (ОШ) = 2,69; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,21–3,28; *p* < 0,001) [15]. TyG также предложен в качестве одного из маркеров адекватности гликемического контроля у пациентов СД2 [16]; сообщалось о независимой связи TyG с развитием осложненных СД2, в том числе нефропатии [17], сердечно-сосудистых заболеваний [18]. Кроме того, в литературе представлены данные, согласно которым в молодой популяции TyG является независимым предиктором развития в будущем ССЗ (ОШ = 1,96; 95 % ДИ 1,44–2,66, *p* < 0,05), а его повышение на 1 единицу повышает риск смерти от всех причин на 85 % (ОШ = 1,85; 95 % ДИ 1,45–2,36, *p* < 0,05) [19]. Показана положительная

Таблица 3

Table 3

Индексы инсулинорезистентности у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипами при разных значениях индекса массы тела
 Insulin resistance index in women 25–44 years with metabolically healthy and unhealthy phenotypes at different body mass index values

Индекс / Index	ИМТ, кг/м ² / BMI (kg/m ²) M±m Me[25;75]											
	< 25,0					25,0–29,9					≥ 30,0	
	МЗФ (n = 382)	МНЗФ (n = 16)	p	МЗФ (n = 97)	МНЗФ (n = 58)	p	МЗФ (n = 28)	МНЗФ (n = 70)	p			
TyG	4,4±0,2 4,4 [4,2; 4,6]	4,6±0,2 4,6 [4,4; 4,8]	0,006	4,4±0,2 4,5 [4,2; 4,6]	4,7±0,3 4,7 [4,5; 4,9]	< 0,0001	4,4±0,2 4,5 [4,2; 4,6]	4,7±0,3 4,6 [4,5; 4,9]	< 0,0001			
TyG ₂	8,1±0,5 8,1 [7,8; 8,4]	8,5±0,5 8,5 [8,1; 8,8]	0,006	8,2±0,5 8,3 [7,8; 8,5]	8,7±0,6 8,7 [8,4; 9,1]	< 0,0001	8,2±0,4 8,3 [7,8; 8,5]	8,6±0,5 8,5 [8,3; 9,1]	< 0,0001			
TyG-ИМТ / TyG-BMI	94,2±11,1 93,7 [85,8; 103,0]	107,3±8,6 108,1 [102,9; 113,0]	< 0,0001	119,9±8,7 119,1 [114,1; 124,6]	128,8±11,6 127,5 [120,7; 137,7]	< 0,0001	153,1±23,3 144,9 [137,0; 165,7]	166,4±28,3 155,7 [145,8; 181,0]	0,013			
TyG ₂ -ИМТ / TyG ₂ -BMI	173,5±21,0 172,3 [157,7; 189,9]	198,3±16,6 199,9 [189,9; 209,0]	< 0,0001	221,0±16,8 220,2 [210,3; 230,1]	238,6±22,4 236,7 [223,2; 255,4]	< 0,0001	282,3±43,2 267,3 [253,2; 306,5]	308,1±53,0 288,4 [269,3; 336,2]	0,009			
TyG-OT / TyG-WC	316,6±35,6 311,6 [290,8; 340,4]	381,5±24,4 376,6 [364,4; 400,9]	< 0,0001	368,0±33,2 367,5 [343,0; 389,6]	412,8±40,0 410,5 [386,1; 434,1]	< 0,0001	436,4±48,6 428,6 [405,7; 464,0]	479,6±63,5 460,8 [440,3; 520,7]	0,001			
TyG ₂ -OT / TyG ₂ -WC	583,3±67,4 573,3 [534,3; 627,8]	705,1±47,8 696,8 [669,9; 743,3]	< 0,0001	678,6±62,8 676,0 [630,8; 719,7]	765,0±77,2 758,9 [714,2; 805,9]	< 0,0001	804,6±91,1 789,1 [747,6; 852,4]	888,1±120,1 852,9 [808,3; 968,3]	0,001			
TyG-OT/рост / TyG-WC/ Height	1,9±0,2 1,9 [1,8; 2,1]	2,3±0,2 2,3 [2,1; 2,5]	< 0,0001	2,2±0,2 2,2 [2,1; 2,4]	2,5±0,2 2,5 [2,4; 2,6]	< 0,0001	2,7±0,3 2,6 [2,5; 2,7]	2,9±0,4 2,8 [2,6; 3,2]	0,001			
TyG ₂ -OT/рост / TyG ₂ -WC/ Height	3,5±0,4 3,5 [3,2; 3,9]	4,3±0,4 4,2 [4,0; 4,6]	< 0,0001	4,1±0,4 4,1 [3,9; 4,4]	4,6±0,5 4,6 [4,4; 4,9]	< 0,0001	4,9±0,6 4,9 [4,6; 5,1]	5,4±0,8 5,2 [4,9; 6,0]	0,001			

Таблица 4

Table 4

Тренды индексов инсулинорезистентности у женщин 25–44 лет с метаболически здоровым и нездоровым фенотипами при переходе от нормальной массы тела к ожирению

Trends in insulin resistance index in women 25–44 years with metabolically healthy and unhealthy phenotypes during the transition from normal body weight to obesity

Индекс / Index	МЗФ / MHF $M \pm m$ Me[25;75]			$P_{\text{тренда}} / P_{\text{trend}}$	МНЗФ / MNHF $M \pm m$ Me[25;75]			$P_{\text{тренда}} / P_{\text{trend}}$
	ИМТ, кг/м ² BMI (kg/m ²)				ИМТ, кг/м ² BMI (kg/m ²)			
	< 25,0 (n = 382)	25,0 – 29,9 (n = 97)	≥ 30,0 (n = 28)		< 25,0 (n = 16)	25,0 – 29,9 (n = 58)	≥ 30,0 (n = 70)	
TyG	4,4±0,2 4,4 [4,2; 4,6]	4,4±0,2 4,5 [4,2; 4,6]	4,4±0,2 4,5 [4,2; 4,6]	0,087	4,6±0,2 4,6 [4,4; 4,8]	4,7±0,3 4,7 [4,5; 4,9]	4,7±0,3 4,6 [4,5; 4,9]	0,178
TyG ₂	8,1±0,5 8,1 [7,8; 8,4]	8,2±0,5 8,3 [7,8; 8,5]	8,2±0,4 8,3 [7,8; 8,5]	0,087	8,5±0,5 8,5 [8,1; 8,8]	8,7±0,6 8,7 [8,4; 9,1]	8,6±0,5 8,5 [8,3; 9,1]	0,178
TyG-ИМТ / TyG-BMI	94,2±11,1 93,7 [85,8; 103,0]	119,9±8,7 119,1 [114,1; 124,6]	153,1±23,3 144,9 [137,0; 165,7]	< 0,0001	107,3±8,6 108,1 [102,9; 113,0]	128,8±11,6 127,5 [120,7; 137,7]	166,4±28,3 155,7 [145,8; 181,0]	< 0,0001
TyG ₂ -ИМТ / TyG ₂ -BMI	173,5±21,0 172,3 [157,7; 189,9]	221,0±16,8 220,2 [210,3; 230,1]	282,3±43,2 267,3 [253,2; 306,5]	< 0,0001	198,3±16,6 199,9 [189,9; 209,0]	238,6±22,4 236,7 [223,2; 255,4]	308,1±53,0 288,4 [269,3; 336,2]	< 0,0001
TyG-OT / TyG-WC	316,6±35,6 311,6 [290,8; 340,4]	368,0±33,2 367,5 [343,0; 389,6]	436,4±48,6 428,6 [405,7; 464,0]	< 0,0001	381,5±24,4 376,6 [364,4; 400,9]	412,8±40,0 410,5 [386,1; 434,1]	479,6±63,5 460,8 [440,3; 520,7]	< 0,0001
TyG ₂ -OT / TyG ₂ -WC	583,3±67,4 573,3 [534,3; 627,8]	678,6±62,8 676,0 [630,8; 719,7]	804,6±91,1 789,1 [747,6; 852,4]	< 0,0001	705,1±47,8 696,8 [669,9; 743,3]	765,0±77,2 758,9 [714,2; 805,9]	888,1±120,1 852,9 [808,3; 968,3]	< 0,0001
TyG-OT / рост / TyG-WC / Height	1,9±0,2 1,9 [1,8; 2,1]	2,2±0,2 2,2 [2,1; 2,4]	2,7±0,3 2,6 [2,5; 2,7]	< 0,0001	2,3±0,2 2,3 [2,1; 2,5]	2,5±0,2 2,5 [2,4; 2,6]	2,9±0,4 2,8 [2,6; 3,2]	< 0,0001
TyG ₂ -OT / рост / TyG ₂ -WC / Height	3,5±0,4 3,5 [3,2; 3,9]	4,1±0,4 4,1 [3,9; 4,4]	4,9±0,6 4,9 [4,6; 5,1]	< 0,0001	4,3±0,4 4,2 [4,0; 4,6]	4,6±0,5 4,6 [4,4; 4,9]	5,4±0,8 5,2 [4,9; 6,0]	< 0,0001

связь TyG и его производных ($TyG-OT$, $TyG-OT/$ рост, $TyG-ИМТ$) со смертностью от ССЗ, застойной сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца [10].

Концепция метаболического фенотипирования лиц с различной массой тела является спорной, во-первых, ввиду отсутствия единых диагностических критериев, во-вторых, потому что существуют исследования, согласно которым лица с метаболически здоровым фенотипом ожирения (МЗФО) имеют риск развития ССЗ ниже, чем при метаболически нездоровом ожирении (МНЗФО), но при этом выше, чем лица с МЗФ про нормальном весе [20]. Впрочем, на наш взгляд, подобные данные не умаляют научного интереса к изучению МЗФ и МНЗФ при разных значениях массы тела, а лишь способствуют углубленному поиску фундаментальных различий метаболических фенотипов и усовершенствованию имеющейся кластеризации факторов сердечно-сосудистого риска.

В контексте метаболического фенотипирования в мировой литературе анализ TyG и его производных индексов представлен ограниченно. Так, Y. Weyman-Vela et al. отмечали более высокие показатели TyG у лиц с МНЗФО по срав-

нению с МЗФО (4,88 vs 4,55, $p < 0,001$) [21], что согласуется с результатами, полученными в нашем исследовании. По данным 20-летнего проспективного когортного исследования, ИР является ключевой причиной перехода МЗФО в МНЗФО [22], поэтому TyG как высокоспецифичный маркер ИР может быть полезен в оценке риска трансформации МЗФ в МНЗФ.

M. Zakerkish et al. представили данные о том, что лица с МНЗФО имеют более высокие показатели индексов TyG , $TyG-OT$, $TyG-ИМТ$, чем лица с МЗФО, а также с МЗФ/МНЗФ при нормальной массе тела [23].

В нашем исследовании установлено, что индекс TyG и его производные могут служить для распознавания наличия МНЗФ у молодых женщин, а наиболее качественная ROC-кривая получена для индекса $TyG-OT$ ($AUC = 0,930$, $SE = 0,010$, $p < 0,0001$), пороговое значение $TyG-OT$ для распознавания МНЗФ – 368,3 ($Se = 93,8\%$, $Sp = 79,1\%$).

Y. Li et al. сообщали о способности индекса TyG и его производных распознавать наличие метаболического нездоровья в китайской популяции. Так, в крупном кросс-секционном исследовании с участием 9457 человек (54,1 %

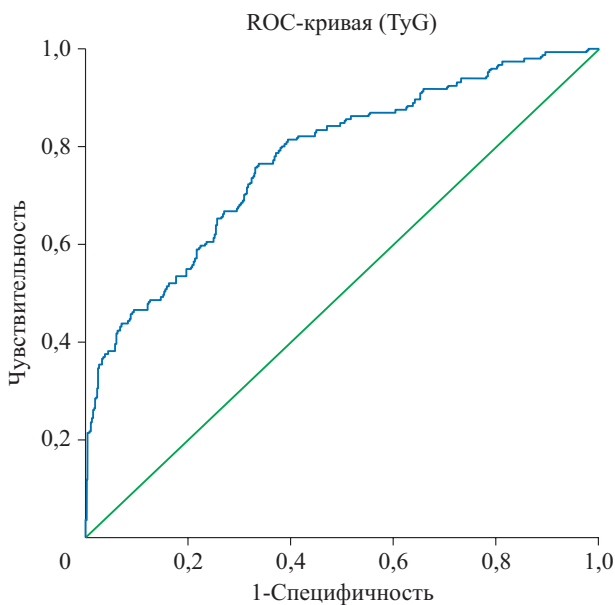


Рис. 1. ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индексов TyG , TyG_2 женщин 25–44 лет
Fig. 1. ROC curve: association between metabolically unhealthy phenotype and TyG , TyG_2 index in women 25–44 years

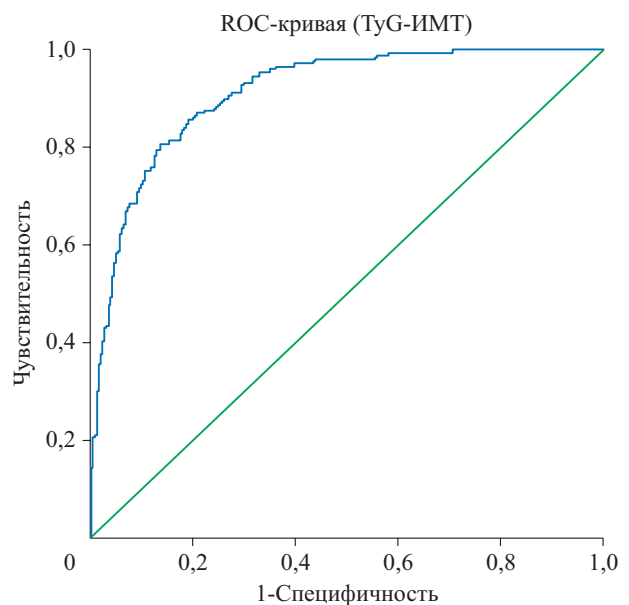


Рис. 2. ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индексов $TyG-ИМТ$, $TyG_2-ИМТ$ у женщин 25–44 лет
Fig. 2. ROC curve: association between metabolically unhealthy phenotype and $TyG-BMI$, TyG_2-BMI index in women 25–44 years

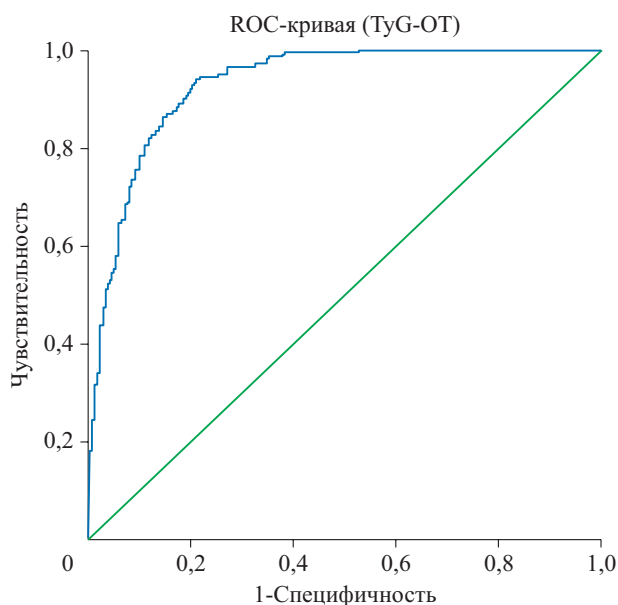


Рис. 3. ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индексов TyG-OT, TyG₂-OT у женщин 25–44 лет

Fig. 3. ROC curve: association between metabolically unhealthy phenotype and TyG-WC, TyG₂-WC index in women 25–44 years

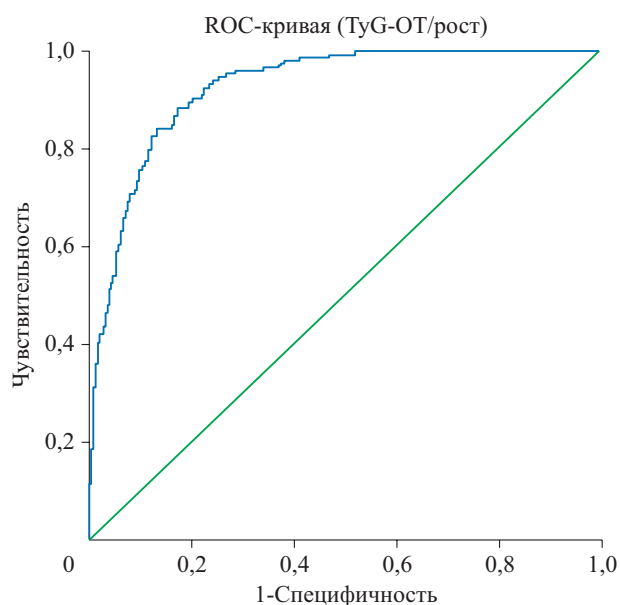


Рис. 4. ROC-кривая: связь метаболически нездорового фенотипа и индексов TyG-OT/рост, TyG₂-OT/рост у женщин 25–44 лет

Fig. 4. ROC curve: association between metabolically unhealthy phenotype and TyG-WC/height, TyG₂-WC/height index in women 25–44 years

женщин; средний возраст 59 лет) в подвыборке женщин в ходе ROC-анализа для всех обсуждаемых здесь индексов получена модель очень хорошего качества, при этом наилучшее качество модели получено для индекса TyG-OT (AUC = 0,873, $p < 0,001$) [24], что согласуется с полученными нами данными.

Таким образом, полученные нами данные о более высоких значениях индексов ИР у лиц с МНЗФ по сравнению с МЗФ согласуются с данными мировой литературы.

Заключение

В данном исследовании выявлены более высокие индексы инсулинорезистентности, основанные на TyG, у женщин с МНЗФ по сравнению с МЗФ при любом значении индекса массы тела, что свидетельствует о ключевой роли инсулинорезистентности в развитии метаболического нездоровья независимо от массы тела. Индекс TyG-OT показал наибольшую способность к распознаванию МНЗФ у молодых женщин.

Учитывая, что МЗФО не следует рассматривать как безопасное состояние для здоровья, у лиц с абдоминальным ожирением и повышенным индексом TyG и его производными необхо-

димо выявлять и контролировать несколько метаболически связанных факторов риска.

Представленные индексы инсулинорезистентности могут быть полезны для выявления лиц с высоким риском развития ССЗ, а также в качестве возможного ориентира для принятия решений о необходимости фармакологического лечения лиц с МЗФО.

Список литературы / References

1. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокины сквозь призму метаболических фенотипов человека. *Доктор. Ру.* 2023; 22 (4): 18–23. [Alferova V.I., Mustafina S.V. Adipocytokines through the prism of human metabolic phenotypes. *Doctor.Ru.* 2023; 22 (4): 18–23 (in Russ.).] doi: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23
2. Kishore B.K. Reverse epidemiology of obesity paradox: Fact or fiction? *Physiol. Rep.* 2024 Nov; 12 (21): e70107. doi: 10.14814/phy2.70107
3. Elías-López D., Vargas-Vázquez A., Mehta R., et al. Metabolic Syndrome Study Group. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr. Disord.* 2021 Apr 28; 21 (1): 85. doi: 10.1186/s12902-021-00754-1
4. Janus A., Szahidewicz-Krupska E., Mazur G., Doroszko A. Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction Constitute a Common Therapeutic Target in Cardiometabolic

- Disorders. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 3634948. doi: 10.1155/2016/3634948.
5. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 1979 Sep; 237 (3): E214–223. doi: 10.1152/ajpendo.1979.237.3.E214
 6. Bonora E., Targher G., Alberiche M., Bonadonna R.C., Saggiani F., Zenere M.B., Monauni T., Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000 Jan; 23 (1): 57–63. doi: 10.2337/diacare.23.1.57
 7. Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С. Возможности и варианты суррогатной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм.* 2019; 16 (1): 27–32. [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S. Opportunities and options for surrogate assessment of insulin resistance. *Obesity and Metabolism.* 2019; 16 (1): 27–32 (in Russ.).] doi: 10.14341/omet10082
 8. Huang R., Cheng Z., Jin X. et al. Usefulness of four surrogate indexes of insulin resistance in middle-aged population in Hefei, China. *Ann. Med.* 2022 Dec; 54 (1): 622–632. doi: 10.1080/07853890.2022.2039956
 9. Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E., González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Ramos-Zavala M.G., Hernández-González S.O., Jacques-Camarena O., Rodríguez-Morán M. The Product of Triglycerides and Glucose, a Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (7): 3347–3351. doi: 10.1210/jc.2010-0288
 10. Wang X., Feng C., Zhang B., Jiang G. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024 Jan 6; 23 (1): 8. doi: 10.1186/s12933-023-02115-9
 11. Simental-Mendía L.E., Guerrero-Romero F. The correct formula for the triglycerides and glucose index. *Eur. J. Pediatr.* 2020 Jul; 179 (7): 1171. doi: 10.1007/s00431-020-03644-1
 12. Hwang Y., Son Y., Lee K. et al. Association between triglyceride glucose-body mass index and early-onset hypertension in South Korea: a nationwide cross-sectional study (2007–2023). *Endocrine.* 2026 May 4; 91 (1): 168. doi: 10.1007/s12020-026-04639-y
 13. Alberti K.G.M.M., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Med.* 2006; 23 (5): 469–480.
 14. Sun Y., Ji H., Sun W., An X., Lian F. Triglyceride glucose (TyG) index: A promising biomarker for diagnosis and treatment of different diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2025 Jan; 131: 3–14. doi: 10.1016/j.ejim.2024.08.026 Epub 2024 Oct 29, PMID: 39510865
 15. Yu L., Li Y., Ma R., Guo H., Zhang X., Yan Y., He J., Wang X., Niu Q., Guo S. Construction of a Personalized Insulin Resistance Risk Assessment Tool in Xinjiang Kazakhs Based on Lipid- and Obesity-Related Indices. *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2022 Apr 13; 15: 631–641. doi: 10.2147/RMHP.S352401
 16. Selvi N.M.K., Nandhini S., Sakthivadivel V., Lokesh S., Srinivasan A.R., Sumathi S. Association of Triglyceride-Glucose Index (TyG index) with HbA1c and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus. *Maedica (Bucur).* 2021 Sep; 16 (3): 375–381. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.375
 17. Yan H., Zhou Q., Wang Y., Tu Y., Zhao Y., Yu J., Chen K., Hu Y., Zhou Q., Zhang W., Zheng C. Associations between cardiometabolic indices and the risk of diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2024 Apr 25; 23 (1): 142. doi: 10.1186/s12933-024-02228-9
 18. Tang Q., Guo X.G., Sun Q., Ma J. The pre-ablation triglyceride-glucose index predicts late recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency ablation in non-diabetic adults. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022 May 14; 22 (1): 219. doi: 10.1186/s12872-022-02657-y
 19. Xu X., Huang R., Lin Y., Guo Y., Xiong Z., Zhong X., Ye X., Li M., Zhuang X., Liao X. High triglyceride-glucose index in young adulthood is associated with incident cardiovascular disease and mortality in later life: insight from the CARDIA study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022 Aug 12; 21 (1): 155. doi: 10.1186/s12933-022-01593-7
 20. Hoddy K.K., Axelrod C.L., Mey J.T., Hari A., Beyl R.A., Blair J.B., Dantas W.S., Kirwan J.P. Insulin resistance persists despite a metabolically healthy obesity phenotype. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Jan; 30 (1): 39–44. doi: 10.1002/oby.23312
 21. Weyman-Vela Y., Guerrero-Romero F., Simental-Mendía L.E. The triglycerides and glucose index is more strongly associated with metabolically healthy obesity phenotype than the lipid and obesity indices. *J. Endocrinol. Invest.* 2024 Apr; 47 (4): 865–871. doi: 10.1007/s40618-023-02201-5
 22. Bell J.A., Hamer M., Batty G.D., Singh-Manoux A., Sabia S., Kivimäki M. Incidence of Metabolic Risk Factors Among Healthy Obese Adults: 20-Year Follow-Up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015 Aug 18; 66 (7): 871–873. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.014
 23. Zakerkish M., Hoseinian A., Alipour M., Payami S.P. The Association between Cardio-metabolic and hepatic indices and anthropometric measures with metabolically obesity phenotypes: a cross-sectional study from the Hoveyzeh Cohort Study. *BMC Endocr. Disord.* 2023 May 29; 23 (1): 122. doi: 10.1186/s12902-023-01372-9
 24. Li Y., Gui J., Liu H., Guo L.L., Li J., Lei Y., Li X., Sun L., Yang L., Yuan T., Wang C., Zhang D., Wei H., Li J., Liu M., Hua Y., Zhang L. Predicting metabolic syndrome by obesity- and lipid-related indices in mid-aged and elderly Chinese: a population-based cross-sectional study. *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jul 28; 14: 1201132. doi: 10.3389/fendo.2023.1201132

Информация об авторах:

Алфёрова Влада Игоревна, канд. мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-1645-5523, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4716-876X, eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-4095-0169, eLibrary SPIN: 8345-9365, e-mail: orymar23@gmail.com

Щербакова Лилия Валерьевна, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: 9584792@mail.ru

Денисова Диана Вахтанговна, д-р мед. наук, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Information about the authors:

Vlada I. Alferova, candidate of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-1645-5523, eLibrary SPIN: 1129-0599, e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Svetlana V. Mustafina, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4716-876X, eLibrary SPIN: 8395-1395, e-mail: svetlana3548@gmail.com

Oksana D. Rymar, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-4095-0169, eLibrary SPIN: 8345-9365, e-mail: orymar23@gmail.com

Lilia V. Shcherbakova, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-9270-9188, eLibrary SPIN: 5849-7040, e-mail: 9584792@mail.ru

Diana V. Denisova, doctor of medical sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, eLibrary SPIN: 9829-7692, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Статья поступила 30.03.2026

После доработки 15.04.2026

Принята к печати 15.05.2026

Received 30.03.2026

Revision received 15.04.2026

Accepted 15.05.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-210-224

Ассоциация артериальной жесткости с реактивностью на психоэмоциональный стресс у больных стабильной ишемической болезнью сердца

А.Н. Сумин, А.В. Щеглова, Н.Н. Загорская

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Россия, 650002, г. Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, 6*

Аннотация

Цель – изучить ассоциацию между повышенной артериальной жесткостью (по показателю САВИ – Cardio-Ankle Vascular Index) и результатами тестов с психоэмоциональной нагрузкой у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материал и методы:** в одноцентровое поперечное исследование включено 109 пациентов со стабильной ИБС (средний возраст $66,1 \pm 9,1$ года) перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. Артериальную жесткость оценивали методом объемной сфигмографии (аппарат Vasera VS-1000), САВИ $\geq 9,0$ считали признаком патологической жесткости. Психофизиологическое тестирование выполняли с помощью комплекса «БОСЛАБ»: пятиэтапный цикл с чередованием периодов покоя (1 мин) и когнитивной нагрузки (3 мин – тест на серийный устный счет и Stroop-test). Регистрировали электрокардиограмму, фотоплетизмографию, электромиографию (ЭМГ), кожно-гальваническую реакцию. Анализировали индекс напряжения Баевского (ИН) регуляторных систем, R-R интервалы, ЭМГ, кожную проводимость (КПр). **Результаты.** Пациенты с САВИ $\geq 9,0$ ($n = 60$) были старше (медиана возраста – 71,0 года против 63,0 года в группе САВИ $< 9,0$; $p < 0,001$), чаще имели сахарный диабет (46,7 % против 20,4 %; $p = 0,004$), мультифокальный атеросклероз (51,7 % против 28,6 %; $p = 0,014$) и поражение брахиоцефальных артерий (стеноз ≥ 30 %: 51,7 % против 28,6 %; $p = 0,015$). При стресс-тестировании динамика R-R интервалов и ИН Баевского была сопоставимой в обеих группах ($p > 0,05$); у пациентов с САВИ $\geq 9,0$ выявлена ригидность мышечного напряжения (по данным ЭМГ, $p = 0,072$), а в группе САВИ $< 9,0$ высокая лабильность ЭМГ ($p < 0,001$). Уровень КПр в группе с повышенной жесткостью был стабильно ниже ($p < 0,05$), что указывает на снижение функционального резерва вегетативной регуляции. **Заключение.** У больных стабильной ИБС повышенная артериальная жесткость (САВИ $\geq 9,0$) связана с измененной реактивностью на психоэмоциональный стресс: ригидностью нервно-мышечного ответа (по ЭМГ) и снижением функционального резерва вегетативной регуляции (по КПр). Симпатическая активация (по R-R интервалам и ИН Баевского) при этом сохраняется на сопоставимом уровне независимо от жесткости сосудов.

Ключевые слова: артериальная жесткость, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ишемическая болезнь сердца, психоэмоциональный стресс, вегетативная регуляция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках поисковой темы НИИ КПССЗ 0419-2026-0005 «Модели оценки, профилактики и коррекции кардиоваскулярного риска на основе изучения психологических факторов и коморбидности соматических патологий у пациентов с болезнями системы кровообращения, № государственной регистрации 126012716074-3 от 27.01.2026.

Автор для переписки. Щеглова А.В., e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru

Для цитирования. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Загорская Н.Н. Ассоциация артериальной жесткости с реактивностью на психоэмоциональный стресс у больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 210–224. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-210-224

Association of arterial stiffness with reactivity to psychoemotional stress in patients with stable coronary artery disease

A.N. Sumin, A.V. Shcheglova, N.N. Zagorskaya

Federal State Budgetary Institution
«Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases»
6, Academician Barbarash Blvd., Kemerovo, 650002, Russia

Abstract

Aim – to investigate the impact of increased arterial stiffness, assessed by the cardio-ankle vascular index (CAVI), on the results of psychoemotional stress tests in patients with stable coronary artery disease (CAD). **Material and methods:** a single-center prospective study included 109 patients with stable CAD (mean age 66.1 ± 9.1 years) prior to elective percutaneous coronary intervention (PCI). Arterial stiffness was assessed using volume sphygmography (Vasera VS-1000 device); a CAVI ≥ 9.0 was considered indicative of pathological stiffness. Psychophysiological testing was performed using the «BOSLAB Professional Plus» system: a five-stage cycle alternating rest periods (1 min) and cognitive load (3 min – serial mental arithmetic test and Stroop test). The following parameters were recorded: electrocardiogram (ECG), photoplethysmography, electromyography (EMG), and galvanic skin response (GSR). We analyzed the Baevsky stress index (SI) of regulatory systems, R-R intervals, EMG, and GSR. **Results.** Patients with CAVI ≥ 9.0 ($n = 60$) were older (median age 71.0 years vs. 63.0 years in the CAVI < 9.0 group; $p < 0,001$) and more likely to have diabetes mellitus (46.7 % vs. 20.4 %; $p = 0,004$), multifocal atherosclerosis (51.7 % vs. 28.6 %; $p = 0,014$), and brachiocephalic artery disease (stenosis ≥ 30 %: 51.7 % vs. 28.6 %; $p = 0,015$). During stress testing, the dynamics of R-R intervals and Baevsky SI were comparable between groups ($p > 0,05$). Patients with CAVI ≥ 9.0 showed rigidity of muscle tension (as assessed by EMG, $p = 0,072$), while the CAVI < 9.0 group demonstrated high EMG lability ($p < 0,001$). The GSR level in the high-stiffness group was consistently lower ($p < 0,05$), indicating a reduced functional reserve of autonomic regulation. **Conclusions.** In patients with stable CAD, increased arterial stiffness (CAVI ≥ 9.0) is associated with altered reactivity to psychoemotional stress, manifested as rigidity of neuromuscular response (per EMG) and reduced functional reserve of autonomic regulation (per GSR). Sympathetic activation (assessed by R-R intervals and Baevsky SI) remains at a comparable level regardless of vascular stiffness.

Keywords: arterial stiffness, cardio-ankle vascular index, coronary heart disease, psychoemotional stress, autonomic regulation.

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

Funding. The study was conducted within the framework of the exploratory research topic of the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2026-0005 “Models for Assessment, Prevention, and Correction of Cardiovascular Risk Based on the Study of Psychological Factors and Comorbidity of Somatic Pathologies in Patients with Circulatory System Diseases”, state registration number 126012716074-3 dated January 27, 2026.

Correspondence. Shcheglova A.V., e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru

Citation. Sumin A.N., Shcheglova A.V., Zagorskaya N.N. Association of arterial stiffness with reactivity to psychoemotional stress in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 210–224. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-210-224

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной глобальной заболеваемости и смертности, при этом жесткость артерий служит независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и общей смертности [1, 2]. Это состояние, характеризующееся сниженной эластичностью артерий и повышенной скоростью пульсовой волны, указывает на структурные и функциональные изменения стенки артерий. Все больше данных свидетельствует о том, что жесткость артерий начинается раньше, чем считалось ранее, при этом психологические факторы, включая стресс и депрессию, потенциально играют в этом роль [3]. Хронический психологический стресс запускает активацию симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и воспалительных каскадов, способствуя сосудистой дисфункции и ускоренному утолщению стенок артерий [4]. Соответственно, выявлены ассоциации уровня ощущаемого хронического психологического стресса и артериальной жесткости у различных категорий обследованных [5–9]. В лабораторных условиях при моделировании острого психоэмоционального стресса было показано увеличение жесткости артериальной стенки преимущественно, у здоровых лиц [4, 10] и больных артериальной гипертензией [11, 12]. Эти данные были подтверждены и в недавнем метаанализе [13]. Известно, что значительные психоэмоциональные стрессы повседневной жизни сопряжены с повышением жесткости артериальной стенки у больных с различными проявлениями атеросклероза [14], что в конечном счете может приводить к развитию сердечно-сосудистых событий [15]. Можно предположить, что состояние сосудистой стенки также может влиять на реактивность психофизиологических параметров во время психоэмоционального стресса, однако до настоящего времени данный вопрос не изучался. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить ассоциацию между повышенной артериальной жесткостью (по показателю CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index) и результатами тестов с психоэмоциональной нагрузкой у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы

Проведено одноцентровое поперечное исследование на базе ФГБНУ «Научно-исследова-

тельский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово) в период с мая по октябрь 2025 г. Протокол одобрен локальным этическим комитетом учреждения (№ 10 от 23.12.2022), все пациенты подписали информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Изначально в исследование был включен 121 пациент (73 мужчины (60,3 %) и 48 женщин (39,7 %); средний возраст $66,1 \pm 9,1$ года) с верифицированным диагнозом стабильной ИБС, поступивший для планового чрескожного коронарного вмешательства. Критериями включения являлись: наличие показаний к эндоваскулярному вмешательству, возможность выполнения объемной сфигмографии и психофизиологического тестирования. Из исследования исключались лица с тяжелым коморбидным фоном и гемодинамически значимыми стенозами артерий нижних конечностей (ввиду риска искажения показателей артериальной жесткости), а также при отказе от участия. С учетом критериев соответствия итоговая выборка составила 109 человек. На этапе догоспитальной подготовки все пациенты прошли стандартное предоперационное обследование. Анализ анамнестических данных и клинико-инструментальной информации проводился на основании медицинской карты. Учитывали демографические показатели, факторы сердечно-сосудистого риска, наличие сопутствующей патологии, перенесенные в анамнезе сердечно-сосудистые события, а также характер проводимой медикаментозной терапии.

Психофизиологический профиль и стресс-реактивность пациентов изучали с использованием программно-аппаратного комплекса «БОСЛАБ Профессиональный плюс» (ООО «Компьютерные системы биоуправления», Россия). Протокол исследования представлял собой пятиэтапный цикл с чередованием периодов покоя (1 мин) и когнитивной нагрузки (3 мин: тест на серийный устный счет и цветовой тест Stroop-test), что позволяло оценить динамическую адаптацию организма к мягким стрессорам. Методика подробно описана в ранее опубликованной работе [16]. В режиме реального времени регистрировали показатели электрокардиографии, фотоплетизмографии, электромиографии (ЭМГ) фронтальной группы мышц, кожно-гальванической реакции. Для оценки вегетативного баланса и уровня стрессорного напряжения регуляторных систем анализировали динамику индекса напряжения (ИН) Баевского, R-R интервалов, интегральной ЭМГ и кожной проводимости (КПр).

Состояние сосудистой стенки и показатели гемодинамики оценивали методом объемной сфигмографии на аппарате Vasera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Исследование проводилось в стандартных условиях (покой, положение лежа на спине), после 10-минутного отдыха. Автоматически регистрировались параметры артериального давления и артериальной жесткости посредством сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (cardio-ankle vascular index, CAVI), а также лодыжечно-плечевого индекса – для исключения гемодинамически значимых стенозов артерий нижних конечностей. По данным разработчиков метода, уровень CAVI $\geq 9,0$ классифицируется как патологический и свидетельствует о повышенной жесткости артерий. В соответствии с пороговым значением CAVI пациенты сформировали две группы наблюдения: первую с показателями CAVI $< 9,0$ ($n = 49$, 45 %) и вторую с патологическими значениями CAVI $\geq 9,0$ ($n = 60$, 55 %).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и SPSS 17.0 (IBM, США). Ввиду ненормального распределения количественных показателей их описывали медианой (Me) и квартилями (LQ, UQ), сравнение групп проводили по критерию Манна – Уитни, динамику физиологических параметров по сессиям оценивали с помощью Friedman ANOVA. Связь жесткости сосудов с психофизиологическими показателями при умственной нагрузке анализировали посредством множественной линейной регрессии (методы Enter и Forward Stepwise). Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 сопоставлены исходные социально-демографические, клинико-anamnestические и лабораторные показатели пациентов с ИБС в зависимости от значения CAVI. Обращает на себя внимание достоверное различие по возрасту между группами: пациенты с патологическим индексом CAVI (II группа) были существенно старше, и медиана возраста составила 71,0 года [65,5; 75,0] против 63,0 года [55,0; 69,0] в I группе ($p < 0,001$). В обеих группах доля мужчин превышала долю женщин и при этом была статистически сопоставимой ($p = 0,31$).

В группе с патологическим индексом значительно чаще регистрировалась инвалидность (38,3 % против 18,4 % в I группе; $p = 0,023$), а доля рабо-

Таблица 1

Table 1

Сравнение исходных характеристик пациентов ИБС перед ЧКВ в зависимости от уровня CAVI

Comparison of baseline characteristics of CAD patients prior to PCI according to CAVI level

Показатель / Parameter	I группа / I group CAVI < 9,0 (n = 49)		II группа / II group CAVI $\geq 9,0$ (n = 60)		p
	1	2	3	4	
Социально-демографические показатели / Socio-demographic parameters					
Возраст, лет / Age, years		63,0 [55,0; 69,0]	71,0 [65,5; 75,0]		<0,001
Мужчины, n (%) / Male, n (%)		28 (57,1)	40 (66,7)		0,31
Инвалидность, n (%) / Disability, n (%)		9 (18,4)	23 (38,3)		0,023
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²		25,7 [22,0; 29,3]	23,8 [20,8; 28,3]		0,11
Работающие, n (%) / Employed, n (%)		23 (46,9)	15 (25,0)		0,017
Курение, n (%) / Smoking, n (%)		13 (26,5)	12 (20,0)		0,42

Окончание табл. 1

1	2	3	4
Ожирение, <i>n</i> (%) / Obesity, <i>n</i> (%)	9 (18,4)	10 (16,7)	0,82
Клиника стенокардии, <i>n</i> (%) / Angina pectoris, <i>n</i> (%)	35 (71,4)	46 (76,7)	0,53
ХСНнФВ, <i>n</i> (%) / HFtrEF, <i>n</i> (%)	4 (8,2)	2 (3,3)	0,27
ИМ в анамнезе, <i>n</i> (%) / Previous MI, <i>n</i> (%)	24 (48,9)	35 (58,3)	0,33
АГ в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of hypertension, <i>n</i> (%)	49 (100,0)	60 (100,0)	0,9
ОНМК/ТИА в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of stroke/ТИА, <i>n</i> (%)	3 (6,1)	8 (13,3)	0,21
НУО в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of glucose metabolism disorder, <i>n</i> (%)	13 (26,5)	30 (50,0)	0,012
СД в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	10 (20,4)	28 (46,7)	0,004
Предиабет в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of prediabetes, <i>n</i> (%)	3 (6,12)	2 (3,33)	0,49
АКШ в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of CABG, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (1,7)	0,36
ЧКВ в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of PCI, <i>n</i> (%)	46 (93,9)	56 (93,3)	0,91
КЭЭ в анамнезе, <i>n</i> (%) / History of CEA, <i>n</i> (%)	2 (4,1)	2,0 (3,3)	0,83
Мультифокальный атеросклероз, <i>n</i> (%) / Multifocal atherosclerosis, <i>n</i> (%)	14 (28,6)	31 (51,7)	0,014
ФВ ЛЖ, <i>n</i> (%) / LVEF, <i>n</i> (%)	62,0 [51,0; 67,0]	61,5 [52,0; 65,0]	0,88
Лабораторные показатели / Laboratory parameters			
Общий ХС (ммоль/л) / Total cholesterol (mmol/L)	3,9 [3,1; 4,7]	3,6 [3,2; 4,3]	0,35
Глюкоза (ммоль/л) / Glucose (mmol/L)	5,3 [5,0; 6,1]	5,5 [5,1; 6,5]	0,19
Креатинин (мкмоль/л) / Creatinine (μmol/L)	81,0 [70,0; 97,0]	92,0 [78,0; 105,0]	0,033
Медикаментозная терапия / Medication			
Гипотензивная терапия, <i>n</i> (%) / Antihypertensive therapy, <i>n</i> (%)	47 (95,9)	58 (96,7)	0,83
Гиполипидемическая терапия, <i>n</i> (%) / Lipid-lowering therapy, <i>n</i> (%)	41 (83,7)	54 (90,0)	0,32

Примечание. САVI – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс; ИМТ – индекс массы тела; ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака; НУО – нарушение углеводного обмена; СД – сахарный диабет; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХС – холестерин.

Note. САVI – cardio-ankle vascular index; BMI – body mass index; HFtrEF – heart failure with reduced ejection fraction; MI – myocardial infarction; hypertension – arterial hypertension; stroke – acute cerebrovascular accident; TIA – transient ischemic attack; glucose metabolism disorder – disorder of carbohydrate metabolism; diabetes mellitus – diabetes mellitus; CABG – coronary artery bypass grafting; PCI – percutaneous coronary intervention; CEA – carotid endarterectomy; LVEF – left ventricular ejection fraction; cholesterol – cholesterol.

тающих пациентов была выше в I группе (46,9 % против 25,0 % во II группе; $p = 0,017$).

Распространенность традиционных факторов риска, таких как курение и избыточная масса тела, между группами не различалась ($p > 0,05$), также как и распространенность большинства сердечно-сосудистых событий в анамнезе ($p > 0,05$). Анализ показал, что во II группе пациентов с патологическим индексом CAVI нарушение углеводного обмена в анамнезе регистрировалось в половине случаев (50,0 %), что статистически достоверно выше, чем в I группе (26,5 %, $p = 0,012$). Преимущественной причиной такого различия стала более высокая распространенность сахарного диабета: 46,7 % во II группе против 20,4 % в сравнении ($p = 0,004$). Вместе с тем во II группе достоверно чаще встречался мультифокальный атеросклероз: 51,7 % против 28,6 % в I группе ($p = 0,014$).

У пациентов с патологическим CAVI выявлено достоверное повышение креатинина ($p = 0,033$), тогда как уровни холестерина ($p = 0,35$) и глюкозы ($p = 0,19$) не различались между группами и находились в референтных значениях, вероятно, вследствие эффективной догоспитальной коррекции метаболических нарушений.

Как видно из рис. 1, однососудистое поражение коронарных артерий было наиболее распространено у пациентов обеих групп вне зависимости от уровня CAVI, при этом структура поражения коронарного русла не различалась между группами ($p = 0,94$). Однако у пациентов

с повышенным CAVI ($\geq 9,0$) значительно чаще выявляли поражение брахиоцефальных артерий: стеноз ≥ 30 % встречался почти в 2 раза чаще (51,7 % против 28,6 %; $p = 0,015$), а выраженный стеноз (≥ 50 %) – в 6,5 раза чаще (13,3 % против 2,0 %; $p = 0,033$).

По данным сфигмографии (табл. 2), у пациентов с патологическим CAVI $\geq 9,0$ по сравнению с группой CAVI $< 9,0$ выявлено достоверное повышение пульсового артериального давления (АД; $p = 0,022$), что согласуется с представлениями о пульсовом АД как косвенном маркере артериальной жесткости, при этом медианы уровней систолического (137,0 мм рт. ст.) и диастолического (83,5 мм рт. ст.) АД находились в диапазоне высокого нормального АД, но не различались между группами ($p = 0,06$ и $p = 0,59$ соответственно), что подтверждает независимость показателя CAVI от текущего уровня АД.

По результатам стресс-тестирования у пациентов с ИБС выявлены статистически значимые изменения ряда показателей (рис. 2–5). Анализ динамики показателей сердечно-сосудистой системы выявил статистически значимую реактивность интервалов R-R в обеих группах ($p < 0,001$), характеризующуюся закономерным сокращением длительности интервалов в ответ на когнитивные стимулы, при этом межгрупповых различий на всех этапах протокола обнаружено не было ($p > 0,05$, рис. 2).

ИН также демонстрировал значимую динамику в обеих группах ($p < 0,001$), снижаясь во вре-

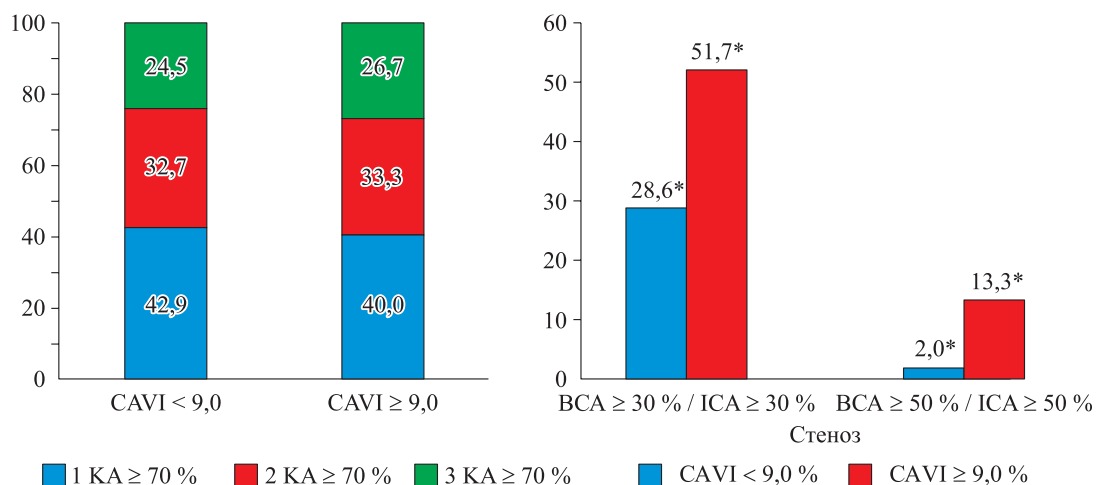


Рис. 1. Тяжесть поражения коронарных и периферических артерий у пациентов с ИБС в зависимости от уровня CAVI. КА – коронарные артерии; ВСА – внутренняя сонная артерия; * $p < 0,05$ при сравнении I и II групп

Fig. 1. Severity of coronary and peripheral artery lesions in patients with coronary artery disease depending on the CAVI level. CA – coronary arteries; ICA – internal carotid artery; * $p < 0,05$ when comparing groups I and II

Таблица 2

Показатели гемодинамики и сосудистой жесткости по данным сфигмографии у пациентов с ИБС в зависимости от уровня CAVI

Table 2

Hemodynamic and vascular stiffness parameters according to sphygmography in CAD patients according to CAVI level

Показатель / Parameter	I группа / I group CAVI < 9,0, (n = 49)	II группа / II group CAVI ≥ 9,0, (n = 60)	p
САД, мм рт. ст. / SBP, mm Hg	131,0 [118,0; 142,0]	137,0 [123,0; 147,0]	0,06
ДАД, мм рт. ст. / DBP, mm Hg	80,0 [74,0; 88,0]	83,5 [75,0; 91,5]	0,59
ПАД, мм рт. ст. / PP, mm Hg	47,0 [39,5; 56,5]	55,0 [44,0; 68,0]	0,022
R-CAVI / R-CAVI	7,8 [6,8; 8,4]	9,6 [9,1; 10,3]	< 0,001
L-CAVI / L-CAVI	7,8 [7,0; 8,4]	9,6 [9,1; 10,6]	< 0,001
R-ЛПИ / R-ABI	1,04 [0,98; 1,15]	1,06 [0,92; 1,15]	0,82
L-ЛПИ / L-ABI	1,02 [0,95; 1,10]	1,02 [0,91; 1,14]	0,89

Примечание. ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПИ – лодыечно-плечевой индекс; ПАД – пульсовое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; R – право; L – лево.

Note. DBP – diastolic blood pressure; ABI – ankle-brachial index; PP – pulse pressure; SBP – systolic blood pressure; CAVI – cardio-ankle vascular index; R – right; L – left.

мы стресс-тестов и частично восстанавливаясь в сессиях покоя (рис. 3). Отсутствие межгрупповых различий ($p > 0,05$ на всех этапах) также указывает на сопоставимую симпатическую активацию у пациентов с разным уровнем CAVI.

В то же время параметры нервно-мышечной системы продемонстрировали специфические паттерны в зависимости от жесткости артерий. Так, в группе с индексом CAVI < 9,0 наблюдалась высокая лабильность ЭМГ-активности ($p < 0,001$) с успешной релаксацией в периоды

покоя, в то время как при CAVI ≥ 9,0 отмечались ригидность мышечного напряжения ($p = 0,072$) и достоверно более высокие значения ЭМГ к концу исследования ($p = 0,03$; рис. 4).

Оценка КПр подтвердила кумулятивный рост симпатической активации у всех пациентов ($p < 0,001$), однако в группе с повышенной сосудистой жесткостью уровень КПр был стабильно ниже, начиная с исходного состояния и на протяжении всего теста ($p < 0,05$; рис. 5), что свидетельствует о снижении функционального резерва

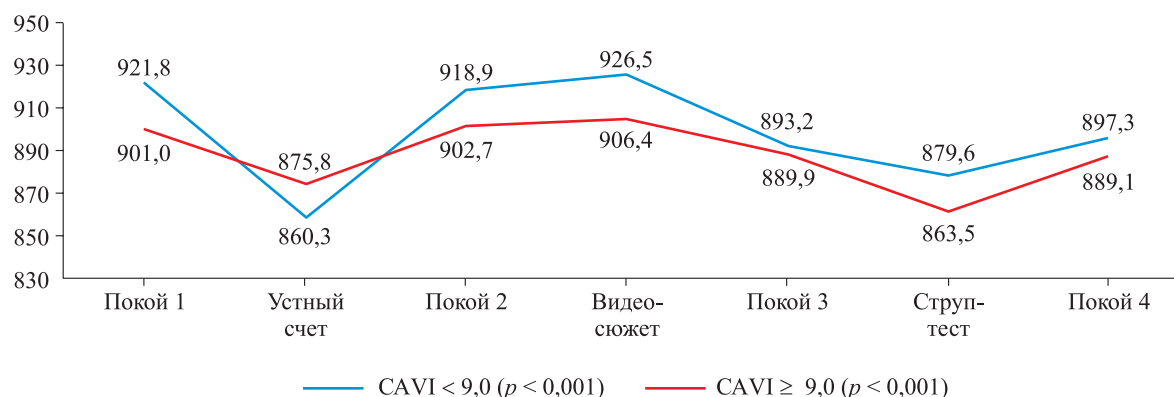


Рис. 2. Динамика вариабельности сердечного ритма (R-R) при стресс-тестах у пациентов с ИБС в зависимости от уровня CAVI. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс

Fig. 2. Dynamics of heart rate variability (R-R) during stress tests in patients with coronary artery disease depending on the CAVI level. CAVI – cardio-ankle vascular index

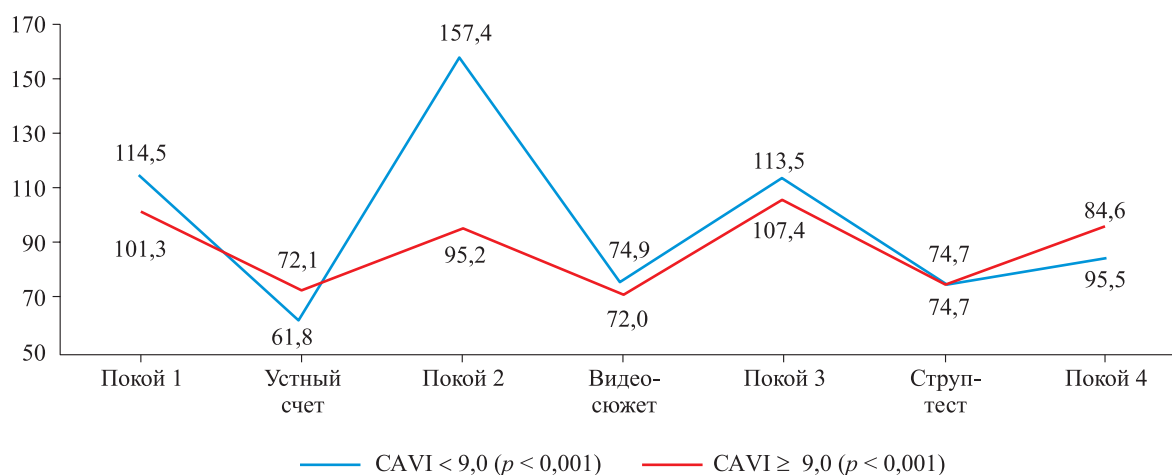


Рис. 3. Динамика индекса напряжения Баевского при стресс-тестах у пациентов с ИБС в зависимости от уровня CAVI. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс
Fig. 3. Dynamics of the Baevsky stress index during stress tests in patients with coronary heart disease depending on the CAVI level. CAVI – cardio-ankle vascular index

вегетативной регуляции и замедлении восстановительных процессов у пациентов с ИБС и высокой жесткостью сосудистой стенки.

Дополнительно проведенный множественный линейный регрессионный анализ (табл. 3–5) показал, что кожная проводимость в ходе тестов с психоэмоциональной нагрузкой была ассоциирована прежде всего с возрастом и наличием мультифокального атеросклероза, но не с показателями артериальной жесткости.

Таким образом, у больных стабильной ИБС наличие повышенной артериальной жесткости сопровождается отличиями в реактивности психофизиологических показателей в ответ на

психоэмоциональный стресс. В группе с патологическим значением CAVI отмечается менее выраженная реакция интегральной ЭМГ в ходе стрессорных сессий и последующего покоя ($p = 0,072$) в отличие от группы с нормальным CAVI ($p < 0,001$). Реакция кожного сопротивления, длительности интервалов R-R и индекса напряжения Баевского в группах не различались, отражая закономерное увеличение симпатической активации (во всех случаях $p < 0,001$). Кроме того, кожное сопротивление было существенно меньше во всех точках стресс-тестирования в группе повышенной артериальной жесткости по сравнению с больными с нормальной жесткостью сосудистой

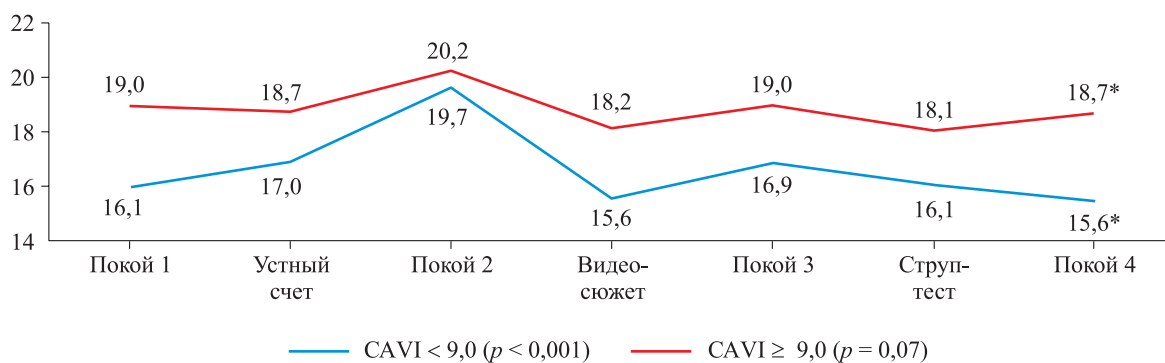


Рис. 4. Динамика ЭМГ-активности при стресс-тестах у пациентов с ИБС в зависимости от уровня CAVI. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; * $p < 0,05$ при сравнении I и II групп
Fig. 4. Dynamics of EMG activity during stress tests in patients with coronary artery disease depending on the level of CAVI. CAVI – cardio-ankle vascular index; * $p < 0.05$ when comparing groups I and II

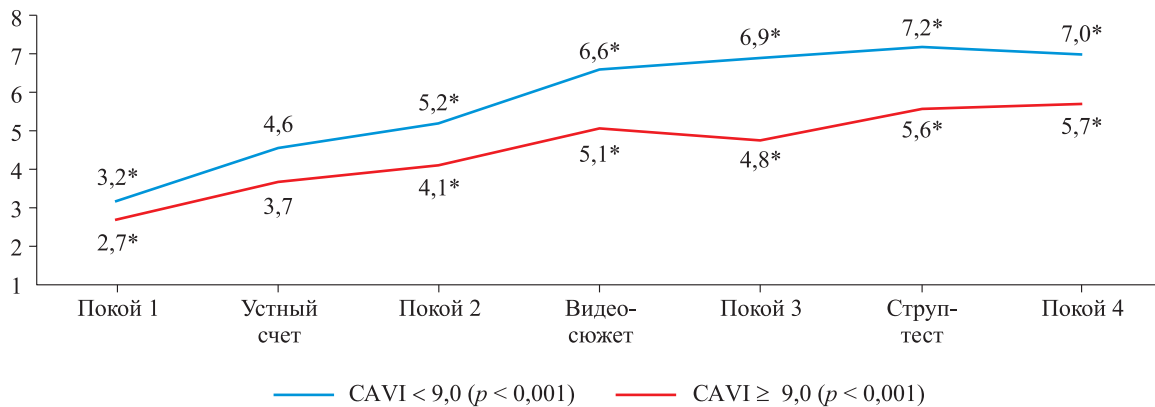


Рис. 5. Динамика кожной проводимости при стресс-тестах у пациентов с ИБС в зависимости от уровня САВИ. САВИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; * $p < 0,05$ при сравнении I и II групп

Fig. 5. Dynamics of skin conductivity during stress tests in patients with coronary artery disease depending on the CAVI level. CAVI – cardio-ankle vascular index; * $p < 0.05$ when comparing groups I and II

стенки. Тем не менее множественный линейный регрессионный анализ показал, что обнаруженные межгрупповые различия обусловлены возрастом пациентов и наличием мультифокального атеросклероза.

Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что у больных стабильной ИБС в группе повышенной артериальной жесткости отмечались отличия в реактивности психофизиологических показателей в ответ на психоэмоциональный стресс. Это проявлялось в менее выраженной реакции интегральной ЭМГ в ходе различных стрессорных сессий и последующих сессий покоя. Реакция кожного сопротивления, длительности интервалов RR и ИН Баевского в группах не различались. Тем не менее кожное сопротивление было существенно меньше во всех измеренных точках стресс-тестирования в группе повышенной артериальной жесткости по сравнению с больными ИБС с нормальной жесткостью артериальной стенки.

До настоящего времени изучался обратный процесс – в какой степени психоэмоциональный стресс влияет на жесткость артериальной стенки. В исследовании D. Kume et al. [10] отмечено повышение индекса САВИ у молодых здоровых лиц после теста с арифметическим счетом в течение 5 минут (вычитание по 13 из 1000) по сравнению с контролем. Что интересно, данное повышение отмечено не только сразу после выполнения теста, но и сохранялось через 30 ми-

нут после его окончания. Исходя из этих данных неудивительно, что результаты метаанализа [13] показали, что острый психологический стресс вызывает временное увеличение артериальной жесткости, что, по мнению авторов этого анализа, потенциально приводит к утолщению артерий и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний с течением времени. Считается, что необходимы дальнейшие исследования для изучения степени влияния образа жизни (например, физических упражнений, мышечной релаксации, диеты, сна) и связанных с образом жизни факторов (например, устойчивости, кардиореспираторной подготовленности) на реакцию показателей артериальной жесткости на стрессовые факторы в лабораторных условиях [17–19]. Другим возможным направлением исследований видится вопрос – как реактивность показателей артериальной жесткости и/или их восстановление после острых стрессовых факторов прогнозируют будущий риск сердечно-сосудистых заболеваний и их исходы.

В настоящем исследовании изучен другой вопрос – может ли сама по себе повышенная артериальная жесткость модулировать психофизиологическую реактивность во время тестов с психоэмоциональной нагрузкой. Полученные различия по ряду изученных параметров могут свидетельствовать о таком возможном влиянии. Так, в ранее проведенном исследовании значительное повышение уровня КПр (отражающее возбуждение симпатической нервной системы) наблюдалось при увеличении скорости речи [20]. В проведенном нами исследовании также в от-

Таблица 3

Ассоциация значений кожной проводимости при просмотре видеосоюжета с клинико-anamnestическими показателями (множественный линейный регрессионный анализ)

Table 3

Association of skin conductance values during video viewing with clinical and anamnestic parameters (multiple linear regression analysis)

Модель / Model	Нестандартизованные коэффициенты / Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты / Standardized coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error			
Значения кожной проводимости при тесте с устным счетом (метод Enter) / Skin conductance values during mental arithmetic test (Enter method)					
Константа / Constant	10,865	4,549	–	2,389	0,019
Возраст / Age	–0,163	0,048	–0,386	–3,369	0,001
Креатинин / Creatinine	0,019	0,019	0,102	1,020	0,310
Глюкоза / Glucose	0,367	0,293	0,140	1,253	0,214
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	–1,161	0,983	–0,138	–1,182	0,240
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	3,217	1,655	0,201	1,944	0,055
CAVI	0,081	0,314	0,036	0,259	0,796
Наличие патологического CAVI / Presence of pathological CAVI	–0,662	1,183	–0,082	–0,559	0,577
Значения кожной проводимости при тесте с устным счетом (метод Forward Stepwise) / Skin conductance values during mental arithmetic test (Forward Stepwise method)					
Константа / Constant	15,364	2,592	–	5,928	< 0,001
Возраст / Age	–0,160	0,039	–0,380	–0,093	< 0,001
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	3,878	1,487	0,242	2,608	0,011

Примечание. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.
Note. CAVI – cardio-ankle.

Таблица 4

Table 4

Ассоциация значений кожной проводимости при тесте с устным счетом с клинико-anamnestическими показателями
(множественный линейный регрессионный анализ)

Association of skin conductance values during mental arithmetic test with clinical and anamnestic parameters
(multiple linear regression analysis)

Модель / Model	Нестандартизованные коэффициенты / Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты / Standardized coefficients		t	Sig.
	B	Std. Error	Beta	Beta		
Значения кожной проводимости при просмотре видеосоюжета (метод Enter) / Skin conductance values during video viewing (Enter method)						
Константа / Constant	15,416	5,306	–	–	2,905	0,005
Возраст / Age	– 0,229	0,058	– 0,457	– 0,457	– 3,964	< 0,001
Креатинин / Creatinine	0,013	0,022	0,057	0,057	0,578	0,565
Глюкоза / Glucose	0,451	0,342	0,145	0,145	1,321	0,190
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	– 1,486	1,145	– 0,148	– 0,148	– 1,297	0,198
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	2,375	1,932	0,125	0,125	1,229	0,222
CAVI	0,232	0,366	0,088	0,088	0,635	0,527
Наличие патологического CAVI / Presence of pathological CAVI	– 1,172	1,401	– 0,122	– 0,122	– 0,836	0,405
Значения кожной проводимости при просмотре видеосоюжета (метод Forward Stepwise) / Skin conductance values during video viewing (Forward Stepwise method)						
Константа / Constant	20,483	3,020	–	–	6,783	< 0,001
Возраст / Age	– 0,207	0,045	– 0,415	– 0,415	– 4,581	< 0,001

Примечание. CAVI – сердечно-лodyжечный сосудистый индекс.
Note. CAVI – cardio-ankle vascular index.

Таблица 5

Ассоциация значений кожной проводимости при Stroop-тесте с клинико-anamnestическими показателями
(множественный линейный регрессионный анализ)

Table 5

Association of skin conductance values during Stroop test with clinical and anamnestic parameters
(multiple linear regression analysis)

Модель / Model	Нестандартизованные коэффициенты / Unstandardized coefficients		Стандартизованные коэффициенты / Standardized coefficients		t	Sig.
	B	Std. Error	Beta			
Значения кожной проводимости при Stroop-тесте (метод Enter) / Skin conductance values during Stroop test (Enter method)						
Константа / Constant	16,071	5,837	–		2,753	0,007
Возраст / Age	–0,226	0,062	–0,415		–3,650	<0,001
Креатинин / Creatinine	0,019	0,024	0,077		0,770	0,443
Глюкоза / Glucose	0,436	0,376	0,129		1,159	0,250
Сахарный диабет / Diabetes mellitus	–1,439	1,261	–0,132		–1,142	0,257
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	3,486	2,123	0,168		1,642	0,104
CAVI	0,197	0,403	0,068		0,488	0,627
Наличие патологического CAVI / Presence of pathological CAVI	–1,317	1,519	–0,126		–0,868	0,388
Значения кожной проводимости при Stroop-тесте (метод Forward Stepwise) / Skin conductance values during Stroop test (Forward Stepwise method)						
Константа / Constant	22,312	3,315	–		6,730	<0,001
Возраст / Age	–0,231	0,050	–0,423		–4,605	<0,001
Мультифокальный атеросклероз / Multifocal atherosclerosis	4,207	1,902	0,203		2,212	0,029

Примечание. CAVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс.

Note. CAVI – cardio-ankle vascular index.

вет на различные стрессоры отмечено существенное возрастание КПр в обеих группах. Однако в группе с патологическим САVI отмечены меньшие абсолютные значения КПр, чем в группе сравнения. Дополнительно проведенный нами множественный регрессионный анализ показал, что этот показатель зависел преимущественно от возраста и наличия мультифокального атеросклероза, но не от значений индекса САVI. Другие изученные показатели также показывают, что в обеих изученных группах отмечалась однотипная активация показателей симпатической нервной системы (длительность интервала RR, показатель ЭМГ). Вместе с тем, по данным литературы, сами индикаторы артериальной жесткости могут быть сопряжены с электрофизиологическими изменениями миокарда и риском аритмогенеза независимо от возраста пациентов и базовой частоты сердечных сокращений [21].

Учитывая влияние острого стресса на показатели жесткости особенно интересным представляется изучение вопроса – влияют ли исходные нарушения артериальной жесткости на последующую ее динамику после стрессорного воздействия. Также остается неясным, возможно ли влияние стресс-лимитирующих воздействий на снижение повышенной артериальной жесткости в состоянии покоя и повышенной реактивности ее в ответ на психоэмоциональный стресс. Данные вопросы должны волновать не только специалистов, изучающих стресс-реактивность у здоровых лиц, но и клиницистов. Об этом свидетельствуют данные японских коллег, показавших, что быстрое повышение индекса САVI у людей после сильного землетрясения сопровождалось высокой частотой сердечно-сосудистых событий [14]. После этого была выдвинута «мышечная» теория процесса разрыва атеросклеротической бляшки, в патогенезе которого играют роль сосуды артериальной стенки и сокращение медиальных гладких мышц. Для объяснения этой последовательности событий авторы выдвинули гипотезу: быстрое повышение САVI означает сокращение гладких мышц средней оболочки сосуда, сдавливание *vasa vasorum*, что приводит к ишемии и некрозу уязвимой бляшки, а затем к разрыву бляшки [22]. Исходя из этой гипотезы (которая еще нуждается в подтверждении), у больных ИБС, с одной стороны, целесообразно мониторировать индекса САVI как возможного предиктора острых сердечно-сосудистых событий. С другой стороны, изучение индекса САVI в условиях стресс-реактивности заслуживает дальнейшего исследования.

Заключение

У больных стабильной ИБС повышенная артериальная жесткость при САVI 9,0 и более сопряжена с измененной стресс-реактивностью: ригидностью нервно-мышечного ответа по ЭМГ и снижением функционального резерва вегетативной регуляции по кожной проводимости. Однако данные изменения не имеют самостоятельного патогенетического значения, а связаны с возрастом пациентов и наличием мультифокального атеросклероза. При этом вызванная психоэмоциональным стрессом симпатическая активация по показателям R-R интервалов и индекса напряжения Баевского сохраняется на сопоставимом уровне вне зависимости от жесткости артериальной стенки.

Список литературы / References

1. Zhang J, Jia X, Li H, Yang Q. Temporal and joint associations of hypertension and estimated pulse wave velocity with incident cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *Eur. J. Med. Res.* 2025 Jul 4; 30 (1): 572. doi: 10.1186/s40001-025-02843-6
2. Podzolkov V.I., Safronova T.A., Vasyuk Yu.A., Kotovskaya Yu.V., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Kopylov F.Yu., Evsevieva M.E., Sumin A.N., Tarzimanova A.I., Ostroymova O.D., Larina V.N., Pavlova O.S., Ivanova S.V., Chulkov V.S., Bestavashvili A.A., Kochetkov A.I., Liskova Yu.V., Luzina A.V., Pokrovskaya A.E., Sergeeva O.V., Shupenina E.Yu., Bragina A.E. Diagnosis of arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index. Expert consensus. *Cardiovascular. Therapy and Prevention.* 2025; 24 (8): 4481. (In Russ.) [Подзолков В.И., Сафронова Т.А., Васюк Ю.А., Котовская Ю.В., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Копылов Ф.Ю., Евсевьева М.Е., Сумин А.Н., Тарзиманова А.И., Остроумова О.Д., Ларина В.Н., Павлова О.С., Иванова С.В., Чулков В.С., Бестававшили А.А., Кочетков А.И., Лискова Ю.В., Лузина А.В., Покровская А.Е., Сергеева О.В., Шупенина Е.Ю., Брагина А.Е. Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2025; 24 (8): 4481. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4481
3. Agbaje A.O., Barker A.R., Tuomainen T.P. Effects of Arterial Stiffness and Carotid Intima-Media Thickness Progression on the Risk of Overweight/Obesity and Elevated Blood Pressure/Hypertension: a Cross-Lagged Cohort Study. *Hypertension.* 2022 Jan; 79 (1): 159–169. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18449
4. Gentilin A., Cevese A., Schena F., Tarperi C. Mental stress augments central artery stiffness in young individuals of both sexes. *Biol. Psychol.* 2023 Mar; 178: 108513. doi: 10.1016/j.biopsycho.2023.108513
5. Tajima T., Ikeda A., Steptoe A., Takahashi K., Maruyama K., Tomooka K., Saito I., Tanigawa T. The independent associa-

- tion between salivary alpha-amylase activity and arterial stiffness in Japanese men and women: the Toon Health Study. *Hypertens. Res.* 2022 Aug; 45 (8): 1249–1262. doi: 10.1038/s41440-022-00963-8
6. Szaló G., Eriksson M.C.M., Hellgren M., Ottarsdottir K., Li Y., Chen Y., Rådholm K., Brumback L.C., Allison M., Lindblad U., Daka B. Perceived stress is associated with impaired artery elasticity: An observational study from the Vara-Skövde cohort. *PLoS ONE.* 2025 Nov 13; 20 (11): e0336298. doi: 10.1371/journal.pone.0336298
 7. Massamba V.K., Milot A., Talbot D., Gilbert-Ouimet M., Brisson C., Trudel X. Repeated exposure to psychosocial work-related factors and arterial stiffness among aging workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2025 Dec; 98 (9-10): 973–985. doi: 10.1007/s00420-025-02177-0
 8. Sumin A.N., Shcheglova A.V. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index – What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021; 17 (4): 619–627. (In Russ.). [Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса – что мы знаем, и к чему стремимся. *Рац. фармакотерапия в кардиологии.* 2021; 17 (4): 619–627. doi: 10.20996/1819-6446-2021- 08-09]
 9. Shcheglova A.V., Sumin A.N., Barbarash O.L. Dynamics of the vascular stiffness index START in patients with coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. *Russian Medical Journal. Medical Review.* 2024; 8 (7): 366–374. (In Russ.). [Щеглова А.В., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Динамика индекса сосудистой жесткости START у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования. *РМЖ. Мед. обозрение.* 2024; 8 (7): 366–374. doi: 10.32364/2587-6821-2024-8-7-1]
 10. Kume D, Nishiwaki M, Hotta N, Endoh H. Impact of acute mental stress on segmental arterial stiffness. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020 Oct; 120 (10): 2247–2257. doi: 10.1007/s00421-020-04448-9
 11. Balint E.M., Jarczok M.N., Langgartner D., Reber S.O., Endes S., Schmidt-Trucksäss A., Funk A., Klinghammer J., Campbell S., Gündel H., Waller C. Heightened Stress Reactivity in Response to an Attachment Related Stressor in Patients With Medically Treated Primary Hypertension. *Front. Psychiatry.* 2021 Sep 9; 12: 718919. doi: 10.3389/fpsy.2021.718919
 12. Antropova O.N., Osipova I.V. Stress reactivity to psycho-emotional stimuli: clinical implications in patients with arterial hypertension. *Arterial Hypertension.* 2018; 24 (2): 145–150. (In Russ.). [Антропова О.Н., Осипова И.В. Реактивность на психоэмоциональный стресс: клинические аспекты при артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2018; 24 (2): 145–150. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-145-15]
 13. Zieff G., Sharma N., Stone K., Pagan Lassalle P., Chauntry A.J., Hanson E.D., Meyer M.L., Battaglini C., Moore J.B., Paterson C., Stoner L. Acute Psychological Stress and Pulse Wave Velocity: Meta-Analysis and Recommendations for Future Research. *Psychophysiology.* 2025 May; 62 (5): e70068. doi: 10.1111/psyp.70068
 14. Shimizu K., Takahashi M., Sato S., Saiki A., Nagayama D., Harada M., Miyazaki C., Takahara A., Shirai K. Rapid Rise of Cardio-Ankle Vascular Index May Be a Trigger of Cerebro-Cardiovascular Events: Proposal of Smooth Muscle Cell Contraction Theory for Plaque Rupture. *Vasc. Health. Risk Manag.* 2021 Feb 12; 17: 37–47. doi: 10.2147/VHRM.S290841
 15. Nagayama D. Psychological stress-induced increase in the cardio-ankle vascular index (CAVI) may be a predictor of cardiovascular events. *Hypertens. Res.* 2022 Oct; 45 (10): 1672–1674. doi: 10.1038/s41440-022-00996-z
 16. Zagorskaya N.N., Shcheglova A.V., Sumin A.N., Prokashko I.Yu. Psychophysiological stress reactivity of the body in response to a cognitive load test in young healthy individuals: gender differences. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024; 13 (4S): 116–125. (In Russ.). [Загорская Н.Н., Щеглова А.В., Сумин А.Н., Прокашко И.Ю. Психофизиологическая стресс-реактивность организма в ответ на тест с когнитивной нагрузкой у молодых здоровых лиц: гендерные различия. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2024; 13 (4S): 116–125. doi: 10.17802/2306-1278-2024-13-4S-116-125]
 17. Queirolo L., Boscolo A., Cracco T., Moscardi O., Facco E., Zanette G., Stellini E., Navalesi P. Hypnosis reshapes multilevel stress response and enhances executive performance in stressed medical students. *Sci. Rep.* 2026 Feb 26; 16 (1): 8844. doi: 10.1038/s41598-026-40770-6
 18. Oda H., Fujibayashi M., Matsumoto N., Nishiwaki M. Acute Effects of Low-Intensity Electrical Stimulation on Segmental Arterial Stiffness. *Front. Physiol.* 2022 Jun 6; 13: 828670. doi: 10.3389/fphys.2022.828670
 19. Kume D., Nishiwaki M., Takahara R., Hotta N. Three-minute bench step exercise as a countermeasure for acute mental stress-induced arterial stiffening. *PLoS ONE.* 2022 Dec 30; 17 (12): e0279761. doi: 10.1371/journal.pone.0279761
 20. Mackersie C.L., Calderon-Moultrie N. Autonomic Nervous System Reactivity During Speech Repetition Tasks: Heart Rate Variability and Skin Conductance. *Ear Hear.* 2016 Jul–Aug; 37 Suppl 1: 118S–125S. doi: 10.1097/AUD.0000000000000305
 21. Kuznetsov A.A., Tsvetkova E.E., Kuznetsova A.A., Maksimov V.N., Denisova D.V., Voevoda M.I. Association of arterial stiffness indicators and arrhythmogenesis in the male population of Novosibirsk. *Atherosclerosis.* 2020; 16 (1): 9–13. (In Russ.). [Кузнецов А.А., Цветкова Е.Е., Кузнецова А.А., Максимов В.Н., Денисова Д.В., Воевода М.И. Ассоциация индикаторов артериальной жесткости и аритмогенеза в мужской популяции Новосибирска. *Атеросклероз.* 2020; 16 (1): 9–13. doi: 10.15372/AT-ER20200102]
 22. Shirai K., Hitsumoto T., Sato S., Takahashi M., Saiki A., Nagayama D., Ohira M., Takahara A., Shimizu K. The Process of Plaque Rupture: The Role of Vasa Vasorum and Medial Smooth Muscle Contraction Monitored by the Cardio-Ankle Vascular Index. *J. Clin. Med.* 2023 Nov 30; 12 (23): 7436. doi: 10.3390/jcm12237436

Сведения об авторах:

Алексей Николаевич Сумин, д-р мед. наук, зав. лабораторией коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-0963-4793, e-mail: an_sumin@mail.ru

Анна Викторовна Щеглова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru

Наталья Николаевна Загорская, младший научный сотрудник лаборатории коморбидности при сердечно-сосудистых заболеваниях, отдел клинической кардиологии, Кемерово, Россия, ORCID: 0009-0004-3218-3590, e-mail: n_zagorskaya@mail.ru

Information about the authors:

Alexey N. Sumin, MD, PhD, head of the laboratory of comorbidity in cardiovascular diseases; department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-0963-4793, e-mail: an_sumin@mail.ru

Anna V. Shcheglova, MD, PhD, senior researcher, laboratory of comorbidity in cardiovascular diseases; department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0000-0002-4108-164X, e-mail: nura.karpovitch@yandex.ru

Natalya N. Zagorskaya, junior researcher, laboratory of comorbidity in cardiovascular diseases; department of clinical cardiology, Kemerovo, Russia, ORCID: 0009-0004-3218-3590, e-mail: n_zagorskaya@mail.ru

Статья поступила 05.05.2026

После доработки 29.05.2026

Принята к печати 02.06.2026

Received 05.05.2026

Revision received 29.05.2026

Accepted 02.06.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-225-233

Сравнение факторов риска артериальной гипертензии у когорты лиц молодого возраста 25–44 лет за 10-летний период

С.Р. Ледовских, Л.В. Щербакова, Д.В. Денисова, 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 – определение разницы между факторами риска, ассоциированными с повышенным артериальным давлением у жителей г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет, на основе данных обследования, проведенного в 2013–2016 гг. и спустя 10 лет – в 2023–2024 гг. **Материал и методы.** В исследование включены жители Новосибирска 25–44 лет, обследованные в 2013–2016 и в 2023–2024 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН – 211 человек (46 % мужчин, 54 % женщин). **Результаты.** У людей 35–54 лет наличие АГ прямо ассоциировано с возрастом (отношение шансов (ОШ) = 1,095, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,029–1,165, $p = 0,004$), мужским полом (ОШ = 3,627, 95 % ДИ 1,847–7,122, $p = 0,001$), окружностью талии (ОШ = 2,781, 95 % ДИ 1,400–5,524, $p = 0,004$) а также с молекулярными факторами – гипергликемией (ОШ = 2,352, 95 % ДИ 1,250–4,427, $p = 0,008$), гипертриглицеридемией (ОШ = 3,892, 95 % ДИ 1,686–8,982, $p = 0,001$), уровнем общего холестерина (ОШ = 1,366, 95 % ДИ 1,027–1,818, $p = 0,032$). **Заключение.** Полученные данные позволяют предположить, что возраст, мужской пол, увеличение висцерального жира, нарушение липидного и углеводного обмена выступают ведущими факторами риска повышения артериального давления в молодом возрасте.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, факторы риска, возраст, мужской пол, артериальное давление.

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., Пушкина О.В., Рагино Ю.И. Сравнение факторов риска артериальной гипертензии у когорты лиц молодого возраста 25–44 лет за 10-летний период. *Атеросклероз.* 2026; 22 (2): 225–233. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-225-233

Comparison of risk factors for arterial hypertension in a cohort of young adults aged 25–44 years over a 10-year period

S.R. Ledovskikh, L.V. Shcherbakova, D.V. Denisova, 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*

Abstract

The aim of the study was to determine the difference between risk factors associated with high blood pressure in Novosibirsk residents aged 25–44 years, based on survey data conducted in 2013–2016 and 10 years later in 2023–2024. **Material and methods.** The study included residents of Novosibirsk aged 25–44 years, surveyed in 2013–2016 and in 2023–2024 in the NIITPM branch of the ICiG SB RAS – 211 people (46 % of men, 54 % of women). **Results.** In people 35–54 years of age, hypertension is directly associated with age (OR = 1,095, 95 % CI 1,029–1,165, $p = 0.004$), male gender (OR = 3,627, 95 % CI 1,847–7,122, $p = 0.001$), waist circumference (OR = 2,781, 95 % CI 1,400–5,524, $p = 0.004$) as well as with molecular factors – hyperglycemia (OR = 2.352, 95 % CI 1.250–4.427, $p = 0.008$), hypertriglyceridemia (OR = 3.892, 95 % CI 1.686–8.982, $p = 0.001$), total cholesterol (OR = 1.366, 95 % CI 1.027–1.818, $p = 0.032$). **Conclusions.** The data obtained suggest that age, male gender, increased visceral fat, and impaired lipid metabolism are the leading risk factors for increased blood pressure at a young age.

Keywords: arterial hypertension, risk factors, age, male gender, blood pressure.

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-2024-0004.

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

Citation. Ledovskikh S.R., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Pushkina O.V., Ragino Yu.I. Comparison of risk factors for arterial hypertension in a cohort of young adults aged 25–44 years over a 10-year period. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 225–233. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-225-233

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается ведущим модифицируемым фактором риска (ФР) атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и преждевременной смертности во всем мире [1]. Данные современных исследований свидетельствуют о возрастающем влиянии ФР развития АГ, связанных с абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного обмена, дислипидемией [2], малоподвижным образом жизни [3]. На фоне высокой распространенности АГ в популяции Российской Федерации и недостаточной эффективности ее контроля АГ продолжает оставаться ключевым ФР, обуславливающим на популяционном уровне не только поражение органов-мишеней, но и способствующим развитию сопутствующих клинически значимых состояний [4].

Вместе с тем большинство крупных исследований, включая российские, фокусируются на среднем и пожилом возрасте, тогда как факторы, ассоциированные с повышенным артериальным давлением (АД) у молодых людей (25–44 лет), остаются недостаточно изученными. Крайне мало когортных исследований, посвященных сравнению ФР развития АГ у одних и тех же лиц с разницей в несколько лет.

Целью настоящего исследования явилось определение разницы между ФР, ассоциированными с повышенным АД у жителей г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет, на основе данных обследования, проведенного в 2013–2016 гг. и спустя 10 лет – в 2023–2024 гг.

Материал и методы

В исследование были включены жители г. Новосибирска 25–44 лет, обследованные в 2013–2016 гг. в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН – 211 человек (46 % мужчин, 54 % женщин), среди которых у 37 (73 % мужчин, 27 % женщин) зафиксировано повышенное АД. У 174 человек (40,2 % мужчин, 59,8 % женщин) на момент обследования было определено нормальное АД. Результаты сравнения двух данных групп по ФР наличия повышенного АД опубликованы нами ранее [5]. В 2023–2024 гг. проведено повторное обследование тех же лиц – 211 человек (46 % мужчин, 54 % женщин), среди которых: 37 (73 % мужчин, 27 % женщин) уже имели повышенное АД во время первого скрининга, у 51 (59,1 % мужчин, 40,9 % женщин) была зарегистрирована АГ, у 123 (36,6 % мужчин, 63,4 % женщин) обследуемых сохранилось нормальное АД. Нами проведено сравнение ФР между груп-

пой с АГ (88 человек) и без нее (123 человека). Далее был составлен многофакторный регрессионный анализ ассоциаций факторов риска с шансом наличия АГ для мужчин и женщин 35–54 лет на базе скрининга 2023–2024 гг. и проведено сравнение ФР АГ среди одной группы молодых людей с разницей в 10 лет. Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на проведение медицинского обследования и использование персональных данных. Программа включала сбор демографической и социальной информации, оценку приверженности курению и алкоголю, определение социально-экономического статуса, заполнение кардиологического опросника по Роуз, выполнение антропометрических измерений, а также трехкратное измерение АД.

Окружность талии (ОТ) измеряли, используя сантиметровую ленту и накладывая горизонтально посередине между нижним краем реберной дуги и верхним краем подвздошной кости. Диагноз абдоминального ожирения (АО) устанавливался при значении $ОТ \geq 94$ см у мужчин и ≥ 80 см у женщин [6].

Артериальное давление измеряли трижды с интервалом в две минуты на правой руке в положении сидя после пятиминутного отдыха с использованием автоматического тонометра Omron M5-I. В качестве итогового значения принимали среднее арифметическое трех измерений. Статус повышенного АД устанавливался при систолическом АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическом АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. [6]. На втором скрининге (2023–2024 гг.) у обследуемых также уточняли прием препаратов, поэтому после трехкратного измерения АД и анализа принимаемых лекарственных средств выставлялся статус АГ.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела в килограммах, деленная на рост в метрах, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$). Повышенным ИМТ считали значение $\geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ [6].

Употребление алкоголя оценивалось согласно критериям ВОЗ, где стандартная доза алкоголя – это такое количество алкогольного напитка, в котором содержится этиловый спирт в количестве, равном 10 г 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 анализировалось количество употребления алкоголя (в

день, в неделю, в месяц, в год), количество алкоголя за один прием. Для анализа данных по алкоголю все анкетные сведения пересчитывались в дозах (для пива, вина и крепких спиртных напитков) у каждого участника исследования, затем дозы суммировались. По употреблению доз алкоголя в неделю участники исследования были разделены на три группы: 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; группа 3 (высокое потребление алкоголя) – ≥ 16 доз для мужчин, ≥ 8 доз для женщин. Высокое потребление алкоголя на первом скрининге (в 2013–2016 гг.) не было зарегистрировано ни у одного обследованного [7].

Кровь из локтевой вены брали однократно натощак через 12 ч после последнего приема пищи. Показатели липидного профиля и уровня глюкозы определяли энзиматическим методом с использованием стандартных реагентов TermoFisher на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (Финляндия). Перевод значений глюкозы сыворотки в показатель глюкозы плазмы проводился по формуле: глюкоза плазмы (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times$ глюкоза сыворотки (ммоль/л). Повышенным уровнем общего холестерина (ОХС) – гиперхолестеринемией – считали значения $\geq 5,0$ ммоль/л, повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (гиперХС ЛПНП) – $\geq 3,0$ ммоль/л [5].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программного пакета SPSS, версия 13.0. Результаты представлены следующим образом: категориальные переменные отражены в виде абсолютных и относительных частот – n (%), а непрерывные показатели – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й процентиля], поскольку большинство переменных имели ненормальное распределение, подтвержденное с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных показателей между двумя независимыми группами применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия в долевых показателях оценивали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для анализа взаимосвязей между признаками использовался множественный логистический регрессионный анализ, проведенный в соответствии со следующими критериями: зависимая переменная являлась дихотомической; соблюдалась независимость наблюдений; отсутствовала мультиколлинеарность; предполагалась линейная связь между каждой

независимой переменной и логарифмом отношения шансов; обеспечивалась независимость остатков модели.

Результаты логистической регрессии представлены в виде значений отношения шансов (ОШ) и их 95%-х доверительных интервалов (95 % ДИ для ОШ). Уровень статистической значимости для проверки нулевой гипотезы принимали равным $p < 0,05$.

Настоящая работа представляет собой когортное исследование с двумя временными точками (2013–2016 и 2023–2024 гг.) с интервалом 10 лет. Между данными этапами промежуточные скрининги или ежегодные оценки АД не проводились, что не позволяет реконструировать точный год дебюта АГ у каждого участника и выполнить анализ риска в годовых интервалах (1 год, 2 года и т.д.).

Результаты

Нами проведен многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциаций ФР с шансом наличия АГ у тех же молодых лиц, обследованных спустя 10 лет, в 2023–2024 гг. Полученные данные представлены в таблице.

Первая модель (чувствительность 62,5 %) показала ассоциацию наличия АГ с мужским полом, возрастом, глюкозой плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, а также ОТ. При этом шанс наличия АГ возрастал при увеличении следующих переменных на одну единицу измерения: ОТ – в 2,7 раза, возраста – на 9,5 %. У мужчин шанс наличия АГ был выше в 3,6 раза по сравнению с женщинами, а при уровне глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л шанс наличия АГ был выше в 2,4 раза (у обоих полов).

Вторая модель (чувствительность 62,5 %) демонстрирует прямую ассоциацию наличия АГ с мужским полом, возрастом, глюкозой плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, ОТ, гипертриглицеридемией. Согласно данной модели, шанс наличия АГ рос с увеличением возраста на 1 год на 1,1 %, ОТ на 1 см – в 2 раза. У мужчин шанс наличия АГ был выше в 3 раза. При уровне глюкозы плазмы $\geq 6,1$ ммоль/л шанс наличия АГ был выше в 2,3 раза.

В третьей модели (чувствительность 60,2 %) показана прямая ассоциация наличия АГ с мужским полом, возрастом, ОТ, ОХС. При этом шанс наличия АГ повышался при увеличении следующих переменных на одну единицу измерения: возраста – на 9,2 %, ОТ – на 4,1 %, ОХС –

Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций факторов риска с шансом наличия АГ для мужчин и женщин 35–54 лет на базе скрининга 2023–2024 гг. города Новосибирска

Results of logistic regression analysis of associations of risk factors with the chance of having AH for men and women aged 35–54 based on the 2023–2024 screening in Novosibirsk

Параметр / Parameter	Модель 1 / Model 1 (Se = 62,5 %)		Модель 2 / Model 2 (Se = 62,5 %)		Модель 3 / Model 3 (Se = 60,2 %)		Модель 4 / Model 4 (Se = 60,2 %)					
	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CR	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CR	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CR	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CR				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Пол / Gender	Женский / Female		1,0		1,0		1,0		1,0		1,0	
	Мужской / Male		3,627 (1,847–7,122)	< 0,001	3,090 (1,559–6,125)	0,001	2,185 (1,063–4,494)	0,034	3,188 (1,534–6,626)	0,002	1,092 (1,026–1,163)	0,005
Возраст, на 1 год Age, for 1 year	1,095 (1,029–1,165)		0,004	1,111 (1,041–1,186)	0,002	1,092 (1,026–1,162)	0,005	1,092 (1,026–1,162)	0,005	1,092 (1,026–1,162)	0,005	0,006

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Физическая активность <3,5 ч/нед vs ≥3,5 ч/нед / Physical activity <3.5 h/week vs ≥3.5 h/week	0,636	(0,328–1,233)	0,180	0,702	(0,360–1,368)	0,299	0,612	(0,315–1,188)	0,147	0,606	(0,314–1,170)	0,136
Глюкоза плазмы натощак ≥ 6,1 ммоль/л vs < 6,1 ммоль/л Fasting plasma glucose ≥ 6.1 mmol/L vs < 6.1 mmol/L	2,352	(1,250–4,427)	0,008	2,309	(1,208–4,414)	0,011	–	–	–	–	–	–
Окружность талии, на 1 см / Waist circumference, 1 centimeter	2,781	(1,400–5,524)	0,004	2,082	(1,010–4,293)	0,047	1,041	(1,014–1,069)	0,003	–	–	–
Общий холестерин ≥ 5 ммоль/л vs < 5 ммоль/л / Total cholesterol ≥ 5 mmol/L vs < 5 mmol/L	1,718	(0,897–3,291)	0,103	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л vs < 1,7 ммоль/л / Triglycerides ≥ 1.7 mmol/L vs < 1.7 mmol/L	–	–	–	3,892	(1,686–8,982)	0,001	–	–	–	–	–	–
Индекс массы тела, на 1 кг/м ² / Body mass index, 1 kg/m ²	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2,566	(1,247–5,279)	0,010
Общий холестерин, на 1 ммоль/л / Total cholesterol, 1 mmol/L	–	–	–	–	–	–	1,339	(1,000–1,792)	0,050	1,366	(1,027–1,818)	0,032
Глюкоза плазмы, на 1 ммоль/л / Plasma glucose, 1 mmol/L	–	–	–	–	–	–	1,421	(0,899–2,248)	0,133	–	–	–
Употребление алкоголя / Alcohol consumption	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Малое / Small	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,0	–
Умеренное / Medium	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,411	(0,525–3,792)	0,495
Высокое / High	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,064	(0,453–2,498)	0,887

на 3,9 %. У мужчин шанс наличия АГ был выше в 2,2 раза.

Четвертая модель (чувствительность 60,2 %) выявила прямую ассоциацию наличия АГ у обследованных лиц 35–54 лет с мужским полом, возрастом, ИМТ и ОХС. Показано, что при увеличении возраста на 1 год шанс наличия АГ повышался на 9,2 %, ИМТ на 1 кг/м² – на 56,6 %, а при росте уровня ОХС на 1 ммоль/л – на 36,6 %. При этом, у мужчин шанс наличия АГ был выше в 3,2 раза.

Таким образом, у людей 35–54 лет наличие АГ прямо ассоциировано с возрастом (ОШ = 1,095, 95 % ДИ 1,029–1,165, $p = 0,004$), мужским полом (ОШ = 3,627, 95 % ДИ 1,847–7,122, $p = 0,001$), окружностью талии (ОШ = 2,781, 95 % ДИ 1,400–5,524, $p = 0,004$), а также с молекулярными факторами: гипергликемией (ОШ = 2,352, 95 % ДИ 1,250–4,427, $p = 0,008$), гипертриглицеридемией (ОШ = 3,892, 95 % ДИ 1,686–8,982, $p = 0,001$), уровнем общего холестерина (ОШ = 1,366, 95 % ДИ 1,027–1,818, $p = 0,032$).

Обсуждение

В предыдущей статье нами были представлены результаты серии моделей многофакторного логистического регрессионного анализа, включающего четыре различных модели с оценкой факторов, ассоциированных с повышенным АД [5].

В первой модели отмечена тенденция (не достигающая уровня статистической значимости) к ассоциации повышенного АД с мужским полом ($p = 0,058$). Также шанс наличия повышенного АД возрастал при увеличении следующих ФР на одну единицу измерения: ОТ – на 6 %, ХС ЛПНП и глюкозы плазмы – в 1,9 и 2 раза соответственно.

Вторая модель показала, что шанс наличия повышенного АД возрастал с увеличением концентрации ХС ЛПНП и глюкозы на 1 ммоль/л в 1,9 и 2 раза соответственно, а с увеличением ИМТ на 1 кг/м² – на 3 %.

В третьей модели отмечена тенденция к ассоциации повышенного АД с мужским полом и уровнем ОХС, также шанс наличия повышенного АД рос с увеличением уровня ТГ на 1 ммоль/л в 1,9 раза.

Четвертая модель продемонстрировала прямую ассоциацию между повышенным АД и уровнем глюкозы ($p = 0,043$) и ОХС ($p = 0,030$). Таким образом, шанс наличия повышенного АД возрастал с увеличением уровней ОХС и глюкозы на 1 ммоль/л в 1,9 раза.

Анализируя продемонстрированные модели, можно сделать вывод, что наличие повышенного АД у молодых лиц 25–44 лет наиболее часто ассоциировано с нарушением углеводного (уровнем глюкозы) и липидного (уровнем ХС ЛПНП, ОХС и триглицеридов (ТГ)) обмена.

Согласно таблице, включающей многофакторный логистический регрессионный анализ ассоциаций ФР с шансом наличия АГ у тех же молодых лиц, обследованных в 2023–2024 гг., шанс наличия АГ был прямо ассоциирован с мужским полом и возрастом (в четырех моделях), а также с ОТ (в трех из четырех моделей), глюкозой плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, ОХС (в обеих моделях), уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и ИМТ (в одной модели). Анализ данных второго скрининга (2023–2024 гг.) свидетельствует, что у лиц в возрасте 35–54 лет наличие АГ было прямо ассоциировано с биохимическими и немодифицируемыми (мужской пол, возраст) ФР: шанс наличия АГ возрастал втрое у мужчин, почти вчетверо при гипертриглицеридемии, в 2,3 раза при гипергликемии натощак ($\geq 6,1$ ммоль/л) и достоверно увеличивается с каждым сантиметром ОТ – при этом даже умеренное увеличение ОТ на 1 см повышает риск на 8 % (в двух моделях).

Полученные данные можно объяснить ростом встречаемости наследственных форм АГ. Анализ родственных пар в рамках Фремингемского исследования продемонстрировал возрастную динамику генетической детерминации АД, указав на то, что различные наборы генов оказывают регулирующее влияние в разные периоды жизни [8]. В русле концепции жизненного цикла получены доказательства постепенного усиления влияния генетических полиморфизмов на уровень АД по мере старения организма [9], помимо других причин (нарушение углеводного и липидного обмена, курение), также обуславливающих развитие АГ с течением времени. Также стоит упомянуть, что определение повышенного АД на первом скрининге в нашем исследовании проводилось на основании трехкратного измерения, а не с помощью суточного мониторинга АД, благодаря которому можно было бы дополнительно выявить лица с повышенным АД. Так, Г.И. Нечаева с коллегами при обследовании лиц от 18 до 35 лет с отягощенным семейным анамнезом по АГ выявили повышенное нормальное АД у 13,6 %, используя метод суточного мониторинга [10].

Известны половые различия в траектории АГ в течение жизни. Согласно данным исследования

NHANES, у мужчин в возрасте от 8 до 30 лет годовая частота перехода от оптимального АД (до 120/80 мм рт. ст.) к диапазону нормального и высокого нормального АД (120–139/80–89 мм рт. ст.) была вдвое выше по сравнению с женщинами аналогичного возраста. В то же время у женщин старше 40 лет наблюдалось резкое ускорение прогрессирования от оптимальных значений АД к его повышенному уровню, тогда как у мужчин данной возрастной группы темпы этого перехода оставались относительно стабильными [11]. Полученные данные свидетельствуют о половых различиях в возрастной динамике формирования АГ – в молодом возрасте повышенная распространенность АГ характерна для мужчин, тогда как в более зрелом возрасте преобладание смещается в сторону женской популяции. Дело в том, что у взрослых мужчин и женщин с оптимальным АД наблюдается сопоставимая автономная регуляция сердечно-сосудистой системы, при этом выявляются половые различия в состоянии симпатовагусного баланса. У нормотензивных женщин в менопаузе отмечается тенденция к преобладанию вагусной модуляции, тогда как в период менопаузы происходит переключение в сторону активации симпатического звена регуляции. Кроме того, установлены различия в влиянии центральных и рефлекторных механизмов на функционирование сердечно-сосудистой системы: у мужчин с артериальной гипертензией зафиксирована более низкая чувствительность барорецепторного рефлекса по сравнению с женщинами, имеющими аналогичное состояние [12].

Заключение

Представленное исследование, основанное на повторном обследовании одной и той же когорты жителей Новосибирска с интервалом в 10 лет, позволяет проследить эволюцию профиля сердечно-сосудистого риска в молодом возрасте. Полученные данные позволяют предположить, что возраст, мужской пол, увеличение висцерального жира, нарушение липидного и углеводного обмена выступают ведущими ФР повышения АД в молодом возрасте.

Из полученных данных можно сделать практический вывод: первичная профилактика АГ у молодых лиц должна быть ориентирована на раннее выявление и коррекцию конкретных метаболических сдвигов – прежде всего абдоминального ожирения, гипергликемии и гипертриглицериде-

мии – уже в рамках диспансеризации лиц 25–44 лет. Данный подход позволит не просто замедлить, но и предотвратить переход из состояния «повышенного АД» в диагноз АГ, сохранив качество жизни пациентов на десятилетия вперед.

Осознание концепции ФР как базовой научной основы обуславливает приоритет разработки и внедрения стратегий, направленных на минимизацию распространенности АГ и замедление ее прогрессирования у лиц молодого возраста. В этих условиях центральное место в кардиологической практике занимают меры первичной профилактики, своевременное выявление групп риска, а также организация прицельной диагностики и адекватного лечения АГ.

Список литературы / References

1. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D., Mitchell G.F., Larson M.G., Vasan R.S., Levy D. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009 Jan 20; 119 (2): 243–250. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936
2. Ерина А.М., Ротарь О.П., Орлов А.В., Солнцев В.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д., Баранова Е.И., Конрад А.О., Чазова И.Е., Бойцов С.А., Шляхто Е.В. Предгипертензия и кардиометаболические факторы риска (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (3): 243–252. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252 [Erina A.M., Rotar O.P., Orlov A.V., Solntsev V.N., Shalnova S.A., Deev A.D., Baranova E.I., Konradi A.O., Chazova I.E., Boytsov S.A., Shlyakhto E.V. Prehypertension and cardiometabolic risk factors (data of the ESSE-RF study). *Arterial'naya gipertenziya – Arterial Hypertension*. 2017; 23 (3): 243–252. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-3-243-252 (In Russ.).]
3. Айдарбек А.Б., Дауырбай Ж.Н., Жанбырбай Д.Б., Сайлау Н.О., Есенбек А.М., Абикулова А.К. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у лиц молодого возраста. *Вестн. КазНМУ*. 2020; № 3. [Aidarbek A.B., Dauyrbay Zh.N., Zhanbyrbai D.B., Saitlau N.O., Yesenbek A.M., Abikulova A.K. Prevalence of risk factors of arterial hypertension in young people. *Bulletin of KazNMU*. 2020; № 3 (In Russ.).]
4. Фомин И.В., Поляков Д.С., Бадин Ю.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (5): 369–378. [Fomin I.V., Polyakov D.S., Bardin Yu.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T. et al. Arterial Hypertension in the European Part of the Russian Federation from 1998 to 2007: What Have We Achieved at the Population Level? *Heart: A Journal for Practicing Physicians*. 2016; 15 (5): 369–78. (In Russ.).]

5. 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: 10.52727/2078-256X-2025-21-2-156-165 [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. *Atherosclerоз*. 2025; 21 (2): 156–165. (In Russ.).]
6. 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
7. Карамнова Н.С., Рыгова А.И., Швабская О.Б., Макаров 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): 2982. doi:10.15829/1728-8800-2021-2982 [Karamnova N.S., Rytova A.I., Shvabskaya O.B., Makarov 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 Dietary Habits and Alcohol Consumption with Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus in the Adult Population. Results of the ESSE-RF Epidemiological Study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021; 20 (5): 2982. doi:10.15829/1728-8800-2021-2982 (In Russ.).]
8. D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., Wolf P.A., Cobain M., Massaro J.M., Kannel W.B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12; 117 (6): 743–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
9. Бармагамбетова А.Т. Распространенность артериальной гипертензии в Казахстане и за рубежом. *Вестн. КазНМУ*. 2013; 1. ISSN 2524-0692 (online). [Barmagambetova A.T. Prevalence of Arterial Hypertension in Kazakhstan and Abroad. *Bulletin of KazNMU*. 2013; 1. ISSN 2524-0692 (online). (In Russ.).]
10. Нечаева Г.И., Кореннова О.Ю., Булахова Е.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д. Оптимизация лечения артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом. *РМЖ*. 2008; 5: 293. [Nechaeva G.I., Korennova O.Yu., Bulakhova E.Yu., Kozyreva V.A., Kurochkina S.D. Optimization of Treatment of Arterial Hypertension in Young People with a Burdened Family History. *RMJ*. 2008; 5: 293. (In Russ.).]
11. Hardy S.T., Holliday K.M., Chakladar S. et al. Heterogeneity in blood pressure transitions over the life course: age-specific emergence of racial/ethnic and sex disparities in the United States. *JAMA Cardiol*. 2017; 2: 653–661. doi: 10.1001/jamacardio.2017.0652
12. Philbois S.V., Facioli T.P., Gastaldi A.C. et al. Important differences between hypertensive middle-aged women and men in cardiovascular autonomic control—a critical appraisal. *Biol Sex Differ*. 2021; 12: 11. doi:10.1186/s13293-020-00355-y

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, зав. лабораторией профилактической медицины, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

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

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

Information about authors:

Sofia R. Ledovskikh, postgraduate student, research associate of 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, laboratory of clinical and population and preventive studies 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, head of the laboratory of preventive medicine, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2470-2133, e-mail: denisovadiana@gmail.com

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, head of the ИПМ – Branch of ICiG SB RAS, Novosibirsk, Russia, ORCID 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Статья поступила 21.04.2026
После доработки 30.04.2026
Принята к печати 11.05.2026

Received 21.04.2026
Revision received 30.04.2026
Accepted 11.05.2026



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ / A CLINICAL CASE

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-234-242

Вариант хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии с формированием артериовенозной фистулы с внутренней яремной венойК.А. Кузнецов^{1,2}, Д.С. Земель¹, В.В. Шигельдеев¹, С.Н. Артеменко², Н.Г. Ложкина^{1,2,3}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
по Новосибирской области городская клиническая больница № 1
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6

² Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Новосибирский национальный
исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Аннотация

Актуальность. Посттравматические поражения сонных артерий являются редкой патологией, однако могут приводить к грозным осложнениям: ложной аневризме и артериовенозной фистуле. Сочетание данных осложнений требует индивидуального подхода к выбору хирургической тактики. **Цель.** Представить клинический случай успешного хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии с артериовенозной фистулой с внутренней яремной веной. **Презентация случая.** Пациент, 43 года, поступил с жалобами на боли в области шеи слева, одышку инспираторного характера. В анамнезе – ранение шеи в декабре 2024 года. Проведены УЗИ брахицефальных артерий и МСКТ-ангиография. Выполнено открытое оперативное вмешательство: резекция общей сонной артерии (ОСА) слева, протезирование ОСА протезом КемАнгио, ушивание артериовенозной фистулы (АВФ). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан на 7-е сутки. При наблюдении через 12 месяцев клинических проявлений нет, по данным УЗИ – магистральный кровоток в ОСА, внутренней сонной артерии (ВСА), наружной сонной артерии (НСА), неврологических нарушений не выявлено. **Заключение.** Открытый способ хирургического лечения позволяет одновременно устранить ложную аневризму и артериовенозную фистулу с хорошими отдаленными результатами.

Ключевые слова: посттравматическая псевдоаневризма сонной артерии, хирургическое лечение, артериовенозная фистула.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансирование отсутствует.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Информированное согласие. Получено информированное согласие пациента на публикацию клинического случая.

Автор для переписки. Ложкина Н.Г., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Для цитирования. Кузнецов К.А., Земель Д.С., Шигельдеев В.В., Артеменко С.Н., Ложкина Н.Г. Вариант хирургического лечения посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии с формированием артериовенозной фистулы с внутренней яремной веной. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 234–242. doi: 10. 52727/2078-256X-2026-22-2-234-242

Option for surgical treatment of posttraumatic false aneurysm of the common carotid artery with the formation of an arteriovenous fistula with the internal jugular vein

К.А. Kuznetsov¹, D.S. Zemel¹, V.V. Shigeldeev¹, S.N. Artemenko², N.G. Lozhkina^{1,2,3}

¹ Novosibirsk City Clinical Hospital No. 1
6, Zalesky st., Novosibirsk, 630047, Russia

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

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
«Novosibirsk National Research State University»,
1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Posttraumatic lesions of the carotid arteries are rare, but can lead to serious complications: false aneurysm and arteriovenous fistula. The combination of these complications requires an individualized approach to surgical management. **The purpose of the study.** To present a clinical case of successful surgical treatment of a posttraumatic false aneurysm of the common carotid artery with an arteriovenous fistula to the internal jugular vein. **Case presentation.** A 43-year-old patient presented with complaints of left neck pain and inspiratory dyspnea. He had a history of a neck injury in December 2024. An ultrasound of the brachiocephalic arteries and a CT angiography were performed. Open surgery was performed, including resection of a left common carotid artery (CCA) false aneurysm, CCA replacement with a KemAngio graft, and suturing of an external venous device (AVD). The postoperative period was uneventful. The patient was discharged on the 7th day. At a 12-month follow-up, no clinical manifestations were observed. Ultrasound data showed normal blood flow in the CCA, ICA, and ECA, and no neurological impairment was detected. **Conclusions.** Open surgical treatment allows for simultaneous elimination of false aneurysm and arteriovenous fistula with good long-term results.

Keywords: posttraumatic carotid pseudoaneurysm, surgical treatment, arteriovenous fistula.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interest.

Financing. There is no financing.

The authors' contribution. All authors participated equally in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing evidence, writing and editing the text of the article, verifying and approving the text of the article.

Correspondence: Lozhkina N.G., e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Informed consent. The patient's informed consent for publication of this clinical case was obtained.

Citation. Kuznetsov K.A., Zemel D.S., Shigeldeev V.V., Artemenko S.N., Lozhkina N.G. Option for surgical treatment of posttraumatic false aneurysm of the common carotid artery with the formation of an arteriovenous fistula with the internal jugular vein. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 234–242. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-234-242

Введение

Посттравматическая ложная аневризма общей сонной артерии (ОСА) – патологическое образование в виде полости, ограниченной местными тканями, которое образуется в результате повреждения стенки артерии. Ложная аневризма ОСА представляет особую опасность для пациентов, так как является источником тромбоэмболии с возможными транзиторными ишемическими атаками либо фатальным исходом спонтанного разрыва аневризмы с последующим кровотечением и возникновением острого нарушения мозгового кровообращения.

Сами посттравматические поражения сонных артерий являются редкостью, однако вследствие них возникают два грозных осложнения: ложная аневризма и артериовенозная фистула [1]. Артериовенозная фистула представляет собой патологическое сообщение между веной и артерией, характеризующееся сбросом крови из артерии в вену с формированием синдрома обкрадывания мозгового кровотока, а при больших дефектах вызывает синдром декомпенсированной хронической сердечной недостаточности.

Любая травма в области сонных артерий способна привести к локальному отеку, повреждению оболочек сосуда и дальнейшему перерождению стенки артерии с образованием полости между внутренней и средней оболочками артерии. Таким образом формируется пульсирующая гематома, окруженная соединительной тканью и сообщающаяся с просветом артерии через дефект в ее стенке.

В дальнейшем при увеличении объема образовавшейся полости, а также при тесном соприкосновении наружных оболочек пораженной артерии и вены возможно образование сообщения между ними и сброса крови по градиенту давления. Клиническая картина зачастую носит стертый или отсроченный характер, манифестируя объемным пульсирующим образованием на шее, возможным болевым синдромом, нарушением дыхания, дисфагией. В дальнейшем начинает проявляться симптоматика хронической ишемии головного мозга, которая будет нарастать в динамике, а также возможно возникновение острого нарушения мозгового кровообращения [2–4]. Наиболее грозный исход в таком случае – разрыв ложной аневризмы с развитием массивного кровотечения.

В связи с высокими рисками неблагоприятного исхода необходима тщательная диагностика, обязательно включающая в себя УЗИ брахице-

фальных артерий и МСКТ-ангиографию, которые позволяют оценить локализацию и размеры ложной аневризмы с артериовенозной фистулой, а также данные инструментальные исследования могут дать дополнительную информацию о состоянии стенки сосудов, наличия кальциноза и тромбомасс, зону дефекта артерии [5–7].

В настоящее время нет «золотого стандарта» лечения посттравматических ложных аневризм и артериовенозных фистул, так как недостаточно достоверных данных об отдаленных результатах определенного хирургического вмешательства, именно поэтому в настоящее время выбор тактики оперативного лечения принимается индивидуально в зависимости от конкретного больного [8].

Представленный клинический пример иллюстрирует успешный опыт открытого оперативного лечения посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии в сочетании со сформированной артериовенозной фистулой с внутренней яремной веной.

Презентация клинического случая

Пациент в возрасте 43 лет, поступил в центр сосудистой хирургии ГБУЗ НСО ГКБ № 1 в феврале 2025 г. с жалобами на боли в области шеи слева, периодические боли сдавливающего характера в висках и в затылке, одышку инспираторного характера, усиливающуюся при физической нагрузке. Со слов пациента, данные жалобы появились и постепенно нарастали с декабря 2024 г. с тех пор, как он получил ранение шеи (при выполнении боевого задания). После ранения была оказана скорая медицинская помощь, затем пациент проходил лечение и дообследование в нескольких военных госпиталях; была выявлена ложная аневризма ОСА слева. Впоследствии пациент был направлен в наше отделение неотложной сосудистой хирургии.

При объективном осмотре: область шеи не изменена, пульсация сонных артерий симметрична и определяется отчетливо, при пальпации области шеи слева определяется безболезненное пульсирующее образование; аускультативно определяется систолический шум слева в области общей сонной артерии. Верхние конечности теплые на ощупь, пульсация артерий сохранена на всех уровнях с обеих сторон, пульс симметричный, чувствительность и активные движения сохранены в полном объеме. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено.

При ультразвуковом исследовании брахицефальных артерий выявлена артериовенозная фистула (5,5–5,6 мм) между левой ОСА (в устье) и левой внутренней яремной веной (ВЯВ) (в дистальном сегменте) с регистрацией в вене турбулентного, высокоскоростного артериализованного кровотока; диаметр ОСА в пределах допустимой нормы во всех отделах (рис. 1). Также визуализируется неравномерно расширенная, деформированная ВЯВ. В подключичных артериях с обеих сторон определяется магистральный тип кровотока, в левой подключичной вене – ускоренный кровоток с явлениями турбулентности. Атеросклеротические бляшки определялись минимальных размеров (стенозы не более 20 % просвета сосудов по УЗИ брахиоцефальных артерий (БЦА)); в целом, сердечно-сосудистый риск определялся как низкий.

При проведении МСКТ БЦА с контрастированием визуализируется ограниченное скопление контрастного содержимого с признаками сообщения левой общей сонной артерии с левой внутренней яремной веной, что соответствует сформированной ложной аневризме ОСА и артериовенозному соустью (рис. 2–5). Также выявлены инородные металлические тела мягких тканей шеи.

После дообследования и верификации диагноза принято решение о проведении оперативного хирургического вмешательства в следующем объеме: резекция ложной аневризмы ОСА слева, протезирование левой ОСА протезом КемАнгио и ушивании артериовенозного соустья.

Ход операции

Операция проводилась под эндотрахеальным наркозом, больной в положении лежа. В левом сонном треугольнике мобилизованы и взяты на держалки ОСА, ВСА, НСА, ВЯВ. При пальпации ОСА и ВЯВ определялось систолическое дрожание. Далее доступ был расширен до яремной вырезки грудины. ОСА выделена и взята на держалку у входа в верхнюю апертуру грудной клетки. Найден участок ложной аневризмы ОСА и АВ-фистулы с измененными тканями, обширным спаечным процессом, что сильно затрудняло ушивание ОСА и ВЯВ, так как имелся высокий риск прорезывания швов и стенозирования ОСА. Внутривенно введено 2500 ЕД гепарина. Произведены блок ОСА и ее лигирование выше и ниже ложной аневризмы и АВ-фистулы. ОСА отсечена ниже аневризмы, сформирован проксимальный анастомоз между ОСА

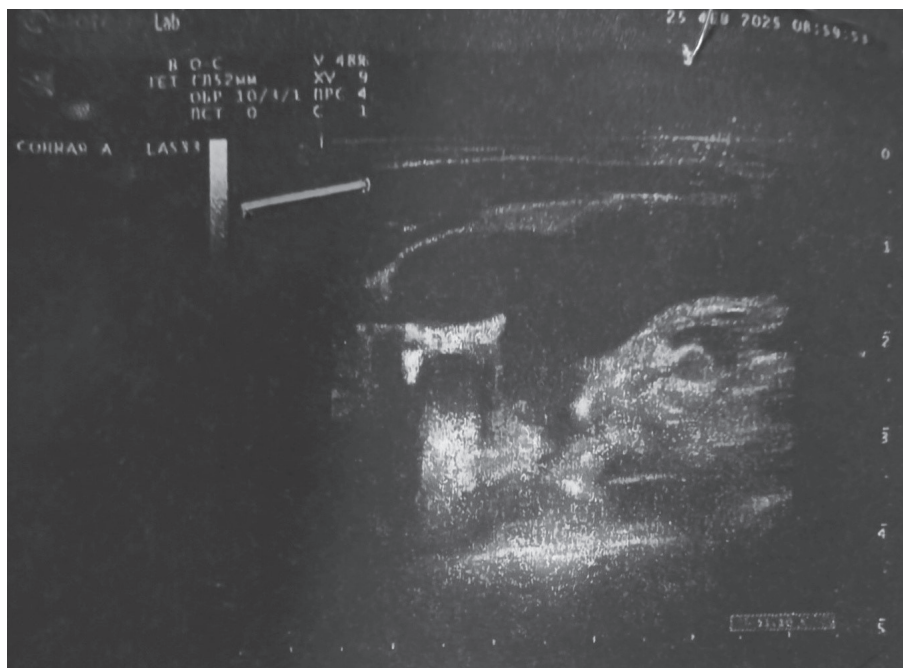


Рис. 1. УЗИ БЦА, артериовенозное соустье между ОСА и ВЯВ слева
Fig. 1. Ultrasound of the brachiocephalic arteries, arteriovenous junction between the Common Carotid Artery and the Internal Jugular Vein on the left (the arrow indicates the AV fistula)

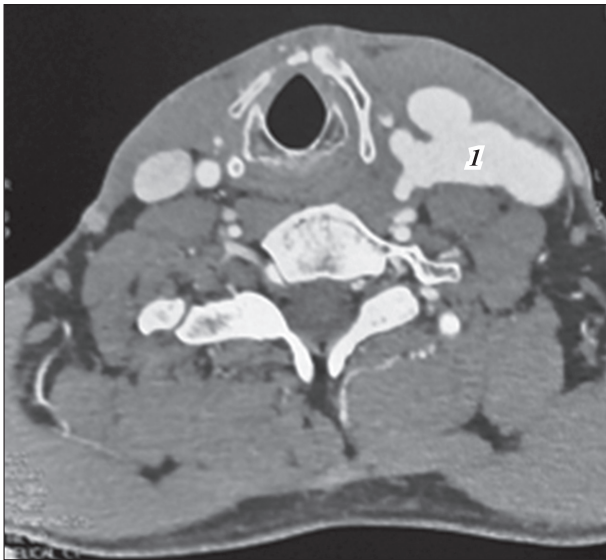


Рис. 2. МСКТ сосудов шеи с контрастом, аксиальный срез (1 – артериовенозное соустье левой ОСА и ВЯВ)

Fig. 2. Multispiral computed tomography of the neck vessels with contrast, axial section (1 – arteriovenous anastomosis of the left CCA and IJV)

и протезом КемАнгио по типу конец в конец нитью 5/0. Затем ОСА отсечена выше аневризмы и АВ-фистулы, сформирован дистальный анастомоз между ОСА и протезом КемАнгио по типу конец в конец нитью 5/0. После формирования анастомоза запущен кровоток (блок ОСА составил 26 минут). Выключенная площадка с ОСА, АВ-фистулой и пристеночным участком яремной вены ушита непрерывным обвивным швом нитью 4/0. Осуществлены тщательный гемостаз, дренаж, послойное ушивание раны и наложение асептической повязки на ушитую послеоперационную рану (рис. 6).

В послеоперационном периоде в первые сутки пациент наблюдался в палате ОРИТ, в течение которых пациент был экстубирован. На 2-е сутки пациент переведен в палату, где проводилось консервативное лечение. В связи с положительной динамикой он выписан на 7-й день после операции в удовлетворительном состоянии.

Отдаленные результаты. При наблюдении через 12 месяцев у пациента отсутствовали какие-либо клинические проявления. По данным эхо-

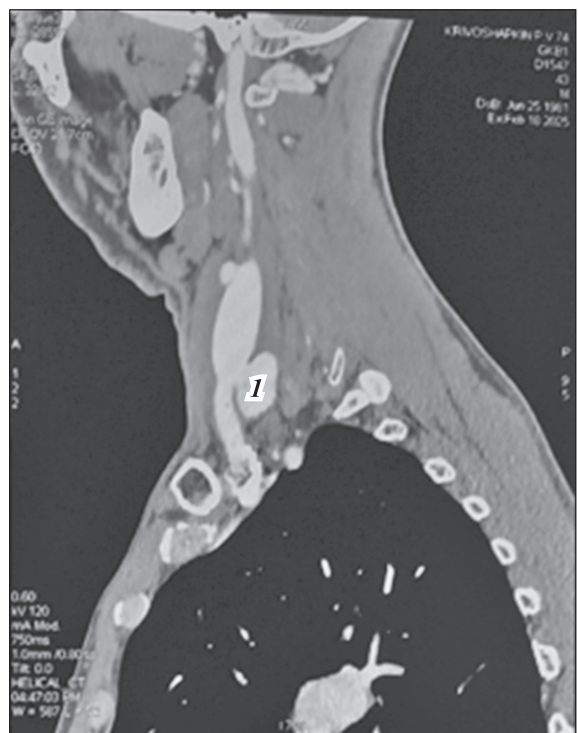


Рис. 3. МСКТ сосудов шеи с контрастом, сагитальные срезы (1 – ложная аневризма)

Fig. 3. MCT of the neck vessels with contrast, sagittal sections (1 – false aneurysm)

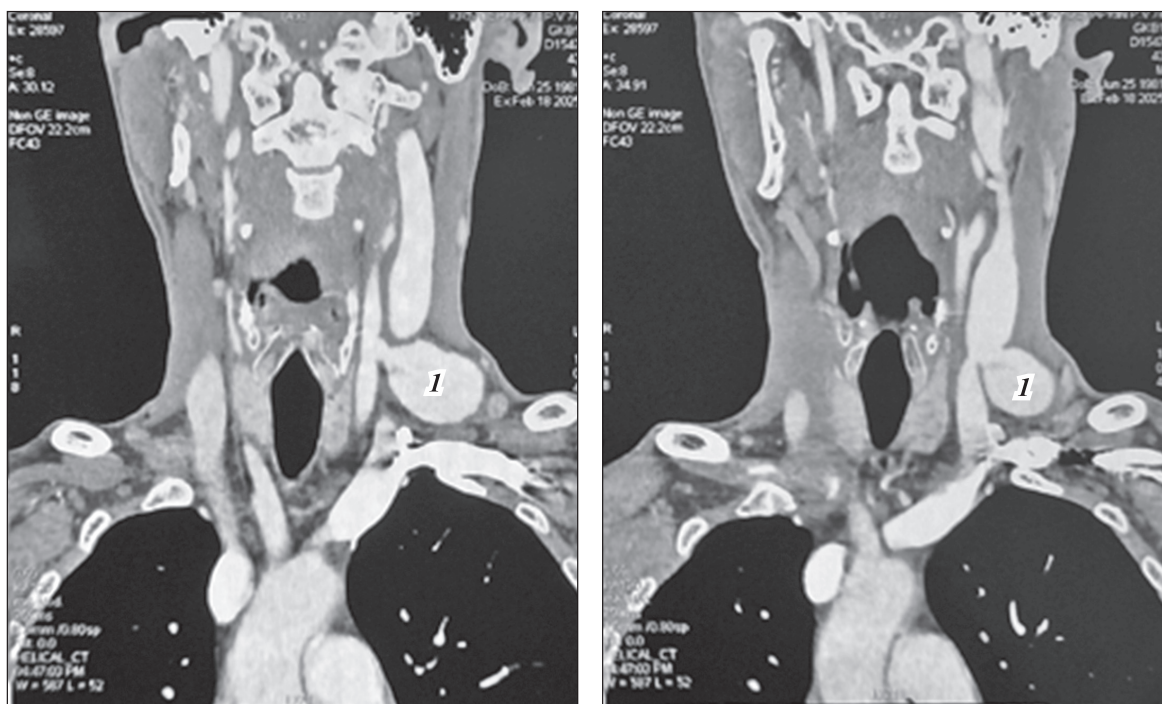


Рис. 4. МСКТ сосудов шеи с контрастом, корональные срезы (1 – ложная аневризма)

Fig. 4. MCT of the neck vessels with contrast, coronal sections (1 – false aneurysm)

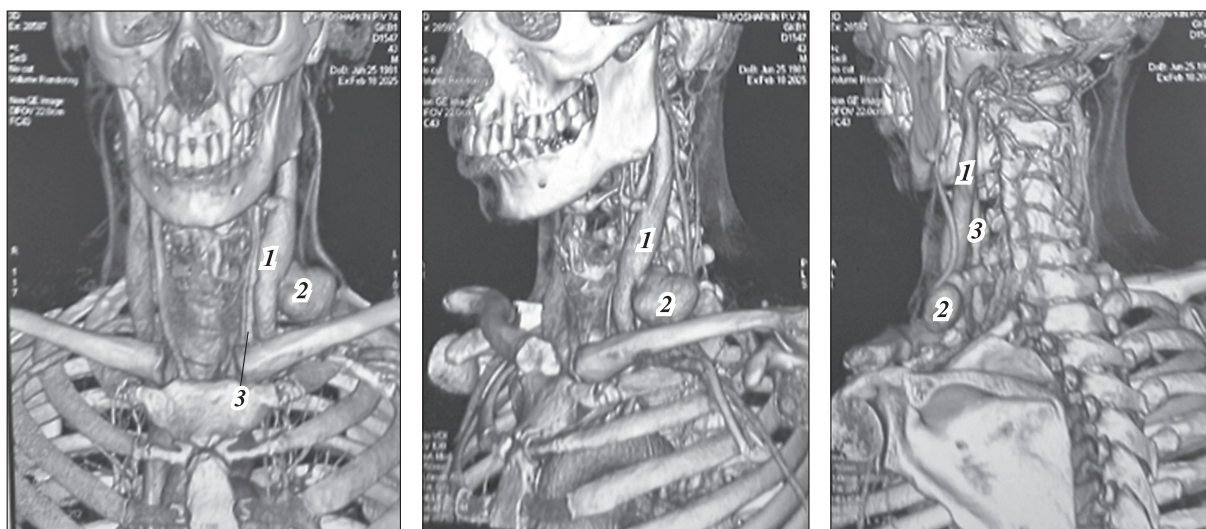


Рис. 5. 3D-визуализация сосудов (1 – ВЯВ; 2 – ложная аневризма; 3 – левая ОСА)

Fig. 5. 3D visualization of the neck vessels (1 – IJV; 2 – false aneurysm; 3 – left CCA)

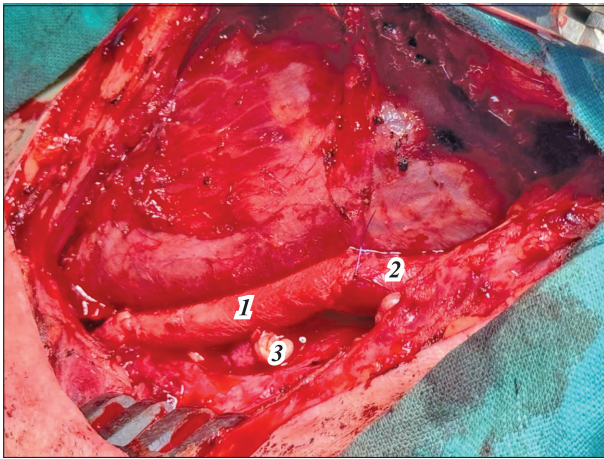


Рис. 6. 1 – протез КемАнгио (ОСА); 2 – проксимальный анастомоз между ОСА и протезом КемАнгио; 3 – лигированная ВЯВ после иссечения АВ фистулы

Fig. 6. 1 – KemAngio graft (CCA); 2 – proximal anastomosis between the CCA and the KemAngio graft; 3 – ligated IJV after excision of the AV fistula

ангиографии – магистральный кровоток в ОСА, ВСА, НСА; КТ-контроль не проводился.

Обсуждение

Аневризмы экстракраниальных сонных артерий встречаются редко. В последние годы «золотым стандартом» лечения аневризм считалась открытая операция – резекция аневризмы с реконструкцией сосудов, которая включает ауто-трансплантаты или синтетические протезы, а также лигирование мешотчатых аневризм. Однако благодаря развитию эндоваскулярных технологий и усовершенствованию устройств этот подход становится все более привлекательным.

Некоторые авторы выступают за консервативное лечение, особенно при малых, бессимптомных аневризмах, основываясь на исследованиях, показывающих низкий риск инсульта за период наблюдения (например, в исследовании V.E.C. Rougier et al.) [9]. В то же время другие данные показывают, что 30-дневная смертность при хирургическом лечении составляет около 1,9 %, а при консервативной терапии – около 4,7 % (Welleweerd et al. [10]).

В настоящей работе описан клинический случай ложной посттравматической аневризмы общей сонной артерии в сочетании со сформированной артериовенозной фистулой с внутренней яремной веной. Случай очень редкий, в доступ-

ной литературе таких не встречается. В одном недавнем метаанализе [11] проанализировано 28 исследований, в которых содержались данные о 780 клинических случаях. Из 417 случаев истинных аневризм 88 % были излечены открытым хирургическим способом, а 4 % – эндоваскулярными и 8 % – консервативными методами. Из 357 случаев псевдоаневризм большинство (67 %) также было излечено открытым хирургическим способом, а 14 и 19 % эндоваскулярными и консервативными методами соответственно.

В обзоре Мартинес и др., основанном на описании 359 клинических случаев, обнаружено, что атеросклероз является самой распространенной причиной истинных ЭАСА; при этом 83 % из них лечились открытым хирургическим методом, а остальные консервативно или с помощью эндоваскулярных методов [12]. Псевдоаневризмы, чаще всего посттравматические, корректировались эндоваскулярно в 55 % случаев.

Диагностика ЭАСА обычно включает клиническую оценку и визуализацию. Пульсирующее образование на шее является наиболее распространенным признаком, присутствующим в 93 % случаев, а неврологические симптомы встречаются примерно в 50 % [13]. КТ-ангиография остается золотым стандартом для планирования хирургического лечения [14].

Описанный клинический случай разрешился благополучно вследствие оперативного лечения открытым способом, хотя был диагностирован довольно поздно. Дополнительных факторов риска формирования ложной аневризмы, кроме травмы, у данного пациента не выявлено.

Заключение

Хирургическое лечение посттравматической ложной аневризмы общей сонной артерии с артериовенозной фистулой требует индивидуального подхода к выбору тактики вмешательства. Открытый способ с резекцией аневризмы и протезированием ОСА позволяет добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов. При наблюдении в течение 12 месяцев у пациента сохраняются удовлетворительные функциональные показатели без неврологических нарушений.

Список литературы / References

1. Lodhia J., Chugulu S., Wampembe E., Chilonga K., Msuya D. Traumatic left common carotid artery thrombosis with ischemic brain injury. *A Case Rep.* 2011 Jan; 22 (1): 28–33. doi: 10.1016/j.jvir.2010.09.022 Epub 2010 Nov 25.

2. El-Sabroun R., Cooley D.A. Extracranial carotid artery aneurysms: Texas Heart Institute experience. *J. Vascular Surgery*. 2000; 31 (4): 702–712. doi: <https://doi.org/10.1067/mva.2000.104101>
3. Welleweerd J.C., Ruijter H.M., Nelissen B.G., Bots M.L., Kappelle L.J., Rinkel G.J., Moll F.L., de Borst G.J. Management of extracranial carotid artery aneurysm. *European Journal of Vascular. Endovascular. Surgery*. 2015; 50 (2): 141–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.002>
4. Radak D., Davidovic L., Vukobratov V., Ilijevski N., Kostić D., Maksimović Z., Vucurević G., Cvetkovic S., Avramov S. Carotid artery aneurysms: Serbian multicentric study. *Annals Vascular. Surgery*. 2007; 21 (1): 23–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2006.10.004>
5. Inaba K., Branco B.C., Menaker J., Scalea T.M., Crane S., DuBose J.J., Tung L., Reddy S., Demetriades D. Evaluation of multidetector computed tomography for penetrating neck injury: A prospective multicenter study. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012; 72 (3): 576–584. doi: [10.1097/TA.0b013e31824badf7](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31824badf7)
6. Sidawy A.N., Perler B.A. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 9th edition. 2019; 1242–1254.
7. Клинические рекомендации – Мальформация кровеносных сосудов головы и шеи – 2024-2025-2026 (19.12.2024) – Утверждены Минздравом РФ https://disuria.ru/_id/15/1529_kr24Q25Q26Q27MZ.pdf (дата обращения: 15.03.2026) [Clinical guidelines – Malformation of blood vessels of the head and neck – 2024-2025-2026 (19.12.2024) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation https://disuria.ru/_id/15/1529_kr24Q25Q26Q27MZ.pdf]
8. Чупин А.В., Масалимов Н.Р., Гришин С.А., Белоярцев Д.Ф. Аневризмы экстракраниального отдела сонных артерий (обзор литературы). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023; 29 (1): 142–149. doi: [10.33029/1027-6661-2023-29-1-142-149](https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-142-149) [Chupin A.V., Masalimov N.R., Grishin S.A., Beloyartsev D.F. Anevrizmy ékstrakranial'nogo otdela sonnykh arterii (obzor literatury) [Extracranial internal carotid artery aneurysms (literature review). *Angiol. Sosud Khir.* 2023 Mar 30; 29 (1): 142–149. (In Russ.) doi: [10.33029/1027-6661-2023-29-1-142-149](https://doi.org/10.33029/1027-6661-2023-29-1-142-149). PMID: 41776876]
9. Pourier V.E.C., Welleweerd J.C., Kappelle L.J., Rinkel G.J.E., Ruigrok Y.M., van der Worp H.B., Lo T.H., Bots M.L., Moll F.L., de Borst G.J. Experience of a single center in the conservative approach of 20 consecutive cases of asymptomatic extracranial carotid artery aneurysms. *European Journal of Neurology*. 2018; 25 (10): 1285–1289. doi: [10.1111/ene.13720](https://doi.org/10.1111/ene.13720) Epub 2018 Jul 11. PMID: 29904963.
10. Martins de Souza N., Vikatmaa P., Tulamo R., Venermo M. Etiology and treatment patterns of ruptured extracranial carotid artery aneurysm. *J. Vasc. Surg.* 2021 Dec; 74 (6): 2097–2103.e7. doi: [10.1016/j.jvs.2021.06.023](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2021.06.023) Epub 2021 Jul 7. PMID: 34245848.
11. Hoffman M.E., Squiers J.J., Hamandi M., Lanfear A.T., Calligaro K.D., Shutze W.P. Systematic Review of the Influence of Anatomy and Aneurysm Type on Treatment Choice and Outcomes in Extracranial Carotid Artery Aneurysms. *Ann. Vasc. Surg.* 2022 Jul; 83: 349–357. doi: [10.1016/j.avsg.2022.02.006](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.02.006) Epub 2022 Mar 4. PMID: 35257919.
12. Martinez H.R., Acevedo-Castillo C.D., Macias-Cruz H.M., Bautista-Coronado U.A., Ortega-Ruiz O.R., Cornejo-Hernandez A., Naranjo-Hernández P., Tabera-Tarello P.M., Moran-Guerrero J.A., Figueroa-Sanchez J.A. Extracranial carotid artery aneurysms: a comprehensive analysis of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management: A Scoping Review. *World Neurosurg.* 2025; 194: 123528. doi: [10.1016/j.wneu.2024.11.111](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.11.111) Epub 2024 Dec 20. PMID: 39613093.
13. Gao X., Guo J., Tong Z., Gao X., Guo L., Gu Y. Invasive treatment for extracranial carotid artery aneurysm: a single-center case series and literature review. *BMC Surg.* 2024 Aug 5; 24 (1): 221. doi: [10.1186/s12893-024-02517-w](https://doi.org/10.1186/s12893-024-02517-w) PMID: 39103860; PMCID: PMC11299306.
14. Masuda T., Funama Y., Nakaura T., Sato T., Okimoto T., Masuda S., Yamashita Y., Yoshiura T., Noda N., Baba Y., Awai K. Diagnostic performance of computed tomography digital subtraction angiography of the lower extremities during haemodialysis in patients with suspected peripheral artery disease. *Radiography (Lond.)*. 2021 Aug; 27 (3): 888–896. doi: [10.1016/j.radi.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.radi.2021.02.007) Epub 2021 Apr 2. PMID: 33820690.

Сведения об авторах:

Константин Анатольевич Кузнецов, канд. мед. наук, зав. отделением сосудистой хирургии, врач-сердечно-сосудистый хирург, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0003-0971-4133, e-mail: kostya.kuznetsov.89@inbox.ru

Дмитрий Сергеевич Земель, врач-сердечно-сосудистый хирург, отделение сосудистой хирургии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0007-8061-6436, e-mail: zemelaesthetics@gmail.com

Вадим Владимирович Шигельдеев, врач-сердечно-сосудистый хирург, Новосибирск, Россия, ORCID: 0009-0007-1235-2985, e-mail: gang.vadim.shig@gmail.com

Сергей Николаевич Артеменко, д-р мед. наук, проф. РАН, зам. директора по научно-клинической части, Новосибирск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-8586-8938

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., руководитель группы Клиническая и экспериментальная кардиология, Новосибирск, Россия, ORCID ID: 0000-0002-4832-3197

Information about the authors:

Konstantin A. Kuznetsov, candidate of medical sciences, head of the department of vascular surgery, cardiovascular surgeon, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0003-0971-4133, e-mail: kostya.kuznetsov.89@inbox.ru

Dmitry S. Zemel, cardiovascular surgeon, department of vascular surgery, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0007-8061-6436, e-mail: zemelaesthetics@gmail.com

Vadim V. Shigeldeev, cardiovascular surgeon, department of vascular surgery, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0009-0007-1235-2985, e-mail: gang.vadim.shig@gmail.com

Sergey N. Artemenko, doctor of medical sciences, professor of the RAS, deputy director for scientific and clinical research, ORCID: 0000-0002-8586-8938

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, head of the clinical and experimental cardiology group, Novosibirsk, Russia, SPIN ID: 5320-7554; ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Статья поступила 15.03.2026

После доработки 11.05.2026

Принята к печати 02.06.2026

Received 15.03.2026

Revision received 11.05.2026

Accepted 02.06.2026



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-243-259

Клинико-диагностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), в кардиологической практике**Л.М. Юсупхаджиева^{1, 2}, И.А. Урванцева^{2, 3}, А.С. Воробьев^{2, 3, 4},
О.В. Кудрявцева², Н.Б. Османова², К.Ю. Николаев^{1, 4, 5}**

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Сургутский государственный университет»
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

² Бюджетное учреждение ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер
«Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»
Россия, 628416, г. Сургут, пр. Ленина, 69/1

³ Медицинский институт Сургутского государственного университета
Россия, 628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1

⁴ 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

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2

Аннотация

Цель исследования – обобщить и систематизировать современные данные о молекулярных функциях сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), его роли в ранней диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) и прогностической значимости при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). **Материал и методы.** Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary за период с 1972 по 2025 г. Ключевые слова: «heart-type fatty acid-binding protein», «H-FABP», «FABP3», «acute myocardial infarction», «stable coronary artery disease», «heart failure», «biomarker», «prognosis». Отобраны оригинальные клинические исследования, метаанализы и систематические обзоры, посвященные диагностической и прогностической ценности H-FABP. **Результаты.** H-FABP – низкомолекулярный цитозольный белок (15 кДа), обеспечивающий внутриклеточный транспорт длинноцепочечных жирных кислот в кардиомиоцитах. Благодаря быстрому высвобождению при повреждении мембраны он появляется в крови уже через 1–3 ч от начала повреждения кардиомиоцитов, достигая пика к 6–8 ч, что делает его наиболее чувствительным маркером в первые часы острого коронарного синдрома (чувствительность > 90 %, отрицательная прогностическая ценность до 99 %). При ОКС повышение H-FABP (> 8 нг/мл) ассоциировано с 4–5-кратным увеличением риска смерти, повторного инфаркта и сердечной недостаточности в течение года. У пациентов со стабильной ИБС стойкое повышение H-FABP (пороги 2,7–4,5 нг/мл) отражает субклиническое повреждение миокарда вследствие микрососудистой дисфункции, воспаления и метаболического стресса и служит независимым предиктором сердечно-сосудистых

событий в сроки до 7 лет (относительный риск (ОР) 2,5–5,0). При ХСН концентрация H-FABP коррелирует с функциональным классом NYHA, а его комбинация с NT-проBNP улучшает стратификацию риска смерти и госпитализаций (ОР до 5,68). При тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) уровень H-FABP ≥ 6 нг/мл предсказывает 30-дневные осложнения с ОР 10,04, превосходя тропонины и NT-проBNP. **Заключение.** H-FABP представляет собой уникальный биомаркер с двойной клинической перспективой: сверхранняя диагностика острого повреждения миокарда и долгосрочная стратификация риска при хронических формах ИБС и ХСН. Для внедрения в широкую практику необходима стандартизация пороговых значений и изучение влияния на терапевтическую тактику.

Ключевые слова: сердечный белок, связывающий жирные кислоты, H-FABP, биомаркер, острый коронарный синдром, стабильная ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, стратификация риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Для цитирования. Юсупхаджиева Л.М., Урванцева И.А., Воробьев А.С., Кудрявцева О.В.,

Османова Н.Б., Николаев К.Ю. Клинико-диагностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты (H-FABP), в кардиологической практике. *Атеросклероз.* 2026; 22 (2): 243–259. doi: 10. 52727/2078-256X-2026-22-2-243-259

Clinical and diagnostic significance of heart fatty acid-binding protein (H-FABP) in cardiological practice

**L.M. Yusupkhadzhiyeva^{1,2}, I.A. Urvantseva^{2,3,4}, A.S. Vorobyov^{2,3,4},
O.V. Kudryavtseva², N.B. Osmanova², K.Yu. Nikolaev^{1,4,5}**

¹ Surgut State University

1, Lenina ave., Surgut, 628412, Russia

² Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug –

Yugra Institution “District Cardiology Dispensary «Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery»
69/1, Lenina ave., Surgut, 628416, Russia

³ Surgut State University Medical Institute

1, Lenina ave., Surgut, 628412, Russia

⁴ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine –

Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics,

Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

175/1, Borisa Bogatkova st., Novosibirsk, 630089, Russia

⁵ Novosibirsk National Research State University,

2, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

Objective: to summarize and systematize current data on the molecular functions of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), its role in early diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) and prognostic value in stable coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (CHF). **Material and methods.** A systematic literature search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary databases from 1972 to 2025. Keywords: «heart-type fatty acid-binding protein», «H-FABP», «FABP3», «acute myocardial infarction», «stable coronary artery disease», «heart failure», «biomarker», «prognosis». Original clinical studies, meta-analyses and systematic reviews on diagnostic and prognostic value of H-FABP were selected. **Results.** H-FABP is a low-molecular-weight cytosolic protein (15 kDa) that

mediates intracellular transport of long-chain fatty acids in cardiomyocytes. Due to rapid release upon membrane damage, it appears in blood within 1–3 h after coronary occlusion, peaks at 6–8 h, making it the most sensitive marker in the first hours of ACS (sensitivity > 90 %, negative predictive value up to 99 %). In ACS, elevated H-FABP (> 8 ng/mL) is associated with a 4–10-fold increased risk of death, recurrent infarction and heart failure within one year. In stable CAD patients, persistent elevation of H-FABP (cutoffs 2.7–4.5 ng/mL) reflects subclinical myocardial injury due to microvascular dysfunction, inflammation and metabolic stress and serves as an independent predictor of cardiovascular events up to 7 years (HR 2.5–5.0). In CHF, H-FABP concentration correlates with NYHA functional class, and its combination with NT-proBNP improves risk stratification for death and hospitalization (HR up to 5.68). In pulmonary embolism, H-FABP \geq 6 ng/mL predicts 30-day complications with HR 10.04, outperforming troponins and NT-proBNP. **Conclusions.** H-FABP is a unique biomarker with dual clinical perspective: ultra-early diagnosis of acute myocardial injury and long-term risk stratification in chronic CAD and CHF. Standardization of cutoffs and investigation of its impact on therapeutic management are needed for widespread clinical implementation.

Keywords: heart-type fatty acid-binding protein; H-FABP; biomarker; acute coronary syndrome; stable coronary artery disease; chronic heart failure; risk stratification.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

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

Citation. Yusupkhadzhiyeva L.M., Urvantseva I.A., Vorobyov A.S., Kudryavtseva O.V., Osmanova N.B., Nikolaev K.Yu. Clinical and diagnostic significance of heart fatty acid-binding protein (H-FABP) in cardiological practice. *Atherosclerosis*. 2026; 22 (2): 243–259. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-243-259

Введение

Современная кардиология сталкивается с необходимостью совершенствования методов ранней диагностики и стратификации риска при ишемической болезни сердца (ИБС). Традиционные биомаркеры, такие как сердечные тропонины, обладают высокой специфичностью, но их чувствительность в первые часы острого коронарного синдрома (ОКС) ограничена. Это создает так называемое «диагностическое окно», в течение которого пациент может оставаться нераспознанным, несмотря на продолжающееся повреждение миокарда [1, 2].

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты (Heart-type Fatty Acid-Binding Protein, H-FABP, FABP3), известный с 1972 г., первоначально рассматривался исключительно как внутриклеточный переносчик жирных кислот. Однако его уникальные физико-химические свойства – низкая молекулярная масса (\approx 15 кДа) и цитозольная локализация – предопределили быстрое высвобождение в кровотока при повреждении кардиомиоцитов, что сделало его перспективным кандидатом для ранней диагностики инфаркта миокарда (ИМ) [3, 4].

За последние два десятилетия накоплены убедительные доказательства того, что диагностическая ценность H-FABP не ограничивает-

ся острыми состояниями. Повышенный уровень H-FABP у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, отражая субклиническое повреждение кардиомиоцитов, воспаление и процессы ремоделирования миокарда [5–7]. Более того, при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) H-FABP продемонстрировал высокую прогностическую мощь в отношении ранних осложнений [8].

Цель настоящего обзора – обобщить современные представления о молекулярных функциях H-FABP, его роли в ранней диагностике ОКС, а также проанализировать прогностическую значимость при стабильной ИБС, ХСН и других кардиоваскулярных состояниях.

Материал и методы

Для подготовки данного аналитического обзора осуществлен систематический поиск литературы в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, а также в российской научной электронной библиотеке eLibrary за период с 1972 по 2025 г. Поиск проводился с использованием ключевых слов и их комбинаций: «heart-type fatty acid-binding protein», «H-FABP», «FABP3», «acute myocardial infarction», «early diagnosis», «stable coronary artery disease», «risk stratification»,

«prognosis», «chronic heart failure». Критериями отбора служили: 1) оригинальные клинические исследования (проспективные, ретроспективные, когортные), оценивающие диагностическую точность или прогностическую значимость Н-FAВР при сердечно-сосудистых заболеваниях; 2) фундаментальные работы, раскрывающие молекулярные механизмы функций Н-FAВР и его высвобождения из кардиомиоцитов; 3) метаанализы и систематические обзоры высокого методологического качества. Критерии исключения: тезисы конференций, описания единичных клинических случаев, редакционные комментарии, статьи, не содержащие количественных данных. Отбор публикаций проводился двумя независимыми исследователями на основе анализа заголовков, аннотаций и, при необходимости, полных текстов. Разногласия разрешались путем обсуждения. Всего проанализировано более 120 источников, из которых в итоговый обзор включены 63 наиболее значимые работы, отражающие эволюцию взглядов на клиническую роль Н-FAВР. Анализ и синтез данных проведены с выделением двух основных клинических парадигм: неотложной кардиологии (сверххраняя диагностика острого коронарного синдрома) и хронического кардиологического пациента (стратификация риска при стабильной ИБС, ХСН и других состояниях).

Статья подготовлена в рамках прикладной научно-исследовательской темы НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных хронической сердечной недостаточностью в Сибири (FWNR-2026-0034).

Строение и функции сердечного белка, связывающего жирные кислоты (Н-FAВР)

Н-FAВР (FAВР3) относится к семейству белков, связывающих жирные кислоты (FAВР), которое у человека включает 10 тканеспецифичных изоформ [9, 10]. Ген *FAВР3* локализован на хромосоме 1 (1p33–p32) [11]. Белок представляет собой β -цилиндр с гидрофобной полостью, обратимо связывающей длинноцепочечные жирные кислоты, преимущественно полиненасыщенные [12].

Основная функция Н-FAВР – внутриклеточный транспорт жирных кислот от плазматической мембраны к митохондриям для β -окисления и к ядру для регуляции экспрессии генов через рецепторы PPAR [13]. Поскольку сердце получает большую энергии за счет окисления жирных

кислот, Н-FAВР играет ключевую роль в энергетическом метаболизме кардиомиоцитов [4].

Помимо метаболической функции, Н-FAВР участвует в регуляции роста, пролиферации и апоптоза клеток. В экспериментальных моделях показано, что Н-FAВР способен ингибировать пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы (отсюда его альтернативное название – ингибитор роста молочной железы) [14]. В условиях гипоксии повышенная экспрессия Н-FAВР повышает выживаемость клеток, подавляя пролиферацию, но способствуя адаптации к стрессу [15]. Кроме того, Н-FAВР стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что предполагает его участие в атерогенезе и развитии рестеноза после стентирования [16].

Исследования на эмбриональных клетках миокарда и моделях животных (например, рыбках данио, мышей) указывают на роль FAВР3 в процессах апоптоза и дифференцировки кардиомиоцитов, что связывает его с врожденными пороками сердца [13, 17, 18]. М.К. Tang et al. (2004) писали о том, что изоформы Н-FAВР участвуют в регуляции процессов роста и дифференцировки кардиомиоцитов на неонатальном периоде у мышей [19]. Исследования В. Vinas et al. (2007) на мышцах с нарушением экспрессии гена *H-FAВР* продемонстрировали критическую важность этого белка: у таких животных наблюдался дефект утилизации ПНЖК, снижение толерантности к физической нагрузке, компенсаторная гипертрофия сердца и перераспределение митохондрий [20].

Тканевая локализация Н-FAВР не ограничена миокардом. Иммунореактивность обнаружена в скелетных мышцах ($\approx 25\%$ от содержания в миокарде), париетальных клетках желудка, ацинарных и протоковых клетках молочной железы, эпителиальных клетках почек, протоковых клетках слюнной железы, клетках Лейдига, яичках, желтом теле, адипоцитах, эндотелиальных клетках сосудов и терминально дифференцированном эпителии дыхательного, кишечного и мочеполового путей [14, 17]. Однако максимальная концентрация зарегистрирована в желудочках сердца, где она выше, чем в предсердиях [21]. При диагностике Н-FAВР перекрестной реакции не происходит из-за различий в морфологии и иммунологии между Н-FAВР и другими типами FAВР, поэтому Н-FAВР обладает очень высокой специфичностью для диагностики повреждения миокарда [22].

Кинетика высвобождения и референсные значения

Благодаря малой молекулярной массе и цитозольной локализации Н-FABP быстро диффундирует через поврежденную мембрану кардиомиоцита в интерстиций и далее в кровотоки. При остром инфаркте миокарда (ОИМ) белок определяется в плазме уже через 90 минут от начала симптомов, достигает пика через 6–8 ч и возвращается к норме в течение 24–36 ч благодаря почечному клиренсу [4].

В популяционных исследованиях верхняя граница нормы Н-FABP обычно находится в пределах от 0,0–0,6 до 0,0–2,8 мкг/л в зависимости от метода анализа. Также установлена прямая зависимость уровня Н-FABP от возраста, патогенез которой, вероятно, связан с возрастным снижением почечного клиренса и усилением высвобождения белка из скелетной мускулатуры [23].

Важно учитывать, что при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 мл/мин) концентрация Н-FABP повышается (медианное увеличение на 0,71 мкг/л) вследствие замедления элиминации, что требует осторожной интерпретации у пациентов с хронической болезнью почек [24].

Данные о гендерных различиях противоречивы: одни исследования не находят значимых отличий, другие показывают более высокие значения у мужчин [24, 25].

Исследование Н-FABP при стабильной ишемической болезни сердца

У больных со стабильной ИБС эпизоды обратимой ишемии миокарда вызывают повреждение кардиомиоцитов. Ишемия сохраняется не из-за стеноза крупных артерий, а из-за дисфункции микроциркуляторного русла. Это приводит к повторяющимся эпизодам «оглушения» и «гибернации» миокарда, которые сопровождаются минимальным, но постоянным выбросом кардиоспецифичных белков [26].

Низкая молекулярная масса Н-FABP и его преимущественно цитозольная локализация в кардиомиоцитах, прочно ассоциированного с сократительным аппаратом, обеспечивают его быстрое появление в системном кровотоке даже при незначительном повреждении миокарда [27].

Существуют работы, которые изучают субклиническое поражение кардиомиоцитов с помощью Н-FABP. Результаты крупного исследо-

вания S.K. Ho et al. (2018) показали, что уровень Н-FABP ($\geq 4,143$ пг/мл) прямо ассоциирован с сердечно-сосудистыми событиями (кардиоваскулярная и цереброваскулярная смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу стенокардии, заболеваний периферических артерий – окклюзионная болезнь периферических артерий и сердечной недостаточности) при среднесрочном наблюдении у больных ИБС. Н-FABP является независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов со стабильной ИБС, существенно влияет на возникновение сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу острой сердечной недостаточности. Авторы объясняют повышение Н-FABP с клинико-патологической точки зрения: это белок, который высвобождается в кровь при любом повреждении клеток сердца (ишемия, некроз, апоптоз). Стойкое повышение Н-FABP у пациентов со стабильной ИБС сигнализирует о продолжающемся скрытом повреждении миокарда, даже при отсутствии ОИМ [28].

В исследовании Y.W. Wu et al. (2020) уровень Н-FABP не менее 4,2 нг/мл являлся предиктором фатальных ССС и смерти от всех причин в среднесрочной перспективе у пациентов со стабильной ИБС [29].

К аналогичным выводам пришли авторы крупного проспективного когортного исследования H.W. Zhang et al. (2020) с долгосрочным периодом наблюдения. Была установлена прямая ассоциация между уровнем Н-FABP $> 2,70$ нг/мл (в среднем 2,95 нг/мл) и частотой развития ССС, включавших кардиоваскулярную смерть, инфаркт миокарда, инсульт и коронарную реваскуляризацию, у пациентов с ИБС. У пациентов с ССС отмечались статистически значимо более высокие уровни Н-FABP $> 2,70$ нг/мл (в среднем 2,95 нг/мл) по сравнению с пациентами без событий. Пациенты с повышенным Н-FABP демонстрировали повышенный риск развития ССС как в подгруппе с предиабетом (Н-FABP $\geq 1,855$ нг/мл), так и в подгруппе пациентов с манифестным сахарным диабетом (Н-FABP $\geq 2,560$ нг/мл). Полученные данные также позволяют рассматривать Н-FABP в качестве перспективного интегративного предиктора кардиоваскулярного риска у пациентов с ИБС на фоне измененного гликемического статуса [30].

Исследование Y.C. Lu et al. (2021) показало, что уровень Н-FABP $\geq 3,6$ нг/мл является значимым порогом для стратификации риска у пациен-

тов со стабильной ИБС. Повышенный Н-FAВР независимо ассоциирован с удлиненным в сравнении с нормальным QT-интервалом (3,6 против 2,7 нг/мл), со снижением фракции выброса левого желудочка сердца (ЛЖ), с развитием систолической дисфункции ЛЖ и повышением смертности от всех причин [31].

В контексте данных исследований повышенный уровень Н-FAВР трактуется как показатель продолжающегося (хронического) субклинического повреждения миокарда, которое не проявляется симптоматически (клиникой острого коронарного синдрома) на фоне кажущейся клинической стабильности, но указывает на нестабильность атеросклеротических бляшек или микрососудистую дисфункцию, а также более тяжелого исходного состояния миокарда, что делает пациента уязвимым к будущим фатальным ССС и смерти от всех причин, несмотря на кажущуюся стабильность [29].

Таким образом, Н-FAВР является многофункциональным биомаркером с клинической значимостью в нескольких областях:

Как индикатор хронического субклинического повреждения кардиомиоцитов, Н-FAВР выступает в качестве отражения нейrogормональной и воспалительной активации. Как отмечено Y.C. Lu et al. (2021), установлена независимая связь между уровнем Н-FAВР и широким спектром показателей, включая параметры липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности), маркеры системного воспаления (С-реактивный белок, количество лейкоцитов) и концентрацию адипоцитокинов (висфатин, адипонектин, FAВР4). У «стабильного» пациента с ИБС это говорит о продолжающемся активном атеросклеротическом процессе и высоком сердечно-сосудистом риске MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, неотложная реваскуляризация, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или декомпенсации сердечной недостаточности), остающемся клинически бессимптомным [31].

Микрососудистая дисфункции. Существуют «некритичные» атеросклеротические бляшки, которые, не вызывая гемодинамически значимого стеноза (< 50 %), могут подвергаться микродестабилизации с последующей эмболией атероматозного материала в дистальное микроциркуляторное русло. Это приводит к очаговым повреждениям кардиомиоцитов [32]. Низкая молекулярная масса Н-FAВР и цитоплазматическая локализация обуславливают более быстрое

высвобождение Н-FAВР в системный кровоток по сравнению с тропонином, что предполагает его потенциальную роль в качестве раннего маркера этих субклинических ишемических событий [27].

Н-FAВР и острый инфаркт миокарда

Ключевым фактором, определяющим исход при ОИМ, является временной интервал от первого контакта с медицинскими работниками до реперфузионного вмешательства. Золотой стандарт — сердечные тропонины — демонстрирует недостаточную диагностическую точность на догоспитальном этапе и в первые часы после начала симптомов [33].

Многочисленные клинические исследования подтвердили преимущество Н-FAВР перед традиционными маркерами в первые часы у пациентов с ОИМ.

В ходе исследования, проведенного T.N. Nguyen et al. (2020), анализ временной динамики маркеров показал: медиана Н-FAВР в первые 3 ч составляла 30 нг/мл, к 6–12 ч возрастала до 169,8 нг/мл, к 12–24 ч снижалась. Чувствительность в интервалах 0–3, 3–6 и 6–12 ч была выше, чем у сердечного тропонина I (сTnI) и креатининфосфокиназы MB (КФК-MB), а специфичность достигала 100 % [2].

Исследование C.G. McMahon et al. (2012) показало, что биомаркер Н-FAВР (с пороговым значением 5,24 мкг/л) является высокоэффективным инструментом для ранней диагностики ОИМ (в течение 24 ч) в отделении неотложной помощи. Н-FAВР является наиболее точным диагностическим индикатором в интервале 0–12 ч после манифестации боли, опережая по эффективности другие биомаркеры (сTnI, КФК-MB и миоглобин). Н-FAВР обладает наивысшей отрицательной прогностической ценностью, а комбинация с сTnI повышает этот показатель до 99 %, что критически важно для быстрого исключения ОИМ [34].

Результаты исследования A. Vupputuri et al. (2015) показали, что уровень Н-FAВР (с верхней нормой 6,4 нг/л) обладает высокой диагностической чувствительностью (89,7 %) для выявления ОИМ, существенно превосходя первоначальные показатели сTnI (62,1 %) и КФК-MB (44,8 %) при наблюдении в течение 6 часов от начала симптомов [35].

Исследование M.G. Moon et al. (2021) продемонстрировало, что Н-FAВР являет-

ся высокоинформативным биомаркером для ранней диагностики ОИМ, особенно в критические первые 4 ч диагностическую значимость ($AUC > 0,7$), превосходя традиционные маркеры (КФК-МВ и сТnI), и сохранял высокую диагностическую ценность в отсроченный период (4–24 ч) [1].

Результаты исследования A. Narayan et al. (2022) показали, что уровень Н-ФАВР ($\geq 7,9$ нг/мл) является высокочувствительным диагностическим маркером ОКС при поступлении в ранние сроки (в течение 12 ч с момента за грудиной боли), превосходя по чувствительности сТnI ($\geq 8,2$ нг/мл) и КФК-МВ (≥ 25 Ед/л). У пациентов с верифицированным ОИМ средняя концентрация сердечного белка, связывающего жирные кислоты, составила 123 нг/мл. Н-ФАВР обладает максимальной чувствительностью для верификации ОИМ (хотя и уступает тропонину по специфичности), а его интегральная диагностическая эффективность сопоставима с тропонином, что позволяет рассматривать комбинацию этих маркеров как перспективный инструмент для улучшения ранней диагностики ОИМ [36].

Результаты исследования A.S. Vorobyov et al. (2024) выявили, что у пациентов с острым ИМ и подъемом сегмента ST при долгосрочном наблюдении уровень Н-ФАВР ≥ 10 нг/мл сопряжен с увеличением вероятности развития клинически выраженной сердечной недостаточности (второй и выше функциональный класс по NYHA (New York Heart Association)) в 4,27 раза, а структурно-функциональное ремоделирование миокарда левого желудочка (ВСФР ЛЖ) – в 3,07 раза, что обусловлено размером инфарктного повреждения и последующим развитием миокардиофиброза [37].

Диагностическая значимость Н-ФАВР при ОИМ дополнительно подтверждается его кинетикой высвобождения из поврежденных кардиомиоцитов. Так, работа A.H. Kleine et al. (1992) продемонстрировала, что данный белок не выделяется в некротизированных клетках миокарда после давно перенесенного инфаркта [38]. Более того, Н-ФАВР не определялся уже через 1 ч после остро́го ишемического эпизода в морфологически неизмененных кардиомиоцитах, если эти клетки нежизнеспособны, что подтверждается иммуногистохимическими исследованиями [39].

Таким образом, Н-ФАВР признан наиболее эффективным маркером для сверхранней диагностики ОИМ, особенно в первые 6 ч, что по-

зволяет ускорить принятие решения о реперфузионной терапии.

Н-ФАВР при нестабильной стенокардии

Выше были рассмотрены возможности Н-ФАВР в диагностике ОИМ, где маркер продемонстрировал наивысшую чувствительность в первые часы. Однако не менее важной клинической задачей является стратификация риска у пациентов с нестабильной стенокардией – состоянием, при котором ишемия миокарда не приводит к выраженному некрозу, но сопряжена с высоким риском тромботических осложнений. Ниже представлены результаты исследований, оценивающих прогностическую и диагностическую ценность Н-ФАВР при нестабильной стенокардии.

В исследовании M. O'Donoghue et al. (2006) у пациентов с ОКС уровень Н-ФАВР > 8 нг/мл (медиана 16 нг/мл) ассоциировался с 4–5-кратным увеличением риска смерти, повторного ИМ и застойной сердечной недостаточности в течение 10 месяцев, сохраняя прогностическую ценность как при отрицательном, так и положительном сТnI [40].

Результаты исследования K.Y. Vanu et al. (2014), проведенного у пациентов с подозрением на ОКС, поступивших в течение первых 48 ч от болевого синдрома в отделение неотложной помощи, показали, что значения Н-ФАВР были зарегистрированы у 15,2 % пациентов, тогда как у 84,8 % обследуемых концентрация маркера не превышала диагностический порог (референсный диапазон для миоглобина – 9–82 нг/мл, КФК-МВ – 0–3,6 нг/мл, сТnI – 0–0,1 нг/мл и Н-ФАВР – 7 нг/мл). Статистический анализ продемонстрировал достоверные различия в уровнях всех исследуемых биохимических маркеров между группами пациентов с подтвержденным ОКС и без такового. В рамках данного исследования Н-ФАВР, как в качестве самостоятельного маркера, так и в комбинации с рутинными биомаркерами (миоглобин, КФК-МВ, сТnI), не показал статистически значимого улучшения ранней диагностики или исключения ОКС. Авторы отметили, что для окончательной оценки клинической ценности Н-ФАВР необходимы дальнейшие масштабные многоцентровые исследования [41].

Исследование R.T. Willemsen et al. (2019) показало, что диагностическая ценность изолированного использования экспресс-теста на

H-FABP (с пороговым значением > 4 нг/мл) в условиях первичной медицинской помощи ограничена низкой чувствительностью (25,8 %) для выявления острого коронарного синдрома в первые 24 ч от появления симптомов (возможно, обусловлено техническими ограничениями тест-системы). Хотя отрицательная прогностическая ценность теста составила 91,6 %, его применение в качестве самостоятельного диагностического инструмента приводило к непропорционально высокому числу ложноположительных результатов и неоправданному направлению пациентов без ОКС для дальнейшего обследования, что ограничивает его клиническую применимость в текущей конфигурации [42].

Данные исследования E. Atay et al. (2019) показали, что уровень H-FABP является значимым маркером для диагностики ОКС при поступлении и в первые 4 ч наблюдения. При этом у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST (ИМбпST) регистрировались более низкие концентрации H-FABP по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), что, вероятно, объясняется более ранним обращением за медицинской помощью и, как следствие, меньшим объемом повреждения миокарда. В группе нестабильной стенокардии не отмечалось существенных изменений уровней КФК-МВ, сTnI и H-FABP к 4-му часу наблюдения ($p > 0,05$). Также не выявлено статистически значимой динамики H-FABP в течение первых 4 ч наблюдения как в группе нестабильной стенокардии, так и в группе ИМпST ($p > 0,05$), что подчеркивает его потенциальную роль в разграничении состояний с некрозом миокарда и без него [43].

Результаты исследования S. Raza et al. (2023) показали, что уровень H-FABP (≥ 7 нг/мл, наблюдаемый медианный уровень H-FABP составил 17,8 нг/мл, а для сTnI – 0,113 нг/мл) обладает высокой диагностической точностью (87,58 %) для выявления ОКС у пациентов с болью в груди, с общей чувствительностью 91,0 % и специфичностью 76,7 %. Наибольшая диагностическая эффективность H-FABP продемонстрирована в ранние сроки (≤ 3 ч от появления симптомов), где при пороговом значении > 5 нг/мл чувствительность достигает 98,3 %, а площадь под ROC-кривой (0,911) сопоставима с высокочувствительным тропонином I (0,908). H-FABP является высокочувствительным биомаркером для ранней диагностики ОКС, особенно в первые 3 ч от мо-

мента возникновения симптомов [44].

Таким образом, H-FABP является перспективным биомаркером для ранней диагностики ОКС (особенно в первые 3 ч) и долгосрочной стратификации риска, однако его клиническая эффективность сильно зависит от используемых пороговых значений и формата тестирования. Наибольшую пользу он может принести в составе мультимаркерных панелей в условиях стационара или отделений неотложной помощи, дополняя информацию, получаемую по тропонину.

H-FABP как прогностический маркер ХСН

Хроническая сердечная недостаточность – это сложный клинический синдром, являющийся проявлением определенных стадий различных сердечно-сосудистых заболеваний. Он вызван активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к повышению симпатической активности, вызывая вазоконстрикцию, увеличение нагрузки на сердце, напряжения миокарда и потребления кислорода. Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) способствует дилатации полостей и/или гипертрофии миокарда, снижению снабжения миокарда кислородом и энергией, а секреция катехоламинов положительно коррелирует со степенью сердечной недостаточности [45]. Повышенный уровень альдостерона, индуцированный Ang II и активация РААС, выступая в качестве факторов роста, могут стимулировать пролиферацию фибробластов, способствовать фиброзу миокарда, гипертрофии кардиомиоцитов и ремоделированию и, в конечном итоге, тяжелому нарушению сердечной функции [46].

H-FABP отражает хронический клеточный стресс, ишемию и субклиническое повреждение миокарда, что обуславливает его высокую прогностическую ценность при сердечной недостаточности.

Многочисленные исследования подтверждают, что уровень H-FABP прогрессивно возрастает с увеличением функционального класса сердечной недостаточности.

Исследователи T. Arimoto et al. (2005) подтвердили наличие более высоких концентраций H-FABP у пациентов с ХСН по сравнению с контролем ($5,7 \pm 4,8$ нг/мл против $2,7 \pm 0,8$ нг/мл) и нарастание уровня по мере увеличения класса NYHA. Повышенный уровень H-FABP служит индикатором персистирующего и латентного повреждения кардиомиоцитов. Его определение по-

зволяет идентифицировать пациентов с застойной сердечной недостаточностью, относящихся к группе высокого риска по развитию неблагоприятных ССС (смерть от сердечных причин и прогрессирование сердечной недостаточности, потребовавшее повторной госпитализации) в будущем [6].

В исследовании D. Gtuson et al. (2021) продемонстрирована зависимость уровня Н-ФАВР от тяжести ХСН. Концентрация Н-ФАВР закономерно возрастала по мере увеличения функционального класса (ФК) по NYHA: в контрольной группе (здоровые лица) медиана составила 2,2 нг/мл, при ФК II – 5,6 нг/мл, при ФК III – 7,1 нг/мл, при ФК IV – 11,1 нг/мл. Кроме того, выявлены значимые корреляции НФАВР с установленными маркерами сердечной дисфункции (растворимый белок супрессии туморогенности-2 (sST2), галектин-3, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), сTnI) и ремоделирования (NT-proBNP) [7].

Повышение Н-ФАВР при ХСН является следствием хронического и прогрессирующего повреждения кардиомиоцитов, возникающего вследствие хронической перегрузки, ишемии и ремоделирования миокарда, которое усугубляется по мере нарастания тяжести сердечной недостаточности. Это повреждение тесно ассоциировано с активными процессами неблагоприятного ремоделирования миокарда (фиброз, воспаление), что подтверждается корреляцией с соответствующими биомаркерами. Таким образом, Н-ФАВР выступает не просто маркером некроза, а интегральным индикатором продолжающегося кардиомиоцитарного стресса и деструкции в условиях хронической сердечной недостаточности, что и объясняет его прогностическую ценность [7].

Н-ФАВР в прогнозировании неблагоприятных ССС

Н-ФАВР является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и повторных госпитализаций как при ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ), так и при сохраненной ФВ.

Результаты исследования Т. Niizeki et al. (2005) показали, что комбинация повышенных уровней Н-ФАВР (> 4,3 нг/мл) и BNP (> 200 пг/мл) ассоциирована с наиболее высокими показателями сердечной смертности и риском неблагоприятных ССС, включая повторные госпитализации по поводу декомпенсации ХСН. В этом исследовании Н-ФАВР превзошел BNP по прогностической значимости в отношении сердеч-

ных событий у пациентов с ХСН в среднесрочной перспективе [47].

Исследование U. Hoffmann et al. (2015) демонстрирует, что комбинация Н-ФАВР и NT-proBNP повышает диагностическую точность при верификации острой сердечной недостаточности (ОСН), увеличивая специфичность и положительную прогностическую ценность в отношении общей смертности и повторных госпитализаций по поводу ОСН как в краткосрочной (1 год), так и в долгосрочной (5 лет) перспективе по сравнению с изолированным использованием NT-proBNP. Увеличение концентрации Н-ФАВР на 10 нг/мл ассоциировалось с ростом риска общей смертности на 2 % и риска повторных госпитализаций на 3–7 % в 5-летней перспективе. Увеличение концентрации Н-ФАВР на 10 нг/мл ассоциировалось с ростом риска общей смертности на 2 % и риска повторных госпитализаций на 3–7 % в 5-летней перспективе [48].

Исследования W. Dinh et al. (2011) подтвердили, что у пациентов с ХСНсФВ (ХСН с фракцией выброса ЛЖ > 50 %) уровень Н-ФАВР и сердечный тропонин I повышены независимо от наличия ИБС, что указывает на продолжающееся повреждение миокарда даже на бессимптомной стадии диастолической дисфункции [49].

Проведенное в 2012 г. исследование D. Kutsuzawa et al. пациентов с ХСНсФВ в среднесрочной перспективе с поровым значением Н-ФАВР 4,3 нг/мл демонстрирует, что уровень Н-ФАВР в сыворотке крови являлся независимым предиктором ССС, пациенты третьего тертиля Н-ФАВР (5,0–24 нг/мл) имели значительно повышенный риск всех ССС (сердечно-сосудистая смерть или повторная госпитализация) по сравнению с теми, кто находился в самой низкой тертильной фазе Н-ФАВР (0,5–3,0 нг/мл) [50].

Результаты исследования E. Kazmierczyk et al. (2018) пациентов с ХСН (с фракцией выброса левого желудочка $29,73 \pm 13,3$ %) показали, что у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (классы III и IV NYHA) сохраняющийся высокий уровень Н-ФАВР (> 7,8 нг/мл) после лечения связан с повышенным риском смерти или повторной госпитализации в краткосрочной перспективе, отражая скрытое повреждение миокарда. Было установлено, что уровень Н-ФАВР, измеренный при поступлении, коррелирует с ремоделированием левого желудочка [23].

Y. Otaki et al. (2014) установили, что у пациентов при среднесрочном наблюдении с ХСН и фибрилляцией предсердий (ФП) пороговые значе-

ния Н-FABP для прогнозирования событий выше (5,4 нг/мл), чем при синусовом ритме (4,6 нг/мл). Частота сердечно-сосудистых событий выше у пациентов с повышенным уровнем Н-FABP и тропонина Т. Таким образом, повреждение миокарда прогрессирует в связи с наличием ФП и связано с последующими ССС как у пациентов с ХСН-ФП, так и у пациентов с ХСН-СР [51].

Н-FABP является интегральным показателем продолжающегося повреждения и стресса кардиомиоцитов, что делает его незаменимым инструментом для долгосрочной стратификации риска неблагоприятных ССС (включая сердечную смерть и повторную госпитализацию из-за сердечной недостаточности) у широкого спектра пациентов с ХСН.

Н-FABP в стратификации риска при ХСН

Комбинация Н-FABP с другими биомаркерами и клиническими параметрами значительно улучшает стратификацию риска у пациентов с ХСН.

Исследование D. Gruson et al. (2021) выявило синергетический эффект комбинации биомаркеров: при одновременном повышении уровней Н-FABP и NT-proBNP сердечно-сосудистая смертность достигала 88 %, что на 20 % улучшало прогнозирование исхода по сравнению с изолированным использованием NT-proBNP [7].

Авторы работы S. Wang et al. (2021) продемонстрировали высокую прогностическую ценность комбинации преальбумина, NT-proBNP, Н-FABP и сТnI для прогнозирования сердечно-сосудистой смерти и MACE [52].

В ходе исследования S. Kadowaki et al. (2017) установлено, что комбинация Н-FABP ($> 4,5$ нг/мл) и удлинения QRS (≥ 120 мс) являются независимым и значимым предиктором неблагоприятных исходов (смерть и госпитализация) у пациентов с ХСН [53].

Результаты исследования R. Ding et al. (2020) выявили, что сочетание Н-FABP и эхокардиографии повышает точность диагностики сепсис-индуцированной дисфункции миокарда (положительная прогностическая ценность до 85–99,42 %) [54].

Авторы проведенного исследования Zhang Y. et al. (2022), выявили, что у пациентов в критическом состоянии, госпитализированных в отделение неотложной помощи, комбинация Н-FABP ($> 4,35$ нг/мл) со шкалой APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

II ($\geq 12,5$) и лактатом является наилучшим предиктором летальности у критических пациентов (AUC = 0,801), достоверно превосходящую изолированное использование биомаркера [55].

Таким образом, Н-FABP выступает обязательным компонентом интегративных моделей, позволяющих клинически значимо улучшить стратификацию риска неблагоприятных ССС (включая сердечную смерть и повторную госпитализацию из-за сердечной недостаточности) у пациентов с ХСН.

Н-FABP при динамическом мониторинге и оценки эффективности лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Серийные измерения Н-FABP позволяют оценить ответ на медикаментозное лечение и выявить пациентов, сохраняющих высокий риск сердечных осложнений, несмотря на клиническое улучшение.

В исследовании T. Niizeki et al. (2008) проводилось серийное измерение уровня Н-FABP у госпитализированных пациентов с ХСН (включая получавших дигоксин по показаниям) при поступлении и на момент выписки. Авторами установлено, что персистирующее повышение Н-FABP ($\geq 4,3$ нг/мл) после проведенного лечения, сохраняющееся к моменту выписки даже на фоне клинического улучшения, ассоциировано с пятикратным увеличением риска сердечных осложнений (отношение рисков 5,68) [5].

Согласно данным исследования M. Cabiati et al. (2013) пациентов с терминальной ХСН (ФВ ЛЖ < 25 %) после имплантации LVAD (left ventricular assist device, левожелудочковое вспомогательное устройство), отсутствие снижения Н-FABP через 72 ч после операции являлось критическим прогностическим признаком неблагоприятного исхода, в то время как динамика NT-proBNP не была значимой [56].

Авторы работы P. Jirak et al. (2018) на фоне терапии ивабрадином наблюдали достоверное снижение Н-FABP у пациентов с дилатационной кардиомиопатией с ХСН (фракцией выброса < 50 %) (в отличие от ишемической), что может отражать замедление ремоделирования [57].

Результаты исследования T. Fröhling et al. (2022) показали значимую ассоциацию комбинации Н-FABP с кардиоваскулярными маркерами – растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) и факто-

ра роста/дифференцировки 15 (GDF-15) – для стратификации риска декомпенсации СН. У пациентов с острой декомпенсацией Н-FAVP был повышен в 2,2 раза ($p = 0,0458$). По мнению авторов, указанные биомаркеры отражают ключевые патогенетические процессы – воспаление, повреждение тканей и ремоделирование, что позволяет оценивать прогрессирование заболевания [58].

В пилотном исследовании В. Ohnewein et al. (2025) терапии сакубитрилом/валсартаном (3–6 месяцев) не обнаружили значимой динамики Н-FAVP, несмотря на улучшение функции сердца, что может указывать на его ограниченную роль в мониторинге терапии у стабильных пациентов с ХСН_{ФВ} (ФВ < 40 %) [59].

Таким образом, можно сделать вывод, что Н-FAVP является метаболическим индикатором сердечной недостаточности:

– на ранних стадиях ХСН (NYHA I-II) повышение Н-FAVP может указывать на субклиническое повреждение миокарда и служить ранним маркером сердечно-сосудистого риска, однако его прогностическая значимость максимальна при выраженной декомпенсации сердечной недостаточности, когда он становится независимым предиктором неблагоприятного исхода (смерть от сердечно-сосудистых причин, внезапная сердечная смерть, прогрессирование сердечной недостаточности, требующее повторной госпитализации, а также другие неблагоприятные клинические исходы, связанные с сердечной недостаточностью), превосходя по информативности стандартные клинические параметры [7];

– на поздних стадиях сердечной недостаточности Н-FAVP отражает активное повреждение миокарда и высокий риск неблагоприятных ССС.

Концентрация Н-FAVP отражает тяжесть течения сердечной недостаточности, коррелирует с патофизиологическими процессами в миокарде и обладает самостоятельным прогностическим потенциалом. Комбинация НFAVP и NT-proBNP синергично усиливает стратификацию риска, что может лечь в основу более персонализированного подхода к ведению пациентов с сердечной недостаточностью [7, 53].

Диагностический потенциал Н-FAVP при скрининге

В ходе популяционного исследования, проведенного Т. Takahashi et al. (2018) на базе плановых профилактических осмотров, установлена статистически значимая связь между повышен-

ным пульсовым давлением (ПД) и уровнями биомаркеров, отражающих субклиническое повреждение миокарда. Повышение ПД коррелировало с увеличением концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP > 40 пг/мл) и сердечного белка, связывающего жирные кислоты (Н-FAVP > 4,3 нг/мл), которые являются индикаторами напряжения стенки левого желудочка и скрытого повреждения кардиомиоцитов соответственно [60].

Н-FAVP в коморбидной патологии

Кардиоренальный синдром представляет собой классический пример коморбидности, при котором дисфункция одного органа неизбежно ведет к повреждению другого. В ходе масштабного исследования, проведенного М.Р. Schneider et al. (2022), у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 3-й стадии (скорость клубочковой фильтрации 30–60 мл/мин/1,73 м²) при долгосрочном наблюдении выяснено, что Н-FAVP является независимым предиктором несердечно-сосудистой смертности и МАСЕ даже после учета уровня высокочувствительного тропонина hs-TnT (≥ 14 нг/л). Повышение Н-FAVP при ХБП отражает как хроническое повреждение миокарда (вследствие уремической кардиомиопатии, гипертрофии, микроангиопатии), так и снижение почечного клиренса. Авторы отмечают, что для внедрения в клиническую практику необходима стандартизация пороговых величин Н-FAVP для стратификации риска в популяции пациентов с ХБП (при СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) [61].

Дифференциальная диагностика ОСН в первые часы после поступления остается сложной задачей, особенно при отсутствии кардиологического анамнеза. Результаты исследования М.С. Vuchkova et al. (2025) среди пациентов, госпитализированных по поводу ОСН (впервые возникшей ОСН *de novo* у больных без диагностированного нарушения функции сердца в анамнезе, а также острой декомпенсации ХСН) в ранний период госпитализации (0–24 ч), показали, что положительный результат Н-FAVP чаще наблюдался у пациентов с ОСН *de novo* и ИМ в первые 8 ч от начала симптоматики. Исследование обосновывает включение Н-FAVP в стандартную диагностическую панель при подозрении на ОКС и ОСН для улучшения клинических исходов и рационализации использования ресурсов стационара [62].

Гемодинамическая стабильность при тромбозах легочной артерии (ТЭЛА) не являет-

ся синонимом благоприятного прогноза: у части пациентов с компенсированным кровообращением в первые часы запускается каскад событий, ведущих к острой декомпенсации и смерти. Инструмент прогнозирования, позволяющий выделить подгруппу гемодинамически стабильных пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов, все еще отсутствует. При ТЭЛА острая перегрузка правого желудочка давлением приводит к повреждению кардиомиоцитов и высвобождению Н-FAВР, что делает его потенциальным маркером ранних осложнений. Метаанализ Н. Nithianandan et al. (2020) показал, что повышение Н-FAВР ≥ 6 нг/мл ассоциировано с 10-кратным увеличением риска осложненного клинического течения в первые 30 дней (смертность от всех причин, ТЭЛА-специфичная смертность, рецидивы ВТЭО, потребность в интенсивной терапии).

Сравнительный анализ прогностической мощности различных биомаркеров при ТЭЛА выявил отчетливое преимущество Н-FAВР: Н-FAВР: ОР 10,04 для 30-дневных осложнений; NT-проBNP (≥ 1000 пг/мл): ОР 5,63; hs-TnT (≥ 14 пг/мл): ОР 4,17; TnT ($\geq 0,1$ нг/мл): ОР 3,38 [8].

Это позволяет предположить, что Н-FAВР является наиболее чувствительным индикатором острого повреждения миокарда правого желудочка при ТЭЛА, превосходящим традиционные маркеры.

Вместе с тем авторы метаанализа подчеркивают, что выявление высокого риска с помощью Н-FAВР пока не имеет доказанного влияния на терапевтическую тактику: неизвестно, оправдывает ли повышенный уровень назначение системного тромболитика у гемодинамически стабильных [8].

Интерес к Н-FAВР как к мультиморбидному маркеру подкрепляется результатами сравнительного исследования М. Lichtenauer et al. (2017). Авторы продемонстрировали, что Н-FAВР значимо повышен как при ишемической, так и при дилатационной кардиомиопатии, коррелирует со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и уровнем С-реактивного белка (СРБ). В отличие от маркеров, ассоциированных преимущественно с воспалением и фиброзом (sST2, GDF-15, suPAR), Н-FAВР отражает непосредственное повреждение кардиомиоцитов, что позволяет рассматривать его как прямой индикатор миокардиального стресса. На основании полученных данных Н-FAВР был признан наиболее перспективным диагностическим маркером кардиомиопатий [63].

Обсуждение

Представленные данные убедительно демонстрируют эволюцию представлений о клинической роли Н-FAВР: от узкого взгляда как на внутриклеточный транспортный белок до признания его многофункциональным биомаркером, работающим на разных этапах сердечно-сосудистого континуума.

Сверхранняя диагностика ОКС. Способность Н-FAВР появляться в крови в течение первых часов после окклюзии коронарной артерии делает его незаменимым инструментом для приемных отделений и служб скорой помощи. Высокая отрицательная прогностическая ценность (до 99 %) позволяет с высокой долей уверенности исключать ИМ у пациентов с атипичной клиникой и неопределенными изменениями на ЭКГ [34]. Комбинация с высокочувствительным тропонином охватывает полное диагностическое окно, что подтверждено многочисленными исследованиями [1, 2, 4, 34–36, 44].

Прогностическая ценность при ОКС. Повышенный Н-FAВР при поступлении независимо предсказывает неблагоприятные исходы в течение 10 месяцев, даже при нормальном тропонине [40]. Наряду с размером некроза, Н-FAВР, по-видимому, отражает и другие патофизиологические процессы, включая микрососудистую обструкцию, дистальную эмболизацию и склонность к ремоделированию [27, 28, 32, 37, 43]. Кроме того, у пациентов с ИМпST уровень Н-FAВР ≥ 10 нг/мл сопряжен с повышением риска развития клинически выраженной сердечной недостаточности и структурно-функционального ремоделирования левого желудочка [37]. Включение Н-FAВР в шкалы риска (например, GRACE) потенциально может улучшить стратификацию пациентов с ОКС.

Стратификация риска при стабильной ИБС. Наиболее значимым открытием последних лет стало признание Н-FAВР маркером «нестабильной стабильности». У пациентов со стабильной симптоматикой стойкое повышение белка отражает активный, но скрытый патологический процесс, который не улавливается традиционными методами [28–31]. Выявление таких пациентов позволяет персонифицировать терапию: более агрессивное снижение липидов, назначение антиишемических препаратов, углубленное обследование (холтеровское мониторирование, стресс-эхокардиография, коронарография). Пороговые значения, определенные в разных исследованиях (2,7–4,5 нг/мл), требуют унификации, одна общая закономерность несомненна.

ХСН и ремоделирование. Корреляция Н-FAВР с тяжестью ХСН и его прогностическая мощность, усиливающаяся в комбинации с NT-proBNP [7, 47, 52], открывают возможности для более точной оценки риска у этой гетерогенной популяции. Особый интерес представляет способность Н-FAВР отражать субклиническое повреждение при ХСНсФВ, где традиционные маркеры часто остаются в норме [49, 50]. Динамика Н-FAВР на фоне терапии может служить объективным критерием эффективности лечения, хотя данные противоречивы [5, 57, 59].

ТЭЛА. При ТЭЛА Н-FAВР продемонстрировал наивысшую прогностическую мощность в отношении ранних осложнений, что логично объясняется его быстрым высвобождением из правого желудочка при острой перегрузке. Однако отсутствие доказательств влияния на терапию сдерживает его рутинное использование. Необходимы рандомизированные исследования, проверяющие гипотезу о том, что агрессивное лечение (тромболизис) у пациентов с повышенным Н-FAВР улучшает исходы [8].

Ограничения и нерешенные вопросы

Несмотря на многообещающие данные, широкое внедрение Н-FAВР в клиническую практику сдерживается несколькими факторами:

1. Отсутствие стандартизации пороговых значений между различными иммуноанализами.
2. Влияние почечной функции и возраста на уровень белка, что требует разработки корректирующих коэффициентов или стратифицированных референсных интервалов.
3. Неспецифическое повышение при повреждении скелетных мышц (травма, интенсивные нагрузки), что может приводить к ложноположительным результатам.
4. Недостаток интервенционных исследований, доказывающих, что использование Н-FAВР улучшает клинические исходы, а не просто идентифицирует риск.

Тем не менее накопленная доказательная база позволяет рассматривать Н-FAВР как ценный дополнительный инструмент, особенно в сложных диагностических ситуациях, и для долгосрочного прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых.

Заключение

Таким образом, повышенный уровень Н-FAВР является независимым предиктором не-

благоприятных исходов в течение года, включая смерть, повторный инфаркт и развитие сердечной недостаточности, у пациентов с острым коронарным синдромом.

У пациентов со стабильной ИБС стойкое повышение Н-FAВР отражает субклиническое повреждение миокарда, связанное с микросудистой дисфункцией, воспалением и метаболическим стрессом, и служит независимым предиктором сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе.

При ХСН концентрация Н-FAВР коррелирует с функциональным классом NYHA, а его комбинация с NT-proBNP улучшает стратификацию риска смерти и повторных госпитализаций, в том числе у пациентов с сохранной фракцией выброса.

При тромбоэмболии легочной артерии Н-FAВР, демонстрируя наивысшую прогностическую мощность в отношении 30-дневных осложнений с отношением рисков до 10,04, превосходит тропонины и натрийуретические пептиды, однако его влияние на терапевтическую тактику остается предметом дальнейших исследований.

Для внедрения Н-FAВР в широкую клиническую практику необходимы стандартизация методов определения, унификация пороговых значений и проведение рандомизированных исследований, оценивающих эффективность стратегий лечения, основанных на уровне этого биомаркера.

Список литературы / References

1. Moon M.G., Yoon C.H., Lee K., Kang S.H., Youn T.J., Chae I.H. Evaluation of Heart-type Fatty Acid-binding Protein in Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *J. Korean Med. Sci.* 2021; 36 (8): Art. e61. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e61
2. Nguyen T.N., Le P.X., Le T.X., Nguyen K.D., Nguyen T.T., Nguyen T.M. et al. The value of heart-fatty acid binding protein (H-FAВР) in the early diagnostic of patients with acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (11 Suppl. 1): 18. doi: 10.1016/s0735-1097(20)30645-8
3. Glatz J.F.C., van der Vusse G.J. Cellular fatty acid-binding proteins: current concepts and future directions. *Mol. Cell. Biochem.* 1990; 98: 237–251.
4. Netala V.R., Hou T., Wang Y. et al. Cardiovascular Biomarkers: Tools for Precision Diagnosis and Prognosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26 (7): 3218. doi: 10.3390/ijms26073218
5. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Persistently increased serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein predicts adverse clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulat. J.* 2008; 72: 109–114. doi: 10.1253/circj.72.109

6. Arimoto T., Takeishi Y., Shiga R., Fukui A., Tachibana H., Nozaki N., Hirono O., Nitobe J., Miyamoto T., Hoit B.D., Kubota I. Prognostic value of elevated circulating heart-type fatty acid binding protein in patients with congestive heart failure. *J. Cardiac. Failure.* 2005; 11 (1): 56–60. doi: 10.1016/j.cardfail.2004.03.005
7. Gruson D., Adamantidou C., Ahn S.A., Rousseau M.F. Heart-type fatty acid binding protein is related to severity and established cardiac biomarkers of heart failure. *Advan. Lab. Med.* 2021; 2 (4): 541–549. doi: 10.1515/almed-2021-0035
8. Nithianandan H. et al. Applying rigorous eligibility criteria to studies evaluating prognostic utility of serum biomarkers in pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Res.* 2020; 195: 195–208.
9. McKillop I.H., Girardi C.A., Thompson K.J. Role of fatty acid binding proteins (FABPs) in cancer development and progression. *Cell. Signal.* 2019; 62: 109336.
10. Коваленко Д.В., Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г. Белки, связывающие жирные кислоты, – новый способ диагностики. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2024; 5: 95. doi: 10.17513/spno.33729. [Kovalenko D.V., Shumatova T.A., Prihodchenko N.G. Belki, svyazyvayushchie zhirnye kisloty, – novyy sposob diagnostiki [Fatty acid binding proteins – a new diagnostic method]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education.* 2024; 5: 95. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.33729].
11. Prinsen C.F., Weghuis D.O., Kessel A.G., Veerkamp J.H. Identification of a human heart FABP pseudogene located on chromosome 13. *Gene.* 1997; 193 (2): 245–251. doi: 10.1016/s0378-1119(97)00129-77
12. Storch J., Thumser A.E. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (43): 32679–32683. doi: 10.1074/jbc.R110.135210
13. Zhuang ., Li C., Chen Q. et al. Fatty acid-binding protein 3 contributes to ischemic heart injury by regulating cardiac myocyte apoptosis and MAPK pathways. *Am. J. Physiology – Heart and Circulat. Physiol.* 2019; 316 (5): H971–H984. doi: 10.1152/ajpheart.00370.201
14. Das U.N. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J.* 2016; 68 (1): 16–18. doi: 10.1016/j.ihj.2015.07.030
15. Wang S., Zhou Y., Andreyev O. et al. Overexpression of FABP3 inhibits human bone marrow derived mesenchymal stem cell proliferation but enhances their survival in hypoxia. *Exp. Cell Res.* 2014; 323 (1): 56–65. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.02.015
16. Chen K., Chen Q.J., Wang L.J. et al. Increment of HFABP Level in Coronary Artery In-Stent Restenosis Segments in Diabetic and Nondiabetic Minipigs: HFABP Overexpression Promotes Multiple Pathway-Related Inflammation, Growth and Migration in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *J. Vascular. Res.* 2016; 53 (1–2): 27–38. doi: 10.1159/000446652
17. Zhu C., Hu D.L., Liu Y.Q. et al. Fabp3 inhibits proliferation and promotes apoptosis of embryonic myocardial cells. *Cell Biochem. Biophys.* 2011. 60 (3): 259–266. doi: 10.1007/s12013-010-9149-1
18. Liu Y.Q., Song G.X., Liu H.L. et al. Silencing of FABP3 leads to apoptosis-induced mitochondrial dysfunction and stimulates Wnt signaling in zebrafish. *Mol. Med. Rep.* 2013; 8 (3): 806–812. doi: 10.3892/mmr.2013.1586
19. Tang M.K., Kindler P.M., Cai D.Q. et al. Heart-type fatty acid binding proteins are upregulated during terminal differentiation of mouse cardiomyocytes, as revealed by proteomic analysis. *Cell and Tissue Research.* 2004; 316 (3): 339–347. doi: 10.1007/s00441-004-0881-y
20. Binas B., Erol E. FABPs as determinants of myocellular and hepatic fuel metabolism. *Mol. Cell. Biochem.* 2007; 299 (1–2): 75–84. doi: 10.1007/s11010-005-9043-0
21. Yoshimoto K., Tanaka T., Somiya K. et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart and Vessels.* 1995; 10: 304–309. doi: 10.1007/BF02911388
22. Roos W., Eymann E., Symannek M., Duppenhaller J., Wodzig K.W., Pelsers M., Glatz J.F. Monoclonal antibodies to human heart fatty acid-binding protein. *J. Immunol. Methods.* 1995 Jun 14; 183 (1): 149–153. doi: 10.1016/0022-1759(95)00043-a
23. Kazimierczyk E., Kazimierczyk R., Harasim-Symbor E. et al. Persistently elevated plasma heart-type fatty acid binding protein concentration is related with poor outcome in acute decompensated heart failure patients. *Clin. Chim. Acta.* 2018; 487: 48–53. doi: 10.1016/j.cca.2018.09.004
24. Bathia D.P., Carless D.R., Viswanathan K., Hall A.S., Barth J.H. Serum 99th centile values for two heart-type fatty acid binding protein assays. *Annals Clin. Biochem.* 2009; 46 (6): 464–467. doi: 10.1258/acb.2009.009055
25. Pelsers M.M., Chapelle J.P., Knapen M., Vermeer C., Muijtjens A.M., Hermens W.T., Glatz J.F. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin. Chem.* 1999; 45 (3): 441–443. doi: 10.1093/clinchem/45.3.441
26. Kaski J. C., Crea F., Gersh B.J., Camici P.G. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2018; 138 (14): 1463–1480. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373
27. Goel H., Melot J., Krinock M.D., Kumar A., Nadar S.K., Lip G.Y.H. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. *Annals Med.* 2020; 52 (8): 444–461. doi: 10.1080/07853890.2020.1800075
28. Ho S.K., Wu Y.W., Tseng W.K., Leu H.B., Yin W.H., Lin T.H., Chang K.C., Wang J.H., Yeh H.I., Wu C.C., Chen J.W. The prognostic significance of heart-type fatty acid binding protein in patients with stable coronary heart disease. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 14410. doi: 10.1038/s41598-018-32210-x
29. Wu Y.W., Ho S.K., Tseng W.K., Yeh H.I., Leu H.B., Yin W.H., Lin T.H., Chang K.C., Wang J.H., Wu C.C., Chen J.W. Potential impacts of high-sensitivity creatine kinase-MB on long-term clinical outcomes in patients with stable coronary heart disease. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 5638. doi: 10.1038/s41598-020-61894-3
30. Zhang H. W., Jin J.L., Cao Y.X., Liu H.H., Zhang Y., Guo Y.L., Wu N.Q., Gao Y., Xu R.X., Hua Q., Li Y.F., Cui C.J., Liu G., Dong Q., Sun J., Li J.J. Prognostic utility of heart-type fatty acid-binding protein in patients with stable coronary artery disease and impaired glucose metabo-

- lism: a cohort study. *Cardiovas. Diabet.* 2020; 19 (1): 15. doi: 10.1186/s12933-020-0992-0
31. Lu Y.C., Lee T.L., Hsuan C.F. et al. Elevated plasma fatty acid-binding protein 3 is related to prolonged corrected QT interval and reduced ejection fraction in patients with stable angina. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18 (9): 2076–2085. doi: 10.7150/ijms.54508
 32. Stone P.H., Libby P., Boden W.E. Fundamental Pathobiology of Coronary Atherosclerosis and Clinical Implications for Chronic Ischemic Heart Disease Management-The Plaque Hypothesis: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* 2023; 8 (2): 192–201. doi: 10.1001/jamacardio.2022.3926
 33. Lowry M.T.H., Anand A., Mills N. L. Implementing an early rule-out pathway for acute myocardial infarction in clinical practice. *Heart.* 2021; 107 (23): 1912–1919. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316242
 34. McMahon C.G., Lamont J.V., Curtin E., McConnell R.I., Crockard M., Kurth M.J., Crean P., Fitzgerald S.P. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *The Am. J. Emergen. Med.* 2012; 30 (2): 267–274. doi: 10.1016/j.ajem.2010.11.022
 35. Vupputuri A., Sekhar S., Krishnan S., Venugopal K., Natarajan K.U. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) as an early diagnostic biomarker in patients with acute chest pain. *Indian Heart J.* 2015; 67 (6): 538–542. doi: 10.1016/j.ihj.2015.06.035
 36. Narayan A., Pundir S., Tirkey R. Heart-type fatty acid binding protein as potential biomarker for acute myocardial infarction. *Cardiometry.* 2022; 23: 820–824. doi: 10.18137/cardiometry.2022.23820824
 37. Воробьев А.С., Гордеев М.Л., Ситникова М.Ю. и др. Прогностическое значение сердечного белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Рос. кардиол. журн.* 2024; 29 (1): 55–62. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-4-362-370 [Vorobyov A.S., Gordееv M.L., Sitnikova M.Yu. et al. Prognostic value of heart-type fatty acid binding protein in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Russ. J. Cardiol.* 2024; 29 (1): 55–62. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2024-55-62].
 38. Kleine A.H., Glatz J.F., van Nieuwenhoven F.A., van der Vusse G.J. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol. Cell. Biochem.* 1992; 116: 155–162.
 39. Meng X., Ming M., Wang E. Heart fatty acid binding protein as a marker for postmortem detection of early myocardial damage. *Forensic Sci. International.* 2006; 160 (1): 11–16. doi: 10.1016/j.forsciint.2005.08.008
 40. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A., Murphy S.A., Buros J.L., Cannon C.P., Sabatine M.S. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006; 114 (6): 550–557. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641936
 41. Banu K.Y., Niyazi O.D., Erdem C., Dpekçi Afşin D.H., Ozlem U., Yasemin C. et al. Value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) for emergency department patients with suspected acute coronary syndrome. *African Health Sci.* 2014; 14 (3): 757–762. doi: 10.4314/ahs.v14i3.36
 42. Willemsen R.T., Winkens B., Kietselaer B.L., Smolinska A., Buntinx F., Glatz J.F. et al. Evaluating possible acute coronary syndrome in primary care: the value of signs, symptoms, and plasma heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) A diagnostic study. *BJGP Open.* 2019; 3 (3): bjgpopen19X101652. doi: 10.3399/bjgpopen19X101652
 43. Atay E., Guzel M., Amanvermez R., Demir M.T., Erenler A.K., Ozgen E. et al. Role of Gal-3 and H-FABP in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *Bratislavské Lekárske Listy.* 2019; 120 (2): 124–130. doi: 10.4149/bll_2019_020
 44. Raza S., Ali U., Zubairi A.M., Salim E., Haider N., Habib A. Evaluation of heart fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic marker in acute coronary syndrome. *Pakistan J. Med. Dentistry.* 2023; 12 (2): 10–15. doi: 10.36283/pjmd12-2/003
 45. Sayer G., Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol. Clin.* 2014; 32 (1): 21–32. doi: 10.1016/j.ccl.2013.09.002. PMID: 24286576
 46. Hermann D. D. Beta-adrenergic blockade 2002: a pharmacologic odyssey in chronic heart failure. *Congestive Heart Failure.* 2002; 8 (5): 262–269, 283. doi: 10.1111/j.1527-5299.2002.01157.x
 47. Niizeki T., Takeishi Y., Arimoto T. et al. Combination of heart-type fatty acid binding protein and brain natriuretic peptide can reliably risk stratify patients hospitalized for chronic heart failure. *Circ. J.* 2005; 69: 922–927. doi: 10.1253/circj.69.922
 48. Hoffmann U., Espeter F., Weiß C. et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure – diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovasc. Disorders.* 2015; 15: 50. doi: 10.1186/s12872-015-0026-0
 49. Dinh W., Nickl W., Füh R. et al. High sensitive troponin T and heart fatty acid binding protein: novel biomarker in heart failure with normal ejection fraction? A cross-sectional study. *BMC Cardiovasc. Disorders.* 2011; 11: 41. doi: 10.1186/1471-2261-11-41
 50. Kutsuzawa D., Arimoto T., Watanabe T. et al. Ongoing myocardial damage in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J. Cardiol.* 2012; 60 (6): 454–461. doi: 10.1016/j.jjcc.2012.06.006
 51. Otaki Y., Arimoto T., Takahashi H. et al. Prognostic value of myocardial damage markers in patients with chronic heart failure with atrial fibrillation. *Internal Med.* 2014; 53 (7): 661–668. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1293
 52. Wang S., Liu K., Guan S., Cui G. Prognostic value of pre-albumin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, heart type fatty acid binding protein, and cardiac troponin I in elderly patients for heart failure and poor outcomes. *J. Int. Med. Res.* 2021; 49 (5): 300060521999742. doi: 10.1177/0300060521999742
 53. Kadowaki S., Watanabe T., Otaki Y. et al. Combined assessment of myocardial damage and electrical disturbance in chronic heart failure. *World J. Cardiol.* 2017; 9 (5): 457–465. doi: 10.4330/wjc.v9.i5.457

54. Ding R., Cheng Q., Tian P., Guli B., Xu C. Combined assessment of heart-type fatty acid-binding protein and echocardiography for the diagnosis of sepsis with cardiac insufficiency. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2020; 32 (4): 478–482. doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20191111-00064
55. Zhang Y., Wang J., Yu B.Z., Chen M.L., Cao Y.D., Wei B., Wang J.Y. Predictive Value of Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein for Mortality Risk in Critically Ill Patients. *Disease Markers.* 2022; 2022: 1720414. doi: 10.1155/2022/1720414
56. Cabiati M., Caselli C., Caruso R., Prescimone T., Verde A., Botta L., Parodi O., Del Ry S., Giannessi D. High peripheral levels of h-FABP are associated with poor prognosis in end-stage heart failure patients with mechanical circulatory support. *Biomark. Med.* 2013 Jun; 7 (3): 481–492. doi: 10.2217/bmm.13.6. PMID: 23734811
57. Jirak P., Fejzic D., Paar V. et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure. *Acta Pharmacol. Sinica.* 2018; 39 (7): 1189–1196. doi: 10.1038/aps.2017.167
58. Fröhling T., Semo D., Mirna M., Paar V., Shomanova Z., Motloch L.J., Rukosujew A., Sindermann J.R., Lichtenauer M., Pistulli R. Novel Biomarkers as Potential Predictors of Decompensated Advanced Chronic Heart Failure-Single Center Study. *J. Clin. Med.* 2024; 13 (22): 6866. doi: 10.3390/jcm13226866
59. Ohnewein B., Shomanova Z., Jirak P., Paar V., Topf A., Pylpenko L., Schäbinger M., Volg F., Hoppe U.C., Pistulli R., Zagidullin N., Lichtenauer M., Motloch L.J. Dynamics of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, H-FABP, GDF-15 and suPAR in HFrEF Patients Undergoing Heart Failure Therapy, a Pilot Study. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (16): 668. doi: 10.3390/jcm14165668
60. Takahashi T., Shishido T., Watanabe K. et al. Ventricular wall stress and silent myocardial damage are associated with pulse pressure in the general population. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2018; 20 (9): P. 1319–1326. doi: 10.1111/jch.13349
61. Schneider M.P., Schmid M., Nadal J., Wanner C., Krane V., Floege J., Saritas T., Busch M., Sitter T., Friedrich N., Stockmann H., Meiselbach H., Nauck M., Kronenberg F., Eckardt K.U. Heart-Type Fatty Acid Binding Protein, Cardiovascular Outcomes, and Death: Findings From the German CKD Cohort Study. *Am. J. Kidney Diseases.* 2022; 80 (4): 483–494.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.01.424
62. Бычкова М.С., Хомякова Т.И., Гончарова А.Я., Резник Е.В. Диагностическая ценность определения сердечного белка, связывающего жирные кислоты, при острой сердечной недостаточности. *PMЖ.* 2025; (5): 2–6. doi: 10.32364/2225-2282-2025-5-1 [Bychkova M.S., Khomyakova T.I., Goncharova A.Ya., Reznik E.V. Diagnostic value of heart-type fatty acid-binding protein in acute heart failure. *RMZh = Russian Medical Journal.* 2025; (5): 2–6. (In Russ.). doi: 10.32364/2225-2282-2025-5-1].
63. Lichtenauer M., Jirak P., Wernly B. et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Internal Med.* 2017; 44: 31–38. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.027

Сведения об авторах:

Линда Мовсаровна Юсупхаджиева, аспирант 1-го года обучения, ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия; врач-кардиолог БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия, ORCID: 0000-0001-9023-6137, e-mail: linda8695@mail.ru

Ирина Александровна Урванцева, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой кардиологии Медицинского института Сургутского государственного университета; Сургут, Россия, главный врач БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Антон Сергеевич Воробьев, канд. мед. наук, доцент, зам. зав. кафедрой кардиологии, ведущий научный сотрудник научно-образовательного центра Медицинского института Сургутского государственного университета, Сургут, Россия; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия; научный сотрудник лаборатории неотложной терапии НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com

Ольга Валерьевна Кудрявцева, канд. мед. наук, зав. консультативным отделением БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия, ORCID: 0009-0005-5332-1910, e-mail: kov@cardioc.ru

Надина Байрамовна Османова, врач-кардиолог высшей квалификационной категории, зав. приемным отделением, Сургут, Россия, ORCID: 0009-0002-6233-2353, e-mail: Osmanova@cardioc.ru

Константин Юрьевич Николаев, д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией неотложной терапии НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия; проф. кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия; проф. кафедры кардиологии ФГБОУ ВО «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Information about the authors:

Linda M. Yusupkhadzhiyeva, 1st-year postgraduate student, Surgut State University, Surgut, Russia; cardiologist, district Cardiology Dispensary «Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery», Surgut, Russia, ORCID: 0000-0001-9023-6137, e-mail: linda8695@mail.ru

Irina A. Urvantseva, candidate of medical sciences, associate professor, head of the department of cardiology, Surgut State University Medical Institute, Surgut, Russia; chief physician, BU «District Cardiological Dispensary «Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0002-5545-9826, e-mail: priem@cardioc.ru

Anton S. Vorobyov, candidate of medical sciences, associate professor, deputy head of the cardiology department, leading researcher, scientific and educational center, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia; cardiologist, hospitalization department with telemedicine center, District Cardiology Dispensary «Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery», Surgut, Russia; researcher, laboratory of emergency therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – a Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-7014-2096, e-mail: a.s.vorobyov@gmail.com

Olga V. Kudryavtseva, candidate of medical sciences, head of the consultative department, Surgut, Russia, ORCID: 0009-0005-5332-1910, e-mail: kov@cardioc.ru

Nadina B. Osmanova, cardiologist of the highest qualification category, head of the emergency department, Surgut, Russia, ORCID: 0009-0002-6233-2353, e-mail: Osmanova@cardioc.ru

Konstantin Yu. Nikolaev, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of emergency therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – a Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; professor at the department of faculty therapy, Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia; professor at the department of cardiology, Surgut State University, Surgut, Russia, ORCID: 0000-0003-4601-6203, e-mail: nikolaevky@yandex.ru

Статья поступила 15.03.2026

После доработки 21.04.2026

Принята к печати 04.05.2026

Received 15.03.2026

Revision received 21.04.2026

Accepted 04.05.2026



DOI: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-260-272

Аналитический обзор современных стратегий лечения острой ишемии нижних конечностей (ОИНК): от молекулярных механизмов к клиническим исходам**В.А. Арустамян, И.П. Михайлов**

*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»
Департамента здравоохранения города Москвы
Россия, 120900, Москва, Большая Сухаревская пл., 3*

Аннотация

Настоящий аналитический обзор основан на системном анализе данных репозитория PubMed и базы РИНЦ (eLibrary.ru) и объединяет результаты современных исследований из Турции, США, Германии, Греции, Японии, Тайваня, Италии, Румынии и России. Целью работы является последовательный ответ на ключевые клинические вопросы, определяющие современные вызовы в лечении острой ишемии нижних конечностей. На основе анализа международного и отечественного опыта сформулированы выводы, имеющие практическую ценность в лечении данной сложной категории больных.

Ключевые слова: гибридная хирургия, острая ишемия нижних конечностей, открытая хирургия, эндоваскулярная реваскуляризация при острой ишемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Арустамян В.А., e-mail: arust_vlad@mail.ru

Для цитирования. Арустамян В.А., Михайлов И.П. Аналитический обзор современных стратегий лечения острой ишемии нижних конечностей (ОИНК): от молекулярных механизмов к клиническим исходам. *Атеросклероз*. 2026; 22 (2): 260–272. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-260-272

Analytical review of modern treatment strategies for acute lower limb ischemia (ALI): from molecular mechanisms to clinical outcomes**V.A. Arustamyan, I.P. Mikhailov**

*Sklyfosovsky Research Institute for Emergency Care
3, Bolshaya Sukharevskaya pl., Moscow, 120900, Russia*

Abstract

This analytical review is based on a systematic analysis of data from the PubMed repository and the RSCI database (eLibrary.ru) and combines the results of modern studies from Turkey, the USA, Germany/Greece, Japan, Taiwan, Italy, Romania, and Russia. The goal of this work is to provide a consistent answer to the key clinical questions that define the current challenges in the treatment of acute lower limb ischemia (ALLI). Based on the analysis of international and domestic experience, the review provides conclusions that are of practical value in the treatment of this complex patient population.

Keywords: hybrid surgery, acute lower limb ischemia, open surgery, endovascular revascularization for acute ischemia

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

Correspondence. Arustamyan V.A., e-mail: arust_vlad@mail.ru

Citation. Arustamyan V.A., Mikhailov I.P. Analytical review of modern treatment strategies for acute lower limb ischemia (ALI): from molecular mechanisms to clinical outcomes. *Atherosclerоз*. 2026; 22 (2): 260–272. doi: 10.52727/2078-256X-2026-22-2-260-272

Введение

Острая ишемия нижних конечностей (ОИНК) остается одним из наиболее грозных сосудистых заболеваний, характеризующихся высокими показателями летальности (до 15–20 % в течение 30 дней) и ампутаций (до 40 %), что требует экстренного хирургического вмешательства [1, 2]. Исторически «золотым стандартом» лечения была открытая хирургическая эмболэктомия. Однако за последние десятилетия этиологический профиль ОИНК сместился: если раньше доминировала эмболия, то сегодня основной причиной становятся тромбозы, обусловленные распространенным атеросклерозом, а также наличием в анамнезе реконструктивных сосудистых вмешательств [3, 4]. Ряд авторов [1, 3] указывают, что наличие в анамнезе реконструктивных сосудистых вмешательств значительно повышает риск развития тромбозов. Отечественные исследователи также подтверждают эту тенденцию: по данным Н.Г. Хорева и соавт. (2022), доля пациентов с тромбозами после ранее выполненных реконструкций неуклонно растет, что усложняет выбор хирургической тактики [4].

Проведенный анализ современных стратегий лечения острой ишемии нижних конечностей позволил выделить и сформулировать 12 ключевых вопросов, ответы на которые представлены в данном обзоре. На основе системного анализа современных исследований, метаанализов и клинических обзоров предпринята попытка всесторонне осветить каждый из этих вопросов, что позволило сформировать целостное представление о современном состоянии проблемы и направлениях ее решения.

Методология исследования

Настоящий обзор выполнен с соблюдением принципов систематического поиска и анализа литературы. Поиск публикаций проводился в двух основных библиографических базах

данных: PubMed (для зарубежных источников) и РИНЦ (eLibrary.ru, для российских источников). Глубина поиска составила 5 лет (2020–2025 гг.), за исключением фундаментальных работ по классификации ОИНК, имеющих историческое значение [5, 6]. Ключевые слова включали: «acute limb ischemia», «lower extremity», «revascularization», «thrombolysis», «mechanical thrombectomy», «hybrid surgery», а также русскоязычные аналоги: «острая ишемия нижних конечностей», «эндоваскулярная ревазуляризация», «тромбэктомия», «гибридная хирургия».

Всего идентифицировано 487 публикаций. После удаления дубликатов ($n = 32$) осталось 455 статей. На этапе скрининга заголовков и аннотаций исключено 409 публикаций, не соответствовавших теме обзора (отсутствие клинических данных по ОИНК, исследования на животных, статьи не на русском или английском языках). Полнотекстовому анализу подвергнуто 46 статей, из которых 21 публикация была исключена по причинам несоответствия критериям включения (отсутствие клинических исходов, малый объем выборки ($n < 20$), обзорный характер без оригинальных данных). В конечный анализ включено 25 публикаций (11 зарубежных и 14 российских), соответствующих тематике обзора и содержащих релевантные клинические данные. Схема поиска (PRISMA) представлена на рис. 1.

В связи с тем, что представленный ниже анализ основан преимущественно на зарубежных и отечественных исследованиях, в обзоре будет использоваться классификация острой ишемии по R.V. Rutherford [5]. Для удобства читателей, работающих в системе российского здравоохранения, где утверждена классификация И.И. Затевахиной и соавт. (2002) [6], мы приводим соответствующую таблицу сопоставления, обеспечивающую простоту и наглядность перехода между этими классификациями (табл. 1).

1. Увеличилась ли за последние годы заболеваемость ОИНК? Прямых данных о росте общей заболеваемости в анализируемых работах не при-

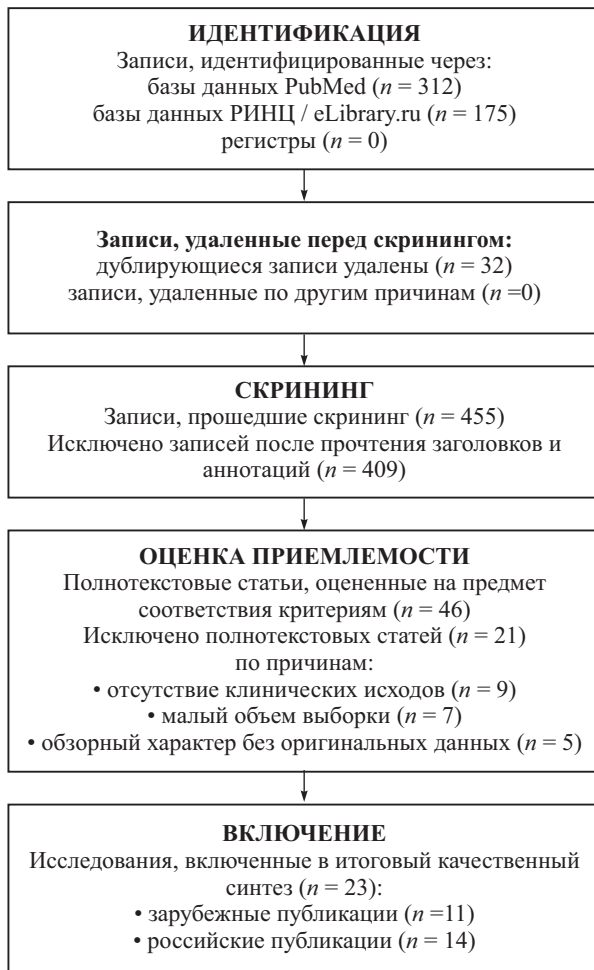


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 (Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов) (Page et al., 2021 [7]).

водится. Однако ключевое изменение заключается в сдвиге этиологии: доминирующей причиной ОИНК теперь являются не эмболии, а тромбозы, ассоциированные с атеросклерозом и предшествующими реконструктивными операциями [1, 3, 4]. Это указывает на то, что мы сталкиваемся с более сложным контингентом пациентов. Также отмечается тенденция к «омоложению» заболевания — все чаще ОИНК встречается у пациентов молодого и среднего возраста с агрессивными формами атеросклероза [8].

2. Почему несмотря на технологический и технический прогресс в сосудистой хирургии растет число пациентов с длительными сроками и высокой степенью острой ишемии? Исследования S. Vagac et al. (2024) и A. Casagrande et al. (2025) показывают, что распространенность тяжелого течения

атеросклероза и наличие в анамнезе реконструктивных сосудистых вмешательств [1, 3] создают основу для многоуровневых и распространенных окклюзий, которые сложнее и дольше поддаются лечению. В работе Н.Г. Хорева и соавт. (2023) показано, что именно многоуровневый характер поражения у пациентов с отягощенным анамнезом является независимым предиктором высокой частоты ампутаций [9]. Кроме того, стертая начальная симптоматика на фоне хронической ишемии часто приводит к позднему обращению, что усугубляет степень ишемии к моменту установления диагноза [10].

3. О возрастном парадоксе: агрессивное течение у молодых и худшие исходы у пожилых. Анализ данных K. Kasar et al. (2025) подтверждает это клиническое наблюдение [11]. У молодых пациентов отсутствует развитое коллатеральное русло, что приводит к быстрому и тотальному нарушению кровотока. Исследование показало, что частота ампутаций у пациентов моложе 50 лет достигает 28 %, в то время как в группе старше 70 лет этот показатель составляет 18 %. У пожилых пациентов длительно существующее хроническое заболевание периферических артерий способствует развитию коллатералей, смягчая остроту ишемии, однако обширная сопутствующая патология (подчас в стадии декомпенсации) обуславливает высокую смертность — 35 % против 12 % у молодых пациентов в течение первого года после операции [11]. Схожие данные приводит Ю.И. Казаков и соавт. (2023), отмечая, что у пациентов старше 75 лет даже успешная реваскуляризация не гарантирует благоприятного исхода из-за быстрой декомпенсации сопутствующей патологии [12]. Ключевым выводом исследования стала идентификация триады независимых факторов, достоверно предсказывающих послеоперационную летальность у пациентов пожилого возраста (табл. 2).

4. Какие самые частые осложнения после операций по поводу ОИНК? Согласно анализу исследований, ключевыми осложнениями являются ретромбозы, кровотечения и системные осложнения. По данным A. Casagrande et al., частота развития ретромбозов особенно высока у мужчин после открытой тромбэктомии (ОР 2.2) [3]. При катетер-направленном тромболитизисе (КНТ) тяжелые кровотечения отмечались в 6,96 % случаев [1]. Особого внимания заслуживает снижение уровня гемоглобина после механической тромбэктомии — по данным [13], это осложнение встречается в 15 % случаев и является ключевым

Таблица 1

Сопоставление классификаций острой ишемии нижних конечностей по Rutherford и И.И. Затевахину
Table 1
Comparison of classifications of acute lower limb ischemia according to Rutherford and I.I. Zatevakhin

Класс по Robert V. Rutherford (США/Европа) / Class according to Robert V. Rutherford (USA/Europe)	Степень по И.И. Затевахину (Россия) / Grade according to I.I. Zatevakhin (Russia)	Ключевые клинические признаки / Key clinical signs
I. Жизнеспособная / I. Viable	I. Ишемия напряжения и покоя / I. Ischemia of exertion and rest	Чувствительность и движения сохранены. Капиллярный кровоток сохранен. Конечность не подвергается непосредственной угрозе / Sensation and motor function preserved. Capillary blood flow preserved. Limb is not immediately threatened
II а. Угрожаемая / IIa. Threatened	II А. Ишемия с преобладанием расстройств чувствительности (ПАРЕЗ) / II А. Ischemia with predominant sensory disturbances (PARESIS)	Чувствительность снижена (онемение, парестезии), движения в суставах сохранены, ограничены. Мышечная слабость минимальна или отсутствует / Sensation decreased (numbness, paresthesias), joint movements preserved but limited. Muscle weakness minimal or absent
IIб. Необратимо угрожаемая / IIb. Irreversibly threatened	II Б. Ишемия с преобладанием расстройств движений (ПЛЕГИЯ) / II В. Ischemia with predominant motor disturbances (PLEGIA)	Присоединяется неврологический дефицит (паралич). Это признак глубокой ишемии. Конечность спасти можно только при быстром восстановлении кровотока / Neurological deficit (paralysis) supervenes. This is a sign of profound ischemia. The limb can be saved only by rapid restoration of blood flow
	II В. Субфасциальный отек / II В. Subfascial edema	
III. Необратимая / III. Irreversible	III А. Субтотальная контрактура / III А. Subtotal contracture	IIIА: Необратимое повреждение, мышечная контрактура (частичная). Ампутация неизбежна, но уровень может быть более дистальным / III А: Irreversible damage, muscle contracture (partial). Amputation inevitable, but the level may be more distal
	III Б. Тотальная контрактура / III В. Total contracture	IIIБ: Тотальная ригидность конечности (контрактура всех групп мышц ишемизированной конечности), полная потеря чувствительности. Массивный некроз, необходима высокая ампутация / III В: Total rigidity of the limb (contracture of all muscle groups of the ischemic limb), complete loss of sensation. Massive necrosis, high amputation required

предиктором смертности, требующим тщательного мониторинга и своевременной коррекции. Данные одноцентрового исследования К. Касаг et al. [11] демонстрируют следующую структуру послеоперационных осложнений у пациентов пожилого возраста (табл. 3).

5. Какова частота повторных операций после первичной реваскуляризации по поводу ОИНК?

Исследование К. Konstantinou et al. (2025) [14], включавшее 395 пациентов, показало, что уровень повторных оперативных вмешательств

был сопоставим между открытыми, эндоваскулярными и гибридными группами и составлял от 18 до 22 % в течение первого года наблюдения. Данные современных исследований подтверждают, что риск ретромбозов сохраняется при всех подходах. Согласно литературным обзорам [15, 16], наиболее частыми причинами повторных операций являются рестенозы в зоне вмешательства, прогрессирование атеросклероза и технические неудачи первичного вмешательства.

Таблица 2

Независимые предикторы послеоперационной смертности у пациентов пожилого возраста с ОИНК по данным многофакторного анализа (Kacar et al., 2025) [12]. Адаптировано из оригинальной статьи

Table 2

Independent predictors of postoperative mortality in elderly patients with acute lower limb ischemia according to multivariate analysis (Kacar et al., 2025) [12]. Adapted from the original article

Фактор риска / Risk factor	ОР / HR	95 % доверительный интервал / 95 % confidence interval	<i>p</i>
NLR > 5,91	9,1	3,2–25,9	< 0,001
Функциональная зависимость	7,3	2,3–23,1	0,001
Отсутствие фибрилляции предсердий в анамнезе	3,3	1,4–7,9	0,007

Примечание. NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение; функциональная зависимость – физическая неспособность человека самостоятельно выполнять базовые повседневные действия; ОР – отношение рисков.

Note. NLR – neutrophil-to-lymphocyte ratio; functional dependence – physical inability to independently perform basic activities of daily living; HR – hazard ratio.

6. Какова доля пациентов с ОИНК на фоне реконструктивных вмешательств в анамнезе?

Данные исследований S. Barac et al. (2024) [1], A. Casagrande et al. (2025) [3] и H. Miwa et al. (2025) [17] подтверждают, что эта группа пациентов составляет значительную долю – от 30 до 45 % в различных когортах. Многочисленные исследования [4, 8] указывают, что наличие в анамнезе шунтирования или стентирования значительно увеличивает риск тромбоза. Согласно данным крупных ретроспективных анализов, особенно высок риск в первые 2 года после реконструктивной операции, при этом наиболее часто развиваются тром-

бозы бедренно-подколенных шунтов и стентов в подвздошных артериях (табл. 4) [1, 3, 17].

7. Какие основные факторы риска, влияющие на выживаемость больных с ОИНК? Системный анализ всех исследований выявил следующие предикторы:

– универсальные: наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (ОР 2,8), тяжелый атеросклероз аорты (бляшки > 4 мм) [13], пожилой возраст (риск увеличивается на 15 % с каждым десятилетием после 60 лет) [12];

– специфические: функциональная зависимость (ОР 7,3), соотношение нейтрофилов и

Таблица 3

Послеоперационные осложнения и исходы у пациентов с ОИНК (адаптировано из K. Kacar et al. (2025) [11])

Table 3

Postoperative complications and outcomes in patients with acute lower limb ischemia (adapted from Kacar et al., 2025 [11])

Осложнение / Complication	Все пациенты / All patients (n = 205)
Ранее повторное вмешательство, n (%) / Early reintervention, n (%)	35 (17,1)
Заместительная почечная терапия, n (%) / Renal replacement therapy, n (%)	16 (7,8)
Сердечные осложнения, n (%) / Cardiac complications, n (%)	29 (14,1)
Цереброваскулярные события, n (%) / Cerebrovascular events, n (%)	23 (11,2)
Сепсис, n (%) / Sepsis, n (%)	15 (7,3)
Ампутация в течение трех месяцев, n (%) / Amputation within 3 months, n (%)	37 (18,0)
Послеоперационная летальность, n (%) / Postoperative mortality, n (%)	72 (35,1)

Примечание. Наиболее частыми осложнениями в данном исследовании были ранние повторные вмешательства (17,1 %) и ампутация (18,0 %), что свидетельствует о проблеме ретромбозов и прогрессирования ишемии. Системные осложнения (сердечные, цереброваскулярные, сепсис) в сумме составили значительную долю, тем самым подтверждая высокий общий риск у данной категории пациентов.

Note. The most frequent complications in this study were early reintervention (17.1 %) and amputation (18.0 %), indicating the problem of rethrombosis and progression of ischemia. Systemic complications (cardiac, cerebrovascular, sepsis) together accounted for a substantial proportion, thereby confirming the high overall risk in this patient population.

Клинические и анатомические характеристики исследуемых групп, включая данные о предыдущих вмешательствах на пораженной конечности. Адаптировано из исследования N. Konstantinou et al. (2025) [14]

Clinical and anatomical characteristics of the study groups, including data on previous interventions on the affected limb. Adapted from N. Konstantinou et al. (2025) [14]

Время с момента возникновения симптоматики / Time from symptom onset	Открытая хирургия (n = 150)	Гибридная хирургия (n = 98)	Эндоваскулярная хирургия (n = 147)	p	Всего (n = 395)
Менее 6 ч / < 6 h	43 (28,7 %)	26 (26,5 %)	45 (30,6 %)	< 0,001	114 (28,9 %)
От 6 до 24 ч / 6–24 h	58 (38,7 %)	35 (35,7 %)	23(15,6 %)		116 (29,4 %)
От 24 до 48 ч / 24–48 h	13 (8,7 %)	11 (11,2 %)	18(12,2 %)		42 (10,6 %)
От 48 ч до 2 недель / 48 h to 2 weeks	36 (24,0 %)	26 (26,5 %)	61 (41,5 %)		123 (31,1 %)
Степень ишемии по Рутерфорду: / Rutherford classification:					
I	1 (0,7 %)	2 (2,0 %)	21 (14,3 %)	< 0,001	24 (6,1 %)
IIA	26 (17,3 %)	24 (24,5 %)	74 (50,3 %)		124 (31,4 %)
IIb	81 (54,0 %)	47 (48,0 %)	47 (32,0 %)		175 (44,3 %)
III	42 (28,0 %)	25 (25,5 %)	5(3,4 %)		72 (18,2 %)
Наличие в анамнезе вмешательств на пораженной конечности / History of interventions on the affected limb	43 (29,1 %)	40 (40,4 %)	82 (55,8 %)	< 0,001	165 (41,9 %)
Тромбоз in situ (на фоне атеросклероза) / Cause of occlusion In situ thrombosis (atherosclerotic)	53 (35,6 %)	39 (39,4 %)	61(41,5 %)		153 (38,7 %)
Эмболизация / Embolization	86 (57,7 %)	51 (51,5 %)	44 (29,9 %)	< 0,001	181 (45,8 %)
Окклюзия металлического стента / Bare-metal stent occlusion	6 (4,0 %)	6 (6,1 %)	31(21,1 %)	< 0,001	43 (10,9 %)
Окклюзия покрытого стента / Covered stent occlusion	1 (0,7 %)	0	6(4,1 %)	0,026	7 (1,8 %)
Окклюзия стент-графта / Stent-graft occlusion	4 (2,7 %)	10 (10,2 %)	5 (3,4 %)	0,016	19 (4,8 %)
Окклюзия аутовенозного шунта / Autologous vein bypass occlusion	2 (1,3 %)	2 (2,0 %)	4 (2,7 %)		8 (2,0 %)
Окклюзия синтетического протеза / Synthetic graft occlusion	22 (14,7 %)	16 (16,3 %)	24 (16,3 %)		62 (15,7 %)

лимфоцитов (NLR) > 5,91 (ОР 9,1) по данным К. Касаг et al. [11], сахарный диабет (ОР 2,4);

– парадоксальные: артериальная гипертензия ассоциирована с лучшей выживаемостью без ампутации [17], что может объясняться лучшим перфузионным резервом и более тщательным наблюдением.

8. Какие отдаленные результаты хирургического лечения больных с ОИНК? Показатели выживаемости без ампутации (AFS – Amputation-Free Survival) значительно варьируют в зависимости от метода лечения и исходного состояния пациента [18, 19]:

– механическая тромбэктомия демонстрирует наилучшие результаты – 96,7 % за 1 год по данным S.K. Yu et al. [13], однако следует учитывать, что эта методика применяется преимущественно у пациентов с менее распространенными поражениями;

– низкодозовый КНТ показывает стабильные результаты – 77,85 % за 6 месяцев (S. Вагас et al. [1]) с постепенным снижением до 65 % к двум годам;

– комплексная эндоваскулярная реваскуляризация остается «рабочей лошадкой» у полимор-

бидных пациентов с тяжелой ОИНК — 59,7 % за 1 год (Н. Miwa et al. [17]);

— открытая тромбэктомия демонстрирует стабильные отдаленные результаты — от 82 до 89 % спасения конечности в течение первого года (А. Casagrande et al. [3]). В российском исследовании А.В. Никольского и соавт. (2024) отмечено, что результаты эндоваскулярной реваскуляризации остаются сопоставимыми с открытыми вмешательствами, однако требуют более тщательного динамического наблюдения в связи с риском рестеноза [15].

9. Какова частота прогрессирования ишемии после операции? Согласно данным М.С. Jarosinski et al. (2025) [20], при эндоваскулярном лечении эмболических окклюзий риск ампутации может увеличиваться втрое по сравнению с открытыми вмешательствами. Наиболее неблагоприятные исходы отмечаются у пациентов с ишемией III степени по R.V. Rutherford (2Б-В по И.И. Затевахину) (от 35 до 40 % неудач), тогда как при II А степени этот показатель не превышает 15 %. Ключевыми предикторами неудачи являются сроки ишемии более 12 ч, наличие сахарного диабета и критической ишемии контралатеральной конечности [9].

10. Куда сместился фокус внимания в понимании ОИНК? В сторону дистального русла. Прошло то время, когда стратегия «устранил проксимальную преграду — и достаточно» считалась оптимальной. Современная парадигма лечения ОИНК кардинально изменилась — сегодня наиболее значимым фактором, определяющим успех лечения, является восстановление прямого кровотока до стопы. М. D’Oria et al. (2025) [21] и Н. Miwa et al. (2025) [17] независимо подтверждают, что восстановление проходимости ≥ 2 артерий голени является мощным независимым предиктором показателя выживаемости без ампутации AFS. S. Vagac et al. (2024) [1] подчеркивают, что выполнение дополнительных процедур для достижения этой цели достоверно улучшает исходы.

Современные парадигмальные сдвиги включают:

— «парадокс гипертонии» (Н. Miwa et al.) [17]: артериальная гипертония ассоциирована с лучшим показателем выживаемости без ампутации (aHR 0,14);

— относительность временного фактора: время от начала симптомов не всегда жестко коррелирует с исходом при адекватной реваскуляризации;

— тяжесть ишемии — не приговор: стадия Rutherford IIb/III (2Б-2В по И.И. Затевахину) не должна быть абсолютным противопоказанием к активной хирургической тактике [8, 10].

11. Какой метод реваскуляризации оптимален при острой ишемии нижних конечностей? Сравнительный анализ методов реваскуляризации, проведенный N. Konstantinou et al. [14] на когорте в 395 пациентов, показал, что эндоваскулярное лечение является независимым предиктором лучшей выживаемости без ампутации (AFS) по сравнению с открытой и гибридной хирургией. Это преимущество в первую очередь обусловлено значительно более низкой 30-дневной смертностью (3,4 % для эндоваскулярной реваскуляризации против 16,8 % для открытой хирургии).

Однако в современной сосудистой хирургии не существует универсального «золотого стандарта» [16, 22, 23]. Выбор оптимальной стратегии должен основываться на комплексной оценке клинической ситуации, этиологии и оснащенности клиники:

— катетер-направленный тромболизис (КНТ), по данным S. Vagac et al., демонстрирует оптимальный баланс эффективности и безопасности при использовании низкодозового режима rt-PA, особенно у стабильных пациентов с продолжительностью симптомов более 48 ч [1, 23, 24];

— механическая тромбэктомия (Rotarex RMT), как показало исследование S.K. Yu et al., обеспечивает быстрое восстановление кровотока с отличными краткосрочными и среднесрочными результатами, но требует мониторинга за снижением уровня гемоглобина [13]. Опыт российских клиник, обобщенный А.Д. Гаибовым и соавт. (2025), также подтверждает высокую эффективность эндоваскулярных методик при условии тщательного отбора пациентов [2];

— комплексная эндоваскулярная реваскуляризация (EVR) остается методом выбора у полиморбидных пациентов и в случаях тяжелой ишемии (Rutherford IIb/III или 2Б-2В по И.И. Затевахину), позволяя комбинировать различные техники для достижения дистального кровотока [2, 17];

— открытая тромбэктомия сохраняет свои позиции при четко установленных эмболических окклюзиях (чаще у пациентов с фибрилляцией предсердий), а также как метод «бейлаута» (bail-out, спасительное решение для устранения интраоперационных осложнений) при неудачах эндоваскулярного лечения, но ассоциирована с более высоким риском реокклюзии, особенно у муж-

чин (табл. 5) [3, 13]. В то же время, по данным А.А. Щеголева и соавт. (2024), открытая тромбэктомия остается незаменимой при эмболиях магистральных артерий у пациентов с фибрилляцией предсердий [10];

– гибридные вмешательства являются мощным инструментом для лечения многоуровневых поражений, хотя их результаты в исследовании N. Konstantinou et al. были ближе к открытой хирургии, чем к эндоваскулярному лечению [14]. Гибридная операционная – это идеальная среда. Так, например, если при открытом этапе операции возникнет проблема (например, эмболизация), можно сделать ангиографию и решить ее эндоваскулярно. Если же при эндоваскулярном этапе (например, ТЛБАП бедренной или подколенной артерии) произойдет перфорация или диссекция – то за счет то-

го, что уже имеется открытый доступ к бедренной артерии, возможен немедленный контроль и решение проблемы. Российские авторы также подчеркивают преимущества гибридного подхода. В работе А.А. Иваненко и соавт. (2025) описан успешный клинический случай спасения конечности при многоуровневом поражении с использованием комбинации открытой эндартерэктомии и баллонной ангиопластики [16]. Аналогичные выводы делают А.А. Щеголев и соавт. (2025), отмечая, что гибридные вмешательства позволяют добиться приемлемых результатов даже у пациентов с исходно тяжелой ишемией [22].

Таким образом, арсенал доступных методов лечения включает методики открытой хирургии, эндоваскулярных и гибридных вмешательств (табл. 6).

Таблица 5

Гендерные различия в исходах открытой тромбэмболектмии при ОИНК

Table 5

Gender differences in outcomes of open thromboemblectomy for acute lower limb ischemia

Variable	Мужчины / Men (n = 79)	Женщины / Women (n = 114)	p-value
Смерть, n (%) / Death, n (%)	15 (19)	36 (32)	0,041
Потеря первичной проходимости, n (%) / Loss of primary patency, n (%)	20 (25)	10 (9)	0,002
Большая ампутация, n (%) / Major amputation, n (%)	13 (16)	10 (9)	0,005
Повторные вмешательства, n (%) / Reinterventions, n (%)	16 (20)	9 (8)	0,012
Переливание компонентов крови, n (%) / Blood component transfusion, n (%)	20 (25)	39 (34)	0,187
Инфекция раны: / Wound infection: Поверхностная, n (%) / Superficial, n (%) Глубокая, n (%) / Deep, n (%)	3 (4)	9 (8)	0,348
	5 (6)	4 (4)	
Койкодень в отделении реанимации (среднее значение) / ICU length of stay, days (mean)	1 (5)	2 (7)	0,664
≥ 5 дней в реанимации, n (%) / ≥ 5 days in ICU, n (%)	6 (8)	9 (8)	0,939
Средний койкодень в больнице / Mean hospital length of stay, days	17 (23)	13(18)	0,202
≥ 10 дней в госпитале, n (%) / ≥10 days in hospital, n (%)	34 (43)	44 (39)	0,536

Примечание. Исследование N. Casagrande et al. (2025), опубликованное в статье «Retrospective Analysis on the Influence of Gender in the Presentation and Outcomes of Surgical Thromboemblectomy for Treatment of Acute Lower Limb Ischemia». *J. Clin. Med.* 2025; 14, 1122. doi: 10.3390/jcm14041122. Авторы отмечают, что у женщин смертность почти в 2 раза выше, но у мужчин выше риск реокклюзии, ампутации и необходимости в повторной операции [3].

Note. Adapted from Casagrande et al. (2025), published as «Retrospective Analysis on the Influence of Gender in the Presentation and Outcomes of Surgical Thromboemblectomy for Treatment of Acute Lower Limb Ischemia» *J. Clin. Med.* 2025, 14, 1122. doi: 10.3390/jcm14041122. The authors note that mortality in women is almost twice as high, but men have a higher risk of reocclusion, amputation, and need for reintervention [3].

Сравнительная характеристика современных методов реваскуляризации при ОИСК

Table 6

Comparative characteristics of modern revascularization methods for acute limb ischemia

Метод / Method	Доказанная эффективность и особенности (на основе новых данных) / Proven efficacy and features (based on recent data)
Катетер-направленный тромболитический (Румыния, 2024) / Catheter-directed thrombolysis (CDT), S. Barac et al. (Romania, 2024)	Низкодозовый режим rt-PA демонстрирует оптимальный баланс эффективности и безопасности. Рекомендован у стабильных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни > 6 месяцев, включая стадию Rutherford IIb. AFS: 82,3 % (1 мес.), 77,85 % (6 мес.) [1]. Тяжелые кровотечения: 6,96 % [1] / Low-dose rt-PA regimen demonstrates an optimal balance of efficacy and safety. Recommended in stable patients with a life expectancy > 6 months, including Rutherford IIb stage. AFS: 82.3 % (1 month), 77.85 % (6 months) [1]. Major bleeding: 6.96 % [1].
Механическая тромбэктомия (Rotarex RMT), S.K. Yu et al. (Тайвань, 2024) / Mechanical thrombectomy (Rotarex RMT), S.K. Yu et al. (Taiwan, 2024)	Обеспечивает быстрое удаление тромба. Показала превосходные результаты по спасению конечности. Риск: Снижение гемоглобина — ключевой предиктор смертности. AFS: 96,7 % (1 год). Крупные ампутации: 3,3 % (1 год), смертность: 9,8 % (1 год) [6] / Provides rapid thrombus removal. Demonstrated excellent limb salvage results. Risk: decrease in hemoglobin is a key predictor of mortality. AFS: 96.7 % (1 year), Major amputation: 3.3 % (1 year), Mortality: 9.8 % (1 year) [6]
Комплексная эндоваскулярная реваскуляризация (EVR), H. Miwa et al. (Япония, 2025) / Complex endovascular revascularization (EVR), H. Miwa et al. (Japan, 2025)	Метод выбора у полиморбидных и нетранспортабельных пациентов с тяжелой ОИСК. Ключевой предиктор успеха – восстановление кровотока в ≥ 2 артериях голени и ниже лодыжки. AFS: 59,7 % (1 год), доля Rutherford IIb/III: 56,7 % [9] / Method of choice in multimorbid and non-transportable patients with severe acute limb ischemia. A key predictor of success is restoration of blood flow in ≥ 2 arteries of the lower leg and below the ankle. AFS: 59.7 % (1 year), proportion of Rutherford IIb/III: 56.7 % [9]
Открытая хирургия, A. Casagrande et al. (Италия, 2025), N. Konstantinou et al. (Греция/Германия, 2025) / Open surgery, A. Casagrande et al. (Italy, 2025), N. Konstantinou et al. (Greece/Germany, 2025)	Исследования продемонстрировали гендерные различия. Мужской пол является независимым фактором риска реокклюзии и необходимости повторных вмешательств (ОР 2,2, $p = 0,038$), что авторы объясняют преобладанием у мужчин сложных случаев окклюзии шунтов и стентов, а не «чистых» эмболий. Ассоциирована с более высокой ранней смертностью по сравнению с ЭТ. Спасение конечности (90 дн.): 82 % (муж.), 90 % (жен.) [2]. 30-дневная смертность: 16,8 % [3, 14]. Риск реокклюзии у мужчин: ОР 2,2 [3] / Studies have demonstrated gender differences. Male sex is an independent risk factor for reocclusion and the need for reinterventions (OR 2.2, $p = 0.038$), which the authors attribute to a predominance of complex cases of bypass graft and stent occlusion in men rather than «pure» embolism. Associated with higher early mortality compared to ET. Limb salvage (90 days): 82 % (men), 90 % (women) [2]. 30-day mortality: 16.8 % [3, 14]. Risk of reocclusion in men: OR 2.2 [3]
Гибридная хирургия, N. Konstantinou et al. (Греция/Германия, 2025) / Hybrid surgery, N. Konstantinou et al. (Greece/Germany, 2025)	Занимает промежуточное положение между открытой хирургией и эндоваскулярной реваскуляризацией. Результаты по AFS значительно не отличались у больших группы открытой, но были хуже, чем у больных после эндоваскулярного вмешательства. Преимущество при многоуровневых поражениях и как спасительное решение для устранения интраоперационных осложнений. AFS: 61,2 % (сопоставимо с открытой хирургией) [4], 30-дневная смертность: 14,1 % [8] / Occupies an intermediate position between open surgery and endovascular revascularization. AFS results did not differ significantly from those in the open surgery group, but were worse than those after endovascular intervention. Advantageous in multilevel lesions and as a bailout solution for management of intraoperative complications. AFS: 61.2 % (comparable to open surgery) [4]. 30-day mortality: 14.1 % [8]

12. Какова взаимосвязь степени ишемии, сроков и времени операции?

Анализ данных H. Miwa et al. (2025) показывает относительность временного фактора в современной трактовке ОИСК [17]. Время от начала симптомов не всегда жестко коррелирует с исходом при адекватной реваскуляризации, что объясняется развитыми коллатеральными у пациен-

тов с длительно существующим заболеванием периферических артерий. Однако стадия Rutherford IIb/III (2Б-2В по И.И. Затевахину) однозначно ассоциирована с худшими исходами – летальность в этой группе достигает 25 % в течение 30 дней после операции. Современный подход предполагает стратификацию риска на основе комплекса параметров: степени ишемии, време-

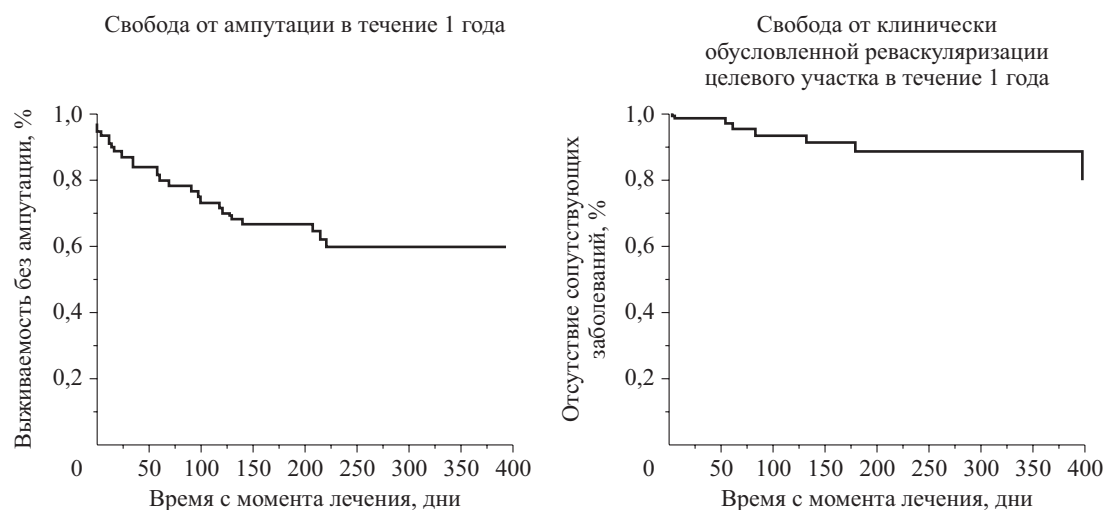


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера, демонстрирующие относительность временного фактора: выживаемость без ампутации в зависимости от длительности ишемии. Взято из исследования Н. Miwa et al. [17]. (Подписи переведены на русский язык авторами.) CD-TLR – клинически обусловленное повторное вмешательство на пораженном участке артерии

Fig. 2. Kaplan–Meier curves demonstrating the relativity of the time factor: amputation-free survival depending on the duration of ischemia. Adapted from Miwa et al. [17]. (Captions translated into English by the authors.) CD-TLR — clinically driven target lesion revascularization

ни с момента начала симптомов, возраста пациента, коморбидности и технической возможности выполнения адекватной реваскуляризации. При этом «терапевтическое окно» для пациентов с острой ишемией не должно превышать 6–8 часов. Наглядной иллюстрацией этого принципа служат данные о выживаемости в зависимости от длительности ишемии (рис. 2).

В исследовании А. М. Бутенина (1979) показано, что восстановление магистрального кровотока приводит к резкому нарастанию дистрофически-некротических поражений. У больных с длительными сроками ишемии, развивающимся тромбозом дистального артериального русла течение острой ишемии также сопровождается развитием тромбоза венозного русла, что усугубляет течение ишемии [25].

Таким образом, при условии выполнения адекватной дистальной реваскуляризации исход ОИНК в меньшей степени зависит от жестких временных рамок. Отсутствие статистически значимых различий в выживаемости между группами с разной длительностью симптомов до операции (например, до и после 12 ч) подчеркивает важность качества восстановления кровотока, а не только скорости его достижения. Это объясняется развитым коллатеральным руслом у пациентов с фоновым хроническим поражением артерий.

Перечисленные вопросы лечения острой

ишемии нижних конечностей напрямую зависят от характера окклюзирующего субстрата. Однако традиционная морфологическая классификация тромбов (белый/красный/смешанный) не в полной мере объясняет их резистентность к тромболитической терапии или механическому удалению. Это диктует необходимость углубленного изучения фундаментальных основ их стабильности. Поэтому ключевое значение приобретает анализ молекулярных механизмов устойчивости тромбов.

Молекулярные механизмы устойчивости тромбов

Исследование R.D. Stegman et al. (2025) дает фундаментальное объяснение клиническим трудностям в лечении больных ОИНК [26]. Протеомный анализ выявил уникальные молекулярные особенности тромбов при ОИНК: резкое обогащение витронектина (VTN), приводящее к «выключению фибринолиза»; активацию системы комплемента («тромбовоспаление»); избыток активаторов тромбоцитов. Эти данные объясняют резистентность тромбов к стандартной тромболитической терапии и указывают на перспективные мишени для будущей терапии, включая ингибиторы PAI-1, блокаторы комплемента (такие как пегцетакоплан) и новые антиагреганты. Пегцетакоплан –

лекарственное средство, используемое для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии и географической атрофии сетчатки. Пегцетакоплан является ингибитором комплемента C3. Текущие исследования сосредоточены на разработке адьювантной терапии, способной преодолеть эту резистентность и повысить эффективность существующих методов лечения.

Артериальные тромбы при ОИНК обладают уникальным протеомным профилем, способствующим устойчивости к тромболитическому воздействию. Протеомный анализ показал, что тромбы ОИНК обогащены регуляторами фибринолиза, тромбовоспалительными белками комплемента и активаторами тромбоцитов. Образцы тромбов были получены от

пациентов с ОИНК после реваскуляризации, в то время как контрольные сгустки *in vitro* были получены из крови здоровых доноров путем индукции коагуляции тканевым фактором. Сгустки подвергались химическому и ферментативному расщеплению с последующей идентификацией и количественным определением белков с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ЖХ-МС). В результате всестороннего обзора литературы наиболее распространенные белки были категоризированы в соответствии с их ролью в фибринолизе, деградации эритроцитов, активации комплемента и активации тромбоцитов. Тромбы ОИНК характеризуются высокой представленностью антифибринолитических белков



Рис. 3. Протеомный анализ артериальных тромбов при острой ишемии конечности (ОИНК). Адаптировано из статьи R.D. Stegman et al. Proteomics of arterial thrombi in acute limb ischemia. *J. Thrombosis and Thrombolysis*. 2025 [26]. Представлены основные группы белков, обогащенных в тромбах ОИНК, по сравнению с контрольными сгустками *in vitro*: антифибринолитические белки (витронектин), компоненты системы комплемента (C3, C5, фактор H), активаторы тромбоцитов и сквенджеры гема/гемоглобина. (Подписи и легенда переведены на русский язык авторами.)

Fig. 3. Proteomic analysis of arterial thrombi in acute limb ischemia (ALI). Adapted from Stegman R.D. et al. Proteomics of arterial thrombi in acute limb ischemia. *J. Thrombosis and Thrombolysis*. 2025 [26]. The major groups of proteins enriched in ALI thrombi compared to control *in vitro* clots are presented: antifibrinolytic proteins (vitronectin), complement system components (C3, C5, factor H), platelet activators, and heme/hemoglobin scavengers.

(витронектин), тромбогенных белков комплемента, активаторов тромбоцитов и скавенджеров гема/гемоглобина. Эти данные раскрывают фибринолиз-резистентную протромботическую среду и предлагают новые представления о механизмах, определяющих стабильность тромба, а также о потенциальных терапевтических мишенях для улучшения тактики ведения ОИНК (рис. 3).

Заключение

Таким образом, проведенный анализ позволяет сформулировать современную парадигму лечения ОИНК, основанную на синтезе международного и отечественного опыта:

1. Эндovasкулярные методы демонстрируют преимущество в выживаемости, сохранении конечности и должны рассматриваться к лечению в первую очередь при наличии соответствующих возможностей.

2. Успех лечения определяется восстановлением прямого кровотока до стопы, а не просто устранением проксимальной окклюзии.

3. Открытая и гибридная хирургия сохраняют свою важную роль в сложных случаях, особенно при многоуровневом, диффузном поражении артериального русла.

4. Выбор тактики реваскуляризации должен принимать во внимание этиологию, коморбидность и биомаркеры риска, что позволяет оптимизировать результаты лечения.

5. Высокая степень ишемии не является абсолютным противопоказанием к реваскуляризации при условии адекватного подхода к выбору метода и дальнейшего послеоперационного лечения.

Список литературы / References

1. Barac S., Onofrei R.R., Barbu O., Pantea S., Pleşoiianu C., Gîndac C., Timar B., Raţă A.L. Catheter-Directed Arterial Thrombolysis with a Low-Dose Recombinant Tissue Plasminogen Activator Regimen for Acute Lower Limb Ischemia-Results of the First Regional Registry of Acute Limb Ischemia in Romania. *Life (Basel)*. 2024; 14 (11): 1516. doi: 10.3390/life14111516
2. Гаибов А.Д., Ньматзода О., Султанов Д.Д., Абдусаматов К.А., Шохсаворбеков Ш.А., Баратов А.К. Эндovasкулярные методы реваскуляризации в лечении острой ишемии нижних конечностей: современное состояние вопроса. *Вест. Авиценны*. 2025; 27 (1): 155–169. doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-155-169
3. Casagrande A., Moretti G., Grando B., Calvagna C., Badalamenti G., Griselli F., Loggiacco A., Lepidi S., D’Oria M. A Retrospective Analysis on the Influence of Gender in the Presentation and Outcomes of Surgical Thromboembolectomy for Treatment of Acute Lower Limb Ischemia. *J. Clin. Med.* 2025; 14 (4): 1122. doi: 10.3390/jcm14041122
4. Хорев Н.Г., Сапелкин С.В., Беллер А.В., Чичваров А.А. Изменение структуры больных с острой артериальной ишемией конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2022; 28 (2): 45–49.
5. Rutherford R.B., Baker J.D., Ernst C., Johnston K.W., Porter J.M., Ahn S., Jones D.N. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J. Vasc. Surg.* 1997; 26 (3): 517–538. doi: 10.1016/s0741-5214(97)70045-4
6. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Золкин В.Н. Острая артериальная непроходимость. Клиническая классификация и тактика лечения. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002; 8 (2): 74–78.
7. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M. et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews. BMJ*. 2021; 372: n71. doi: 10.1136/s13643-021-01626-4
8. Михайлов И.П., Арустамян В.А., Козловский Б.В., Кокков Л.С. Анализ и улучшение результатов хирургического лечения больных с острой ишемией нижних конечностей и наличием в анамнезе реконструктивных инфраингвинальных вмешательств. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2025; (9): 78–86.
9. Хорев Н.Г., Чичваров А.А., Сапелкин С.В., Беллер А.В. Клинические и лабораторные предикторы ампутации у пациентов с острой ишемией конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2023; 29 (3): 24–30. doi: 10.33029/1027-6661-2023-29-3-24-30
10. Щеголев А.А., Папоян С.А., Громов Д.Г., Асатурян К.С. Острая ишемия нижних конечностей: современное состояние проблемы. *Креативная кардиология*. 2024; 18 (2): 176–182. doi: 10.24022/1997-3187-2024-18-2-176-182
11. Kacar K., Gencpinar T., Metin K., Ugurlu B. Acute limb ischemia in the elderly: Determining the mortality factors. *Turk. Gogus. Kalp. Damar. Cerrahisi. Derg.* 2025; 33 (1): 1–11. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2025.27027
12. Казаков Ю.И., Лукин И.Б., Соколова Н.Ю., Казаков А.Ю. Факторы, определяющие летальность у больных с острой артериальной ишемией конечностей. *Бюл. мед. науки*. 2023; (1): 45–50.
13. Yu S.K., Chi N.Y., Chang C.T., Lin T.C., Liu Y.H., Tsai W.C., Lee W.H., Su H.M., Lin T.H., Hsu P.C. Short and Mid-Term Outcomes of Rotarex Mechanical Thrombectomy for Acute Limb Ischemia in Taiwan: A Retrospective Study in a Single Medical Center. *Acta Cardiol. Sin.* 2024; 40 (6): 793–800. doi: 10.6515/ACS.202411_40(6).20240812A
14. Konstantinou N., Argyriou A., Dammer F., Bisdas T., Chlouverakis G., Torsello G., Tsilimparis N., Stavroulakis K. Outcomes After Open Surgical, Hybrid, and Endovascular Revascularization for Acute Limb Ischemia. *J. Endovasc. Ther.* 2025; 32 (5): 1499–1507. doi: 10.1177/15266028231210232
15. Никольский А.В., Шарабрин Е.Г., Мухин А.С., Калинина Е.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов эндovasкулярной реваскуляризации при острой ишемии

- конечности у пациентов в острой стадии новой коронавирусной инфекции COVID-19 и без нее. *Московский хирургический журн.* 2024; (4): 42–49.
16. Иваненко А.А., Попивненко Ф.С., Конышин А.А., Глебова А.Э. Применение гибридных операций у больных с острой ишемией нижних конечностей. Клинический случай. *Вятский мед. вестн.* 2025; (2): 94–97.
 17. Miwa H., Hayakawa N., Tsuchida Y., Ichihara S., Hirano S., Maruta S., Miyaji K., Kushida S. One-year clinical outcomes of endovascular revascularization in patients with acute limb ischemia. *Heart Vessels.* 2025; 40 (7): 647–654. doi: 10.1007/s00380-024-02500-8
 18. Gavrilenko A.V., Al-Yousef N.N., Wang S., Li O., Wang B. Treatment Strategies and Prognostic Outcomes in Acute Limb Ischemia: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Thrombolytic Therapy and Open Surgical Interventions. *Medicina (Kaunas).* 2025; 61 (5): 828. doi: 10.3390/medicina61050828
 19. Кутько Е.А. Сравнительный анализ эндоваскулярных методов лечения острой ишемии нижней конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2023; 29 (2): 45–52.
 20. Jarosinski M.C., Li K., Andraska E.A., Reitz K.M., Liang N.L., Chaer R., Tzeng E., Sridharan N.D. Comparison of open and endovascular therapy for infrainguinal acute limb ischemia in the era of percutaneous thrombectomy. *J. Vasc. Surg.* 2025; 82 (3): 952–960.e3. doi: 10.1016/j.jvs.2025.03.195
 21. Bertagna G., Troisi N., D’Oria M., Gargiulo M., Antonello M., Pratesi G., Michelagnoli S., Silingardi R., Isernia G., Veraldi G.F., Tinelli G., Giudice R., Ippoliti A., Cappiello P., Martelli M., Lepidi S., Berchiolli R.; OUT-STEPP collaborative study group. Acute limb ischemia after occluded femoro-popliteal stents: a comparative analysis between endovascular revascularization vs. open bypass (FOCUS Study). *Int. Angiol.* 2025; 44 (2): 141–149. doi: 10.23736/S0392-9590.25.05366-0
 22. Щеголев А.А., Папоян С.А., Асатурян К.С., Громов Д.Г., Маркаров А.Э., Шагинян Г.Г., Амирханян Д.С., Сыромятников Д.Д. Результаты гибридных вмешательств при лечении пациентов с острой ишемией нижних конечностей. *Клин. физиология кровообращения.* 2025; 22 (4): 359–365. doi: 10.24022/1814-6910-2025-22-4-359-365
 23. Максимов А.В., Гайсина Э.А., Нуретдинов Р.М. Регионарный тромболитиз при острой ишемии нижних конечностей. *Практ. медицина.* 2022; 20 (5): 78–83.
 24. Исаев Г.А., Михайлов И.П., Лавренов В.Н. Использование регионального тромболитиза в лечении острой ишемии нижних конечностей. Тез. XX Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов. М., 2023. 156 с.
 25. Бутенин А.М. Морфология скелетной мускулатуры конечностей при острой ишемии и ревазуляризации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1979. 27 с.
 26. Stegman R.D., Schmitt L.R., Hansen K.C., Kayden A., Ghosh A., Metjian A., Wohlauer M.V. Proteomics of arterial thrombi in acute limb ischemia. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2025; 58 (7): 866–881. doi: 10.1007/s11239-025-03123-0

Сведения об авторах:

Владислав Александрович Арустамян, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1114-6238, e-mail: arust_vlad@mail.ru

Игорь Петрович Михайлов, д-р мед. наук, проф., зав. научным отделением неотложной сосудистой хирургии, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-0265-8685

Information about the authors:

Vladislav A. Arustamyan, candidate of medical sciences, doctor of emergency vascular surgery, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0002-1114-6238, e-mail: arust_vlad@mail.ru

Igor P. Mikhailov, doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of emergency vascular surgery, Moscow, Russia, ORCID: 0000-0003-0265-8685

Статья поступила 16.02.26
После доработки 21.04.26
Принята к печати 04.05.26

Received 16.02.26
Revision received 21.04.26
Accepted 04.05.26



