

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Научно-практический журнал

2020

Основан в 2004 г.

Том 16

№ 1

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
2020

«АТЕРОСКЛЕРОЗ»

научно-практический журнал

Основан в 2004 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

ИЗДАТЕЛЬ

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН

Тел.: (383) 373-10-74; 211-75-08

Тел.-факс: (383) 264-25-16

E-mail: atherosclerоз@gmail.com

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций за серий ПИ № ФС77-75466 от 5 апреля 2019 г.

Периодичность: 4 раза в год

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

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции

Подписаться на журнал можно по Объединенному каталогу «Пресса России» и Подписному каталогу «Урал-Пресс»-11223, или в отделе маркетинга Издательства СО РАН, справки по тел. (383)330-17-58

Редактор *И.А. Абрамова*

Художественный редактор *Е.В. Сентябова*
Оператор электронной верстки *И.В. Мелехов*

Подписано в печать 18.04.2020.

Выход в свет 30.04.2020. Формат 60×84/8.

Уч.-изд. л. 8,7. Усл. печ. л. 9,4. Тираж 150 экз.

Заказ № 16. Цена свободная. 16+

Издательство СО РАН
630090, Новосибирск, Морской просп., 2
E-mail: psb@sibran.ru
Тел.: (383)330-80-50

Отпечатано в Издательстве СО РАН
Интернет-магазин Издательства СО РАН
<http://www.sibran.ru>

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор:

Ю.П. Никитин — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Заместители главного редактора:

В.В. Кухарчук — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

Ю.И. Рагино — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

Ответственный секретарь:

Д.В. Денисова — д.м.н. (Новосибирск)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

М.И. Воевода — академик РАН, д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.В. Гафаров — д.м.н., профессор (Новосибирск)

М.В. Ежов — д.м.н., профессор (Москва)

Е.В. Каишанова — д.м.н., доцент (Новосибирск)

Н.Г. Колосова — д.б.н. (Новосибирск)

И.И. Логвиненко — д.м.н., профессор (Новосибирск)

В.М. Максимов — д.м.н., доцент (Новосибирск)

С.К. Малютина — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Л. Маркель — д.б.н., профессор (Новосибирск)

Е.Б. Меньщикова — д.м.н. (Новосибирск)

С.В. Мустафина — д.м.н. (Новосибирск)

К.Ю. Николаев — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.Н. Рябиков — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Г.И. Симонова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

А.М. Чернявский — д.м.н., профессор (Новосибирск)

О.В. Цыганкова — д.м.н., профессор (Новосибирск)

Д.А. Яхонтов — д.м.н., профессор (Новосибирск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

О.Л. Барбараш — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Кемерово)

Ю.В. Белов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.А. Бойцов — чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)

В.В. Власов — академик РАН (Новосибирск)

В.С. Гуревич — д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Д. Денисенко — д.м.н. (Санкт-Петербург)

Р.С. Карпов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.В. Каишалап — д.м.н., доцент (Кемерово)

А.В. Кочетов — чл.-корр. РАН, д.б.н., профессор (Новосибирск)

Р.Г. Оганов — академик РАН, д.м.н., профессор (Москва)

С.Н. Покровский — д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Попов — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

В.П. Пузырев — академик РАН, д.м.н., профессор (Томск)

А.Н. Романова — д.м.н. (Якутск, Республика Саха (Якутия))

И.В. Сергеев — д.м.н., профессор (Москва)

А.В. Сусеков — д.м.н., профессор (Москва)

В.А. Ткачук — академик РАН, д.б.н., профессор (Москва)

С.В. Шалаев — д.м.н., профессор (Тюмень)

Е.В. Шляхто — академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.Б. Абзалиев — д.м.н., профессор (Алматы, Казахстан)

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

М. Бобак — профессор (Лондон, Великобритания)

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

А.Л. Катанано — профессор (Милан, Италия)

К. Кууласма — профессор (Хельсинки, Финляндия)

М. Мармот — профессор (Лондон, Великобритания)

Э.М. Миррахимов — профессор (Бишкек, Киргизия)

П. Пушка — профессор (Хельсинки, Финляндия)

С. Санс — профессор (Барселона, Испания)

Ян А. Стассен — профессор (Лёвен, Бельгия)

Я. Туомилехто — профессор (Хельсинки, Финляндия)

В.Л. Фейгин — д.м.н., профессор (Окленд, Франция)

Дж. Чэпмен — профессор (Париж, Франция)

Свен Эббесон — профессор (Фэрбенкс, США)

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Основан в 2004 г.

Выходит 4 раза в год

2020

Научно-практический журнал

Том 16, № 1

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Тимошенко О.В., Рагино Ю.И., Стахнёва Е.М., Каштанова Е.В., Никитин Ю.П.**
Белок Клото в крови у мужчин с ишемической болезнью сердца
и его ассоциации с липидным профилем 5
- 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 9
- Метельская В.А., Гомыранова Н.В., Яровая Е.Б., Драпкина О.М.**
Комплексный маркер диагностики повышенной жесткости артерий 14
- Хорева М.А., Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Воробьев Р.И., Батанина И.А.**
Роль дисфункции эндотелия в формировании когнитивных нарушений 22
- Отарбаева М.Б., Баттакова Ш.Б., Аманбекова А.У., Гребенева О.В., Газалиева Ш.М.**
Оценка риска развития заболеваний системы кровообращения
у населения Приаралья 28

ОБЗОРЫ

- Облаухова В.И., Рагино Ю.И.**
Эффекты биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами,
на сердечно-сосудистую систему 33
- Ожиганова Н.В., Мустафина С.В., Шахтшнейдер Е.В.**
Ассоциация вариантов гена *CETP* с изменениями липидного профиля
при различных типах питания 53
- Тарасова И.В., Трубникова О.А., Разумникова О.М.**
Пластичность функциональных систем мозга
как компенсаторный ресурс при нормальном
и патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом 59
- Рябиков А.Н., Трошина М.С., Рябиков М.Н., Палехина Ю.Ю., Малютина С.К.**
Эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические фенотипы сонных артерий 68

© НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, 2020
© Оформление. Издательство СО РАН, 2020

НОВОСИБИРСК
ИЗДАТЕЛЬСТВО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

ATEROSCLEROZ

Since 2004

4 issues per year

2020

Research and Practical Journal

Volume 16, No. 1

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

- Timoshchenko O.V., Ragino Yu.I., Stakhneva E.M., Kashtanova E.V., Nikitin Yu.P.**
The Klotho protein in blood in men with ischemic heart disease and its association with a lipid profile 5
- Kuznetsov A.A., Tsvetkova E.E., Kuznetsova A.A., Maximov V.N., Denisova D.V., Voevoda M.I.**
Association of indicators of arterial rigidity and arrhythmogenesis in Novosibirsk men population 9
- Metelskaya V.A., Gomyranova N.V., Yarovaya E.B., Drapkina O.M.**
A new complex marker for elevated arterial stiffness estimation 14
- Khoreva M.A., Vorobyeva E.N., Shumacher G.I., Vorobyev R.I., Batanina I.A.**
Role of endothelial dysfunction in the formation of cognitive impairment 22
- Otarbaeva M.B., Battakova Sh.B., Amanbekova A.U., Grebeneva O.V., Gazalieva Sh.M.**
Assessment of the risk of circulatory system disease development at the population of the Aral Sea region 28

REVIEWS

- Oblaukhova V.I., Ragino Yu.I.**
Effects of biomarkers secreted by visceral adipocytes on the cardiovascular system 33
- Ozhiganova N.V., Mustafina S.V., Shakhtshneider E.V.**
Association of cholesterol ester transfer protein gene polymorphism and diet to changes in serum lipid profile 53
- Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Razumnikova O.M.**
Plasticity of brain functional systems as a compensator resource in normal and pathological aging associated with atherosclerosis 59
- Ryabikov A.N., Troshina M.S., Ryabikov M.N., Palekhina Yu.Yu., Malyutina S.K.**
Endothelial dysfunction and carotid artery atherosclerotic phenotypes 68

NOVOSIBIRSK
PUBLISHING HOUSE OF THE SIBERIAN BRANCH
OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI 10.15372/ATER20200101

БЕЛОК КЛОТО В КРОВИ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ЕГО АССОЦИАЦИИ С ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ

О.В. Тимошенко, Ю.И. Рагино, Е.М. Стахнёва, Е.В. Каштанова, Ю.П. Никитин

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

Цель исследования – определить содержание белка Клото в крови у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сравнении с контрольной группой и его ассоциации с липидным профилем крови. **Материал и методы.** В исследование включены 178 мужчин, в том числе 115 человек в возрасте 50–65 лет (I возрастная группа) и 63 человека старше 80 лет (II возрастная группа). Основная группа включала 98 мужчин с ИБС, средний возраст $61,1 \pm 11,4$ года, группу контроля составили 80 мужчин без ИБС, средний возраст $68,1 \pm 14,4$ года. Концентрация в сыворотке крови белка Клото измерена с помощью иммуноферментного метода. **Результаты.** Уровень белка Клото имеет тенденцию к уменьшению у лиц с ИБС, его более низкое содержание ассоциировано с повышенным относительным риском наличия ИБС. У мужчин с ИБС концентрация белка Клото стремится к увеличению с возрастом, а у мужчин без ИБС – к снижению. У пациентов с ИБС возрастание содержания белка Клото в крови связано с повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и снижением коэффициента атерогенности. **Заключение.** Предполагается, что белок Клото у мужчин с ИБС проявляет антиатерогенные свойства.

Ключевые слова: белок Клото, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, липиды.

ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной заболеваемости и смертности населения во всем мире и, в частности, в России до сих пор являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциированные с атеросклерозом [1]. Открытие белка Клото в 1997 г. стало толчком для начала многочисленных медико-биологических исследований. Это связано с его вовлеченностью в различные биологические процессы, многие из которых ассоциированы с механизмами старения и, соответственно, с возможными факторами, предраспо-

лагающими к долголетию [2]. Функции белка Клото включают регуляцию энергетического метаболизма, противовоспалительного и антиоксидантного эффектов, модуляцию переноса ионов и регуляцию минерального обмена [3].

Связь недостаточности белка Клото с ССЗ впервые обозначена в исследовании М. Куго-о et al., проводимом с использованием модели старения у мышей с дефицитом белка Клото, которая включала в себя утолщение интимы артерий среднего калибра [4]. Помимо этого у мышей с недостаточностью белка Клото был нарушен ан-

Тимошенко Ольга Владимировна – аспирант лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: lentis@yandex.ru

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

Стахнёва Екатерина Михайловна – канд. биол. наук, с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: stahneva@yandex.ru

Каштанова Елена Владимировна – д-р биол. наук, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: elekstanova@yandex.ru

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний, e-mail: yuri-nikitin@ngs.ru

гиогенез [5] и выявлена эндотелиальная дисфункция [6]. Другое возможное объяснение сердечно-сосудистых нарушений, наблюдаемых в ситуациях с низким уровнем белка Клото, связано с нарушением регуляции, опосредованной фактором роста фибробластов 23 (FGF23): белок Клото, обнаруживаемый в сосудистом русле, возможно, действует не только как эндогенный ингибитор сосудистой кальцификации, но и как кофактор, необходимый для передачи сигналов через FGF23 [7]; восстановление экспрессии белка Клото в пораженных клетках проявлялось антикальцинирующими эффектами FGF23 [8]. Y. Kamaqi et al. в экспериментальной модели метаболического синдрома и модели атеросклероза на дефицитных по аро Е грызунах отметили, что введение белка Клото сопровождалось повышением уровня холестерина в плазме крови, тем не менее это не увеличивало площадь атеросклеротического поражения аорты. С другой стороны, значительно уменьшался уровень триглицеридов (в 1,6–2,3 раза) [9]. Стимуляция синтеза оксида азота белком Клото, обнаруженная в экспериментальных моделях, может быть существенной для эндотелиального защитного эффекта. В соответствии с этим уменьшение экспрессии белка Клото у крыс снижает способность артериальной вазодилатации с уменьшением экскреции метаболитов оксида азота [10]. С. Corsetti et al. выявили, что белок Клото экспрессируется в ткани миокарда человека, и установили его связь с распространенностью ССЗ, предположив возможность положительного эффекта белка Клото при ССЗ [11].

Таким образом, многие из вышеперечисленных функций напрямую связаны с поддержанием здоровья сердечно-сосудистой системы человека, а низкий уровень белка Клото может быть сопряжен с высокой вероятностью дебюта и прогрессирования ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [12]. Непосредственная или опосредованная связь белка Клото с липидным обменом и атерогенезом остается малоизученной. По некоторым данным литературы белок Клото оказывает защитное действие на стенку сосуда и обладает антиатерогенными свойствами [9]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять сложную роль белка Клото в регуляции уровней липидов в процессах атеросклероза.

Цель настоящего исследования – определить содержание белка Клото в крови у мужчин с ИБС в сравнении с контрольной группой и его ассоциации с липидным профилем крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Одномоментное исследование «случай – контроль» выполнено на базе клиники и научно-кон-

сультативного отделения клиники НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). В исследование включены 178 мужчин, в том числе 115 человек в возрасте 50–65 лет (I возрастная группа) и 63 человека старше 80 лет (II возрастная группа). Основную группу составили 98 мужчин с ИБС, средний возраст $61,1 \pm 11,4$ года, группу контроля – 80 мужчин без ИБС, средний возраст $68,1 \pm 14,4$ года. Критериями ИБС было наличие у пациентов стенокардии напряжения, инфаркта миокарда или реваскуляризации коронарных артерий.

Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак через 10–12 часов после приема пищи. Биохимические исследования проводили в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда (ХС ЛПНП (мг/дл) = ОХС – ХС ЛПВП – ТГ/5, где ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды); холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) – по формуле ХС ЛПОНП = ТГ/2,2; ХС-нелПВП – по формуле ХС нелПВП = ОХС – ХС ЛПВП; коэффициент атерогенности (КА) – по формуле $КА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$. У всех обследуемых концентрацию белка Клото в сыворотке крови измеряли с помощью иммуноферментного метода согласно инструкции изготовителя (Human Klotho ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, КНР).

Полученные результаты показаны в виде медианы (Ме) с указанием межквартильного размаха. Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна – Уитни, достоверными считали результаты при $p < 0,05$. Для определения силы связи использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У мужчин с ИБС уровень белка Клото в сыворотке крови был несколько ниже, чем у мужчин без ИБС; в основной группе наблюдалась тенденция к повышению его содержания с возрастом (в 1,2 раза), а в группе контроля – наоборот, к снижению (в 1,5 раза); полученные различия не были статистически значимы (табл. 1). В общей группе мужчин установлена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем белка Клото и наличием ИБС (табл. 2). У мужчин с ИБС выявлена слабая прямая корреляционная связь содержания белка Клото с

Таблица 1

Уровень белка Клото в крови у мужчин с ИБС и без нее в разных возрастных группах

Показатель	Мужчины с ИБС, <i>n</i>			Мужчины без ИБС, <i>n</i>		
	I + II группа	I группа	II группа	I + II группа	I группа	II группа
	98	74	24	80	41	39
Возраст, лет	61,1±11,4	58,0±4,1	82,8±2,9	68,1±14,4	54,6±4,7	82,3±2,8
Содержание белка Клото, пг/дл	444,0 [229,0; 683,8]	435,5 [151,8; 683,8]	501,0 [376,3; 797,5]	524,0 [259,0; 1064,5]	661,0 [299,5; 1210,0]	458,0 [229,0; 962,0]
<i>p</i>				0,243	0,07	0,718

Таблица 2

Корреляционные связи содержания белка Клото с липидными показателями и КА у мужчин с ИБС и без нее

Группа	Содержание ОХС	Содержание ХС ЛПНП	Содержание ХС ЛПВП	Содержание ТГ	КА
Мужчины с ИБС	-0,047	-0,046	0,238*	-0,018	-0,229*
Мужчины без ИБС	0,224*	0,181	-0,253*	0,167	0,380*

* Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

концентрацией ХС ЛПВП и слабая обратная корреляционная связь с КА, у лиц без ИБС уровень белка Клото положительно ассоциирован с содержанием ОХС и КА и отрицательно – с концентрацией ХС ЛПВП (см. табл. 2).

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. Так, например, у пациентов с ИБС (средний возраст 66 ± 11 лет) содержание белка Клото в крови было значительно ниже, чем у лиц без ИБС (275 [212–345] и 767 [532–995] пг/мл соответственно, $p < 0,001$), его синтез связывают с наличием и тяжестью ИБС независимо от установленных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, диабет, гипертония, курение, дислипидемия и воспаление [13]. R.D. Semba et al. на популяционной выборке получили подобные результаты, свидетельствующие о наличии независимой ассоциации между повышенным уровнем белка Клото и низкой вероятностью развития ССЗ [14]. Возрастную динамику белка Клото R.S. Paula et al. отметили у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, средний возраст $73,1 \pm 9,0$ года. Концентрация белка Клото была выше в этой группе пациентов, чем у мужчин без инфаркта миокарда того же возраста (1,6 [0,9–2,6] и 1,2 [1,1–1,3] нг/мл, $p < 0,001$) [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уровень белка Клото имеет тенденцию к уменьшению у лиц с ИБС, его более низкое содержание ассоциировано с повышенным от-

носительным риском наличия ИБС. У мужчин с ИБС концентрация белка Клото имеет склонность к повышению с возрастом, а мужчин без ИБС – к снижению. У пациентов с ИБС увеличение содержания белка Клото в крови связано с повышением уровня холестерина ЛПВП и снижением КА. Таким образом, можно предположить, что белок Клото у мужчин с ИБС проявляет антиатерогенные свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Бойцов С.А.** Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». М., 2017. С. 288.
2. **Donate-Correa J., Mora-Fernández C., Martínez-Sanz R., Muros-de-Fuentes M., Pérez H., Meneses-Pérez B., Cazaña-Pérez V., Navarro-González J.F.** Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 165. P. 179–183.
3. **Hu M.C., Kuro-o M., Moe O.W.** Renal and extra-renal actions of Klotho // *Semin. Nephrol.* 2013. Vol. 33. P. 118–129.
4. **Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I.** Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. Vol. 390, N 6655. P. 45–51.
5. **Fukino K., Suzuki T., Saito Y., Shindo T., Amaki T., Kurabayashi M., Nagai R.** Regulation of angiogenesis by the aging suppressor gene Klotho // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. Vol. 293. P. 332–337.
6. **Saito Y., Yamagishi T., Nakamura T., Ohyama Y., Aizawa H., Suga T., Matsumura Y., Masuda H., Kurabayashi M., Kuro-o M., Nabeshima Y., Nagai R.** Klotho protein protects against endothelial dysfunc-

- tion // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 248. P. 324–329.
7. Lim K., Lu T.S., Molostvov G., Lee C., Lam F.T., Zehnder D., Hsiao L.L. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23 // Circulation. 2012. Vol. 125. P. 2243–2255.
 8. Nakatani T., Sarraj B., Ohnishi M., Densmore M.J., Taguchi T., Goetz R., Mohammadi M., Lanske B., Razzaque M.S. *In vivo* genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis // FASEB J. 2009. Vol. 23. P. 433–441.
 9. Kamari Y., Fingrut O., Shaish A., Almog T., Kandel-Kfir M., Harats D., Rubinek T., Wolf I. The effect of Klotho treatment on atherogenesis, blood pressure, and metabolic parameters in experimental rodent models // Horm. Metab. Res. 2016. Vol. 48, N 3. P. 196–200.
 10. Saito Y., Nakamura T., Ohyama Y., Suzuki T., Iida A., Shiraki-Iida T., Kuro-o M., Nabeshima Y., Kurabayashi M., Nagai R. *In vivo* klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. Vol. 276. P. 767–772.
 11. Corsetti G., Pasini E., Scarabelli T.M., Romano C., Agrawal P.R., Chen-Scarabelli C., Knight R., Saravolatz L., Narula J., Ferrari-Vivaldi M., Flati V., Assanelli D., Dioguardi F.S. Decreased expression of Klotho in cardiac atria biopsy samples from patients at higher risk of atherosclerotic cardiovascular disease // J. Geriatr. Cardiol. 2016. Vol. 13, N 8. P. 701–711.
 12. Budoff M.J., Nasir K., Katz R., Takasu J., Carr J.J., Wong N.D., Allison M., Lima J.A., Detrano R., Blumenthal R.S., Kronmal R. Thoracic Aortic Calcification and Coronary Heart Disease Events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. 2011. Vol. 215, N 1. P. 196–202.
 13. Navarro-González J.F., Donate-Correa J., Muros de Fuentes M., Pérez-Hernández H., Martínez-Sanz R., Mora-Fernández C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease // Heart. 2014. Vol. 100, N 1. P. 34–40.
 14. Semba R.D., Cappola A.R., Sun K., Bandinelli S., Dalal M., Crasto C., Guralnik J.M., Ferrucci L. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults // Am. Geriatr. Soc. 2011. Vol. 59, N 9. P. 1596–601.
 15. Paula R.S., Souza V.C., Machado-Silva W., Almeida B.R., Daros A.C., Gomes L., Ferreira A.P., Brito C.J., Córdova C., Moraes C.F., Nóbrega O.T. Serum Klotho (but not haplotypes) associate with the post-myocardial infarction status of older adults // Clinics (Sao Paulo). 2016. Vol. 71, N 12. P. 725–732.

THE KLOTHO PROTEIN IN BLOOD IN MEN WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND ITS ASSOCIATION WITH A LIPID PROFILE

O.V. Timoshchenko, Yu.I. Ragino, E.M. Stakhneva, E.V. Kashtanova, Yu.P. Nikitin

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

Purpose of the study was to determine the quantitative content of Klotho protein in the blood of men with coronary heart disease in comparison with the control group and its association with the blood lipid profile. **Material and methods.** The study included 178 men, including 115 people aged 50–65 years (I age group) and 63 people over 80 years (II age group). The main group included 98 men with coronary heart disease, the average age was 61.1 ± 11.4 years, the control group consisted of 80 men without coronary heart disease, and the average age was 68.1 ± 14.4 years. Klotho protein serum concentration was measured by ELISA. **Results.** Klotho's protein level tends to decrease in people with coronary heart disease, its lower level is associated with an increased relative risk of coronary heart disease. In men with coronary heart disease, Klotho protein tends to increase with age, and men without coronary heart disease, on the contrary, decrease. In patients with coronary heart disease, an increase in Klotho protein in the blood is associated with an increase in the level of HDL-C and a decrease in the atherogenic coefficient. **Conclusion.** Thus, it can be assumed that Klotho protein in men with coronary heart disease exhibits anti-atherogenic properties.

Keywords: Klotho protein, atherosclerosis, coronary heart disease, lipids.

*Статья поступила 23 декабря 2019 г.
Принята к печати 28 февраля 2020 г.*

АССОЦИАЦИЯ ИНДИКАТОРОВ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ И АРИТМОГЕНЕЗА
В МУЖСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

А.А. Кузнецов, Е.Е. Цветкова, А.А. Кузнецова, В.Н. Максимов, Д.В. Денисова, М.И. Воевода

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

Амплификацию и аугментацию пульсовой волны рассматривают в качестве новых индикаторов артериальной жесткости. Цель исследования – изучение их ассоциации с электрокардиографическими про-аритмическими паттернами в мужской популяции Новосибирска. **Материал и методы.** Использованы данные репрезентативной выборки 145 мужчин в возрасте 25–44 лет из популяции жителей Новосибирска. Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществляли с помощью системы SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). На электрокардиограмме покоя определяли Бругада-паттерн, паттерн ранней реполяризации желудочков и фрагментацию комплекса QRS в соответствии с общепринятыми текущими критериями. При анализе данных использовали методы описательной статистики и общую линейную модель (GLM). **Результаты.** Фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка независимо от возраста, индекса массы тела и частоты сердечных сокращений ассоциировалась со снижением отношения амплификации пульсового давления ($F = 5,34$; $p = 0,022$), амплификации пульсового ($F = 5,91$; $p = 0,016$) и амплификации систолического ($F = 5,02$; $p = 0,027$) давления. **Заключение.** В мужской популяции Новосибирска снижение амплификации пульсовой волны ассоциировалось с фрагментацией комплекса QRS. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об актуальности интегральной оценки прогностически значимых индикаторов артериальной жесткости и желудочковой про-аритмии для изучения возможной кумуляции сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: артериальная жесткость, амплификация пульсовой волны, аугментация пульсовой волны, Бругада-паттерн, ранняя реполяризация, фрагментация QRS.

Определение показателей артериальной жесткости актуально при оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [1–3]. В качестве новых индикаторов состояния артериального русла рассматривают амплификацию и аугментацию пульсовой волны [4–7]. Однако при использовании этих показателей необходимо учитывать их зависимость от возраста антропометрических детерминант и частоты сердечных сокращений [8–13]. Представляет интерес изучение возможной ассоциации параметров амплификации и аугментации пульса с электрокардио-

графическими предикторами опасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, такими как Бругада-паттерн, паттерн ранней реполяризации желудочков, фрагментация комплекса QRS [14, 15], в мужской популяции Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Использовали данные репрезентативной выборки 145 мужчин в возрасте 25–44 лет из общей популяции жителей Октябрьского района

Кузнецов Александр Александрович – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: kuznetsoviimed@gmail.com

Цветкова Екатерина Евгеньевна – аспирант, e-mail: TL-OXA@mail.ru

Кузнецова Анастасия Александровна – аспирант, e-mail: azurebreeze@yandex.ru.

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

Денисова Диана Вахтанговна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории профилактической медицины, e-mail: denisovadiana@gmail.com

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, e-mail: mvoevoda@ya.ru

г. Новосибирска, обследованных в период с марта 2014 г. по май 2015 г., после исключения лиц с наличием на электрокардиограмме блокад ножек пучка Гиса и их ветвей, феномена WPW, эктопии более 25 % от основных комплексов, фибрилляции предсердий, признаков Q-инфаркта миокарда. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследования у всех участников получено добровольное информированное согласие.

Аппланационную тонометрию радиальной артерии и анализ пульсовой волны осуществляли с помощью системы SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). С целью калибровки системы использовали значения артериального давления (АД) в брахиальной артерии, измеренного с помощью автоматического сфигмоманометра Omron HEM-9000AI (Omron, Япония). Дополнительно рассчитали амплификацию систолического давления как разницу между брахиальным систолическим АД и центральным аортальным систолическим АД, амплификацию пульсового давления — как разницу между брахиальным и центральным аортальным пульсовыми давлениями, неаугментированную амплификацию систо-

лического давления — как разницу между значениями брахиального и центрального аортального давления в точке первого систолического пика. Исследование проводили в первой половине дня, за 30 мин до начала исключались физические и психологические нагрузки, курение и употребление тонизирующих напитков.

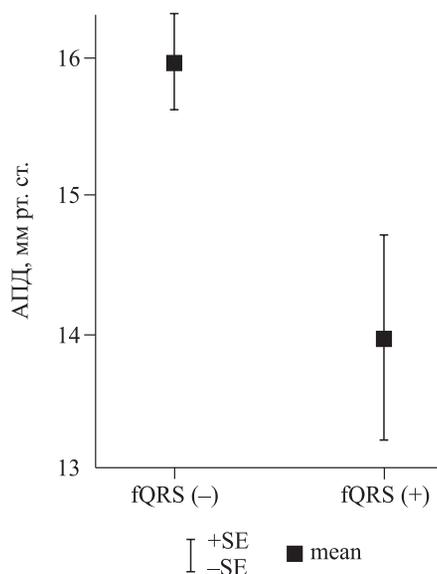
Электрокардиограмму записывали в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на 6-канальном электрокардиографе Fukuda Den-shi (Япония) со скоростью 25 мм/с. Бругада-паттерн [16–19], паттерн ранней реполяризации желудочков [20, 21] и фрагментация комплекса QRS [22–24] определены вручную в соответствии с общепринятыми текущими критериями. Оценку электрокардиограмм проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

При анализе данных использовали методы описательной статистики и мультивариативную общую линейную модель (GLM). Результаты представлены в виде среднего значения с мерой вариации в виде ошибки средней. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

Контролируемые в исследовании показатели

Показатель	<i>n</i>	%	Mean	SE
Возраст, лет			36,00	0,46
Индекс массы тела, кг/м ²			27,35	0,41
Частота сердечных сокращений, уд/мин			68,88	0,46
ОА, %			151,84	1,37
АПД, мм рт. ст.			15,61	0,37
АСД, мм рт. ст.			14,43	0,37
нАСД, мм рт. ст.			18,63	0,25
цИА ₁ , %			12,04	0,92
цИА ₂ , %			115,49	1,27
BгP	4	2,8		
fQRS _{ant}	18	12,4		
fQRS _{lat}	0	0		
fQRS _{inf}	26	17,9		
ERP _{inf}	7	4,8		
ERP _{lat}	6	4,1		

Примечание. Общее число обследованных — 145 человек; *n* — число наблюдений; % — доля в процентах; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка; ОА — отношение амплификации пульсового давления; АПД, АСД — амплификация пульсового и систолического давления соответственно; нАСД — неаугментированная амплификация систолического давления; цИА₁ — центральный аортальный индекс аугментации (центральное аортальное давление аугментации / центральное аортальное пульсовое давление); цИА₂ — центральный аортальный индекс аугментации (центральное аортальное давление в точке первого систолического пика / центральное аортальное давление в точке второго систолического пика); BгP — Бругада-паттерн; fQRS_{ant}, fQRS_{lat}, fQRS_{inf} — фрагментация комплекса QRS в области передней, боковой и нижней стенки левого желудочка соответственно; ERP_{inf}, ERP_{lat} — паттерн ранней реполяризации в области нижней и боковой стенки левого желудочка соответственно.



Амплификация пульсового давления (АПД) в зависимости от отсутствия (119 человек) или наличия (26 человек) фрагментации комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка (fQRS_{inf}), стандартизированная на возраст, индекс массы тела и частоту сердечных сокращений: $15,973 \pm 0,348$ и $13,970 \pm 0,746$ мм рт. ст. соответственно; $F = 5,91$; $p = 0,016$; mean – среднее значение, SE – ошибка средней

РЕЗУЛЬТАТЫ

Контролируемые в исследовании и статистическом анализе показатели представлены в таблице.

При тестировании связи показателей амплификации и аугментации пульсовой волны с проаритмическими электрокардиографическими паттернами получены следующие статистические результаты: фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка независимо от возраста, индекса массы тела и частоты сердечных сокращений ассоциировалась со снижением отношения амплификации пульсового давления ($F = 5,34$; $p = 0,022$), амплификации пульсового давления ($F = 5,91$; $p = 0,016$) и амплификации систолического давления ($F = 5,02$; $p = 0,027$).

Рисунок демонстрирует достоверное снижение амплификации пульсового давления у лиц с наличием фрагментации комплекса QRS, независимое от контролируемых детерминант.

ОБСУЖДЕНИЕ

К моменту подготовки данной статьи нам не встретилось работ, в которых изучалась связь показателей амплификации и аугментации пуль-

совой волны с Бругада-паттерном, паттерном ранней реполяризации желудочков и фрагментацией комплекса QRS. Однако следует отметить интересные данные популяционного исследования The Nagahama Study, продемонстрировавшие пролонгацию интервала QT (другого признанного маркера желудочковой про-аритмии) у лиц со сниженной амплификацией пульсового давления [25].

В подтверждение главного результата нашего исследования (ассоциации показателей амплификации пульсовой волны с фрагментацией комплекса QRS) важными фактами являются клинические наблюдения L. Korkmaz et al. [26] и A. Güçlü et al. [27], в которых констатирована связь между фрагментацией комплекса QRS и альтернативными показателями артериальной жесткости – сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (CAVI) и эхокардиографическими параметрами эластичности аорты.

Основой ассоциации увеличенной артериальной жесткости и QRS-фрагментации предположительно можно считать общий этиологический фактор – тканевой фиброз [28]. В миокарде, в частности, фибротические изменения способны приводить к негетерогенной электрической активации [28], проявляющейся в виде фрагментации желудочкового комплекса на электрокардиограмме. В свете известной самостоятельной прогностической значимости, как увеличенной артериальной жесткости, так и фрагментации комплекса QRS, их ассоциация поднимает вопрос о необходимости изучения возможной кумуляции сердечно-сосудистого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мужской популяции Новосибирска снижение амплификации пульсовой волны ассоциировалось с фрагментацией комплекса QRS. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об актуальности интегральной оценки прогностически значимых индикаторов артериальной жесткости и желудочковой про-аритмии для изучения возможной кумуляции сердечно-сосудистого риска.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и гранта РФФИ № 17-29-06026.

Конфликт интересов: конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., Avolio A.P., Chirinos J.A., Cockcroft J.R., Heffernan K.S., Lakatta E.G., McEniery C.M., Mitchell G.F., Najjar S.S., Nichols W.W., Urbina E.M., Weber T. Recommendations for improving and standardizing vascular

- research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association // *Hypertension*. 2015. Vol. 66, N 3. P. 698–722.
2. **Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л., Котовская Ю.В., Милиагин В.А., Олейников В.Э., Орлова Я.А., Сумин А.Н., Баранов А.А., Бойцов С.А., Галявич А.С., Кобалава Ж.Д., Кожевникова О.В., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Мареев В.Ю., Новикова Д.С., Оганов Р.Г., Рогоза А.Н., Ротарь О.П., Сергацкая Н.В., Скибицкий В.В.** Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2016. Т. 15, № 2. С. 4–19.
 3. **Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I.** ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104.
 4. **McEniery C.M., Cockcroft J.R., Roman M.J., Franklin S.S., Wilkinson I.B.** Central blood pressure: current evidence and clinical importance // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 26. P. 1719–1725.
 5. **Кузнецов А.А., Цветкова Е.Е., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И.** Центральное аортальное давление: референсные и диагностические значения // *Кардиология*. 2019. Т. 59, № 3. С. 11–17.
 6. **Цветкова Е.Е., Кузнецов А.А., Денисова Д.В., Воевода М.И., Рагино Ю.И.** Сравнение ассоциации брахиального артериального давления и параметров центрального аортального давления с гипертрофией левого желудочка в общей популяции Новосибирска // *Рос. кардиол. журн.* 2019. № 3. С. 18–22.
 7. **Nakagomi A., Shoji T., Okada S., Ohno Y., Kobayashi Y.** Validity of the augmentation index and pulse pressure amplification as determined by the SphygmoCor XCEL device: a comparison with invasive measurements // *Hypertens. Res.* 2018. Vol. 1, N 1. P. 27–32.
 8. **Wilkinson I.B., MacCallum H., Flint L., Cockcroft J.R., Newby D.E., Webb D.J.** The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans // *J. Physiol.* 2000. Vol. 525, Pt. 1. P. 263–270.
 9. **Wilkinson I.B., Mohammad N.H., Tyrrell S., Hall I.R., Webb D.J., Paul V.E., Levy T., Cockcroft J.R.** Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness // *Am. J. Hypertens.* 2002. Vol. 15. P. 24–30. DOI: 10.1016/s0895-7061(01)02252-x
 10. **Stoner L., Faulkner J., Lowe A., Lambrick M.D., Young M.J., Love R., Rowlands S.D.** Should the Augmentation Index Be Normalized to Heart Rate? // *J. Atheroscler. Thromb.* 2014. Vol. 21 (1). P. 11–16. DOI: 10.5551/jat.20008
 11. **Pichler G., Martinez F., Vicente A., Solaz E., Calaforra O., Redon J.** Pulse pressure amplification and its determinants // *Blood Press.* 2016. Vol. 25, N 1. P. 21–27.
 12. **Betge S., Kretzschmar D., Figulla H.R., Lichtenauer M., Jung C.** Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis // *Heart Vessels.* 2017. Vol. 32, N 3. P. 252–259. DOI: 10.1007/s00380-016-0868-0
 13. **Цветкова Е.Е., Кузнецов А.А., Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Воевода М.И.** Детерминанты центрального аортального давления, его амплификации и аугментации в общей популяции Новосибирска // *Атеросклероз*. 2017. № 1. С. 5–10.
 14. **Priori S.G., Wilde A.A., Horie M., Cho Y., Behr E.R., Berul C., Blom N., Brugada J., Chiang C.E., Huikuri H., Kannankeril P., Krahn A., Leenhardt A., Moss A., Schwartz P.J., Shimizu W., Tomaselli G., Tracy C.** HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes // *Heart Rhythm.* 2013. Vol. 10, N 12. P. 1932–1963.
 15. **Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W., Buxton A.E., Goldberger J.J., Hohnloser S.H., Huikuri H.V., Kääh S., La Rovere M.T., Malik M., Myerburg R.J., Simoons M.L., Swedberg K., Tijssen J., Voors A.A., Wilde A.A.** Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 25. P. 1642–1651.
 16. **Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A., Borggreffe M., Breithardt G., Goldwasser D., Lambiase P., Riera A.P., Garcia-Niebla J., Pastore C., Oretto G., McKenna W., Zareba W., Brugada R., Brugada P.** Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report // *J. Electrocardiol.* 2012. Vol. 45, N 5. P. 433–442.
 17. **Sieira J., Brugada P.** The definition of the Brugada syndrome // *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38, N 40. P. 3029–3034.
 18. **Brugada J., Campuzano O., Arbelo E., Sarquella-Brugada G., Brugada R.** Present status of Brugada syndrome: JACC state-of-the-art review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, N 9. P. 1046–1059. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.037
 19. **Coppola G., Corrado E., Curnis A., Maglia G., Oriente D., Mignano A., Brugada P.** Update on Brugada Syndrome 2019 // *Curr. Probl. Cardiol.* 2019. ID 100454 [Epub ahead of print].
 20. **Macfarlane P.W., Antzelevitch C., Haissaguerre M., Huikuri H.V., Potse M., Rosso R., Sacher F., Tikkanen J.T., Wellens H., Yan G.X.** The early repolarization pattern: a consensus paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N 4. P. 470–477.
 21. **Bourier F., Denis A., Cheniti G., Lam A., Vlachos K., Takigawa M., Kitamura T., Frontera A., Duchateau J., Pambrun T., Klotz N., Derval N., Sacher F., Jais P., Haissaguerre M., Hocini M.** Early repolarization syndrome: diagnostic and therapeutic approach // *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. Vol. 5. ID 169.
 22. **Das M.K., Khan B., Jacob S., Kumar A., Mahenthiran J.** Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease // *Circulation.* 2006. Vol. 113, N 21. P. 2495–2501.

23. Virk H.U., Farooq S., Ghani A.R., Arora S. QRS fragmentation: its role in sherlocking the arrhythmogenic heart // J. Comm. Hosp. Intern. Med. Perspect. 2016. Vol. 6, N 3. ID 31235.
24. Supreeth R.N., Francis J. Fragmented QRS – its significance // Indian Pacing Electrophysiol. J. 2019. pii: S0972-6292(19)30144-5 [Epub. ahead of print].
25. Tabara Y., Takahashi Y., Kohara K., Setoh K., Kawaguchi T., Terao C., Igase M., Yamada R., Kosugi S., Sekine A., Miki T., Nakayama T., Matsuda F. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the Nagahama study // Am. J. Hypertens. 2013. Vol. 26, N 8. P. 973–980.
26. Korkmaz L., Hatem E., Erkan H., Korkmaz A.A., Durusun I. Fragmented QRS may predict increased arterial stiffness in asymptomatic hypertensive patients // Blood Press. Monit. 2015. Vol. 20, N 1. P. 16–19.
27. Güçlü A., Nar G., İçli A., Özhan N., Sezer S. Relationship between fragmented QRS complex and aortic stiffness in chronic hemodialysis patients // Med. Princ. Pract. 2017. Vol. 26, N 1. P. 66–70.
28. Adar A., Kiriş A., Ulusoy S., Ozkan G., Bektaş H., Okutucu S., Onalan O. Fragmented QRS is associated with subclinical left ventricular dysfunction in patients with chronic kidney disease // Acta Cardiol. 2014. Vol. 69. P. 385–390.

ASSOCIATION OF INDICATORS OF ARTERIAL RIGIDITY AND ARRITHMOGENESIS IN NOVOSIBIRSK MEN POPULATION

A.A. Kuznetsov, E.E. Tsvetkova, A.A. Kuznetsova, V.N. Maximov, D.V. Denisova, M.I. Voevoda

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

Pulse wave amplification and augmentation are considered as new indicators of arterial stiffness. It is of interest to study their association with electrocardiographic pro-arrhythmic patterns in the male population of Novosibirsk. **Material and methods.** We used data from a representative sample of 145 men aged 25-44 years from a population of inhabitants of Novosibirsk. Applanation tonometry of the radial artery and pulse wave analysis were performed using the SphygmoCor system (AtCor-Medical, Australia). The Brugada pattern, the pattern of early ventricular repolarization and fragmentation of the QRS complex were determined on a resting electrocardiogram according to generally accepted current criteria. When analyzing the data, descriptive statistics methods and the general linear model (GLM) were used. **Results.** Fragmentation of the QRS complex in the area of the inferior wall of the left ventricle, regardless of age, body mass index and heart rate, was associated with a decrease in the ratio of amplification of pulse pressure ($F = 5.34$; $p = 0.022$), amplification of pulse pressure ($F = 5.91$; $p = 0.016$) and amplification of systolic pressure ($F = 5.02$; $p = 0.027$). **Conclusion.** In the Novosibirsk male population, a decrease in pulse wave amplification was associated with fragmentation of the QRS complex. The results of this study demonstrate the relevance of an integrated assessment of prognostically significant indicators of arterial stiffness and ventricular pro-arrhythmia to study the possible cumulation of cardiovascular risk.

Keywords: arterial stiffness, pulse wave amplification, pulse wave augmentation, Brugada pattern, early repolarization, QRS fragmentation.

*Статья поступила 10 февраля 2020 г.
Принята к печати 4 марта 2020 г.*

КОМПЛЕКСНЫЙ МАРКЕР ДИАГНОСТИКИ ПОВЫШЕННОЙ ЖЕСТКОСТИ АРТЕРИЙ

В.А. Метельская, Н.В. Гомыранова, Е.Б. Яровая, О.М. Драпкина

*ФГБУ «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3*

Одним из основных немодифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается хронологический возраст человека. Наряду с этим есть основания считать, что детерминантой биологического возраста является физиологическое состояние артериальной стенки, а старение сосудов приводит к старению всего организма и развитию ССЗ. **Цель исследования** – формирование комплексного маркера оценки риска наличия жестких артерий у лиц без клинических проявлений атеросклероза. **Материал и методы.** В исследование включены 202 пациента обоего пола в возрасте 25–75 лет (33,2 % мужчин), прошедших амбулаторное обследование в ФГБУ «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (ранее ГНИЦПМ) в 2013–2015 гг. и, по его результатам, не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом. Жесткость сосудов определяли по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) методом аппланационной тонометрии. Артерии при СРПВ >10 м/с считали жесткими, при СРПВ ≤ 10 м/с – эластичными. **Результаты.** На основании анализа логистических регрессионных моделей, включающих широкий спектр параметров, выбраны показатели, отражающие наиболее значимые ассоциации с СРПВ: АД (систолическое АД (САД) / диастолическое АД (ДАД)), индекс массы тела (ИМТ), содержание в плазме крови триглицеридов (ТГ) и С-пептида. С помощью ROC-анализа определены их оптимальные пороговые значения: САД/ДАД > 120/75 мм рт. ст.; ИМТ > 26,3 кг/м²; содержание ТГ > 1,0 ммоль/л; С-пептида > 1,67 нг/мл. Проведен анализ сочетаний показателей, которые отличают группы с повышенным хронологическим и биологическим возрастом от лиц младшей группы с эластичными артериями. Сформирована балльная шкала, в которой каждому фактору при превышении порогового значения присвоен 1 балл. Определены аналитические характеристики теста, включающего как минимум два показателя и названного комплексным биомаркером: его чувствительность составила 82,7 %, специфичность – 62,3 %, положительная прогностическая ценность – 71,6 %. **Заключение.** Для оценки вероятности ускоренного биологического старения сосудов сформирован комплексный маркер, позволяющий прогнозировать варианты старения сосудов у конкретного пациента и учитывать их при планировании индивидуальных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: возраст хронологический, возраст биологический, жесткость артерий, скорость распространения пульсовой волны, комплексный диагностический маркер.

Согласно общепринятой концепции факторов риска развития заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, одним из основных немодифицируемых факторов считается хронологический возраст человека. Наряду с этим накоплены многочисленные данные, которые дают основание считать, что детерминантой

биологического возраста является физиологическое состояние артериальной стенки, а старение сосудов приводит к старению всего организма и развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Действительно, с увеличением возраста развиваются структурно-функциональные изменения сосудистой стенки,

Метельская Виктория Алексеевна – д-р биол. наук, проф., г.н.с., рук. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: vmetelskaya@gnicpm.ru

Гомыранова Наталья Вячеславовна – канд. биол. наук, рук. банка биологического материала, e-mail: nvgomyranova@cardio.ru

Яровая Елена Борисовна – д-р физ.-мат. наук, рук. лаборатории биостатистики, e-mail: yarovaya@mech.math.msu.su

Драпкина Оксана Михайловна – д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор, e-mail: drapkina@bk.ru

что формирует условия, способствующие началу и/или ускоренному развитию ССЗ.

Процесс старения сосудистой стенки отражает биологическое старение в целом и во многом детерминирует функционирование органов и метаболических систем организма. Характеристикой этого процесса является снижение содержания в стенке артерий эластина и увеличение содержания коллагена и количества перекрестных связей в его молекуле, что, в итоге, приводит к повышению артериальной жесткости. Понимание механизмов этих процессов привело к появлению концепции раннего биологического старения (early vascular ageing syndrome, EVA-синдром), которое наблюдается у пациентов с повышенной для их возраста и пола жесткостью сосудистой стенки [3]. Понятие раннего биологического старения относится к лицам с ускоренным старением, которое обусловлено либо наследственными факторами, либо спецификой взаимодействия с окружающей средой, либо морфологическими изменениями в медиальном слое артерий [3, 4]. В связи с этим понимание патофизиологии сосудистого старения и его последствий, а также оценка терапевтических подходов являются актуальной проблемой, которую необходимо решать с целью трансляции новейших достижений в своевременную профилактику ССЗ и реальную клиническую практику.

Критерием сосудистого (биологического) возраста, как уже было сказано, принято считать жесткость артериальной стенки, а ее показателем — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) [5–7]. Раннее биологическое старение сопряжено с повышенным сердечно-сосудистым риском, а также ассоциируется с когнитивной дисфункцией и другими признаками хронологического старения человека [8]. Более того, имеются данные о существенном вкладе в формирование жестких артерий и развитие EVA-синдрома и негемодинамических факторов, включая нарушения метаболизма глюкозы и липидов, хроническое воспаление и окислительный стресс [9].

Анализ совокупности данных литературы и результатов проведенных нами сравнительных исследований в группах лиц без клинических проявлений атеросклероза, но различающихся по хронологическому и биологическому возрасту, показал, что, действительно, наряду с увеличением жесткости значимый вклад в формирование возрастных изменений сосудистой стенки вносят нарушения функционирования важнейших метаболических систем организма [9–12]. В частности, нами установлено, что жесткость сосудов у молодых людей (ускоренное, или преждевременное биологическое старение) ассоциируется с повышенным уровнем артериального давления

(АД), избыточной массой тела, атерогенными сдвигами в липидном спектре, нарушениями углеводного обмена в виде повышенной концентрации С-пептида и сниженной чувствительности тканей к инсулину, а также начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию. Эластичность сосудистой стенки у лиц старшего возраста сопряжена с низким уровнем триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеинов очень низкой плотности и сохраняется несмотря на незначительное увеличение уровня глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c), а также более выраженное хроническое воспаление и тромбообразование. Жесткость артериальной стенки в старшем возрасте (сочетание хронологического и биологического старения) ассоциируется с проатерогенными изменениями субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеинов, гипергликемией, повышенным содержанием HbA1c, С-пептида и, как следствие, развитием инсулинрезистентности. Иными словами, биологический возраст сосудов определяется совокупностью метаболических (биохимических) процессов, протекающих в организме, и физиологическими особенностями функционирования артериальной стенки [11–13].

Эти данные послужили основанием для поиска интегрированной совокупности показателей, которые можно было бы использовать в качестве биомаркеров сосудистого старения. В связи с этим целью работы явилось формирование комплексного маркера оценки риска наличия жестких артерий, включающего данные клинико-инструментального обследования пациента и ключевые циркулирующие параметры, характеризующие состояние метаболизма тех систем, атеротромбогенные изменения в которых вовлечены в процессы сосудистого старения, связанного или не связанного с хронологическим возрастом человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование открытое, одномоментное, выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины» (ранее ГНИЦПМ) Минздрава России (№ 06-01/13). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. В исследование включены 202 пациента обоего пола в возрасте 25–75 лет (68 мужчин и 134 женщины), прошедшие амбулаторное обследование в ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава

России в 2013–2015 гг. и, по его результатам, не имевшие клинических проявлений заболевания, связанных с атеросклерозом, не получавшие регулярной терапии сердечно-сосудистыми препаратами и соответствующие критериям включения и исключения.

Набор пациентов и клинико-инструментальное обследование выполнены в Отделе профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ ГНИЦПМ Минздрава России. На этапе скрининга проводили сбор анамнестических данных, физикальный осмотр врача, общий анализ крови. При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), оценивали статус курения, измеряли АД, частоту сердечных сокращений. Критерии включения и невключения в исследование описаны в работах [14, 15].

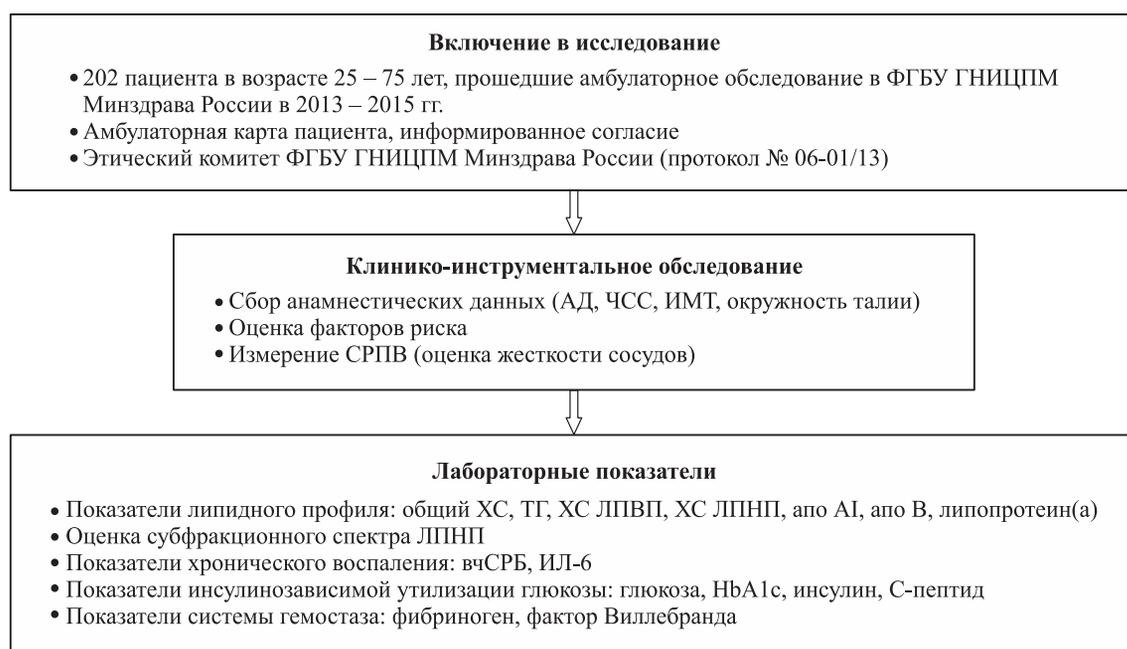
Жесткость сосудов определяли по СРПВ на приборе SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) с помощью метода аппланационной тонометрии [16]. Жесткими считали артерии при СРПВ > 10 м/с, эластичными – при СРПВ ≤ 10 м/с [17]. Концентрацию биохимических показателей, характеризующих спектр липопротеинов плазмы крови (содержание общего ХС, ТГ, ХС липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой (ЛПНП) плотности, липопротеина(а), апопротеинов АI и В), показатели инсулинозависимой утилизации глюкозы (уровень глюкозы, инсулина, С-пептида), а также параметры системы гемостаза и хронического воспаления

(высокочувствительный С-реактивный белок, вчСРБ) определяли с помощью стандартных лабораторных методик на биохимических автоанализаторах («Сапфир» или ARCHITECT i2000sr), используя реактивы фирм «ДиаС» (Германия) или Abbott (США) соответственно.

Для оценки вероятности наличия жестких артерий на основании комплекса биохимических показателей крови применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов (ОШ) в однофакторных и многофакторных моделях. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Дизайн исследования представлен на рисунке, а основные клинико-антропометрические данные по всей когорте ($n = 202$) приведены в табл. 1. Средний возраст участников составил $48,5 \pm 12,8$ года; мужчин было 33,2%. Более подробно эти данные изложены в работах [11, 14]. Исходя из того, что биологический возраст сосудов соответствует степени жесткости артериальной стенки (молодые сосуды, эластичные – СРПВ ≤ 10 м/с; старые сосуды, жесткие – СРПВ > 10 м/с), сформированы 4 группы обследованных (табл. 2): 1-я – младшие с эластичными сосудами ($n = 56$), 2-я – младшие с жесткими сосудами ($n = 30$), 3-я – старшие с



Дизайн исследования

эластичными сосудами ($n = 39$), 4-я – старшие с жесткими сосудами ($n = 77$).

Проведенный ранее анализ взаимосвязи между хронологическим (годы) и биологическим (СРПВ) возрастом, с одной стороны, и уровнем циркулирующих маркеров функциональной активности различных метаболических систем, с другой [11, 12], позволил заключить, что жесткость артериальной стенки у лиц младшего возраста сопряжена с более атерогенным спектром липопротеинов, чем у людей того же возраста с эластичными сосудами. У лиц старшего возраста эластичность артериальной стенки ассоциируется с меньшим, чем у лиц с жесткими сосудами, содержанием ТГ, но с увеличенным уровнем липопротеина(а). С повышенной жесткостью артериальной стенки в молодом возрасте ассоциируются и нарушения углеводного обмена в виде гипергликемии, большей концентрации С-пептида и индекса инсулинрезистентности НОМА-IR. Увеличение СРПВ независимо от хронологического возраста связано с начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию. Кроме того, обнаружена возрастная специфика корреляций СРПВ с метаболическими показателями и факторами риска ССЗ в зависимости от хронологического возраста [13].

Отбор показателей, позволяющих детерминировать жесткость артериальной стенки у лиц, различающихся по хронологическому возрасту, осуществляли с использованием нескольких подходов: 1) построение ROC-кривых и определение пороговых значений для значимых показателей; 2) проведение однофакторного и многофакторного анализа методом логистической регрессии с определением ОШ наличия жестких сосудов; 3) формирование комплексного маркера.

Построены и проанализированы логистические регрессионные модели, включающие широкий спектр параметров [18]; на основании полученных результатов выбраны показатели, отражающие наиболее значимые ассоциации с СРПВ. Они включали величину АД (САД/ДАД), ИМТ, содержание ТГ и С-пептида. ROC-анализ позволил определить оптимальные пороговые значения для этих показателей. Согласно полученным данным, о наличии жестких артерий (СРПВ >10 м/с) свидетельствуют: повышенный уровень САД – с вероятностью 67,8 % (площадь под кривой (AUC) составила 0,678; 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,605–0,752) и повышенный уровень ДАД – с вероятностью 63,8 % (AUC = 0,638; 95 % ДИ 0,562–0,714). Для САД при равных чувствительности и специфичности (62 %) пороговое зна-

Таблица 1

Клинико-антропометрическая характеристика обследуемой когорты

Показатель	Вся когорта	Младшие (≤ 45 лет), $n = 86$	Старшие (> 45 лет), $n = 116$
Возраст, лет	48,5 \pm 12,8	37 (23–45)	56* (46–76)
Количество мужчин (%)	68 (33,2)	34 (39,5)	34 (29,3)
Количество женщин (%)	134 (66,8)	52 (60,5)	82 (70,7)
СРПВ, м/с	10,5 \pm 2,7	9,2 (5,4–13,7)	11,0* (6,7–22,7)
САД, мм рт. ст.	122,4 \pm 16,7	113 (91–170)	123* (90,6–185)
ДАД, мм рт. ст.	76,5 \pm 10,3	73 (55–100)	78* (55–110)
ИМТ, кг/м ²	27,3 \pm 5,5	25,0 (17,0–40,0)	27,4* (18,0–45,1)

Примечание. Данные по всей когорте представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения, по группам младших и старших – в виде медианы, минимального и максимального значения; номинальные данные представлены в виде n (%); количественные показатели младшей и старшей групп сравнивали с помощью критерия Манна – Уитни, номинальные – с помощью критерия χ^2 .

* Отличие от величины соответствующего показателя младших статистически значимо при $p < 0,05$.

Таблица 2

Распределение обследованной когорты в зависимости от возраста и СРПВ

Показатель	Группа младшие		Группа старшие	
	с эластичными сосудами	с жесткими сосудами	с эластичными сосудами	с жесткими сосудами
Возраст, лет	35 \pm 6,4	38 \pm 5,7	57 \pm 7,1	58 \pm 8,3
СРПВ, м/с	8,1 \pm 1,16	11,0 \pm 0,92	8,8 \pm 0,92	12,8 \pm 2,43

Отношение шансов наличия жестких артерий (СРПВ >10 м/с)
в моделях логистической регрессии для всей когорты

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>	ОШ (95 % ДИ)	<i>p</i>
САД > 120 мм рт. ст.	3,50 (1,24–9,89)	0,0161	1,53 (0,28–8,42)	0,617
ДАД > 75 мм рт. ст.	3,17 (1,13–8,90)	0,0255	1,98 (0,33–11,96)	0,447
ИМТ > 26,3 кг/м ²	3,27 (1,16–9,27)	0,0231	0,442 (0,08–2,46)	0,343
Содержание ТГ >1,0 ммоль/л	10,79 (3,39–34,39)	0,000	10,12 (2,04–50,25)	0,004
Содержание С-пептида >1,67 нг/мл	4,53 (1,57–13,11)	0,005	1,77 (0,40–7,88)	0,448

Таблица 4

Распределение пациентов, различающихся по СРПВ
в зависимости от количества баллов для всей когорты

СРПВ	Суммарный балл				
	0	1	2	3	4
≤10 м/с	37,5 %	23,8 %	13,8 %	15,0 %	10,0 %
>10 м/с	8,0 %	9,3 %	20,0 %	33,3 %	29,3 %

чение составило 120 мм рт. ст., для ДАД (чувствительность и специфичность равны 59 %) – 75 мм рт. ст. Увеличение ИМТ с вероятностью 69,1 % (AUC = 0,691; 95 % ДИ 0,616–0,766) ассоциируется с СРПВ >10 м/с. При равенстве чувствительности и специфичности (64 %) пороговое значение для ИМТ составило 26,3 кг/м². Повышенный уровень ТГ с вероятностью 72,8 % (AUC = 0,728; 95 % ДИ 0,657–0,799) сопряжен с СРПВ >10 м/с. При равных чувствительности и специфичности (71,5 %) пороговое значение для ТГ составило 1,0 ммоль/л. И, наконец, увеличение содержания С-пептида с вероятностью 71,3 % (AUC = 0,713; 95 % ДИ 0,632–0,793) свидетельствует о наличии жестких артерий. При равных чувствительности и специфичности (67 %) пороговое значение для С-пептида оказалось равным 1,67 нг/мл.

Таким образом, в результате ROC-анализа определены пороговые значения тех показателей, которые детерминируют риск наличия повышенной артериальной жесткости. Это позволило оценить вклад каждого показателя (независимой переменной) в детерминацию риска наличия жестких артерий (однофакторная модель) и определить, какие показатели вносят совокупный вклад в величину такого риска (многофакторная модель). По данным однофакторного анализа (табл. 3) вероятность наличия жестких

артерий статистически значимо ассоциируется с повышенным АД, наличием избыточной массы тела, мягкой гипертриглицеридемией и увеличением концентрации С-пептида. При многофакторном анализе значимость сохранилась только для уровня ТГ >1,0 ммоль/л – вероятность иметь СРПВ >10 м/с в 10 раз выше, чем при более низком содержании ТГ.

На следующем этапе проведен анализ сочетаний показателей, которые в той или иной степени отличают группы с повышенным хронологическим и биологическим возрастом сосудов от лиц младшей группы с эластичными артериями. С этой целью сформирована балльная шкала, в которой каждому фактору при превышении уровня порогового значения (вычисленного с помощью ROC-анализа) присвоен 1 балл: АД (САД > 120 и/или ДАД > 75 мм рт. ст.); ИМТ > 26,3 кг/м²; концентрация в плазме крови ТГ > 1,0 ммоль/л; содержание в плазме крови С-пептида > 1,67 нг/мл. В противном случае фактору присваивали 0 баллов.

Согласно приведенным в табл. 4 результатам сочетание двух и более факторов свидетельствует о повышенном риске наличия жестких артерий. С помощью ROC-анализа определены аналитические характеристики теста, включающего как минимум 2 показателя и названного комплексным биомаркером (КМ): его чувствительность составила 82,7 %, специфичность – 62,3 %, положительная прогностическая ценность оказалась равной 71,6 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают лидировать в качестве причины смерти и потери трудоспособности во всем мире [19, 20]. Именно поэтому не теряет актуальности необ-

ходимость разработки, внедрения и использования адекватных неинвазивных диагностических тестов для выявления ССЗ, стратификации риска их развития, своевременной профилактики и лечения [21, 22].

Еще несколько лет назад возраст-ассоциированные структурные и функциональные нарушения артерий считали нормальным, естественным проявлением хронологического старения, однако с появлением сведений о том, что эти нарушения усиливаются при сочетании с уже имеющимся у пациента ССЗ или их факторами риска, данная концепция претерпела изменения [23–25]. В настоящее время жесткость артериальной стенки рассматривают в качестве промежуточной кардиоваскулярной конечной точки. Действительно, жесткость сосудистой стенки является независимым маркером риска ССЗ и отражает несоответствие между хронологическим и биологическим возрастом крупных магистральных артерий с точки зрения появления более высокого сердечно-сосудистого риска по сравнению с процессом нормального сосудистого старения, которое реализуется на несколько лет позже [26]. Очевидно, назрела необходимость разработки инструментов или маркеров, которые бы позволили идентифицировать пациентов высокого риска увеличения жесткости артериальной стенки до появления клинически значимых осложнений.

Настоящее исследование предпринято с целью поиска ответа на два важнейших вопроса: 1) нарушения каких метаболических путей связаны с повышенной СРПВ, т.е. преждевременным старением сосудов у людей моложе 45 лет; 2) какие особенности функционирования метаболических систем способствуют сохранению эластичности сосудов ($СРПВ \leq 10$ м/с) у людей старшей возрастной группы (46 лет и старше). Иными словами, планировалось изучить, связаны ли биохимические маркеры атерогенных нарушений (дислипидемия, инсулинрезистентность, хроническое воспаление и повышенная склонность к тромбообразованию) с биологическим (структурно-функциональным) возрастом сосудов и хронологическим возрастом человека в когорте лиц без клинических проявлений атеросклероза, а также выяснить возможность использования их сочетаний (комплексов) в качестве биомаркеров сосудистого старения.

Для ответа на вопрос о вкладе основных традиционных факторов риска ССЗ, ряда биохимических показателей крови и их комбинаций в детерминацию вероятности повышенной скорости пульсовой волны были проанализированы математические модели, а также сформирован комплексный маркер (КМ), позволяю-

щий оценивать состояние сосудистой стенки до проведения клинко-инструментальных исследований; с помощью ROC-анализа определены пороговые значения факторов, входящих в КМ. Установлено, что сочетание двух и более показателей, составляющих КМ, уровень которых выше соответствующих пороговых значений, свидетельствует о повышенной жесткости артериальной стенки с довольно высокой чувствительностью (82,7 %) и вполне удовлетворительной специфичностью (62,3 %); правильность прогноза достигает 71,6 %. Предложенный КМ, включающий контроль САД, ДАД, ИМТ, уровня ТГ и С-пептида, целесообразно использовать при прогнозировании вариантов старения сосудов у конкретного пациента для учета обнаруженных нарушений при планировании индивидуальных профилактических мероприятий.

Обращает на себя внимание, что из широкого спектра исследуемых клинических и биохимических показателей в состав КМ вошли простейшие параметры, доступные для рутинного определения; исключение составляет лишь С-пептид (фрагмент молекулы проинсулина, предшественника инсулина) [27], который не входит в число стандартно определяемых в лаборатории показателей. В то же время измерение концентрации С-пептида в плазме крови обладает рядом преимуществ по сравнению с определением содержания инсулина: так, период полураспада С-пептида больше, чем инсулина, поэтому его уровень можно считать более стабильным индикатором секреции инсулина. Стоит отметить и возможность расчета индекса инсулинрезистентности, используя содержание С-пептида; при этом, как было показано, показатели НОМА-IR и НОМА-СР хорошо коррелируют между собой [28]. Обоснованием включения С-пептида в КМ могут служить и данные литературы о том, что к факторам, связанным с повышенной жесткостью сосудов, наряду с гиперхолестеринемией, дисфункцией эндотелия и инсулинрезистентностью относят и повышенный уровень С-пептида [29].

Анализируя синдром раннего сосудистого старения, способы его диагностики, многообещающими можно считать и новейшие данные о противоположном фенотипе синдрома раннего сосудистого старения, а именно, о так называемом здоровом сосудистом старении (healthy vascular aging, HVA) или даже супернормальном сосудистом старении (super normal vascular aging, SUPERNOVA) [22]. Кстати, по-видимому, именно такой фенотип обнаружен в настоящей работе у лиц старше 45 лет с эластичными сосудами. Таким образом, изучение и понимание защитных механизмов, обеспечивающих замед-

ленное биологическое старение по сравнению с хронологическим, становится мощным потенциалом для поиска и апробации простых надежных инструментов, позволяющих обнаруживать на доклинической стадии метаболические нарушения, которые, возможно, предшествуют развитию жесткости артериальной стенки, а также для разработки новых мишеней как общего антиатерогенного воздействия, так и специфической антивозрастной терапии, зависящих или не зависящих от хронологического возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lim M.A. Arterial compliance in the elderly: its effect on blood pressure measurement and cardiovascular outcomes // *Clin. Geriatr. Med.* 2009. Vol. 25. P. 191–205. doi: 10.1016/j.cger.2009.01.001
2. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 55, N 13. P. 1318–1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
3. Nilsson P.M. Early vascular aging syndrome: background and proposed definitions // *Clin. Invest.* 2011. Vol. 1, N 11. P. 1523–1531. doi: 10.4155/CLI.11.141
4. Cunha P.G., Boutouyrie P., Nilsson P.M., Laurent S. Early vascular ageing (EVA): Definitions and clinical applicability // *Curr. Hypertens. Rev.* 2017. Vol. 13, N 1. P. 8–15. doi: 10.2174/1573402113666170413094319
5. Reneman R.S., Meinders J.M., Hoeks A.P.G. Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 960–966. doi:10.1093/eurheartj/ehi177
6. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S., Bhattacharyya S., Senior R., Harrington K.J., Nutting C.M. Arterial Stiffness as a Biomarker of Radiation-Induced Carotid Atherosclerosis // *Angiology.* 2016. Vol. 67, N 3. P. 266–271. doi: 10.1177/0003319715589520
7. Meyer M.L., Tanaka H., Palta P., Cheng S., Gouskova N., Aguilar D. Correlates of segmental pulse wave velocity in older adults: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // *Am. J. Hypertens.* 2016. Vol. 29, N 1. P. 114–122. doi: 10.1093/ajh/hpv079
8. Nilsson P.M., Boutouyrie P., Cunha P., Kotsis V., Narkiewicz K., Parati G., Rietzschel E., Scuteri A., Laurent S. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31, N 1. P. 1517–1526. doi: 10.1097/HJH.0b013e328361e4bd
9. Cameron J.D., Cruickshank J.K. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction // *Clin. Experim. Pharmacol. Physiol.* 2007. Vol. 34. P. 677–682. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x
10. Urbina E.M., Gao Z., Khoury P.R., Martin L.J., Dolan L.M. Insulin resistance and arterial stiffness in healthy adolescents and young adults // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55, N 3. P. 625–631. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2412-1
11. Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н., Озерова И.Н., Перова Н.В., Стражеско И.Д. Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеидов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014. № 4. С. 14–19.
12. Гомыранова Н.В., Метельская В.А., Ткачева О.Н., Озерова И.Н., Перова Н.В., Александрович О.В. Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2015. Т. 14, № 3. С. 65–69. doi: 10.15829/1728-8800-2015-3-65-69
13. Гомыранова Н.В., Перова Н.В., Александрович О.В., Евстафьева О.Л., Метельская В.А. Корреляты скорости распространения пульсовой волны с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета // *Профилактик. медицина.* 2017. Т. 20, № 3. С. 28–33. doi: 10.17116/profmed201720328-33
14. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть I // *Рац. фармакотерапия в кардиологии.* 2016. Т. 12, № 2. С. 118–128. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-118-128
15. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Шарашкина Н.В., Исайкина О.Ю., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть II // *Там же.* С. 244–252. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-244-252
16. Милягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов // *Артериал. гипертензия.* 2010. Т. 16, № 2. С. 134–143. https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010--2-
17. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P., Chwieniczek P., Cruickshank J.K., de Backer T., Filipovsky J., Huybrechts S., Mattace-Raso F.U., Protogerou A.D., Schillaci G., Segers P., Vermeersch S., Weber T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30, N 3. P. 445–448. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0
18. Гомыранова Н.В. Изучение взаимосвязи биохимических маркеров атерогенных нарушений с биологическим и хронологическим старением сосудов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2018. 25 с.
19. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезни системы кровообращения // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2015. Т. 11, № 1. С. 5–10.
20. Шальнова С.А., Драпкина О.М. Тренды смертности от болезней системы кровообращения и злокачественных новообразований у российских

- мужчин и женщин 2000–2016 гг. // Рац. фармако-
терапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 1. С. 77–83.
doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-77-83
21. **Fuster V.** Global burden of cardiovascular disease: time to implement feasible strategies and to monitor results // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64. P. 520–522. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1151
 22. **Nilsson P.M.** Early vascular ageing in hypertension // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. Vol. 7. P. 6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006
 23. **Cavalcante J.L., Lima J.A., Redheuil A., Al-Mallah M.H.** Aortic stiffness: current understanding and future directions // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 1511–1522. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.017.
 24. **Palombo C., Kozakova M.** Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications // *Vasc. Pharmacol.* 2016. Vol. 77. P. 1–7. doi: 10.1016/j.vph.2015.11.083.
 25. **Hwang I.-C., Jin K.N., Kim H.-L., Kim Y.N., Im M.S., Lim W.H., Seo J.B., Kim S.H., Zo J.H., Kim M.A.** Additional prognostic value of brachial-ankle pulse wave velocity to coronary computed tomography angiography in patients with suspected coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 268. P. 127–137. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.026
 26. **Nilsson P.M.** Early vascular ageing as a new model to understand hypertension and arterial disease // *Cardiovasc. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 5, N 4. P. 133–136. doi: 10.1097/XCE.0000000000000099
 27. **Usarek M., Bryla J.** Pleiotropic action of proinsulin C-peptide // *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2012. Vol. 66. P. 135–145. doi: 10.5604/17322693.986169
 28. **Li X., Zhou Z.G., Qi H.Y., Chen X.Y., Huang G.** Replacement of insulin by fasting C-peptide in modified homeostasis model assessment to evaluate insulin resistance and islet β cell function // *J. Central. South Univers.* 2004. Vol. 29, N 4. P. 419–423. doi
 29. **Seifalian A.M., Filippatos T.D., Joshi J., Mikhailidis D.P.** Obesity and arterial compliance alterations // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 8, N 2. P. 155–168. doi: 10.2174/157016110790886956

A NEW COMPLEX MARKER FOR ELEVATED ARTERIAL STIFFNES ESTIMATION

V.A. Metelskaya, N.V. Gomyranova, E.B. Yarovaya, O.M. Drapkina

*National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine
101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bldg. 3*

Age is one of the well known strongest risk factors of cardiovascular diseases (CVD). At the same time, vessel age or arterial wall stiffness is one of the major determinants of so called biological age. Aim of the study was basing on the earlier obtained data to create a new complex marker for non-invasive estimation of elevated arterial stiffness. **Material and methods.** Totally 202 subjects (33.2 % men) aged 25–75, who according to ambulatory check-up at the National Research center for Preventive Medicine were free of atherosclerosis-related diseases, were included into the study. Pulse wave velocity (PWV) > 10 m/s was used as a measure of arterial stiffness. Blood biochemical parameters were measured by standard methods. **Results.** Preliminary analysis of mathematical models including various biochemical markers and clinical parameters allowed us to select the most significant variables associated with PWV: blood pressure (both systolic and diastolic, SBP and DBP, respectively), body mass index (BMI), triglyceride (TG), and C-peptide content. ROC-analysis gave their optimal cut-off points: SBP/DBP > 120/75 mm Hg; BMI > 26.3 kg/m²; blood plasma TG content > 1.0 mmol/l; C-peptide content > 1.67 ng/ml. These variables were combined as a complex marker (CM). A special score was generated: if any of these parameters exceeded the threshold value, it was assigned 1 point. It turned out that the combination of at least two variables indicates an elevated arterial stiffness. Analytical characteristics of CM were determined. **Conclusion.** To estimate the probability to have elevated arterial stiffness, indicating on accelerated biological ageing, a new biomarker was created with the sensitivity of 82.7 %, specificity – 62.3 %, and correct prognosis of 71.6 %.

Keywords: chronological age, biological age, arterial stiffness, pulse wave velocity, complex diagnostic marker.

*Статья поступила 10 марта 2020 г.
Принята к печати 17 марта 2020 г.*

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

М.А. Хорева¹, Е.Н. Воробьева^{1,2}, Г.И. Шумахер^{1,2}, Р.И. Воробьев³, И.А. Батанина²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, просп. Ленина, 40

²ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Барнаул
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20

³КГБУЗ Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи
656031, г. Барнаул, просп. Комсомольский, 95а

Цель настоящего исследования – изучить маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. **Материал и методы.** В исследование вошли 30 больных дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. Всем обследованным определяли в крови содержание эндотелина-1, десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и эндотелиальной NO-синтазы, отражающих повреждение эндотелия. Контролем служили результаты обследования 21 практически здорового человека. **Результаты.** Признаки дисфункции эндотелия определялись на начальной стадии дисциркуляторной энцефалопатии, усугубляясь по мере прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, дисфункция эндотелия, когнитивные нарушения.

Согласно данным ВОЗ в настоящее время в мире проживает около 50 млн человек с деменцией. Прогнозируется дальнейший рост ее распространенности: ожидается, что к 2050 г. количество пациентов с деменцией увеличится втрое [1]. Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) являются второй по частоте причиной когнитивной недостаточности в пожилом возрасте, уступая лидерство болезни Альцгеймера (БА). В последнее время все большее число исследований свидетельствует о существенном вкладе сосудистых нарушений в формирование смешанных форм деменции. По мере нарастания сосудистого поражения мозга отмечается рост смешанной церебральной патологии – сосудистой и нейродегенеративной [2].

На сегодняшний день накоплены данные, свидетельствующие об условности границ между дегенеративным и сосудистым процессами в развитии деменции [3, 4]. По данным крупных эпидемиологических исследований артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, дислипидемия повышают риск когнитивных нарушений как при БА, так и при сосудистой деменции (рис. 1) [4].

Патогенетическая концепция развития сосудистых когнитивных нарушений в целом заключается в том, что возраст, «сосудистые» факторы риска, генетическая предрасположенность и влияние окружающей среды приводят к развитию сосудистой патологии и, как следствие, нарушению функционирования головного моз-

Хорева Марина Александровна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО, e-mail: marinakhoreva@mail.ru

Воробьева Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., проф. кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

Шумахер Григорий Иосифович – д-р мед. наук, проф., проф. кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

Воробьев Роман Иосифович – канд. мед. наук, врач-кардиолог палаты интенсивной терапии кардиологического отделения, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

Батанина Ирина Александровна – зав. клинико-диагностической лабораторией, e-mail: elenavorobyova@yandex.ru

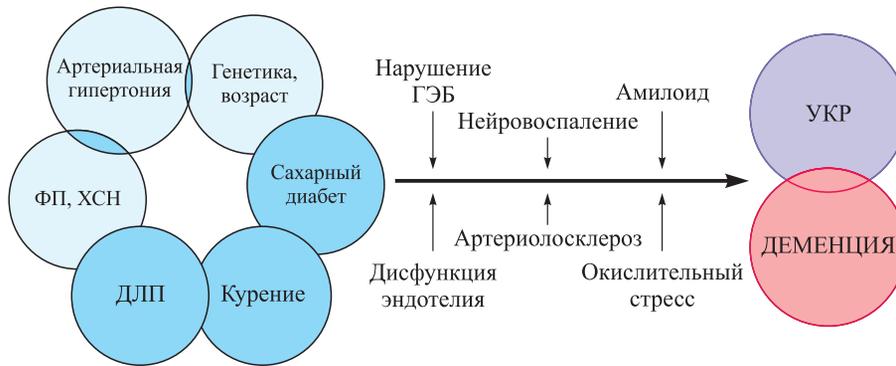


Рис. 1. Факторы риска когнитивных нарушений [4]. ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ДЛП – дислипидемия; УКР – умеренные когнитивные расстройства; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

га. Считается, что цереброваскулярная патология является существенным фактором риска нейродегенеративных процессов. При этом в качестве защитного фактора выступает когнитивный резерв, а дополнительное повреждение обусловлено сопутствующей альцгеймеровской патологией [5]. Тесная связь сосудистого и дегенеративного процессов представляет огромный интерес, так как, воздействуя на модифицируемые факторы риска, можно влиять не только на частоту сосудистых заболеваний, но и на развитие БА.

В последние годы изменились взгляды на то, каким образом цереброваскулярная патология реализует свое патогенное влияние. Если раньше ЦВЗ рассматривались как непосредственная причина когнитивных нарушений, то сегодня большинство исследователей полагают, что развитие когнитивного дефицита у пациентов чаще опосредовано наличием нейродегенеративного заболевания [5, 6]. При этом ЦВЗ существенно влияет и изменяет траекторию когнитивного нарушения у пациентов, например, при сочетании хронического ЦВЗ и БА или эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения при наличии БА. Так, инсульт в стратегической зоне может оказать обвальное влияние на когнитивный статус пациента [7].

Учитывая, что деменция является конечным этапом когнитивных нарушений, наиболее перспективным в отношении прогноза пациента являются выявление и коррекция додементных нарушений – умеренных когнитивных расстройств (УКР). Сосудистые когнитивные нарушения охватывают все познавательные расстройства, связанные с цереброваскулярной болезнью, от УКР до деменции. УКР сосудистого генеза соответствуют II стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) – концепции, принятой в отечественной неврологии [8]. Важную роль в

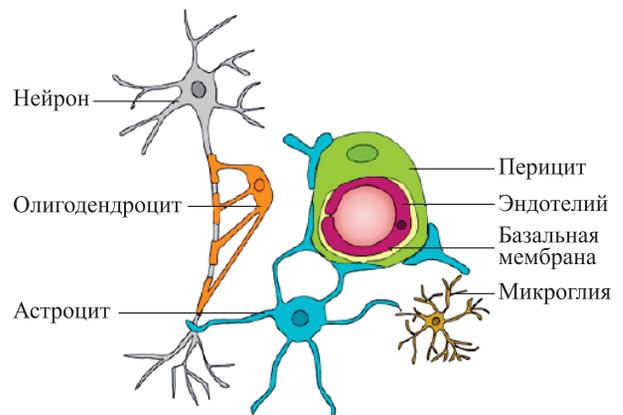


Рис. 2. Нейроваскулярная единица [9]

развитии ДЭ играет нарушение функционирования нейроваскулярных единиц, объединяющих в единую функциональную систему нейроны, астроциты и эндотелиоциты мелких сосудов головного мозга (рис. 2) [9]. Нарушение функционирования нейроваскулярных единиц приводит к расстройству механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера.

В настоящее время накопилось большое количество данных, свидетельствующих о ключевой роли сосудистого эндотелия в развитии ДЭ. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска сосудистых заболеваний реализуется через нарушение функции эндотелия. В результате сформировалось такое понятие, как «эндотелиальная дисфункция», под которым понимают структурные и функциональные изменения эндотелиального слоя, выражающиеся в неадекватном образовании в эндотелии различных биологически активных веществ [6, 7, 10, 11].

Одним из факторов, непрерывно образующихся в эндотелиальном слое, является оксид азота (NO). NO осуществляет как межклеточную, так и внутриклеточную регуляцию разнообразных физиологических функций [11]. Продуцируемый в нейронах NO представляет собой нейротрансмиттер [12, 13]. Нейромедиаторная сущность NO заключается в том, что он синтезируется при возбуждении нейрона (в ответ на поступление ионов Ca^{2+}) и активирует образование цГМФ, способного влиять на проводимость ионных каналов. NO возникает в реакции, катализируемой NO-синтазами, субстратами служат L-аргинин, NADPH и молекулярный кислород. Синтезировать и выделять NO способно большинство клеток человека и животных, однако наиболее изучены три клеточные популяции: эндотелия кровеносных сосудов, клеток нервной ткани и макрофагов. В связи с этим традиционно выделяют три типа NO-синтаз: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и макрофагальная (iNOS), которые принимают участие в патофизиологических механизмах хронического нарушения мозгового кровообращения. Главными физическими факторами, регулирующими как экспрессию гена eNOS, так и активность этого фермента, являются напряжение сдвига, т.е. смещение крови по отношению к эндотелиальному клеточному слою, и концентрация молекулярного кислорода [14].

Повышение активности eNOS вызывает церебральную вазодилатацию, ингибирование агрегации и адгезии тромбоцитов. Имеются сведения о динамических изменениях количества (увеличение/уменьшение) и фазности образовавшегося NO в ишемизированном мозге [15]. Высвобождение NO при острой церебральной ишемии может иметь как отрицательное, так и положительное влияние на исход гипоксического воздействия. Известно, что эффект NO напрямую зависит от его концентрации. В чрезмерно высоких концентрациях NO обладает выраженными токсичными свойствами. Его негативное влияние обусловлено повышенным образованием свободнорадикальных продуктов: в комбинации с супероксидными радикалами NO образует высокореакционный пероксинитрит, еще более токсичный, чем сам NO, способствующий повреждению клеточных мембран, ДНК и ведущий к нейродегенеративным изменениям [12, 13, 16].

В физиологических условиях эндотелийзависимые вазодилататоры уравнивают влияние вазоконстрикторов на сосудистый тонус. Важнейшим из известных ныне факторов вазоконстрикции считается эндотелин-1 (ЭТ-1). Он является также мощным митогенным фактором для гладкомышечных клеток сосудов, фибро-

бластов и кардиомиоцитов, способствует атеросклеротическому повреждению сосудов, развитию легочной и системной гипертензии, ишемическим повреждениям мозга, диабету и рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода этих патологических состояний. ЭТ-1 образуется не только в эндотелиальных, но и в гладкомышечных клетках сосудов, а также в нейронах и астроцитах головного и спинного мозга, мезангиальных клетках почек, гепатоцитах, внутриматочных клетках, клетках Сертоли и эпителиоцитах молочных желез. Стимулами для синтеза ЭТ-1 являются гипоксия, ангиотензин II, тромбин, гиперхолестеринемия, липопротеины низкой плотности, гипергликемия, кортизол [17].

Состояние самой эндотелиальной стенки, а также выраженность апоптоза эндотелиоцитов под воздействием неблагоприятных факторов можно оценить по циркулирующим в крови десквамированным эндотелиоцитам (ЦДЭ) [18]. В стабильном состоянии эндотелиоциты лишь изредка (раз в 7–10 лет) делятся. Активация апоптотических механизмов связана с несколькими ключевыми событиями: снижением концентрации внутриклеточного K^+ , входением в нейроны Ca^{2+} и Na^+ и уменьшением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, что закономерно усиливает свободнорадикальное окисление, сопряженное с выходом цитохрома *c* – мощного проапоптотического фактора. Апоптоз ведет к слущиванию эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и прогрессирующему поражению церебральных сосудов [19].

Соответственно, при снижении реактивности и эластичности церебрального микроциркуляторного русла нарушается не только прямой ток крови к мозговому веществу за счет уменьшения интенсивности пульсовой волны, но и обратный периваскулярный дренаж, что приводит к формированию зоны гипоперфузии и накоплению в этих участках продуктов обмена и жизнедеятельности клеток. Снижение амплитуды движений сосудистой стенки также может способствовать накоплению β -амилоида как непосредственно в ткани мозга, так и в периваскулярном пространстве с последующей инфильтрацией сосудистой стенки в виде амилоидной ангиопатии. Это обуславливает необходимость поиска новых диагностических маркеров дисфункции эндотелия и, соответственно, терапевтических подходов, способных влиять на свойства эндотелия и эластичность сосудистой стенки.

Опыт показывает, что на приеме у врача пациент с когнитивными нарушениями часто не

жалуется на забывчивость и рассеянность. На первый план выступают соматические проблемы, что может приводить к гиподиагностике когнитивных нарушений. В связи с этим может быть целесообразным исследование маркеров дисфункции эндотелия у лиц с факторами риска ЦВЗ еще до появления клинических признаков заболевания.

Цель работы – оценить клинические проявления и лабораторные маркеры эндотелиальной дисфункции (eNOS, ЦДЭ, ЭТ-1) у больных ДЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 амбулаторных пациентов обоего пола с ДЭ, средний возраст $59,0 \pm 6,7$ года, 8 мужчин и 22 женщины. В качестве контрольной группы обследован 21 человек без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, средний возраст которых составил $45,4 \pm 1,1$ года. Критерии включения в исследование: амбулаторные пациенты обоего пола; возраст от 40 до 70 лет; диагноз ДЭ; отсутствие в течение предшествующих трех месяцев терапии по поводу ДЭ, за исключением базисных препаратов (антигипертензивные, антитромбоцитарные, статины). Критерии исключения: инсульт в анамнезе; воспалительные и травматические поражения головного мозга со стойким неврологическим дефицитом; деменция; декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек, желудочно-кишечного тракта, эндокринные и гематологические заболевания; ишемическая болезнь сердца и другие заболевания, требующие назначения нитратов и нитратоподобных средств пролонгированного действия; злокачественные новообразования; признаки умеренной и тяжелой депрессии (по результатам опросника CES-D больше 27 баллов).

Всем больным проводилось анкетирование, антропометрия для выявления факторов риска ЦВЗ, лабораторно-инструментальное обследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, липидный спектр, УЗИ магистральных артерий головы). В исследовании использовали визуально-аналоговую шкалу для оценки выраженности субъективных проявлений ДЭ; опросник для оценки наличия депрессии Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D); таблицы Шульце. Для объективной оценки когнитивных нарушений у пациентов использовали монреальскую шкалу (The Montreal Cognitive Assessment, MoCA), которая позволяет оценивать различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, аб-

страктное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов – 30; 26 и более баллов считается нормальным. Для оценки беглости речи и семантической памяти использовали тест вербальных (литеральных и категориальных) ассоциаций. Литеральные ассоциации исследовались количеством названных слов на букву «Л», категориальные – количеством названных животных. Количество названных слов в норме составляет не менее 20. Для определения устойчивости внимания и динамики работоспособности проводили тест «Таблицы Шульце».

Проводилось количественное определение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции. Содержание eNOS и уровень ЭТ-1 измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов ELISA Multiskan EX (Финляндия), фильтр 450, на аппарате PICON (Россия). Число ЦДЭ в плазме крови определяли по методике J. Hladovec [18] в собственной модификации. Способ основан на изоляции клеток эндотелия с тромбоцитами с последующим осаждением последних с помощью натриевой соли АДФ. Готовой суспензией заполняли камеру Горяева, количество ЦДЭ подсчитывали в двух сетках камеры методом фазово-контрастной микроскопии с использованием микроскопа «ЛОМО Микромед-1» и фазово-контрастного устройства «КФ-4» (Россия). Результат выражали в количестве клеток на 100 мкл (норма: 2–4 клеток/100 мкл).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 10 (33,3 %) пациентов диагностирована ДЭ I стадии, у 20 (66,6 %) – ДЭ II стадии. У всех имелись те или иные факторы риска ЦВЗ – курение (17,3 %), отягощенный по сердечно-сосудистой патологии семейный анамнез (71,2 %), артериальная гипертония (94,2 %), превышение индекса массы тела (82,7 %), индекса объема талии / объема бедер (71,2 %), гиподинамия (44,6 %), дислипидемия (84,6 %), а в большинстве случаев – их сочетание.

В клинической картине доминировали когнитивные и эмоционально-аффективные расстройства. По результатам опроса у больных преобладали проявления церебрастенического синдрома в виде общей астении ($5,9 \pm 0,7$ балла по визуально-аналоговой шкале), снижения работоспособности, памяти ($5,5 \pm 0,4$ балла). Эмоциональные расстройства субъективно проявлялись в виде лабильности эмоций ($7,1 \pm 0,4$ балла), тревожности ($5,8 \pm 0,2$ балла), снижении настроения ($5,2 \pm 0,3$ балла). Головные боли ($4,5 \pm 0,3$ балла) имели характер напряжения и встречались

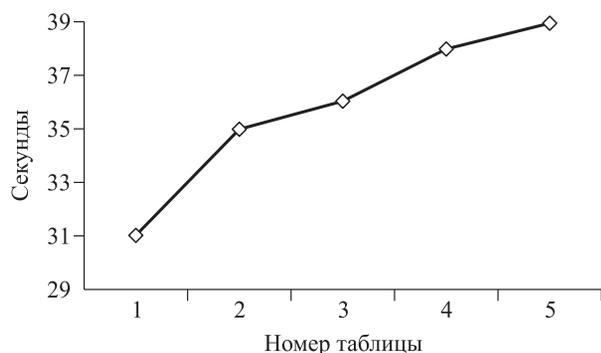


Рис. 3. Динамика результатов выполнения теста «Таблицы Шульте»

чаще у пациентов с высоким уровнем тревоги и проявлениями депрессии.

При оценке эмоциональных нарушений с помощью опросника CES-D согласно градации результатов теста у 30 % пациентов депрессии не было, у 70 % выявлена легкая депрессия. Средний показатель CES-D в группе наблюдаемых пациентов составил $21,05 \pm 1,1$ балла. При объективной оценке когнитивных функций с помощью MoCA-теста у 40 % пациентов патологических изменений не отмечалось, а у 60 % больных ДЭ были получены результаты, соответствующие УКР. Средний показатель MoCA-теста у этих пациентов составил $22,8 \pm 1,6$ балла.

При оценке пробы на речевую активность зарегистрированы следующие результаты: при воспроизведении пациентами с ДЭ литеральных вербальных ассоциаций количество слов, начинающихся на букву «Л», в среднем составило $8,1 \pm 0,6$ в минуту, при пробе на категориальные вербальные ассоциации — $15,2 \pm 0,9$ в минуту. Полученные результаты отражают снижение речевой активности, характерное для сосудистых когнитивных расстройств.

Все пациенты отмечали в разной степени выраженное снижение внимания, неспособность длительной концентрации и быструю истощаемость внимания. При проведении пробы Шульте у 40 % пациентов с отсутствием нарушений по результатам MoCA-теста наблюдалось снижение концентрации внимания. Причем у больных ДЭ I стадии время, затрачиваемое на каждую таблицу, и суммарное время обследования были достоверно меньше, чем в группе ДЭ II стадии. В обеих группах респондентов наблюдалась неравномерность темпа выполнения задания, что выражалось в постепенном увеличении времени на поиск чисел от первой до пятой таблицы (в среднем на 23 %) (рис. 3).

Содержание ЭТ-1 в группе больных было в 2,4 раза больше, чем в контрольной ($1,02 \pm 0,17$

и $0,41 \pm 0,08$ фмоль/мл соответственно; $p < 0,05$). Кроме того, отмечалось повышение концентрации ЭТ-1 по мере прогрессирования когнитивных нарушений при ДЭ: у пациентов с ДЭ I она была меньше, чем у больных ДЭ II стадии ($0,65 \pm 0,13$ и $1,31 \pm 0,29$ фмоль/мл соответственно; $p < 0,05$). Уровень eNOS составил $927,5 \pm 11,2$ пг/мл (при норме до 450 пг/мл). Опираясь на известные данные о повышении активности eNOS в условиях гипоксии, можно объяснить увеличение ее содержания у обследованных пациентов с ДЭ и, как следствие, предположить у них гиперпродукцию NO, которая, согласно данным литературы, оказывает нейротоксическое действие. Количество ЦДЭ составило $6,98 \pm 0,52$ клеток/100 мкл, что больше референтных значений (2–4 клеток/100 мкл [20]); у 86,5 % обследованных оно превышало верхнюю границу нормы в среднем на 74,5 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного клинико-лабораторного наблюдения продемонстрировали доминирование когнитивных и эмоционально-аффективных нарушений у больных ДЭ, что сопровождалось лабораторными признаками дисфункции эндотелия (изменение уровня ЦДЭ, eNOS, ЭТ-1). Повышение указанных маркеров эндотелиальной дисфункции определялось у всех больных ДЭ, усугубляясь по мере прогрессирования когнитивных нарушений.

На сегодняшний день в связи с отсутствием эффективного лечения когнитивных нарушений на стадии деменции значительное внимание уделяется диагностике додементных когнитивных расстройств, когда назначение патогенетической терапии позволит улучшить прогноз пациентов. Принимая во внимание известную роль дисфункции эндотелия в нарушении функционирования нейроваскулярных единиц, исследование лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции может быть перспективным направлением в ранней диагностике цереброваскулярной патологии, проявляющейся додементными когнитивными нарушениями. Полученные результаты представляют интерес в отношении увеличения выборки пациентов и динамического наблюдения за клинико-лабораторными показателями в группе больных ДЭ. Кроме того, обосновано исследование маркеров дисфункции эндотелия на разных стадиях БА.

Таким образом, исследование маркеров дисфункции эндотелия может быть перспективным диагностическим методом в ранней диагностике недементных когнитивных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Towards a dementia plan: a WHO guide. World Health Organization, 2018.
2. Biessels G.J. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862. P. 869–877.
3. Левин О.С., Васенина Е.Е. 25 лет амилоидной гипотезе происхождения болезни Альцгеймера: достижения, неудачи и новые перспективы // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2016. № 2. С. 3–9.
4. Jellinger K.A. Current pathogenetic concepts of vascular cognitive impairment // *J. Neurol. Sci. Disord*. 2016. Vol. 2, N 1. P. 010–016.
5. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V., Costafreda S.G., Huntley J., Ames D., Ballard C., Banerjee S., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., Fox N., Gitlin L.N., Howard R., Kales H.C., Larson E.B., Ritchie K., Rockwood K., Sampson E.L., Samus Q., Schneider L.S., Selbæk G., Teri L., Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care // *Lancet*. 2017. Vol. 390. P. 2673–734.
6. Flanagan M.E., Larson E.B., Latimer C.S., Cholerton B.A., Crane P.K., Montine K.S., White L.R., Keene C.D., Montine T.J. Clinical-pathologic correlations in vascular cognitive impairment and dementia // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862. P. 945–951.
7. Vemuri P., Knopman D.S. The role of cerebrovascular disease when there is concomitant Alzheimer disease // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862. P. 952–956.
8. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии // *Психиатрия*. 2018. № 2. С. 158–166.
9. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. Vol. 1862. P. 887–900.
10. Гусев Е.И., Чуканова А.С. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2015. № 3. С. 4–8.
11. Landmesser U. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 27–33.
12. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // *Вестн. РАМН*. 2004. № 4. С. 5–10.
13. Горбачев В.И. Роль оксида азота в патогенезе поражения центральной нервной системы // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2002. № 7. С. 9–16.
14. Forstermann U., Bissel J.P., Kleinert H. Expressional control of the «constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III) // *FASEB J*. 1998. Vol. 12. P. 773–790.
15. Neubauer J.A. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia // *J. Appl. Physiol*. 2001. Vol. 90. P. 1593–1599.
16. Li H., Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // *J. Pathol*. 2000. Vol. 90. P. 244–254.
17. Teerlink J.R. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure // *Current Heart Failure Reports*. 2005. Vol. 2. P. 191–197.
18. Hladovec J. Circulating endothelial cells as sign of vessel wall lesions // *Physiol. Bohemoslov*. 1978. Vol. 27. P. 140–144.
19. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови // *Клин. лаб. диагностика*. 2001. № 1. С. 50–52.

ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE FORMATION OF COGNITIVE IMPAIRMENT

M.A. Khoreva¹, E.N. Vorobyeva^{1,2}, G.I. Shumacher^{1,2}, R.I. Vorobyev³, I.A. Batanina²

¹Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
656038, Barnaul, Lenin av., 40

²CHUZ «Clinical Hospital “RZD-Medicine” of Barnaul»
656038, Barnaul, Molodezhnaya st., 20

³KGBUZ «Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care»
656031, Barnaul, Komsomol av., 73

The aim of the study was to examine of endothelial dysfunction markers in patients with dyscirculatory encephalopathy I–II stages. **Material and methods.** The study included 30 patients with dyscirculatory encephalopathy I–II stages. All the examinees underwent detection of endothelin-1, desquamated circulating endothelial cells and endothelial NO synthase levels in the blood, reflected endothelial damage. Results of investigation of 21 practically healthy people served as control. **Results.** Reliable increasing of endothelial dysfunction markers were detected at initial stage of dyscirculatory encephalopathy, aggravated with the progress of disease.

Keywords: dyscirculatory encephalopathy, endothelial dysfunction, cognitive disorders.

Статья поступила 6 ноября 2019 г.
Принята к печати 5 марта 2020 г.

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ
У НАСЕЛЕНИЯ ПРИАРАЛЬЯ****М.Б. Отарбаева, Ш.Б. Баттакова, А.У. Аманбекова, О.В. Гребенева, Ш.М. Газалиева***Медицинский университет Караганды Министерства здравоохранения Республики Казахстан
1000017, г. Караганда, ул. Мустафина, 15*

Зона Приаралья считается одним из кризисных регионов Республики Казахстан. С учетом степени тяжести сложившейся неблагоприятной обстановки, влияния опустынивания и загрязнения окружающей природной среды на здоровье человека территория в Приаралье подразделяется на зоны экологической катастрофы, экологического кризиса и предкризисного состояния. **Цель исследования** – выявить ассоциацию реальных условий проживания в неблагоприятных регионах Приаралья с фактическим уровнем относительного риска развития заболеваний системы кровообращения взрослого населения. **Материал и методы.** В рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» выполнено сравнительное исследование величины относительного риска (OR) и распространенности заболеваний системы кровообращения взрослого населения территории Приаралья в зонах экологической катастрофы (г. Аральск, пос. Айтеке-би, г. Шалкар), экологического кризиса (поселки Жалагаш, Жосалы, Шиели), предкризисного состояния (поселки Иргиз, Улытау, г. Арысь) и контрольной (пос. Атасу Карагандинской области). Для уточнения диагнозов проведены клинико-функциональные исследования. **Результаты.** Представлены сведения об ассоциации фактического уровня относительного риска развития заболеваний системы кровообращения взрослого населения с реальными условиями проживания в неблагоприятном регионе Приаралья. Установлено, что OR развития заболеваний системы кровообращения был статистически значимо повышен по сравнению с контролем и составлял до 3,8 в зоне катастрофы, до 2,6 в зоне кризиса и до 1,7 в зоне предкризисного состояния. В населенных пунктах, относящихся к зоне катастрофы, выявлен высокий риск развития атеросклероза (OR = 2,9 в г. Аральске, OR = 2,6 в г. Шалкар), в том числе ассоциированного с ИБС (в г. Аральске, пос. Айтеке-би и г. Шалкар OR составил 23,2, 12,6 и 6,7 соответственно), с артериальной гипертензией (9,6, 3,2 и 5,9 соответственно), с ИБС и артериальной гипертензией (9,3, 7,1 и 8,2 соответственно), нарушениями проводимости (OR=11,8 в г. Шалкар).

Ключевые слова: Приаралье, относительный риск, атеросклероз, заболевания системы кровообращения, взрослое население.

Одним из кризисных регионов Казахстана признана зона Приаралья [1]. С учетом степени тяжести сложившейся неблагоприятной обстановки, влияния опустынивания и загрязнения окружающей природной среды на здоровье человека, а также на основании концепции Академии наук Республики Казахстан территория в Приаралье подразделяется на зоны экологиче-

ской катастрофы, экологического кризиса и предкризисного состояния [2]. Несмотря на то что с 2003 г. уровень Аральского моря приостановил свое падение за счет повышения водности рек, вода в стекающих в него реках и в самом море чрезвычайно загрязнена остатками ядохимикатов и минеральных удобрений. Основными антропогенными загрязнителями по-

Отарбаева Марал Балтабаевна – д-р мед. наук, ассоциированный проф. кафедры неврологии, психиатрии, нейрохирургии и реабилитологии, e-mail: m_otarbaeva@mail.ru

Баттакова Шарбану Баттаковна – д-р мед. наук, проф. кафедры неврологии, психиатрии, нейрохирургии и реабилитологии, e-mail: sharbanu_battakova@mail.ru

Аманбекова Айгуль Укеновна – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней № 3, e-mail: amanbekova@mail.ru

Гребенева Ольга Васильевна – д-р мед. наук, биостатистик испытательной лаборатории Института общественного здравоохранения и профессионального здоровья, e-mail: ol_grebeneva@bk.ru

Газалиева Шолпан Мауленовна – д-р мед. наук, проф. кафедры семейной медицины, e-mail: s_gazalieva@mail.ru

верхностных вод являются тяжелые металлы, агрохимикаты, пестициды, поверхностно-активные вещества (детергенты). Угрозы безопасности региону связаны с созданием новых и реконструкцией действующих предприятий и производств, в том числе Таджикского алюминиевого завода, Рогунской ГЭС (Таджикистан), Камбаратинской ГЭС-2 (Киргизия) [3]. Неэффективное и чрезмерное использование воды рек бассейна Аральского моря для орошения сельскохозяйственных земель в течение 40 лет вызвало существенное ухудшение условий жизни и труда, экономического положения местного населения (снижение дохода, уменьшение занятости) и инфраструктуры жизнеобеспечения. Все эти компоненты оказали влияние на резкое изменение здоровья населения Приаралья.

Деловой журнал *Exclusive* на основании первичной статистической информации Комитета по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан, региональных управлений статистики, Министерства окружающей среды и водных ресурсов Республики Казахстан приводит крайне высокие данные заболеваемости в Кызыл-Ординской области, до 17222 случаев на 100 000 населения и младенческой смертности (23,9 случая на 100 000 населения), что в 5–7 раз выше, чем в России, Украине, Белоруссии. Более чем у 70 % взрослых и 80 % детей Приаральского региона выявляются одна или несколько болезней, что приводит к постоянному снижению средней продолжительности жизни [4]. Имеющиеся в литературе сведения посвящены проблемам катастрофических изменений природной среды в зоне низовьев р. Сырдарья и Приаралья в связи с обмелением Арала [5, 6]. Однако систематические исследования состояния здоровья всех групп населения в этом регионе отсутствуют, а проведенные ранее носят разрозненный характер, посвящены заболеваниям отдельных органов и систем и, как правило, связываются с единичными неблагоприятными факторами среды обитания в местах проживания [7, 8].

При постоянном проживании в указанных регионах длительная экспозиция эколого-гигиенических факторов неблагоприятно влияет на состояние здоровья населения [9, 10], обуславливает устойчивый рост и специфику заболеваемости и смертности [11]. Для объективной количественной оценки неблагоприятного воздействия гигиенических факторов на человека в последние десятилетия активно развивается рискометрия, позволяющая проводить сравнительный анализ воздействия неблагоприятных факторов на здоровье человека [12, 13].

Цель исследования – выявить ассоциацию реальных условий проживания в неблагоприятных регионах Приаралья с фактическим уровнем относительного риска развития заболеваний системы кровообращения взрослого населения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках научно-технической программы «Комплексные подходы в управлении состоянием здоровья населения Приаралья» выполнено сравнительное исследование величины относительных рисков и распространенности заболеваний системы кровообращения взрослого населения территории Приаралья в зонах экологической катастрофы (г. Аральск, пос. Айтеке-би, г. Шалкар), экологического кризиса (поселки Жалагаш, Жосалы, Шиели), предкризисного состояния (поселки Иргиз, Улытау, г. Арысь) и контрольной (пос. Атасу Карагандинской области).

Исследование проведено с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 г. с дополнениями 1983 г., в соответствии с «Надлежащей клинической практикой» (ICH E6 GCP) и получением письменного информированного согласия обследуемых, одобрено Ученым советом и Локальной этической комиссией по биомедицинской этике и Национального центра гигиены труда и профессиональных заболеваний Министерства здравоохранения Республики Казахстан (протокол № 4 от 26.03.2014).

В структуре кодирования диагнозов использована алфавитно-цифровая система, предполагающая наличие в четырехзначной рубрике одной буквы, за которой следуют три цифры (МКБ-10). Полученные результаты обрабатывали с использованием стандартных методов сравнительного анализа и описательной статистики. Рассчитывали относительный риск (OR) и 95%-й доверительный интервал (95 % ДИ). Анализ различий использовали для сравнения распространенности заболеваний в исследуемых регионах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что OR развития заболеваний системы кровообращения в Приаралье статистически значимо увеличен, в целом наиболее существенно – в зоне экологической катастрофы (табл. 1). Анализ полученных шансов развития соматических нозологий в населенных пунктах, относящихся к зоне катастрофы (г. Аральск, пос. Айтеке-би, г. Шалкар), позволяет говорить о высоком риске развития заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертен-

Таблица 1
Величина относительных рисков развития болезней системы кровообращения у обследованного взрослого населения Приаралья по сравнению с группой контроля (жители пос. Атасу)

Зона	Населенный пункт	OR (95 % ДИ)
Экологической катастрофы	г. Аральск	3,83 (2,96; 7,23)
	пос. Айтеке-би	2,33 (1,92; 2,81)
	г. Шалкар	1,2 (1,11; 2,65)
Экологического кризиса	пос. Жалагаш	1,21 (1,11; 1,72)
	пос. Жосалы	1,22 (1,20; 1,81)
	пос. Шиели	2,63 (2,12; 3,21)
Экологического предкризисного состояния	пос. Иргиз	1,71 (1,03; 3,17)
	г. Арысь	1,21 (1,23; 1,1)
	пос. Улытау	1,33 (0,89; 2,19)

зией (АГ) по сравнению с контролем (пос. Атасу) (табл. 2). У населения городов Аральска и Шалкар высок риск развития атеросклероза сосудов; у жителей г. Шалкар также существенно увеличен риск возникновения нарушений проводимости сердца, обусловленных ИБС и атеросклерозом сосудов, а риск возникновения изолированной (без гиперлипидемии) АГ был высоким только у жителей пос. Айтеке-би и г. Шалкар (см. табл. 2). Эти данные свидетельствуют о высокой степени значимости выявленных различий и риске развития вышеперечисленных нозологий в зоне экологической катастрофы.

В зоне экологического кризиса (у населения поселков Жалагаш, Жосалы, Шиели) также выявлен высокий риск развития заболеваний системы кровообращения – атеросклероза сосудов,

Таблица 2
Величина OR развития болезней системы кровообращения у обследованного населения зоны экологической катастрофы в зависимости от нозологической формы и региона проживания

Заболевание	Зона экологической катастрофы			Зона экологического кризиса			Зона экологического предкризисного состояния		
	г. Аральск	пос. Айтеке-би	г. Шалкар	пос. Жалагаш	пос. Жосалы	пос. Шиели	пос. Иргиз	г. Арысь	пос. Улытау
Кардиомиопатия	4,13 (2,58; 7,24)	3,61 (2,22; 6,29)	1,9 (1,12; 3,55)	2,65 (1,51; 4,85)	5,08 (3,19; 9,30)	1,92 (1,10; 3,36)	–	–	3,35 (1,94; 6,20)
Атеросклероз сосудов	2,93 (1,76; 5,07)	–	2,6 (1,57; 4,75)	3,56 (2,12; 6,47)	5,23 (3,30; 9,59)	10,16 (7,51; 20,20)	–	2,4 (1,5; 3,9)	–
АГ	–	2,60 (2,08; 4,00)	2,3 (1,79; 3,57)	1,97 (1,29; 3,23)	–	–	2,46 (1,88; 3,92)	–	–
АГ + атеросклероз	9,55 (3,41; 23,48)	3,20 (1,05; 8,28)	5,9 (2,02; 15,05)	6,13 (2,05; 16,07)	–	4,79 (1,62; 12,04)	9,49 (3,29; 24,45)	–	–
ИБС + атеросклероз	23,20 (7,48; 63,50)	12,61 (3,85; 33,69)	6,7 (1,93; 18,58)	15,47 (4,72; 42,78)	14,60 (4,44; 40,29)	20,13 (6,39; 54,67)	–	5,4 (2,3; 12,0)	10,54 (3,07; 29,97)
Кардиомиопатия + атеросклероз	4,09 (1,37; 10,35)	–	4,3 (1,43; 11,27)	–	10,64 (3,75; 27,07)	7,99 (2,81; 19,70)	–	–	2,45 (1,43; 4,45)
АГ + ИБС + атеросклероз	9,32 (2,79; 24,96)	7,09 (1,58; 21,93)	8,2 (1,83; 25,88)	–	–	–	–	–	–
ИБС + НПС	–	–	15,5 (2,04; 57,69)	–	–	–	–	–	–
ИБС + НПС + атеросклероз	–	–	–	–	8,76 (1,09; 36,58)	–	–	–	–
НПС + атеросклероз	–	–	11,8 (1,53; 45,16)	–	–	16,34 (2,17; 59,30)	–	–	–

Примечание. Представлены величины OR, статистически значимо превышающие значения группы контроля; АГ – артериальная гипертензия, НПС – нарушение проводимости сердца.

как изолированного, так и в сочетании с ИБС (см. табл. 2). Возрастание риска развития атеросклероза сосудов в сочетании с АГ отмечалось только в поселках Жалагаш и Шиели, а увеличение риска возникновения изолированной (без гиперлипидемии) АГ – только в пос. Жалагаш. В зонах предкризисного состояния Приаралья выявлен достаточно высокий риск развития АГ (пос. Иргиз) и ИБС (г. Арысь: OR = 1,7, 95 % ДИ 1,3; 2,5) (см. табл. 2). Только у жителей г. Арысь и пос. Улытау был наиболее значимый риск возникновения ИБС на фоне коронарного атеросклероза, тогда как у населения пос. Иргиз выявлено возрастание рисков при сочетании атеросклероза сосудов с артериальной гипертензией и нарушений проводимости сердца, а также при сочетании АГ с нарушениями проводимости сердца (OR = 2,22, 95 % ДИ 1,093; 4,58) по сравнению с контролем (пос. Атасу) (см. табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Относительный риск развития заболеваний системы кровообращения в Приаралье со статистически значимым различием по величине χ^2 нарастает с ухудшением экологической обстановки: 1,7 (предкризисная зона) – 2,6 (регионы кризиса) – 3,8 (зона катастрофы). У проживающих в населенных пунктах зоны экологической катастрофы отмечается наибольший относительный риск развития атеросклероза и ассоциированных с ним ИБС (в г. Аральске, пос. Айтекеби и г. Шалкар он составил 23,2, 12,6 и 6,7 соответственно) и артериальной гипертензией (OR = 9,6, 3,2 и 5,9 соответственно). Полученная информация о фактическом уровне риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослого населения в зависимости от реальных условий жизни и труда в регионах Приаралья свидетельствует о необходимости контроля модифицируемых факторов риска (содержания липидов и артериального давления), а при развитии заболевания – гиперлипидемии и АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Окончательный отчет Международной конференции по устойчивому развитию бассейна Аральского моря. Нукус, 1995. 154 с.
2. Закон Республики Казахстан от 30 июня 1992 года № 1468-ХІІ «О социальной защите граждан, пострадавших вследствие экологического бедствия в Приаралье».
3. Проданчук Н.Г., Мудрый И.В., Кравчук А.П., Великий В.И., Медведев В.И., Недопитанская Н.Я., Сергеев С.Г., Чайка Ю.Г., Лышавский В.Г., Колонтаева Н.В. Комбинированное действие детергентов и приоритетных загрязнений на организм и качество окружающей среды (обзор) // Гигиена и санитария. 2004. № 2. С. 24–28.
4. Мухамеджанов В.Н., Баранов Р.Н., Жданов Г.Н. Орошаемое земледелие в бассейне Сырдарьи и перспективы его развития в новых социально-экономических условиях // Научные исследования мелиорации и водного хозяйства: сб. науч. тр. КазНИИВХ. 2001. Т. 38, № 2. С. 136–144.
5. Анаеди О. Аральское море: проблемы и пути их решения // Экология и устойчивое развитие. 2002. № 7. С. 13–19.
6. Прохоров И. Что будет с Аралом? // Казахстанская правда. 2003. № 196. С. 5.
7. Бекишев Б.М. Влияние ксенобиотиков в питьевой воде на заболеваемость хроническими эзофагитами в Приаралье // Современные проблемы теоретической и клинической медицины: сб. тр. III Междунар. конф. молодых ученых-медиков стран СНГ. Алматы, 2001. С. 10–11.
8. Куандыков Е.Н. Гигиенические проблемы состояния здоровья населения экологически неблагоприятного региона (на примере Кызылординской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Караганда, 2003.
9. Клиническая токсикология детей и подростков / ред. И.В. Маркова, В.В. Афанасьев, Э.К. Цыбулькин. СПб.: Интермедика, 1999. 400 с.
10. Ингель А., Хусайнова Ш., Эрдингер Л., Иккль П. Нестабильность генома, радиочувствительность и адаптивный ответ лимфоцитов крови детей, проживающих в регионе Аральского моря: корреляция с эмоциональным стрессом и загрязнением окружающей среды // Педиатрия и детская хирургия. 2012. № 4. С. 37–42.
11. Абдреева Г.У. Здоровье населения, проживающего в зоне экологического предкризисного состояния // Здоровоохранение Казахстана. 2005. № 4. С. 17–19.
12. Большаков Л.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками и влияние окружающей среды на здоровье населения. М., 1999. 240 с.
13. Рахманин Ю.А., Литвинов Н.Н. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках // Гигиена и санитария. 2004. № 6. С. 48–50.

**ASSESSMENT OF THE RISK OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASE DEVELOPMENT
AT THE POPULATION OF THE ARAL SEA REGION**

M.B. Otarbaeva, Sh.B. Battakova, A.U. Amanbekova, O.V. Grebeneva, Sh.M. Gazalieva

*Karaganda Medical University of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan,
1000017, Karaganda, Mustafina str., 15*

Annotation. The Aral Sea region is considered one of the crisis regions of Kazakhstan. Taking into account the severity of the current unfavorable situation, the impact of desertification and environmental pollution on human health, the territory in the Aral Sea region is divided into zones: disaster; crisis; pre-crisis state. The aim of the study was to obtain data on the actual level of relative risk to the health of the adult population depending on the actual living conditions in the disadvantaged region of the Aral Sea. As part of the implementation of the Programme «Integrated approaches in managing the health of the population of the Aral Sea region», clinical and functional studies of the adult population of the territory of the Aral Sea region were conducted in the settlements of three zones: disaster (Aralsk, Aiteke-bi, Shalkar), crisis (Zhalagash, Zhosaly, Shieli), pre-crisis condition (Irgiz, Ulytau, Arys). Atasu village of Karaganda region was chosen for control. A comparative analysis of the prevalence of diseases in the studied regions with the control region was carried out by the magnitude of relative risks. The data on the actual level of relative risk to the health of the adult population depending on the actual living conditions in the disadvantaged region of the Aral Sea region are presented. It was noted that the relative risk of diseases of the circulatory system with a statistically significant difference in magnitude χ^2 varied to 3.8 in the disaster zone, to 2.6 in the crisis zone and to 1.7 in the pre-crisis zone. Determining the relative risk of this pathology in the population of the disaster zone are coronary heart disease associated with atherosclerosis, arterial hypertension associated with atherosclerosis of vessels., which indicates a high risk of coronary heart disease with vascular atherosclerosis and vascular atherosclerosis among diseases of the circulatory system.

Keywords: The Aral Sea region, the relative risk, atherosclerosis, circulatory system disease, adult population.

*Статья поступила 29 января 2020 г.
Принята к печати 4 марта 2020 г.*

ОБЗОРЫ

DOI 10.15372/ATER20200106

ЭФФЕКТЫ БИОМАРКЕРОВ, СЕКРЕТИРУЕМЫХ ВИСЦЕРАЛЬНЫМИ АДИПОЦИТАМИ, НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В.И. Облаухова, Ю.И. Рагино

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

В литературном обзоре освещены результаты проведенных в мире исследований последних лет, посвященных изучению биохимических факторов, секретируемых висцеральными адипоцитами и влияющих на деятельность сердечно-сосудистой системы. Описаны результаты исследований таких биомолекул, как лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, тканевой фактор, липопроотеинлипаза, аполиппротеин E, факторы комплемента, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, висфатин, протеины ренин-ангиотензиновой системы, апелин, оментин, моноцитарно-хемоаттрактантный протеин 1 типа, ретинол-связывающий протеин 4 типа.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, висцеральный адипоцит, биомаркеры.

Исследования последних лет показывают, что висцеральная жировая ткань служит не только для накопления энергетических субстратов, но и является своеобразной эндокринной железой, которая продуцирует множество различных веществ, действующих как на местном, так и на системном уровне. Продукты секреции клеток висцеральной жировой ткани (адипоцитов) являются гормонами (лептин, адипонектин, резистин), провоспалительными цитокинами (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.), протеинами ренин-ангиотензиновой системы, некоторые вовлечены в работу системы комплемента и сосудистый гемостаз (ингибитор активатора плазминогена-1 и др.). Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов представлены на рис. 1 [1].

В данном литературном обзоре рассматриваются эффекты некоторых важных биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами, на сердечно-сосудистую систему. Проведен поиск в PubMed, Scopus, Google Scholar. Дата последнего поиска – декабрь 2019 года для всех баз данных. Языковые ограничения не применялись.

ЛЕПТИН

Этот гормон впервые выделен в 1994 г. после расшифровки гена *OB* (гена ожирения). Он представляет собой белок с молекулярной массой 16 кДа, в состав которого входит 167 аминокислот; имеет внутримолекулярную дисульфидную связь, в крови циркулирует в виде мономера [2, 3].

В исследованиях последних лет изучался вклад лептина в ремоделирование сердца при сердечной недостаточности, а также возможность объяснить парадокс ожирения влиянием лептина на метаболизм, апоптоз, ремоделирование внеклеточного матрикса и гипертрофию. Кроме того, ожирение и гиперлептинемия часто связаны с гипертонией. Нельзя отрицать и прямого воздействия лептина на такие факторы, как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и тромбоз [4]. К сожалению, применить результаты фундаментальных научных исследований *in vitro* или на животных моделях на физиологию человека оказалось достаточно непросто.

Предполагается, что лептин может быть важным связующим звеном между ожирением и

Облаухова Вероника Игоревна – аспирант НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, e-mail: nikamedicine@mail.ru
Рагино Юлия Игоревна – д-р мед. наук, проф. РАН, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН, e-mail: ragino@mail.ru

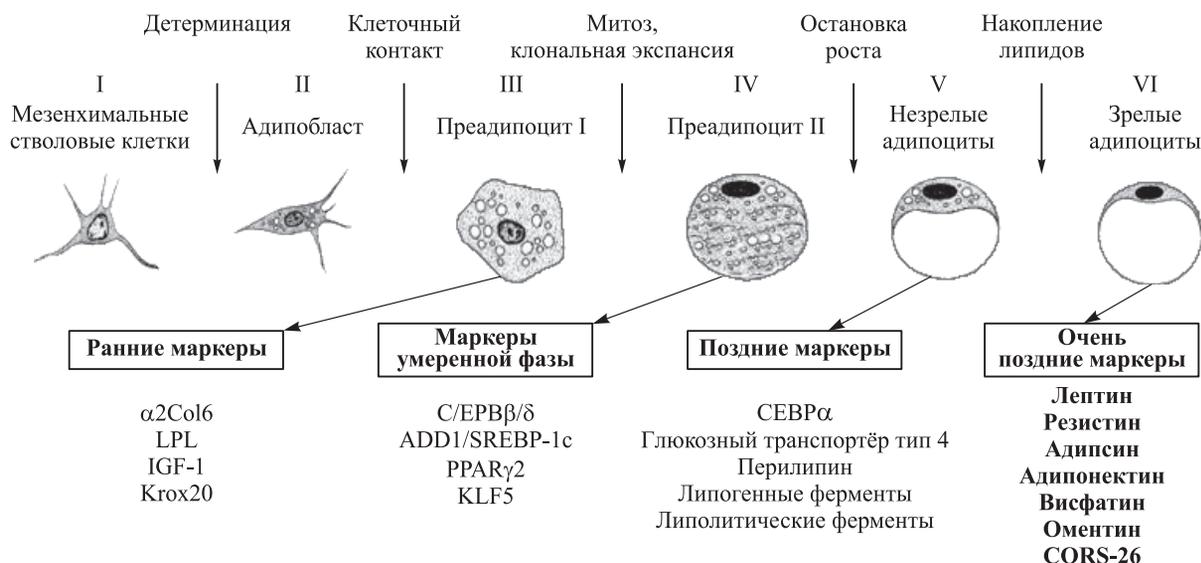


Рис. 1. Клеточное развитие и экспрессия генов в процессе дифференцировки адипоцитов (по [1] с модификацией)

развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Это, возможно, обусловлено различными эффектами лептина: влиянием на артериальное давление, агрегацию тромбоцитов, формирование артериального тромбоза и воспалительный сосудистый ответ. Считается, что высокий уровень лептина связан с низкой артериальной растяжимостью и участвует в патогенезе атеросклероза через механизмы, отличные от сосудистой релаксации. Наблюдалась зависимость между концентрацией лептина в сыворотке крови и различными сердечно-сосудистыми рисками, включая инсульт, хроническую сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда (ОИМ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и гипертрофию левого желудочка [5].

Анализ данных 6239 пациентов (средний возраст 47 лет; 3336 женщин) с измерением сывороточного лептина и полной оценкой сердечно-сосудистых факторов риска из Национального обследования здоровья и питания (NHANES III) показал, что высокий уровень лептина достоверно и независимо связан с ОИМ/инсультом у мужчин (отношение шансов (ОШ) 2,41, 95 %-й доверительный интервал (ДИ) от 1,20 до 4,93) и у женщин (ОШ 4,26, 95 % ДИ от 1,75 до 10,73); с ОИМ у мужчин (ОШ 3,16, 95 % ДИ от 1,40 до 7,37) и женщин (ОШ 3,96, 95 % ДИ от 1,29 до 12,72) и с инсультом у женщин (ОШ 3,20, 95 % ДИ от 1,04 до 10,54), но не у мужчин (ОШ 1,37 95 % CI 0,38 до 3,88) [6].

Есть доказательства, подтверждающие и несколько потенциально полезных эффектов лептина. В частности, A.U. Momin et al. сообщают,

что гормон является эндотелий-независимым вазодилататором у пациентов с ИБС [7]. Лептин также может активировать эндотелиальные клетки-предшественники взрослого человека и способствовать ангиогенезу [8].

Интересным представляется исследование отношения лептин/адипонектин. Как показали R.J.W.H. Kappelle et al. [9] в когортном исследовании «случай–контроль» на мужчинах, с учетом возраста частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была связана с содержанием в плазме крови лептина, адипонектина и отношением лептин/адипонектин ($p = 0,001$). После корректировки результатов при стандартизации на курение, окружность талии, гипертонию, микроальбуминурию, отношение триглицериды / липопротеины высокой плотности (ЛПВП), С-реактивный протеин (СРП) и индекс НОМА-IR статистическую значимость утратили взаимосвязи частоты ССЗ с уровнем лептина и адипонектина. Таким образом, по заключению авторов, именно отношение лептин/адипонектин может быть наиболее чувствительным маркером ССЗ у мужчин по сравнению с изолированными концентрациями лептина и адипонектина.

АДИПОНЕКТИН

В 1995–1996 г. независимо друг от друга японские и американские ученые открыли еще один белковый гормон, синтезируемый адипоцитами, — адипонектин, название которого имеет многочисленные синонимы: ACRp30 (adi-

posyte complement-related protein 30 kDa), adipoQ и GBP28 (gelatin-binding protein 28 kDa). Адипонектин является продуктом гена *apM1* (adipose most abundant gene transcript 1), который локализуется на хромосоме 3q27. Это коллагеноподобный белок, представляющий собой полипептид с молекулярной массой 30 кДа, содержащий 244 аминокислотных остатка, сходный по структуре с молекулой коллагена и фактора некроза опухолей бета (ФНО-бета) и циркулирующий в крови в восьми различных изоформах. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием.

Адипонектин – один из немногих адипокинов, оказывающих положительное влияние на чувствительность к инсулину и сердечно-сосудистую систему. Клинические исследования выявили, что дефицит адипонектина (гипоадипонектинемия) является независимым фактором риска ССЗ. Адипонектин защищает сердечно-сосудистую систему благодаря своим сосудорасширяющим, антиапоптотическим, противовоспалительным и антиоксидантным свойствам как в сердечных, так и в сосудистых клетках [10].

В отличие от большинства других адипокинов, уровень адипонектина в плазме крови снижается при ожирении и связанных с ним патологиях, включая сахарный диабет 2 типа (СД2) и ССЗ [10]. Как экспрессия мРНК гена адипонектина, так и секреция олигомерного адипонектина с высокой молекулярной массой нарушаются в жировой ткани у лиц с ожирением [11]. Эпидемиологические исследования в различных этнических группах показывают, что низкий уровень адипонектина в сыворотке крови, особенно его олигомера НМВ, является независимым фактором риска развития ССЗ [12]. J. Frustyk et al. показали сильную корреляцию между гипоадипонектинемией и ИБС. Напротив, высокий уровень адипонектина в плазме крови сопряжен с уменьшением риска ИБС независимо от других факторов риска [13]. Гипоадипонектинемия независимо связана с эндотелиальной дисфункцией у пациентов с диабетом [14]. Обратная корреляция между толщиной комплекса «интима – медиа» и концентрацией адипонектина в сыворотке крови наблюдалась в нескольких клинических когортах, которые включали как здоровых людей, так и лиц с СД обоих полов [15–17]. Более того, отношение содержания лептина к содержанию адипонектина прямо пропорционально связано с толщиной комплекса «интима – медиа» сосудистой стенки [18, 19] и было предложено в качестве атеросклеротического индекса у пациентов с СД2 [20].

Гиперадипонектинемия также является независимым фактором риска развития диабе-

тической кардиомиопатии. У здоровых людей уровень общего адипонектина и адипонектина с высокой молекулярной массой в крови связан с гипертрофией левого желудочка независимо от возраста и метаболических факторов [21, 22]. Подобная ассоциация также наблюдалась у лиц с ожирением [23]. Эти парадоксальные наблюдения можно объяснить развитием «резистентности к адипонектину» [24, 25] с возрастом и прогрессированием ССЗ. Следует отметить, что в упомянутых исследованиях не проводилось измерение содержания различных олигомерных изоформ адипонектина. Следовательно, возможно, снижение концентрации адипонектина с высокой молекулярной массой, который является основной биологически активной формой, происходит в упомянутых условиях гиперадипонектинемии.

РЕЗИСТИН

В 2001 г. выделен полипептид, названный резистином, который секретируется преимущественно преадипоцитами и, в меньшей степени, зрелыми адипоцитами, в основном абдоминальной локализации [26, 27]. Резистин, или адипоцит-специфический секреторный фактор (ADSF/FIZZ3), состоит из 114 аминокислотных остатков и принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков, называемых резистинподобными (resistin-like molecules, RELM) или FIZZ-молекулами, вовлеченных в процессы воспаления. Ген резистина локализуется на хромосоме 19p13.3.

Получены данные, свидетельствующие о том, что ССЗ сопровождаются изменениями в уровнях сывороточного резистина. Так, в исследовании, включавшем 220 человек с болью в груди, показано, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) уровень сывороточного резистина значительно больше ($1,18 \pm 0,48$ мг/л), чем у больных стабильной стенокардией ($0,66 \pm 0,40$ мг/л). В группе ОКС повышенный уровень резистина в сыворотке достоверно коррелировал с содержанием высокочувствительного сывороточного СРП, количеством лейкоцитов и коронарных сосудов со стенозами >50 %. В целом сывороточный резистин был признан сильным фактором риска для ОКС [28]. Похожее исследование продемонстрировало значительное увеличение уровня резистина в плазме крови пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией и группой контроля, который положительно коррелировал с содержанием в крови маркеров воспаления и активации эндотелия, таких как лейкоциты, СРП и эндотелин-1 [29].

Кроме того, резистин был независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и рестеноз у пациентов, перенесших чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику [30–32]. В дополнение к этому в Европейском когортном исследовании по раку и питанию (Потсдамское исследование, 26 490 пациентов среднего возраста без ОИМ или инсульта в анамнезе с относительным риском 2,09) предложено исследовать уровень резистина в плазме крови (с поправкой на СРП), чтобы предсказать развитие ОИМ [33]. Другие исследования также выявили повышенный уровень резистина у пациентов с ОКС и его связь с тяжелым повреждением миокарда и плохим прогнозом [28, 34, 35].

Высокий уровень резистина, по-видимому, связан с плохим исходом после атеротромботического ишемического инсульта независимо от других неблагоприятных предикторов [36]. Тем не менее в некоторых исследованиях не обнаружено связи между повышенным уровнем циркулирующего в крови резистина и распространенностью или исходом ИБС [37–40]. Такие расхождения могут быть связаны с различной демографией исследуемых групп, дизайном исследований и критериями отбора пациентов, а также с различными методами анализа. Все эти данные свидетельствуют о том, что резистин играет значительную роль в патогенезе ССЗ, и в настоящее время проводится определение его роли в атерогенезе и ОКС.

ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) экспрессируется лимфоцитами и адипоцитами и обладает ауто- и паракринными эффектами. Уровень цитокина в жировой ткани коррелирует с ее массой и гиперинсулинемией. ФНО-альфа стимулирует секрецию лептина, и действие его опосредовано интерлейкином-1 (ИЛ-1). Введение ФНО-альфа животным вызывает уменьшение потребления пищи, задержку опорожнения желудка, ингибирует действие инсулина, модулирует уровни глюкагона и глюкокортикоидов, стимулирует термогенез. Вследствие повышенной секреции ФНО-альфа и ИЛ-6 висцеральный жир оказывает провоспалительный эффект. Данные провоспалительные цитокины активируют фактор транскрипции ответа на окислительный стресс NF-κB [41].

Эндотелий сосудов является специфической мишенью для ФНО-альфа, который увеличивает в нем экспрессию многих провоспалительных, прокоагулянтных, пролиферативных и проапоптотических генов [42]. Общим начальным эта-

пом для этих изменений служит снижение биодоступности NO, что вторично по отношению к увеличению ингибирования NO активными формами кислорода и/или уменьшению синтеза NO. Повреждения сосудов, связанные с основными факторами риска ССЗ [43], характеризуются эндотелиальной дисфункцией, образованием и высвобождением воспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа, длительной активацией систем, генерирующих активные формы кислорода, и, в конечном итоге, снижением эндотелиальной биодоступности NO.

На изолированных коронарных артериях крыс линии Zucker, страдающих ожирением (Zucker obese fatty rats) [44], показано, что активация продукции супероксидного анион-радикала ослабляет вазодилатацию, и концентрация циркулирующего ФНО-альфа повышается. Ингибирование образования супероксида [45] или снижение его стационарной концентрации [46] восстанавливает вазодилатацию. У пожилых крыс повышается уровень ФНО-альфа в крови, что связано с дисфункцией эндотелия в коронарных артериях [47], а хроническое ингибирование ФНО-альфа улучшает замедление кровотока в брыжеечных артериях пожилых крыс [48]. Таким образом, ФНО-альфа ослабляет вазодилатацию главным образом за счет снижения биодоступности NO, в том числе за счет увеличения образования активных форм кислорода.

ИНТЕРЛЕЙКИН-1

История открытия этого суперсемейства, которое включает в себя 11 цитокинов, началась с исследований патогенеза лихорадки E. Meinkin и P. Veeson в 1943–1948 гг. [49]. ИЛ-1 является апикальным провоспалительным медиатором при остром и хроническом воспалении и мощным индуктором врожденного иммунного ответа. Он индуцирует синтез и экспрессию нескольких сотен медиаторов вторичной альтерации, а также стимулирует свою собственную продукцию и процессинг – этот шаг является ключевым в патогенезе многих аутовоспалительных заболеваний [50, 51]. ИЛ-1 впервые описан I. Gery с коллегами в 1972 г. как фактор, активирующий лимфоциты. А уже в 1984 г. появилось первое сообщение о комплементарной ДНК ИЛ-1-бета у человека и ИЛ-1-альфа у мышей [52, 53]. С тех пор в суперсемейство ИЛ-1 включили 11 цитокинов, которые имеют сходную структуру генов.

Семейство ИЛ-1 относится к врожденной иммунной системе и включает в себя большое количество компонентов с несколькими лигандами и антагонистами рецепторов. Все, кроме одного из членов этой семьи, играют провоспа-

лительную роль [2]. ИЛ-1 оказывает свое биологическое действие через Толл-рецептор ИЛ-1 (TIR) – внутриклеточный домен, способный реагировать на различные раздражители, такие как инфекции или повреждение тканей, и активировать воспалительный ответ с помощью белка первичной реакции цитоплазматической миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). Эта сигнальная трансдукция последовательно активирует сигнальные пути, опосредованные NF-κB и митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [2]. Сложная система антагонистов, включая природный ИЛ-1-рецепторный антагонист, физиологически уравнивает мощный воспалительный ответ, вызванный ИЛ-1.

Наиболее важную роль в развитии различных ССЗ, включая атеросклероз, ОИМ, миокардит, дилатационную кардиомиопатию, инфекционный эндокардит или кардиомиопатию, играют ИЛ-1-альфа, ИЛ-1-бета вместе с их негативным регулятором – антагонистом рецептора ИЛ-1. Все остальные вариации гена ИЛ-1 также ассоциированы с повышенным риском ССЗ.

Два родственных гена кодируют два разных белка (ИЛ-1-альфа и ИЛ-1-бета), связывающие один и тот же рецептор (тип I). ИЛ-1-альфа синтезируется как полностью активный пептид, который остается связанным с мембраной или может высвободиться из цитоплазмы во время гибели клеток. Таким образом, ИЛ-1-альфа участвует более заметно в локальном ответе на повреждение и, реже, в системном воспалительном ответе [49, 50]. ИЛ-1-бета, основная форма циркулирующего ИЛ-1, первоначально синтезируется в качестве предшественника, его превращение в активный цитокин катализируется каспазой-1 [49]. Каспаза-1 также участвует в секретиции активного ИЛ-1, который затем может связываться с мембранным рецептором ИЛ-1 в той же клетке, соседней клетке или в клетках-мишенях [50].

Активация воспаления после повреждения ткани вызывает локальное повышение количества ИЛ-1-бета, что значительно усиливает ответ, стимулируя активность металлопротеиназ, привлекая большее количество воспалительных клеток, и, в конечном счете, индуцируя их гибель (пироптоз) [54, 55]. Иными словами, активная форма ИЛ-1 является результатом превращения неактивного предшественника через путь NLRP3/каспазы после инфекционного/воспалительного стимула. ИЛ-1-бета обладает различными биологическими эффектами, увеличение его продукции ассоциировано с активностью атеросклероза, ИБС и ремоделированием после ОИМ.

ИЛ-1-альфа является конститутивно активным в отношении различных типов клеток, свя-

зываясь с тем же рецептором, что и ИЛ-1-бета, и таким образом оказывая сходные эффекты. Физиологически ИЛ-1-альфа действует как сигнал опасности в ответ на стерильные раздражители, главным образом из-за гибели клеток в результате процессов некроза, возникающих при ОИМ или инсульте. Необходимо отметить, что ИЛ-1 синтезируется многими клетками организма, в первую очередь активированными макрофагами, кератиноцитами, стимулированными В-клетками и фибробластами. Помимо этого он является продуктом секреции адипоцитов, влияющим на развитие инсулинрезистентности и метаболических нарушений [56].

ИНТЕРЛЕЙКИН-6

Известно, что у людей приблизительно треть циркулирующего ИЛ-6 происходит из жировой ткани; его содержание в висцеральном жире больше, чем в подкожном [56]. Кроме того, ИЛ-6 продуцируется активированными моноцитами или макрофагами, сосудистым эндотелием, фибробластами, активированными Т-клетками, а также рядом клеток, не являющихся иммунными [57]. Рецепторы ИЛ-6 гомологичны рецепторам лептина и существуют в виде двух форм: связанной с мембраной и растворимой.

Секретируемый ИЛ-6 состоит из 184 аминокислотных остатков и имеет молекулярный вес 21 кДа. Как и в случае с другими цитокинами, в зависимости от степени гликозилирования наблюдается гетерогенность ИЛ-6 по молекулярному весу. Биологическое действие ИЛ-6 на клетки реализуется через взаимодействие с рецептором, который представляет собой мономер, включающий 468 аминокислотных остатков. Число рецепторов, экспрессирующихся на клеточной поверхности, варьирует в зависимости от типа клеток и в среднем составляет около 1,5 тысяч молекул на одну клетку. ИЛ-6 выполняет свои биологические функции через два сигнальных пути: классический (через мембранный связанный рецептор ИЛ-6 (ИЛ-6-R), который отвечает за противовоспалительные процессы), и трансигнальный (через растворимый рецептор ИЛ-6 (sИЛ-6-R), который участвует в провоспалительных процессах) [58].

Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ИЛ-1 и ФНО. Однако основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины. Помимо этого ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунных клетках, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками. Этот ци-

токин стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов и реакции гемопоэза. Кроме того, ИЛ-6 опосредует острые и хронические воспалительные реакции и регулирует реакцию острой фазы в гепатоцитах, которая включает синтез СРП [59].

Сосудистые эффекты ИЛ-6 варьируются в зависимости от условий эксперимента. У мышей дикого типа и дефицитных по аро Е инъекция рекомбинантного ИЛ-6 в супрафизиологических дозах усиливала атеросклероз [60]. Однако на ранней стадии делеция гена ИЛ-6 у дефицитных по аро Е животных, в отличие от контрольных, не влияла на заболевание, тогда как на более поздних стадиях усиливала атеросклероз [61]. Атеросклеротические бляшки человека содержат ИЛ-6, а высокий уровень ИЛ-6 в плазме ассоциируется с неблагоприятным прогнозом у людей без выраженных ССЗ и у пациентов с ОКС. Крупномасштабный анализ 34 генетических исследований, включивший 25 458 случаев ИБС и 100 740 случаев контроля полиморфизмов гена ИЛ-6-R с сердечно-сосудистыми событиями, показал, что полиморфизм rs7529229 ИЛ-6-R, который ассоциируется с повышенным уровнем растворимого ИЛ-6-R в плазме крови, и более низкое содержание СРП также связаны со уменьшением частоты заболеваний коронарных артерий [62]. Схожие результаты двух независимых генетических исследований устанавливают причинную связь между сигналингом ИЛ-6 и атеросклерозом. Таким образом, ИЛ-6-R представляет собой привлекательную потенциальную терапевтическую мишень при ИБС.

ИНТЕРЛЕЙКИН-8

ИЛ-8 (синоним CXCL8) – хемокин [63], который впервые был охарактеризован в 1987 г. С тех пор знания о его функции в активации лейкоцитов и роли в патогенезе атеросклероза быстро развивались. ИЛ-8 активно секретируется во внеклеточное пространство в результате разнообразных клеточных стимулов. Это небольшой белок; его зрелая, полностью активная форма содержит всего 72 аминокислоты. Ген ИЛ-8 кодирует белок из 99 аминокислот, который затем расщепляется до биологически активного пептида либо из 77 аминокислот (в неиммунных клетках), либо из 72 аминокислот (в моноцитах и макрофагах) [64].

ИЛ-8 секретируют практически все ядродержащие клетки [63, 64], однако основными источниками ИЛ-8 обычно являются моноциты и макрофаги. ИЛ-8 несет основную ответственность за рекрутирование моноцитов и нейтрофилов – клеток острого воспалительного ответа [65]. *In vivo* хемотаксический градиент может быть создан путем связывания ИЛ-8 с белками

базальной мембраны, помогая привести клетки к очагу воспаления и удерживая их в нем. В дополнение к рекрутированию клеток, ИЛ-8 способствует активации моноцитов и нейтрофилов.

Биологические эффекты ИЛ-8 опосредуются путем связывания цитокина с двумя рецепторами клеточной поверхности – CXCR1 и CXCR2. ИЛ-8 устойчив к температуре и протеолизу, а также относительно устойчив к кислой среде. Эти биохимические характеристики объясняют его достаточно долговременное присутствие в местах острого воспаления.

ИЛ-8 появляется на ранней стадии воспалительного ответа, но остается активным в течение длительного периода времени – несколько дней и даже недель. Это отличает его от других воспалительных цитокинов, которые обычно вырабатываются и метаболизируются *in vivo* в течение нескольких часов. ИЛ-8 очень чувствителен к окислителям, а антиоксиданты существенно снижают экспрессию гена ИЛ-8 [66]. Роль окислителей в регуляции ИЛ-8 и других хемокинов имеет значение в патогенезе ССЗ, при которых индуцированный ишемией окислительный стресс является одновременно маркером заболевания и потенциальной терапевтической мишенью.

Существует большое количество данных о роли ИЛ-8 в патогенезе атеросклероза. Особый интерес исследователей вызывает вопрос, является ли ИЛ-8 предиктором краткосрочных и долгосрочных исходов у пациентов с ИБС. T. Inoue et al. определяли прогностическую значимость содержания 10 цитокинов в сыворотке крови при оценке долгосрочных исходов у пациентов со стабильной ИБС, подтвержденной ангиографией. Авторы пришли к выводу, что ИЛ-8 был единственным цитокином, который предсказывал сердечно-сосудистые осложнения, делая это независимо от других девяти цитокинов и высокочувствительного СРП [67]. Panichi V. et al. продемонстрировали, что ИЛ-8 является сильным независимым прогностическим фактором для сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [68]. В большом исследовании «случай–контроль» S. Herder et al. обнаружили, что исходные концентрации ИЛ-8 значительно выше при ИБС, чем у лиц без нее, однако корректировка на дальнейшие сердечно-сосудистые и иммунологические факторы риска ослабила наблюдаемую связь, и авторы пришли к выводу, что повышение в крови содержания ИЛ-8 предшествует развитию ИБС, но не представляет собой независимый фактор риска [69].

Не менее результативными были и исследования в области интервенционной кардиологии, которые показали, что более низкий уровень

ИЛ-8 после кардиоваскулярных вмешательств прогностически более благоприятен в отношении краткосрочных и долгосрочных исходов заболевания [70, 71]. Наконец, ИЛ-8 был оценен как маркер атеросклероза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, но без ИБС. С.С. Kim et al. продемонстрировали, что уровень циркулирующего моноцитарно-хемоаттрактантного протеина 1 типа (MCP-1) и ИЛ-8 связан с некоторыми параметрами, увеличенными при ожирении, – индекс массы тела, окружность талии, уровни в крови СРП, ИЛ-6, содержание холестерина ЛПВП, НОМА-IR. Эти данные свидетельствуют о том, что циркулирующий MCP-1 и/или ИЛ-8 могут быть потенциальными маркерами, связывающими ожирение с метаболическими осложнениями, такими как атеросклероз и СД2 [72].

ИНТЕРЛЕЙКИН-10

Впервые сообщение об интерлейкине-10 как об иммунном медиаторе было сделано в 1989 г. D.F. Fiorentino et al. [73]. Основными источниками ИЛ-10 являются макрофаги, тучные клетки, Т-киллеры, эозинофилы, нейтрофилы, В-клетки, некоторые подтипы Т-клеток и жировая ткань. Человеческий ИЛ-10 представляет собой гомодимер, состоящий из двух полипептидных цепей по 160 аминокислот в каждой. Биологическая активность ИЛ-10 определяется типом клеток, продуцирующих этот цитокин, а также типом клеток, отвечающим на него. ИЛ-10 действует через рецепторный комплекс, состоящий из двух белков-рецепторов 1 типа к ИЛ-10 (ИЛ-10-R1) и двух белков рецепторов 2 типа (ИЛ-10-R2) [74].

ИЛ-10 контролирует уровень активных форм циклооксигеназы. G. Sikka et al. показали, что недостаток ИЛ-10 вызывает активацию циклооксигеназы и, как следствие, рецептора тромбосана, приводя к эндотелиальной и сердечной дисфункции у мышей. У мышей с низким уровнем ИЛ-10 с возрастом развивается сердечная и сосудистая дисфункция [75]. В свою очередь S.P. Didion et al. выявили, что эндогенный ИЛ-10 ограничивает также опосредованные ангиотензином II окислительный стресс и сосудистую дисфункцию как *in vitro*, так и *in vivo*, подтвердив тем самым, что, по крайней мере, некоторые защитные эффекты ИЛ-10 могут происходить и в стенке сосуда [76].

В то же время противоречивые данные получили A. Malarstig et al. в большом исследовании пациентов с ОКС, которое показало, что повышенный исходный уровень ИЛ-10 является независимым предиктором повышенного риска последующего развития смерти и ОИМ через

один год [77]. Это подтверждает и исследование E. Cavaşoglu et al., обнаружившее, что увеличение содержания ИЛ-10 в плазме независимо связано с повышением риска смерти и нефатального инфаркта миокарда при 5-летнем наблюдении в группе мужчин с ОКС, которые были направлены на коронарную ангиографию. Кроме того, прогностическая сила ИЛ-10 в этом отношении не зависела от других биомаркеров, включая высокочувствительный СРП, и была сравнима с их прогностической силой [78]. Повышенный уровень ИЛ-10 был также обнаружен у пациентов с острым миокардитом, после чего ИЛ-10 был предложен в качестве патогенного биомаркера, который может помочь различить острый миокардит и ОИМ [79]. Увеличение содержания ИЛ-10 в сыворотке крови ассоциировано и с более высокой частотой последующих неблагоприятных событий у пациентов с кардиомиопатией [80].

Таким образом, ИЛ-10, первоначально известный как противовоспалительный цитокин, оказывающий плейотропное действие на организм, вероятно, играет неоднозначную роль в заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

ТКАНЕВОЙ ФАКТОР

Тканевой фактор (ТФ) является интегральным мембранно-связанным гликопротеином (47 кДа), который требует наличия специфических фосфолипидов для функционирования. Он служит как рецептором, так и важным кофактором для факторов свертывания крови VII и VIIa в инициации прокоагулянтной активности клеточной поверхности. Изначально ТФ был отнесен к факторам внешнего пути коагуляции (прямо активирует фактор VII, который, в свою очередь, активирует фактор X). Сейчас также известно, что ТФ активирует фактор X через внутренний путь, активируя фактор IX, который далее активирует фактор X. Бимолекулярный комплекс ТФ и фактора VII или VIIa активирует факторы IX и X через ограниченный протеолиз, приводя в итоге к генерации тромбина и формированию фибрина. Как сильный инициатор коагуляции, ТФ является важнейшим звеном в гемостазе и тромбогенезе. В целом ТФ отсутствует в клетках сосудистого эндотелия, в случае же присутствия конформация не позволяет ему взаимодействовать с фактором VII. Но при повреждении ткани повреждается и сосудистый эндотелий, и физический барьер, отделяющий внутрисосудистый фактор VII от ТФ, нарушается, формируются комплексы фактора VII и ТФ. Более того, при стимуляции моноцитов, макрофагов и эндотелиальных клеток эндотоксинами, цитокинами и лектинами экспрессия

ТФ повышается в этих клетках параллельно с ростом прокоагулянтной активности.

При ОКС концентрации воспалительных цитокинов, таких как ФНО-альфа и интерлейкины, повышаются в месте окклюзии коронарной артерии до такой степени, что ТФ индуцируется в сосудистых клетках [81]. Известно несколько полиморфизмов гена ТФ, и определенные изменения в нем, а также в промоторе гена ТФ могут быть связаны с худшим исходом у пациентов с ОКС, возможно, из-за повышенной экспрессии моноцитами ТФ [82]. У пациентов с нестабильной стенокардией напряжения или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и увеличением толщины комплекса «интима-медиа» (TIMI ≥ 4) наблюдается повышенный уровень ТФ в плазме крови по сравнению с пациентами с низким индексом TIMI (<3) [83].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и у пациентов с ИБС увеличено содержание ТФ. Экспрессия ТФ повышена в атеросклеротических бляшках; и клеточный и внеклеточный ТФ, содержащиеся в микрочастицах, вступают в контакт с кровью во время эрозии эндотелия или разрыва бляшки. Следовательно, ТФ играет решающую роль в развитии острых сосудистых событий, таких как ОИМ или инсульт. С другой стороны, ТФ может способствовать прогрессированию атеросклероза путем усиления миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов.

ЛИПОПРОТЕИНЛИПАЗА

Липопротеинлипаза (ЛПЛ) является членом семейства липаз, включающего в себя панкреатическую, печеночную и эндотелиальную липазу. Это водорастворимый фермент, который гидролизует триглицериды в липопротеинах, содержащихся в хиломикронах и липопротеинах очень низкой плотности, с образованием двух свободных жирных кислот и одной молекулы моноацилглицерина. Она также участвует в стимулировании клеточного поглощения остатков хиломикронов, липопротеинов, богатых холестерином, и свободных жирных кислот [84]. Она наиболее широко распространена в жировой, сердечной и скелетной мышечной ткани, а также в лактирующих молочных железах.

В обширном кросс-секционном исследовании A.V. Khera et al. установили, что наличие редких повреждающих мутаций в гене ЛПЛ в значительной степени связано с более высоким уровнем триглицеридов и наличием ИБС [85]. Сходные данные получены L.A. Lotta et al., которые выявили взаимосвязь между полиморфизмом гена ЛПЛ и снижением риска ИБС у лиц

с низким содержанием триглицеридов в крови, независимо от генетических механизмов, снижающих концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [86]. В литературе нередко встречаются как описания отдельных случаев [87], так и метаанализы [88], показывающие, что низкий уровень ЛПЛ в сыворотке связан с преждевременным атеросклерозом (до 55 лет), в то время как увеличение активности ЛПЛ препятствует развитию ИБС [89].

L. Xie в своем метаанализе указывает, что в зависимости от полиморфизма гена ЛПЛ меняется риск развития ИБС: так, его в значительной степени увеличивает полиморфизм ЛПЛ HindIII, в случае полиморфизма Ser447X — только XX-генотип, а полиморфизм PvuII не имеет значительной связи с риском развития ИБС. Таким образом, полиморфизм ЛПЛ HindIII может служить потенциальным биомаркером риска развития ИБС [90].

АПОЛИПОПРОТЕИН E

Аполипопротеин E (апо E, англ. apolipoprotein E, АПОЕ) — аполипопротеин плазмы крови, входит в состав хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности, обладает сильным антиатеросклеротическим действием. Существует три основные изоформы белка — апо E2, апо E3 и апо E4. Апо E обладает высоким сродством к холестерину. Белок апо E человека состоит из 299 аминокислот, молекулярная масса 34 кДа. Апо E был первоначально признан важным в метаболизме липопротеинов и в развитии ССЗ. В периферических тканях апо E в основном продуцируется гепатоцитами, макрофагами и висцеральными адипоцитами [56]. В центральной нервной системе апо E является внеклеточным белком и главным образом синтезируется астроцитами.

Дефекты в апо E приводят к семейной дисбеталипопротеинемии, известной как гиперлипопротеинемия типа III, при которой повышенный уровень холестерина и триглицеридов в плазме крови является следствием нарушения клиренса хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности и ЛПНП. Показана роль апо E и в биологических процессах, не связанных напрямую с транспортом липопротеинов, включая болезнь Альцгеймера, иммунорегуляцию и когнитивные функции. Изоформа 4 апо E, кодируемая аллелем АПОЕ, связана с повышенным уровнем ионов кальция и апоптозом после механического повреждения [91].

Данные о роли апо E в развитии ИБС весьма противоречивы. Так, например, большое (около 92 000 человек) популяционное исследование, посвященное изучению связи апо E и ИБС,

явно демонстрирует, что циркулирующий апо Е повышает риск развития ИБС [92]. В метаанализе R. Sofat et al. сообщается, что доказательств связи концентрации апо Е в крови с событиями ССЗ не найдено, а зависимость между генотипом АРОЕ и событиями ССЗ может быть объяснена специфическими для изоформ функциями и другими механизмами, а не циркулирующим в крови апо Е [93]. Напротив, в исследовании J.P. Corsetti et al. сделаны выводы, что увеличение содержания апо Е предсказывает риск ССЗ у женщин с высоким уровнем холестерина ЛПВП и СРП [94]. Аналогично и S.P. Mooijart et al. указывают, что в пожилом возрасте возрастание концентрации апо Е в плазме крови предшествует увеличению уровня циркулирующего СРП и тесно связано с сердечно-сосудистой смертностью, независимо от генотипа АРОЕ и липидов плазмы крови [95].

ФАКТОРЫ КОМПЛЕМЕНТА

Система комплемента состоит более чем из 40 растворимых и мембранно-связанных белков. Белки комплемента синтезируются в основном в печени и составляют приблизительно 5 % от всей глобулиновой фракции плазмы крови. Часть из них – адипсин, адипонектин, белок, стимулирующий ацетилирование, фактор С3 и фактор В – также синтезируется висцеральными адипоцитами [56].

Систему комплемента можно активировать тремя основными путями: классическим, лектиновым и альтернативным; описана также прямая активация С5 без предварительной активации С3 [96]. Различные пути сходятся в общий с активацией С3 и С5, продолжающийся до терминального пути с высвобождением биологически высокоэффективного анафилатоксина С5а и образованием терминального комплекса комплемента С5b-9, который может проявляться как растворимый комплекс в жидкой фазе (sC5b-9) или атаковать клеточные мембраны как комплекс мембранной атаки. Последний может привести либо к лизису бактерий и клеток, либо, если он образуется в сублитических количествах, к стимуляции клетки с последующим высвобождением воспалительных медиаторов. Нежелательная или неконтролируемая активация комплемента может вызывать повреждение тканей и дисфункцию органов у хозяина, например, во время сепсиса и различных аутоиммунных расстройств [97].

Система комплемента играет важную роль в патогенезе ИБС и сердечной недостаточности. Лектиновый путь выполняет более заметную функцию в индукции активации комплемента, чем классический и альтернативный, во

время ишемическо-реперфузионной травмы [98]. M. Trendelenburg et al. обнаружили, что сывороточный уровень лектина, связывающего маннозу (MBL), сопряжен со снижением смертности у пациентов с ОИМ, которым была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика [99]. Напротив, низкая концентрация сериновых протеаз MBL, по-видимому, неблагоприятна. Так, M. Zhang et al. выявили, что содержание связанной с MBL сериновой протеазы-2 в периферической крови пациентов, перенесших ОИМ, меньше, чем у лиц контрольной группы [100]. Этот результат был позже подтвержден [101]. Таким образом, более низкий уровень MBL благоприятен благодаря уменьшенному потенциалу лектинового пути активации. Несколько исследований показали, что увеличение уровня С3 в сыворотке и/или соотношения С3/С4 связано с возрастанием риска развития ИБС [102]. G. Engström et al. подтвердили эти результаты, однако они также отметили, что повышенный уровень С4 в плазме связан с увеличением коронарных событий [103].

T. Gombos с коллегами продемонстрировали, что высокий уровень анафилатоксина С3а в плазме у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45 % предсказывает риск повторной госпитализации, сердечно-сосудистых событий и смертности [104].

ИНГИБИТОР АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1

Секретируемый жировой тканью ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и, по определению, участвует в процессе свертывания крови, нарушение которого в той или иной степени потенцирует процессы онкогенеза и атерогенеза. Он ингибирует действие активаторов плазминогена, тем самым подавляя образование плазмина и расщепление фибриновых сгустков. Сообщалось, что дефицит PAI-1, вызванный мутациями, приводил к умеренному нарушению свертываемости крови. С другой стороны, высокий уровень PAI-1 отмечался в некоторых семьях с тромбофилией. Повышение содержания PAI-1, как правило, связано с повторным инфарктом и ИБС [105]. Однако и на сегодняшний день связь между PAI-1, ранним атеросклерозом и ИБС остается неясной.

В нескольких исследованиях сообщалось о корреляции PAI-1 с множеством традиционных факторов риска ИБС, таких как ожирение, гипергликемия и СД2 [106], метаболический синдром [107], а также с толщиной стенки сосуда. Кроме того, более высокая экспрессия PAI-1 наблюдалась в тканях коронарных артерий при наличии атерогенных поражений. Ассоциация

повышенного уровня PAI-1 в плазме крови с частотой развития ИБС отмечалась в нескольких проспективных исследованиях [108–111]. Однако эта связь не всегда оставалась неизменной после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска. Эти несоответствия могут быть связаны с небольшими размерами выборок и/или ограничениями исследований (например, пациенты с СД2, люди, страдающие ожирением, или пациенты с ВИЧ) [112, 113].

ВИСФАТИН

Висфатин — еще один гормон жировой ткани, открытый в 2005 г. Он представляет собой белок массой 52 кДа, синтезируемый висцеральными адипоцитами. Висфатин является острофазовым белком воспаления, его содержание повышается при синдроме острого поражения легких. Эффекты гормона по накоплению жировых депо реализуются через инсулиновые рецепторы. Рекомбинантный висфатин действует на инсулиновый рецептор мышей аналогично инсулину [114]. Уровень висфатина в циркулирующих клетках крови напрямую коррелирует с индексом массы тела, окружностью талии и индексом инсулинрезистентности. Считается, что висфатин участвует в атерогенезе, а также в патогенезе артериальной гипертензии при ожирении и сосудистых осложнениях СД. И, хотя только дальнейшие исследования разъяснят механизм многих изученных изменений, уже сейчас понятно, что висфатин является важным иммунорегулятором с выраженными противовоспалительными свойствами.

Метаанализ F. Yu et al. [115], включивший 15 статей с 1053 случаями ИБС и 714 контрольных пациентов, свидетельствует, что в целом концентрация висфатина в периферической крови была значительно выше в случаях ИБС, чем в контроле (взвешенная средняя величина 4,72 нг/мл; 95 % ДИ: 2,97–6,47; $p < 0,001$). Групповой и метарегионный анализ показал, что возможными причинами гетерогенности могут быть возраст, индекс массы тела, раса, сахарный диабет, уровень систолического артериального давления, триглицеридов, холестерина ЛПВП и холестерина ЛПНП. Эти результаты ясно показывают, что повышение концентрации висфатина в периферической крови может быть маркером риска ИБС.

Исследование T. Auguet et al. выявило, что уровень висфатина значительно выше в секрете нестабильной атеросклеротической бляшки сонной артерии, чем в секрете неатеросклеротической грудной артерии. Не было обнаружено различий в отношении других изученных адипо- и цитокинов [116].

Интересно исследование L.Y. Zheng et al. уровня висфатина у пациентов с СД2, которые были разделены на две группы по наличию атеросклеротических бляшек. Уровень сывороточного висфатина был повышен в группе с атеросклеротическими бляшками по сравнению с контрольной группой без бляшек (0,68 (0,46–1,58) и 0,45 (0,23–0,76) нг/мл соответственно, $p = 0,0002$). У пациентов с атеросклеротическими бляшками в сонной артерии уровень висфатина был выше, чем у больных с бляшками в бедренной артерии. Корреляционный анализ Пирсона выявил, что содержание сывороточного висфатина положительно коррелировало с окружностью талии ($r = 0,226$; $p = 0,029$), индексом «окружность талии / окружность бедер» ($r = 0,221$; $p = 0,032$), концентрацией триглицеридов ($r = 0,222$; $p = 0,030$) и количеством бляшек ($r = 0,275$; $p = 0,009$). Логистический регрессионный анализ показал, что более высокий уровень висфатина в сыворотке был независимым предиктором наличия атеросклеротических бляшек [117].

ПРОТЕИНЫ

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ

Более понятной представляется роль пептидов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которые, помимо обнаружения в почках, интенсивно секретируются и жировой тканью. К числу этих факторов относятся сами ренин и ангиотензин I и II, а также их рецепторы, ангиотензиноген, ангиотензин-превращающий фермент и некоторые другие протеазы. «Суммарная» основная функция данных пептидов сводится к регуляции сосудистого тонуса и водно-минерального обмена, что имеет непосредственное отношение к динамике артериального давления. Считается, что ангиотензин I обладает достаточно малой активностью, но ангиотензин II является основным биологически активным продуктом. Ангиотензин II оказывает различные воздействия на организм: является мощным вазоконстриктором артериол; в почках сужает клубочковые артериолы (эфферентные в большей степени, чем афферентные). Как и в большинстве других капиллярных систем в организме, сужение афферентных артериол увеличивает артериальное сопротивление, повышая системное артериальное кровяное давление и уменьшая кровоток. Ангиотензин II стимулирует гипертрофию клеток почечных канальцев, что приводит к дальнейшей реабсорбции натрия.

В коре надпочечников ангиотензин II вызывает высвобождение альдостерона. Альдостерон действует на канальцы (например, дистальные извитые канальцы и собирающие кортикальные

каналы) в почках, заставляя их реабсорбировать больше натрия и воды из мочи. Это увеличивает объем крови и, следовательно, повышает кровяное давление. В обмен на реабсорбцию натрия в кровь калий выделяется в каналцы и выводится из организма с мочой. Ангиотензин II вызывает выделение антидиуретического гормона, также называемого вазопрессином. Антидиуретический гормон вырабатывается в гипоталамусе и высвобождается из задней доли гипофиза. Как следует из его названия, вазопрессин также обладает сосудосуживающими свойствами, но его основное действие заключается в стимулировании реабсорбции воды в почках. Антидиуретический гормон воздействует и на центральную нервную систему, повышая аппетит человека к соли и стимулируя чувство жажды. Эти эффекты напрямую действуют вместе для повышения артериального давления и противодействуют предсердному натрийуретическому пептиду.

Другая особенность протеинов РАС, которая обычно обсуждается в значительно меньшей степени, — это способность оказывать влияние на развитие самой жировой ткани, включая превращение преадипоцитов в адипоциты [118]. Прямо или косвенно (например, через стимуляцию сосудистой сети) на динамику объема жировой ткани влияют и некоторые образующиеся в ней ростовые факторы.

Многочисленные компоненты РАС непосредственно воздействуют на физиологию адипоцитов, и генетические модели животных предоставили существенную информацию о механизмах этих эффектов. Так, показано, что ангиотензин II в висцеральной жировой ткани способствует накоплению энергии. Например, трансгенная активация ангиотензина в жировой ткани мышей приводит к увеличению ожирения [119], в то время как его удаление конкретно из адипоцитов не влияет на массу тела или ожирение, но связано с уменьшением воспаления жировой ткани, повышением метаболической активности, улучшением переносимости глюкозы и снижением склонности к развитию гипертензии, связанной с ожирением [120, 121]. Подразумевается, что возрастание уровня ангиотензина в жировой ткани — условие, достаточное для увеличения объема жировой ткани и необходимое для воспаления, связанного с ожирением, а также для развития нарушения толерантности к глюкозе и гипертензии. Что касается подтипа 1 рецептора ангиотензина II (AT1R), который может быть вовлечен в эти эффекты, то выявлено следующее. Мыши, у которых отсутствует AT1R, устойчивы к ожирению, вызванному диетой, демонстрируют уменьшение размера адипоцитов и

не показывают изменений в дифференцировке адипоцитов, что наводит на мысль о роли AT1R в росте адипоцитов, который возникает при ожирении, вызванном диетой [122].

АПЕЛИН

В 1992 г. открыт рецептор для апелина, названный APJ (также известный как ангиотензин-подобный рецептор). По структуре он поразительно похож на рецептор ангиотензина. Ангиотензин, однако, не способен активировать APJ и поэтому до 1998 года, когда был открыт апелин [123], его называли рецептором-сиротой. Апелин считается кардиопротективным фактором, поскольку имеет эффекты, противоположные эффектам системы РАС. Она экспрессируется в нескольких органах, включая гипоталамус, эндотелий сосудов, сердце, легкие и почки, жировую ткань и желудочно-кишечный тракт.

Рецептор APJ широко экспрессируется в эндотелии, гладких мышцах и миоцитах. В системном кровообращении апелин индуцирует NO-зависимую вазодилатацию, предотвращает сужение сосудов, вызванное ангиотензином II [124], обладает положительным инотропным и кардио-защитным эффектами. Содержание апелина в плазме значительно меньше у пациентов с фибрилляцией предсердий, чем у здоровых людей [125, 126]. Есть данные, свидетельствующие о повышенном риске повторного возникновения фибрилляции предсердий ФП у субъектов с более низкой концентрацией апелина [127].

После ОИМ уровень апелина падает, через несколько дней начинает расти, но остается сниженным до 24 недель после ОИМ. Выраженность уменьшения не зависит от степени желудочковой дисфункции и прогноза [128, 129]. Как правило, при ИБС содержание апелина снижено. У пациентов с нестабильной стенокардией и ОИМ оно меньше, чем у больных со стабильными формами ИБС, и отрицательно коррелирует с тяжестью коронарных стенозов [130]. Продемонстрирован положительный эффект апелина в снижении реперфузионного повреждения после ОИМ [131].

На следующем этапе исследований потребуются проспективный мониторинг уровня апелина, поскольку это может определить его использование в качестве прогностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью одно исследование продемонстрировало увеличение экспрессии и продукции апелина в левом желудочке, тогда как уровень мРНК апелина предсердий был неизменным, в то же время в сыворотке крови было снижено

содержание апелина и APJ [132]. Другие исследования подтвердили уменьшение уровня апелина при сердечной недостаточности [133]. Интересно, что повышенная экспрессия апелина и продуцирование его в тканях были продемонстрированы у субъектов после имплантации механического вспомогательного устройства левого желудочка [134].

ОМЕНТИН

Оментин — адипокин, открытый в 2004 г. Он продуцируется стромальными сосудистыми клетками висцеральной жировой ткани, тогда как его экспрессия в подкожной жировой ткани незначительна [135]. Экспрессия генов оментина и его сывороточный уровень снижены у людей с ожирением и отрицательно коррелируют с индексом массы тела, окружностью талии, резистентностью к инсулину и ИБС. Напротив, существует положительная корреляция между содержанием оментина и адипонектина, холестерина ЛПВП в сыворотке крови [136]. Оментин также увеличивает индуцированный инсулином обратный захват глюкозы и участвует в регуляции чувствительности к инсулину [135] и, следовательно, может играть защитную роль против ухудшения резистентности к инсулину.

Что касается влияния оментина на сердечно-сосудистую систему, как упоминалось выше, более низкий его уровень описан у людей с ИБС [137]. В случае сердечной недостаточности содержание оментина значительно меньше у людей, у которых в отдаленном периоде было больше сердечных событий (смерть, повторная госпитализация), а также у пациентов с более тяжелыми симптомами (с классом IV по NYHA по сравнению с классом II и III) [138].

МОНОЦИТАРНО-ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН 1 ТИПА (MCP-1)

CCL2 (C-C motif ligand 2), или MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — цитокин, относится к группе CC-хемокинов (β -хемокинов). Является наиболее мощным фактором хемотаксиса моноцитов в организме млекопитающих, осуществляет контроль за выходом клеток из кровеносных органов, за их трафиком к фокусам воспаления. Получен впервые в 1989 г. из линий опухолевых клеток. Человеческий MCP-1 имеет атомную массу в негликозилированной форме 8685 Да. Четвертичная структура рекомбинантного протеина может весьма различаться: выделяют Р- и I-формы по варианту кристаллизации молекул. Прекурсор MCP-1 включает связку из сигнального протеина из 23 аминокислот и итогового пептида. В процессе глико-

зилирования масса молекулы может возрасти до 15 кДа, при этом ее лиганд-потенциал несколько уменьшается. Источником синтеза MCP-1 может быть достаточно широкий ряд клеток: фибробласты, моноциты и макрофаги, висцеральные адипоциты и многие другие.

Индукция хемокинов является характерной чертой воспалительного ответа, связанного с ишемическим и реперфузионным повреждением во многих тканях. Анализ биопсий пациентов и животных путем гибридизации или иммуноокрашивания *in situ* позволил выявить экспрессию мРНК и белка MCP-1 в ишемизированном миокарде. Повышенный уровень MCP-1 в сыворотке крови обнаружен у пациентов с ИБС и связан с риском развития ИМ и дисфункции левого желудочка [139–141].

Показана связь между содержанием MCP-1 в коронарной крови пациентов с нестабильной стенокардией напряжения и степенью коронарного атеросклероза по данным коронароангиографии [142]. В исследовании OPUS-TIMI-16 уровень MCP-1 более 75-го перцентиля (238 пг/мл) был связан с повышенным риском смерти или ОИМ через 10 месяцев, даже после корректировки на традиционные факторы риска [143]. Также, согласно Y. Lee et al., содержание в периферической крови MCP-1 положительно связано с увеличением количества висцеральной жировой ткани и наличием ИБС с множественным поражением сосудов [144].

Несмотря на то что MCP-1 является многообещающим биомаркером, необходимы дальнейшие исследования для оценки его клинической полезности.

РЕТИНОЛСВЯЗЫВАЮЩИЙ ПРОТЕИН 4

Ретинолсвязывающий протеин 4 (RSP-4) сыворотки крови секретируется печенью и адипоцитами и вовлечен в развитие системной инсулинрезистентности. RSP-4 является переносчиком ретинола, в плазме крови находится в связанном состоянии с крупным гомотетрамером транстиретином. Образование данного комплекса приводит к снижению почечного клиренса RSP-4. Показано, что у мышей линии ob/ob, резистентных к инсулину, снижено выделение RSP-4 с мочой в соответствии с растущей его ретенцией, тогда как уровень транстиретинола повышен. Кодированный *RSP-4* ген, который находится в 10-й хромосоме (10q23-q24), связан с высоким риском развития СД2 в различных популяциях. Трансгенное увеличение экспрессии RSP-4 человека или инъекция рекомбинантного RSP-4 здоровым мышам приводит к развитию резистентности к инсулину. Напротив, удаление гена *RSP-4* сопровождается

ся увеличением чувствительности к инсулину. Высокий уровень РСП-4 в крови индуцирует экспрессию в печени фермента глюконеогенеза фосфоенолпируваткарбоксикиназы и ухудшает инсулиновый сигналинг в мышечной ткани. Снижение экспрессии транспортера глюкозы приводит к увеличению синтеза РСП-4 в жировой ткани. Повышение концентрации РСП-4 в сыворотке крови человека связано с резистентностью к инсулину, развитием СД2 и такими клиническими проявлениями метаболического синдрома, как ожирение, непереносимость глюкозы, дислипидемия и гипертензия [145].

У пациентов с атеросклерозом сонных артерий в сочетании с ИБС увеличено содержание

РСП-4 [146]. G. Liu et al. отмечают, что возрастание уровня РСП-4 и адипонектина связано с повышенной смертностью от ССЗ среди мужчин с СД2 [147]. Похожие данные получили и E. Ingelsson et al. – в пожилом возрасте концентрация РСП-4 связана с метаболическим синдромом и его компонентами как у мужчин, так и женщин (ОШ 1,16 и 1,33; 95 % ДИ 0,99–1,37 и 1,05–1,67), а также с предшествующим цереброваскулярным заболеванием у мужчин (ОШ 1,37; 95 % ДИ 1,00–1,88) [148]. При исследовании женской популяции К.М. Alkharfy et al. показали, что сывороточный уровень РСП-4 находится в значительной корреляции с различными установленными факторами риска ССЗ,

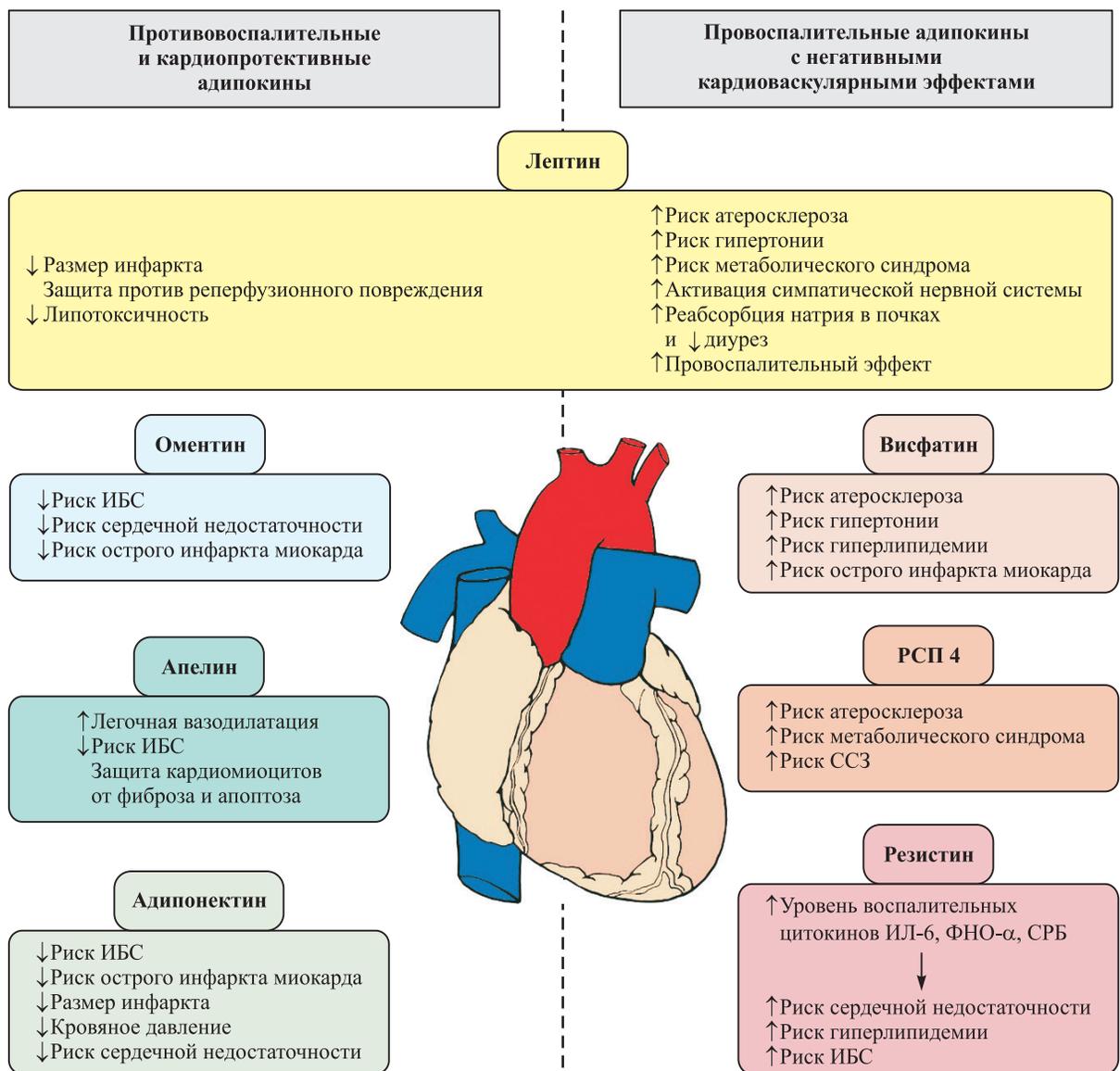


Рис. 2. Обзор положительных и отрицательных сердечно-сосудистых эффектов основных адипокинов (по [150] с модификацией)

в связи с чем предположили, что РСР-4 может служить независимым предиктором ССЗ у женщин [149].

Все вышеперечисленные данные согласуются с гипотезой о том, что циркулирующий РСР-4 может быть маркером метаболических осложнений и, возможно, также атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует огромное количество биомаркеров, секретируемых висцеральными адипоцитами. Все они могут иметь существенное влияние на развитие атеросклероза, сосудистого воспаления, а вследствие этого — инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых событий. А. Smekal et al. обобщили кардиоваскулярные эффекты некоторых основных адипокинов (рис. 2) [150]. Однако эффекты большинства биомаркеров, обнаруженных на сегодняшний день, как правило, либо незначительны, либо недостаточно изучены, либо противоречивы и требуют дальнейших исследований.

Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2 и по гранту РФФИ № 19-015-00055а

ЛИТЕРАТУРА

1. **Schäffler A., Müller-Ladner U., Schölmerich J., et al.** Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases // *Endocrine Rev.* 2006. Vol. 27, N 5. P. 449–467. DOI: 10.1210/er.2005-0022
2. **Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R.** Adipose tissue as an endocrine organ // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. Vol. 316, N 2. P. 129–139. DOI: 10.1016/j.mce.2009.08.018
3. **Hausman G.J., Barb C.R., Lents C.A.** Leptin and reproductive function // *Biochimie.* 2012. Vol. 94, N 10. P. 2075–2081. DOI: 10.1016/j.biochi.2012.02.022
4. **Sweeney G.** Cardiovascular effects of leptin // *Nat. Rev. Cardiol.* 2009. Vol. 7, N 1. P. 22–29. DOI:10.1038/nrcardio.2009.224
5. **Singh M., Bedi U.S., Singh P.P., et al.** Leptin and the clinical cardiovascular risk // *Int. J. Cardiol.* 2010. Vol. 140, N 3. P. 266–271. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.07.019
6. **Sierra-Johnson J., Romero-Corral A., Lopez-Jimenez F., et al.** Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the united states population // *The Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 100, N 2. P. 234–239. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.088
7. **Momin A.U., Melikian N., Shah A.M., et al.** Leptin is an endothelial independent vasodilator in humans with coronaryartery disease: evidence for tissue specificity of leptin resistance // *Eur. Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 2294–2299. DOI:10.1093/eurheartj/ehi831.
8. **Wolk R., Deb A., Caplice N.M., et al.** Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial

- progenitor cells // *Atherosclerosis.* 2005. Vol. 183. P. 131–139. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.03.048
9. **Kappelle P.J.W. H., Dullaart R.P.F., van Beek A.P., et al.** The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: a prospective nested case–control study // *Eur. J. Int. Med.* 2012. Vol. 23, N 8. P. 755–759. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.013
10. **Zhu W., Cheng K.K., Vanhoutte P.M., et al.** Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention // *Clin. Sci. (Lond).* 2008. Vol. 114. P. 361–374. DOI: 10.1042/CS20070347
11. **Lara-Castro C., Luo N., Wallace P., et al.** Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster // *Diabetes.* 2006. Vol. 55, N 1. P. 249–259. DOI: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-1105
12. **Koenig W., Khuseynova N., Baumert J., et al.** Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 48. P. 1369–1377. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.06.053
13. **Frystyk J., Berne C., Berglund L., et al.** Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92. P. 571–576. DOI: 10.1210/jc.2006-1067
14. **Torigoe M., Matsui H., Ogawa Y., et al.** Impact of the high-molecular-weight form of adiponectin on endothelial function in healthy young men // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2007. Vol. 67. P. 276–281. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02876.x
15. **Pilz S., Horejsi R., Moller R., et al.** Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 4792–4796. DOI:10.1210/jc.2005-0167
16. **Lo J., Dolan S.E., Kanter J.R., et al.** Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 1677–1682. DOI: 10.1210/jc.2005-2775
17. **Nilsson P.M., Engstrom G., Hedblad B., et al.** Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26. P. 2758–2762. DOI: 10.1161/01.ATV.0000249638.01416.4b
18. **Norata G.D., Raselli S., Grigore L., et al.** Leptin: adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery // *Stroke.* 2007. Vol. 38. P. 2844–2846. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.485540
19. **Kotani K., Shimohiro H., Sakane N.** The relationship between leptin: adiponectin ratio and carotid intima-media thickness in asymptomatic females // *Stroke.* 2008. Vol. 39. P. e32–e33. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.505669
20. **Kotani K., Sakane N., Saiga K., Kurozawa Y.** Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness // *Diabetologia.* 2005. Vol. 48. P. 2684–2686. DOI:10.1007/s00125-005-0015-4
21. **Mitsuhashi H., Yatsuya H., Tamakoshi K., et al.** Adiponectin level and left ventricular hypertrophy in Japanese men // *Hypertension.* 2007. Vol. 49. P. 1448–1454. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079509

22. **Kozakova M., Muscelli E., Flyvbjerg A., et al.** Adiponectin and left ventricular structure and function in healthy adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2811–2818. DOI:10.1210/jc.2007-2580
23. **Ebinc H., Ebinc F.A., Ozkurt Z.N., et al.** Impact of adiponectin on left ventricular mass index in non-complicated obese subjects // *Endocr. J.* 2008. Vol. 55. P. 523–528. DOI:10.1507/endocrj. k07e-098
24. **Lin H.V., Kim J.Y., Pocai A., et al.** Adiponectin resistance exacerbates insulin resistance in insulin receptor transgenic/knockout mice // *Diabetes.* 2007. Vol. 56. P. 1969–1976. DOI:10.2337/db07-0127
25. **Van Berendoncks A.M., Garnier A., Beckers P., et al.** Functional adiponectin resistance at the level of the skeletal muscle in mild to moderate chronic heart failure // *Circ. Heart Fail.* 2010. Vol. 3. P. 185–194. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.885525
26. **Smitka K., Marešová D.** Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment // *Prague Med. Rep.* 2015. Vol. 116, N 2. P. 87–111. DOI: 10.14712/23362936.2015.49
27. **Fischer-Posovszky P., Wabitsch M., Hochberg Z.** Endocrinology of adipose tissue – an update // *Horm. Metab. Res.* 2007. Vol. 39, N 5. P. 314–321. DOI:10.1055/s-2007-976539
28. **Wang H., Chen D.Y., Cao J., et al.** High serum resistin level may be an indicator of the severity of coronary disease in acute coronary syndrome // *Chin. Med. Sci. J.* 2009. Vol. 24. P. 161–166. DOI: 10.1016/s1001-9294(09)60082-1
29. **Hu W.L., Qiao S.B., Hou Q., Yuan J.S.** Plasma resistin is increased in patients with unstable angina // *Chin. Med. J. (Engl).* 2007. Vol. 120. P. 871–875. PMID: 17543176
30. **On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S.** Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. P. 868–873. DOI:10.1253/circj.71.868
31. **Krecki R., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z., et al.** Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. P. CR26–CR32. DOI: 10.12659/msm.881325
32. **Momiyama Y., Ohmori R., Uto-Kondo H., et al.** Serum resistin levels and cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention // *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. Vol. 18. P. 108–114. DOI: 10.5551/jat.6023
33. **Weikert C., Westphal S., Berger K., et al.** Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2647–2653. DOI: 10.1210/jc.2007-2735
34. **Lubos E., Messow C.M., Schnabel R., et al.** Resistin, acute coronary syndrome and prognosis results from the atherogene study // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 193. P. 121–128. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.039
35. **Chu S., Ding W., Li K., et al.** Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. P. 1249–1253. DOI: 10.1253/circj.72.1249
36. **Efstathiou S.P., Tsiakou A.G., Tsioulos D.I., et al.** Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke // *Clin. Chim. Acta.* 2007. Vol. 378. P. 78–85. DOI: 10.1016/j.cca.2006.10.023
37. **Yaturu S., Daberry R.P., Rains J., Jain S.** Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes // *Cytokine.* 2006. Vol. 34. P. 219–223. DOI: 10.1016/j.cyto.2006.05.005
38. **Pilz S., Weihrauch G., Seelhorst U., et al.** Implications of resistin plasma levels in subjects undergoing coronary angiography // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2007. Vol. 66. P. 380–386. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007. 02743.x
39. **Hoeffle G., Saely C.H., Risch L., et al.** Relationship between the adipose-tissue hormone resistin and coronary artery disease // *Clin. Chim. Acta.* 2007. Vol. 386. P. 1–6. DOI: 10.1016/j.cca.2007.07.001
40. **Piesterziewicz K., Luczak K., Goch J.H.** Value of blood adipose tissue hormones concentration—adiponectin, resistin and leptin in the prediction of major adverse cardiac events (MACE) in 1-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2008. Vol. 29. P. 581–588. PMID: 18766137
41. **Coppack S.W.** Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // *Proc. Nutr. Soc.* 2001. Vol. 60, N 3. P. 349–356. DOI: 10.1079/pns2001110
42. **Bergh N., Ulfhammer E., Glise K., et al.** Influence of TNF- α and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 385. P. 314–318. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.05.046
43. **D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J., et al.** General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2008. Vol. 117. P. 743–753. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
44. **Picchi A., Gao X., Belmadani S., et al.** Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome // *Circ. Res.* 2006. Vol. 99, N 1. P. 69–77. DOI: 10.1161/01.RES.0000229685.37402.80
45. **Zhou Z., Gengaro P., Wang W., et al.** Role of NF- κ B and PI 3-kinase/Akt in TNF- α -induced cytotoxicity in microvascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2008. Vol. 295, N 4. P. F932–F941. DOI: 10.1152/ajprenal.00066.2008
46. **Arenas I.A., Armstrong S.J., Xu Y., Davidge S.T.** Chronic tumor necrosis factor- α inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats // *Hypertension.* 2005. Vol. 46, N 1. P. 76–81. DOI: 10.1161/01.HYP.0000168925. 98963.ef
47. **Csiszar A., Labinskyy N., Smith K., et al.** Vasculoprotective effects of anti-tumor necrosis factor- α treatment in aging // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 170, N 1. P. 388–398. DOI:10.2353/ajpath.2007.060708
48. **Arenas I.A., Xu Y., Davidge S.T.** Age-associated impairment in vasorelaxation to fluid shear stress in the female vasculature is improved by TNF- α antagonism // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290, N 3. P. H1259–H1263. DOI: 10.1152/ajpheart.00990.2005
49. **Dinarello C.A.** The history of fever, leukocytic pyrogen and interleukin-1 // *Temperature.* 2015. Vol. 2, N 1. P. 8–16. DOI: 10.1080/23328940.2015.1017086.

50. **Dinarello C.A.** Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases // *Blood*. 2011. Vol. 117. P. 3720–3732. DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417
51. **Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W.** Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases // *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2012. Vol. 11. P. 633–652. DOI:10.1038/nrd3800
52. **March C.J., Mosley B., Larsen A., et al.** Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs // *Nature*. 1985. Vol. 315, N 6021. P. 641–647. DOI: 10.1038/315641a0
53. **Auron P.E., Webb A.C., Rosenwasser L.J., et al.** Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA // *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.* 1984. Vol. 81, N 24. P. 7907–7911. DOI: 10.1073/pnas.81.24.7907
54. **Terkeltaub R., Sundy J.S., Schumacher H.R., et al.** The interleukin 1 inhibitor riloncept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. P. 1613–1617. DOI: 10.1136/ard.2009.108936
55. **Lamkanfi M., Kanneganti T.D.** Nlrp3: an immune sensor of cellular stress and infection // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2010. Vol. 42, N 6. P. 792–795. DOI: 10.1016/j.biocel.2010.01.008
56. **Ковалева Ю.В.** Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин // *Артериальная гипертензия*. 2015. Т. 21, № 4. С. 356–370. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-4-356-370
57. **Tedgui A., Mallat Z.** Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, N 2. P. 515–581. DOI: 10.1152/physrev.00024.2005
58. **Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S.** The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 // *Biochim. Biophys. Acta*. 2011. Vol. 1813, N 5. P. 878–888. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034
59. **Libby P., Rocha V.Z.** All roads lead to IL-6: a central hub of cardiometabolic signaling // *Int. J. Cardiol.* 2018. Vol. 259. P. 213–215. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.02.062
60. **Huber S.A., Sakkinen P., Conze D., et al.** Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19, N 10. P. 2364–2367. DOI: 10.1161/01.atv.19.10.2364
61. **Schieffer B., Selle T., Hilfiker A., et al.** Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 3493–3500. DOI: 10.1161/01.CIR.0000148135.08582.97
62. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, Swerdlow D.I., Holmes M.V., et al. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis // *Lancet*. 2012. Vol. 379, N 9822. P. 1214–1224. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60110-X
63. **Remick G.D.** Interleukin-8 // *Crit. Care. Med.* 2005. Vol. 33, N 12. P. s646–s647. DOI: 10.1097/01.ccm.0000186783.34908.18
64. **Waugh J.J.D., Wilson C.** The interleukin-8 pathway in cancer // *Clin. Cancer. Res.* 2008. Vol. 14, N 21. P. 6735–6741. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4843
65. **Gimbrone M.A. Jr., Obin M.S., Brock A.F., et al.** Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelia interactions // *Science*. 1989. Vol. 246, N 4937. P. 1601–1603. DOI: 10.1126/science.2688092
66. **DeForge L.E., Preston A.M., Takeuchi E., et al.** Regulation of interleukin 8 gene expression by oxidant stress // *J. Biol. Chem.* 1993. Vol. 268, N 34. P. 25568–25576. PMID: 8244994
67. **Inoue T., Komoda H., Nonaka M., et al.** Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease // *Int. J. Cardiol.* 2008. Vol. 124. P. 319–325. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.02.012
68. **Panichi V., Taccola D., Rizza G.M., et al.** Interleukin-8 is a powerful prognostic predictor of all-cause and cardio-vascular mortality in dialytic patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2006. Vol. 102, N 2. P. 51–58. DOI: 10.1159/000088923
69. **Herder C., Baumert J., Thorand B., et al.** Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006. Vol. 26, N 9. P. 2147–2152. DOI: 10.1161/01.ATV.0000235691.84430.86
70. **Wu Z.K., Laurikka J., Vikman S., et al.** High postoperative interleukin-8 levels related to atrial fibrillation in patients undergoing coronary artery bypass surgery // *World J. Surg.* 2008. Vol. 32, N 12. P. 2643–2649. DOI: 10.1007/s00268-008-9758-7
71. **Nandate K., Vuylsteke A., Crosbie A.E., et al.** Cerebrovascular cytokine responses during coronary artery bypass surgery: specific production of interleukin-8 and its attenuation by hypothermic cardiopulmonary bypass // *Anesth. Analg.* 1999. Vol. 89, N 4. P. 823–828. DOI: 10.1097/00005539-199910000-00003
72. **Kim C.S., Park H.S., Kawada T., et al.** Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters // *Int. J. Obes. (Lond)*. 2006. Vol. 30, N 9. P. 1347–1355. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803259
73. **Fiorentino D.F., Bond M.W., Mosmann T.** Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones // *J. Exp. Med.* 1989. Vol. 170, N 6. P. 2081–2095. DOI: 10.1084/jem.170.6.2081
74. **Mosser D.M., Zhang X.** Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine // *Immunol. Rev.* 2008. Vol. 226. P. 205–218. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x
75. **Sikka G., Miller K.L., Steppan J., et al.** Interleukin 10 knockout frail mice develop cardiac and vascular dysfunction with increased age // *Exp. Gerontol.* 2013. Vol. 48, N 2. P. 128–135. DOI: 10.1016/j.exger.2012.11.001
76. **Didion S.P., Kinzenbaw D.A., Schrader L.I., et al.** Endogenous interleukin-10 inhibits angiotensin ii-induced vascular dysfunction // *Hypertension*. 2009. Vol. 54. P. 619–624. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.137158
77. **Malarstig A., Eriksson P., Hamsten A., et al.** Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome // *Heart*. 2008. Vol. 94. P. 724–729. DOI: 10.1136/hrt.2007.119271
78. **Cavusoglu E., Marmur J.D., Hojjati M.R., et al.** Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome // *The Am. J. Med.* 2011. Vol. 124, N 8. P. 724–730. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.02.040

79. **Izumi T., Nishii M.** Diagnostic and prognostic biomarkers in acute myocarditis. Interleukin-10 // *Herz*. 2012. Vol. 37, N 6. P. 627–631. DOI: 10.1007/s00059-012-3661-6
80. **Santoro F., Tarantino N., Ferraretti A., et al.** Serum interleukin 6 and 10 levels in Takotsubo cardiomyopathy: increased admission levels may predict adverse events at follow-up // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 254. P. 28–34. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.012
81. **Maier W., Altwegg L.A., Corti R., et al.** Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein // *Circulation*. 2005. Vol. 111, N 11. P. 1355–1361. DOI: 10.1161/01.CIR.0000158479.58589.0A
82. **Malarstig A., Tenno T., Johnston N., et al.** Genetic variations in the tissue factor gene are associated with clinical outcome in acute coronary syndrome and expression levels in human monocytes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. Vol. 25. P. 2667–2672. DOI: 10.1161/01.ATV.0000191637.48129.9b
83. **Lee K.W., Blann A.D., Lip G.Y.** Plasma markers of endothelial damage/ dysfunction, inflammation and thrombogenesis in relation to TIMI risk stratification in acute coronary syndromes // *Thrombosis and Haemostasis*. 2005. Vol. 94, N 5. P. 1077–1083. DOI: 10.1160/TH05-03-0179
84. **Mead J.R., Irvine S.A., Ramji D.P.** Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease // *J. Mol. Med.* 2002. Vol. 80, N 12. P. 753–769. DOI: 10.1007/s00109-002-0384-9
85. **Khera A.V., Won H., Peloso G.M., et al.** Association of rare and common variation in the lipoprotein lipase gene with coronary artery disease // *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 9. P. 937–946. DOI:10.1001/jama.2017.0972
86. **Lotta L.A., Stewart I.D., Sharp S.J., et al.** Association of genetically enhanced lipoprotein lipase-mediated lipolysis and low-density lipoprotein cholesterol-lowering alleles with risk of coronary disease and type 2 diabetes // *JAMA Cardiol.* 2018. Vol. 3, N 10. P. 957–966. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.2866
87. **Saika Y., Sakai N., Takahashi M.** Novel LPL mutation (L303F) found in a patient associated with coronary artery disease and severe systemic atherosclerosis // *Eur. J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 33, N 3. P. 216–222. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01129.x
88. **Hu Y., Liu W., Huang R.** A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn291Ser variant and diseases // *J. Lipid. Res.* 2006. Vol. 47, N 9. P. 1908–1914. DOI: 10.1194/jlr.M600108-JLR200
89. **Sagoo G.S., Tatt I., Salanti G.** Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: aHuGE association review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2008. Vol. 168, N 11. P. 1233–1246. DOI: 10.1093/aje/kwn235.
90. **Xie L., Li Y.M.** Lipoprotein lipase (LPL) polymorphism and the risk of coronary artery disease: a meta-analysis // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2017. Vol. 14, N 1. P. 84. DOI: 10.3390/ijerph14010084.
91. **Jiang L., Zhong J., Dou X., et al.** Effects of ApoE on intracellular calcium levels and apoptosis of neurons after mechanical injury // *Neuroscience*. 2015. Vol. 301. P. 375–383. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015
92. **Rasmussen K.L., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G., et al.** Plasma levels of apolipoprotein E and risk of ischemic heart disease in the general population // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 246. P. 63–70. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.038
93. **Sofat R., Cooper J.A., Kumari M., et al.** Circulating apolipoprotein E concentration and cardiovascular disease risk: meta-analysis of results from three studies // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13, N 10. P. e1002146. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002146
94. **Corsetti J.P., Gansevoort R.T., Bakker S.J., et al.** Apolipoprotein E predicts incident cardiovascular disease risk in women but not in men with concurrently high levels of high-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein // *Metabolism*. 2012. Vol. 61, N 7. P. 996–1002. DOI: 10.1016/j.metabol.2011.11.010
95. **Mooijaart S.P., Berbee J.F., van Heemst D., et al.** ApoE plasma levels and risk of cardiovascular mortality in old age // *PLoS Med.* 2006. Vol. 3, N 6. P. e176. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030176
96. **Huber-Lang M., Sarma J.V., Zetoune F.S., et al.** Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway // *Nat. Med.* 2006. Vol. 12, N 6. P. 682–687. DOI: 10.1038/nm1419
97. **Barratt-Due A., Pischke S.E., Brekke O.L., et al.** Bride and groom in systemic inflammation – the bells ring for complement and Toll in cooperation // *Immunobiology*. 2012. Vol. 217, N 11. P. 1047–1056. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.07.019
98. **Busche M.N., Pavlov V., Takahashi K., et al.** Myocardial ischemia and reperfusion injury is dependent on both IgM and mannose-20binding lectin // *Am. J. Physiol. Heart and Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297, N 5. P. H1853–H1859. DOI: 10.1152/ajpheart.00049.2009
99. **Trendelenburg M., Theroux P., Stebbins A., et al.** Influence of functional deficiency of complement mannose-binding lectin on outcome of patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31, N 10. P. 1181–1187. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp597
100. **Zhang M., Hou Y.J., Cavusoglu E., et al.** MASP-2 activation is involved in ischemia-related necrotic myocardial injury in humans // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 166, N 2. P. 499–504. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.032
101. **Frauenknecht V., Thiel S., Storm L., et al.** Plasma levels of mannan-binding lectin (MBL)-associated serine proteases (MASPs) and MBL-associated protein in cardio-and cerebrovascular diseases // *Clin. Experim. Immunol.* 2013. Vol. 173, N 1. P. 112–120. DOI: 10.1111/cei.12093
102. **Palikhe A., Sinisalo J., Seppänen M., et al.** Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events // *The Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99, N 7. P. 890–895. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.11.034
103. **Engström G., Hedblad B., Janzon L., et al.** Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007. Vol. 14, N 3. P. 392–397. DOI: 10.1097/01.hjr.0000244582.30421.b2

104. **Gombos T., Föhrhéc Z., Pozsonyi Z., et al.** Complement anaphylatoxin C3a as a novel independent prognostic marker in heart failure // *Clin. Res. Cardiol: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2012. Vol. 101. N 8. P. 607–615. DOI: 10.1007/s00392-012-0432-6
105. **Hamsten A., de Faire U., Walldius G., et al.** Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction // *Lancet*. 1987. Vol. 2, N 8549. P. 3–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)93050-9
106. **Yarmolinsky J., Bordin Barbieri N., Weinmann T., et al.** Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 17714. DOI: 10.1038/srep17714
107. **Smits M.M., Woudstra P., Utschneider K.M., et al.** Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis // *Ann. Epidemiol.* 2013. Vol. 23, N 7. P. 415–421. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.03.001
108. **Tofler G.H., Massaro J., O'Donnell C.J., et al.** Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *Thromb. Res.* 2016. Vol. 140. P. 30–35. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.002
109. **Meltzer M.E., Doggen C.J., de Groot P.G., et al.** Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men // *Blood*. 2010. Vol. 116. P. 529–536. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263103
110. **Thogersen A.M., Nilsson T.K., Weinehall L., et al.** Changes in plasma C-reactive protein and hemostatic factors prior to and after a first myocardial infarction with a median follow-up time of 8 years // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 2009. Vol. 20, N 5. P. 340–346. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832a5fd1
111. **Smith A., Patterson C., Yarnell J., et al.** Which hemostatic markers add to the predictive value of conventional risk factors for coronary heart disease and ischemic stroke // *The Caerphilly Study Circulation*. 2005. Vol. 112, N 20. P. 3080–3087. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.557132
112. **Knudsen A., Katzenstein T.L., Benfield T., et al.** Plasma plasminogen activator inhibitor-1 predicts myocardial infarction in HIV-1-infected individuals // *AIDS*. 2014. Vol. 28, N 8. P. 1171–1179. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000247
113. **Brazionis L., Rowley K., Jenkins A., et al.** Plasminogen activator inhibitor-1 activity in type 2 diabetes: a different relationship with coronary heart disease and diabetic retinopathy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28, N 4. P. 786–791. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160168
114. **Sethi J.K., Vidal-Puig A.** Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? // *Trends Mol. Med.* 2005. Vol. 11, N 8. P. 344–347. DOI: 10.1016/j.molmed.2005.06.010
115. **Yu F., Li J., Huang Q., et al.** Increased peripheral blood visfatin concentrations may be a risk marker of coronary artery disease: a meta-analysis of observational studies // *Angiology*. 2018. Vol. 69, N 9. P. 825–834. DOI: 10.1177/0003319718771125
116. **Aguet T., Aragonas G., Guiu-Jurado E., et al.** Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2016. Vol. 16, N 1. P. 149. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5
117. **Zheng L.Y., Xu X., Wan R.H., et al.** Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. Vol. 11. P. 60. DOI: 10.1186/s13098-019-0455-5
118. **Goossens G.H., Blaak E.E., van Baak M.A.** Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders // *Obes. Rev.* 2003. Vol. 4, N 1. P. 43–55. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2003.00091.x
119. **Yvan-Charvet L., Massiera F., Lamande N., et al.** Deficiency of angiotensin type 2 receptor rescues obesity but not hypertension induced by overexpression of angiotensinogen in adipose tissue // *Endocrinology*. 2009. Vol. 150, N 3. P. 1421–1428. DOI: 10.1210/en.2008-1120
120. **LeMieux M. J., Ramalingam L., Mynatt R.L., et al.** Inactivation of adipose angiotensinogen reduces adipose tissue macrophages and increases metabolic activity // *Obesity (Silver Spring)*. 2016. Vol. 24, N 2. P. 359–367. DOI: 10.1002/oby.21352
121. **Yiannikouris F., Gupte M., Putnam K., Thatcher S., et al.** Adipocyte deficiency of angiotensinogen prevents obesity-induced hypertension in male mice // *Hypertension*. 2012. Vol. 60, N 6. P. 1524–1530. DOI: 10.1161/hypertensionaha.112.192690
122. **Kouyama R., Suganami T., Nishida J., et al.** Attenuation of diet-induced weight gain and adiposity through increased energy expenditure in mice lacking angiotensin II type 1a receptor // *Endocrinology*. 2005. Vol. 146, N 8. P. 3481–3489. DOI: 10.1210/en.2005-0003
123. **Tatemoto K., Hosoya M., Habata Y., et al.** Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. Vol. 251, N 2. P. 471–476. DOI: 10.1006/bbrc.1998.9489
124. **Chandrasekaran B., Dar O., McDonagh T.** The role of apelin in cardio-vascular function and heart failure // *Eur. J. Heart. Fail.* 2008. Vol. 10, N 8. P. 725–732. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.06.002
125. **Kidoya H., Ueno M., Yamada Y., et al.** Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis // *EMBO J.* 2008. Vol. 27, N 3. P. 522–534. DOI: 10.1038/sj.emboj.7601982
126. **Garcia-Diaz D., Campion J., Milagro F.I., et al.** Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers // *Mol. Cell Biochem.* 2007. Vol. 305, N 1-2. P. 87–94. DOI: 10.1007/s11010-007-9531-5
127. **Falcone C., Buzzi M.P., D'Angelo A., et al.** Apelin plasma levels predict arrhythmia recurrence in patients with persistent atrial fibrillation // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2010. Vol. 23, N 3. P. 917–925. DOI: 10.1177/039463201002300328
128. **Tycinska A.M., Sobkowicz B., Mroczo B., et al.** The value of apelin-36 and brain natriuretic peptide measurements in patients with first ST-elevation myocardial infarction // *Clin. Chim. Acta.* 2010. Vol. 411, N 23-24. P. 2014–2018. DOI: 10.1016/j.cca.2010.08.024
129. **Kuklinska A.M., Sobkowicz B., Sawicki R., et al.** Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction // *Heart Vessels*. 2010. Vol. 25. P. 363–367. DOI: 10.1007/s00380-009-1217-3

130. **Kadoglou N.P., Lampropoulos S., Kapelouzou A., et al.** Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease — KOZANI STUDY // *Transl. Res.* 2010. Vol. 155. P. 238–246. DOI: 10.1016/j.trsl.2010.01.004
131. **Kleinz M.J., Baxter G.F.** Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K/Akt and P70S6 kinase // *Regul. Pept.* 2008. Vol. 146. N 1-3. P. 271–277. DOI: 10.1016/j.regpep.2007.10.002
132. **Földes G., Horkay F., Szokodi I., et al.** Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure // *Am. J. Hypertens.* 2003. Vol. 16, N 5. A15. DOI: 10.1016/s0895-7061(03)00117-1
133. **Chong K.S., Gardner R.S., Morton J.J., et al.** Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* 2006. Vol. 8, N 4. P. 355–360. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.10.007
134. **Chen M.M., Ashley E.A., Deng D.X., et al.** Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction // *Circulation.* 2003. Vol. 108, N 12. P. 1432–1439. DOI: 10.1161/01.cir.0000091235.94914.75
135. **Yang R.Z., Lee M.J., Hu H., et al.** Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action // *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* 2006. Vol. 290, N 6. P. E1253–E1261. DOI: 10.1152/ajpendo.00572.2004
136. **de Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., et al.** Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity // *Diabetes.* 2007. Vol. 56, N 6. P. 1655–1661. DOI: 10.2337/db06-1506
137. **Shibata R., Ouchi N., Kikuchi R., et al.** Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 219, N 2. P. 811–814. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.017
138. **Narumi T., Watanabe T., Kadowaki S., et al.** Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. P. 84. DOI: 10.1186/1475-2840-13-84
139. **Deo R., Khera A., McGuire D.K., et al.** Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 44, N 9. P. 1812–1818. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.047
140. **Tang W., Pankow J.S., Carr J.J., et al.** Association of sICAM-1 and MCP-1 with coronary artery calcification in families enriched for coronary heart disease or hypertension: the NHLBI Family Heart Study // *BMC Cardiovasc. Disord.* 2007. Vol. 7, N 1. DOI: 10.1186/1471-2261-7-30
141. **de Lemos J.A., Morrow D.A., Blazing M.A., et al.** Serial measurement of monocyte chemoattractant protein-1 after acute coronary syndromes: results from the A to Z trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50, N 22. P. 2117–2124. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.057
142. **Serrano-Martinez M., Palacios M., Lezaun R.** Monocyte chemoattractant protein-1 concentration in coronary sinus blood and severity of coronary disease // *Circulation.* 2003. Vol. 108, N 10. P. e75. DOI: 10.1161/01.cir.0000089100.20182.b7
143. **de Lemos J., Braunwald E.** Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes // *Circulation.* 2003. Vol. 107, N 5. P. 690–695. DOI: 10.1161/01.cir.0000049742.68848.99
144. **Lee Y., Lee S., Jung E.S., et al.** Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1 // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 213, N 2. P. 592–597. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.012
145. **Park S.E., Lee N.S., Park J.W., et al.** Association of urinary RBP4 with insulin // *Eur. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 171, N 4. P. 443–449. DOI: 10.1530/EJE-14-0247
146. **Nikolaos P.E., Kadoglou N.P., Lambadiari V.** The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability // *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 5. P. 606–612. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.957
147. **Liu G., Ding M., Chiuev S.E., et al.** Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes. A 22-year prospective study // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* 2016. Vol. 36. P. 2259–2267. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308320
148. **Ingelsson E., Sundström J., Melhus H., et al.** Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly // *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 206, N 1. P. 239–244. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.029
149. **Alkharfy K.M., Al-Daghri N.M., Vanhoutte P.M., et al.** Serum Retinol-Binding Protein 4 as a Marker for Cardiovascular Disease in Women // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N 10. P. e48612. DOI: 10.1371/journal.pone.0048612
150. **Smekal A., Vaclavik J.** Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub.* 2017. Vol. 161, N 1. P. 31–40. DOI: 10.5507/bp.2017.002

**EFFECTS OF BIOMARKERS SECRETED BY VISCERAL ADIPOCYTES
ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM**

V.I. Oblaukhova, Yu.I. Ragino

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

The literature review highlights the results of recent studies of the world over the investigations of biochemical factors secreted by visceral adipocytes and affecting the activity of the cardiovascular system. The results of studies of biomolecules such as leptin, adiponectin, resistin, tumor necrosis factor alpha, interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10, tissue factor, lipoprotein lipase, apolipoprotein E, complement factors, plasminogen activator inhibitor type 1, visfatin, proteins of angiotensin system, apelin, omentin, monocyte chemoattractant type 1 protein, retinol-binding protein of type 4 are described.

Keywords: coronary heart disease, visceral adipocyte, biomarkers.

*Статья поступила 17 октября 2019 г.
Принята к печати 5 марта 2020 г.*

АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ ГЕНА *СЕТР* С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ПИТАНИЯН.В. Ожиганова^{1,2}, С.В. Мустафина², Е.В. Шахтшнейдер^{1,2}¹ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10²НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Переносчик эфиров холестерина, кодируемый геном *СЕТР*, регулирует обратный транспорт холестерина, посредством которого из периферических тканей удаляется его избыток. Обзор посвящен анализу вариантов гена *СЕТР*, ассоциированных с изменениями метаболизма при разных типах питания. При изучении ассоциации питания и метаболических изменений у носителей разных вариантов гена *СЕТР* большое значение имеют размер выборки, индивидуальные и возрастные особенности обследуемых, длительность наблюдения, а также анализ всего спектра вариантов гена *СЕТР*.

Ключевые слова: белок, переносящий эфиры холестерина, *СЕТР*, липидный профиль, липопротеины высокой плотности, средиземноморская диета.

Белок, переносящий эфиры холестерина (*СЕТР*), кодируется геном *СЕТР* и представляет собой гидрофобный гликопротеин, содержащий 476 аминокислотных остатков [1]. *СЕТР* находится в плазме, где он участвует в переносе эфиров холестерина от липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в липопротеины, содержащие аполипопротеин В: очень низкой (ЛПОН) и низкой (ЛПНП) плотности. *СЕТР* регулирует обратный транспорт холестерина, посредством которого его избыток удаляется из периферических тканей [2]. Обратный транспорт холестерина опосредован частицами ЛПВП, которые переносят холестерин в печень с последующим его окислением до желчных кислот [3]. Таким образом, *СЕТР* является ключевым компонентом в регуляции гомеостаза холестерина.

Содержание и активность *СЕТР* связаны с уровнем ЛПВП в плазме крови [4]. Многочис-

ленные исследования подтвердили, что полиморфизм гена *СЕТР* ассоциирован с активностью соответствующего белка в плазме крови и, как следствие, с изменениями уровня липопротеинов [5–8]. Дисбаланс в данной системе может приводить к нарушению липидного обмена и, в дальнейшем, к развитию атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний [9, 10]. Дислипидемия является ключевым фактором развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета. Эти заболевания тесно связаны между собой и служат лидирующими причинами смертности во всем мире. Изучение транспорта холестерина привело к разработке препаратов, ингибирующих активность белка *СЕТР* (торцетрапиб, дальцетрапиб), применение которых заметно увеличивало содержание холестерина ЛПВП, а также снижало уровень холестерина ЛПНП. Однако их эффектив-

Ожиганова Наталья Владимировна – м.н.с. лаборатории «Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний», ФИЦ ИЦиГ СО РАН; ординатор по специальности «гастроэнтерология», НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID: 0000-0003-4516-6859

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID 0000-0003-4716-876X

Шахтшнейдер Елена Владимировна – канд. мед. наук, зав. лабораторией «Сектор изучения моногенных форм распространенных заболеваний» ФИЦ ИЦиГ СО РАН; в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, ORCID 0000-0001-6108-1025, e-mail: 2117409@mail.ru; shakhtshneyderev@bionet.nsc.ru

ность в отношении снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний не показана [11–14]. Предполагается, что противовоспалительная способность и размер частиц ЛПВП имеют большую значимость, чем их уровень в плазме [13].

Настоящий обзор посвящен анализу вариантов гена *CETP*, ассоциированных с изменениями метаболизма при разных типах питания.

Ген *CETP* локализован на 16-й хромосоме (16q21), включает 17 экзонов (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1071>), экспрессируется в селезенке, жировой ткани, лимфатических узлах, печени и других тканях. Дефекты в гене *CETP* могут служить причиной гиперальфапопротеинемии I (NALP1, OMIM 143470). Для этого гена найдены два варианта транскрипта, кодирующие разные изоформы [15]. Полиморфные варианты в гене *CETP*, например, A373P, I405V, R451Q и D442G11, вызывают изменения в аминокислотной последовательности белка, приводя к модификации его активности [16].

В литературе представлены данные об ассоциации между вариантами гена *CETP* и изменениями метаболизма при разных типах питания. Q. Qi et al. изучали типы питания у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, включенных в исследования по снижению веса «POUNDS LOST» и «DIRECT» [17]. Из двухлетнего исследования «POUNDS LOST» были включены 723 участника, получавшие диеты с высоким (40 %) и низким (20 %) содержанием жиров, из исследования «DIRECT» – 171 человек из групп с низким и высоким содержанием жиров в рационе (меньшим потреблением углеводов). Приверженность к диете оценивали путем 5-дневной записи рациона на исходном этапе и, в последующем, с помощью утвержденного опросника по частоте приема пищи (FQQ) через 6, 12 и 24 месяца наблюдения. Выполнен анализ ассоциации содержания липидов в крови с генотипами полиморфизма rs3764261 гена *CETP* с учетом возраста, пола, этнической принадлежности, исходного индекса массы тела и применения гиполипидемических препаратов. Обнаружено, что уровень холестерина ЛПВП был ниже у носителей генотипа CC. В комбинированных данных этих двух исследований наблюдалась статистически значимая ассоциация различных вариантов полиморфизма rs3764261 гена *CETP* с изменениями липидного профиля при разных рационах питания.

A. Garcia-Rios et al. изучали ассоциацию rs3764261 гена *CETP* с типами рациона у пациентов с метаболическим синдромом. Концентрация липидов в плазме крови и генотип rs3764261 определены у 424 человек, участвующих в

клиническом исследовании CORDIOPREV (NCT00924937). В ходе исследования сформированы 2 группы: одни пациенты получали средиземноморскую диету (35 % жира, в том числе 22 % мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК)), другие – диету с низким содержанием жиров (28 % жира, в том числе 12 % МНЖК). После 12 месяцев применения средиземноморской диеты у субъектов, которые были носителями минорного аллеля T (TT + TG), содержание холестерина ЛПВП в плазме было выше ($p = 0,021$), а триглицеридов – ниже ($p = 0,020$), чем у гомозиготных пациентов с распространенным аллелем (GG). В группе лиц, получавших диету с низким содержанием жиров, существенных различий в концентрации холестерина ЛПВП между генотипами *CETP* не обнаружено [18].

Наибольший интерес вызывает изучение полиморфизма Taq1B (rs708272), ассоциированного с модификацией размера и функции белка CETP. Установлено, что у носителей разных генотипов данного варианта гена *CETP* концентрация белка, переносящего эфиры холестерина, отличается. Носительство генотипа B2B2 сопряжено со снижением содержания белка и риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7, 19, 20]. В метаанализах показано, что аллель B2 ассоциирован с меньшим уровнем CETP и более высокой концентрацией холестерина ЛПВП [21, 22]. Большинство исследований подтверждает взаимосвязь варианта Taq1B гена *CETP* с содержанием липидов в крови. Например, у мужчин с сахарным диабетом 2 типа с аллелем B2 (генотип B2B2 или B1B2) концентрация холестерина ЛПВП в плазме существенно выше, чем у лиц с генотипом B1B1. Кроме того, эта ассоциация была значительно модулирована потреблением жира. Благоприятное влияние аллеля B2 на концентрацию холестерина ЛПВП было более выраженным у мужчин с более высоким потреблением общего жира, животных жиров, насыщенных жирных кислот и МНЖК [8].

Схожие результаты получены при изучении ассоциации между полиморфизмом Taq1B *CETP* и потреблением жира с пищей у нормолипидемических и дислипидемических больных сахарным диабетом 2 типа (129 и 55 человек соответственно). Потребление пищи оценивали с помощью опросников по частоте питания (FFQ). Частота генотипа B1B1 выше у пациентов с дислипидемией ($p = 0,01$). Статистически значимой ассоциации между полиморфизмом Taq1B и показателями липидного профиля не выявлено. У пациентов без дислипидемии обнаружена ассоциация с полиморфизмом Taq1B и общим потреблением жира при изучении содержания

холестерина ЛПВП, а также соотношения триглицериды / холестерин ЛПВП ($p = 0,02$ и $p = 0,009$ соответственно), особенно у носителей генотипа В1В1. Кроме того, концентрация холестерина ЛПВП была значительно выше у носителей генотипа В2В2 с низким потреблением общего жира. Следовательно, более высокое потребление общего жира может повлиять на уровень холестерина ЛПВП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, носителей генотипа В1В1 полиморфизма Таq1В гена *СЕТР*, не имеющих нарушений в липидном профиле [19].

В исследовании К.К. Anagnostopoulou et al. изучена реакция на пероральный тест толерантности к жировой нагрузке лиц с наследственной гиперхолестеринемией. Пациенты (41 мужчина и 39 женщин в постменопаузе) получали жировую нагрузку в течение 20 минут, концентрации триглицеридов в плазме крови измеряли натощак и через 2, 4, 6 и 8 часов. В течение этого 8-часового периода участники не разрешалось есть и курить. В результате исследования выявлен независимый статистически значимый вклад как пола, так и полиморфизма Таq1В гена *СЕТР* в патологическое повышение уровня триглицеридов после перорального теста толерантности к жировой нагрузке. В частности, мужчины, носители аллеля В2 полиморфизма Таq1В, показали более высокий пик содержания триглицеридов после приема пищи и отсроченный возврат к базальным значениям по сравнению с женщинами, носителями В2 [23].

С.К. Cheema et al. изучали влияние питания на активность СЕТР у трансгенных мышей. Животных, экспрессирующих СЕТР человека под контролем его естественной фланкирующей области, кормили рационами с низким или высоким содержанием жира, обогащенными МНЖК или насыщенными жирными кислотами в присутствии или в отсутствие холестерина. Добавление холестерина в рацион с МНЖК и низким содержанием жира увеличивало активность СЕТР и экспрессию мРНК, тогда как добавление холестерина в рацион с МНЖК и высоким содержанием жира приводило к снижению активности СЕТР и экспрессии мРНК. В клетках SW 872 олеиновая кислота и холестерин стимулировали экспрессию генов *СЕТР*, если их вводили по отдельности, а совместное добавление жирных кислот и холестерина препятствовало стимулирующему действию последнего на регуляцию гена *СЕТР*. Холестерин-опосредованная стимуляция *СЕТР* включает в себя фактор транскрипции печени X-рецептор α ($LXR\alpha$). Диеты с высоким содержанием жира МНЖК ингибировали экспрессию $LXR\alpha$. Таким образом, ингибирование экспрессии $LXR\alpha$ с помощью диеты с

высоким содержанием жира МНЖК приводит к подавлению стимуляции СЕТР холестерином [24].

Метаанализ, проведенный в 2017 г., подтвердил ассоциацию изменения липидного профиля у лиц с разными вариантами гена *СЕТР* с диетой. Ученые пришли к выводу, что полиморфизм Таq1В модифицирует взаимосвязь потребления алкоголя с концентрацией холестерина ЛПВП. Обнаружено, что лица, гомозиготные по аллелю В1, изначально имеют более низкое содержание холестерина ЛПВП, чем гомозиготы по аллелю В2. Однако при изменении диеты (добавлении МНЖК) носители В1 получали увеличение (0,09 ммоль/л) уровня холестерина ЛПВП по сравнению с носителями В2. Концентрация холестерина ЛПВП в крови употреблявших алкоголь пациентов, гомозиготных по аллелю В2, была выше, чем у носителей аллеля В1. Несмотря на это, они имели больший риск развития ИБС [22]. Положительное влияние аллеля В2 полиморфизма Таq1В гена *СЕТР* на концентрацию ЛПВП было более выраженным у мужчин с высоким потреблением общего жира, животного жира, насыщенных жирных кислот и МНЖК, а также у субъектов с более низким потреблением углеводов. Установлено, что диета с высоким содержанием насыщенных жирных кислот увеличивает активность СЕТР по сравнению с рационом с высоким содержанием МНЖК и полиненасыщенных жирных кислот, которые могут снижать эту активность [17].

Не все исследования подтверждают ассоциацию вариантов *СЕТР* с изменениями метаболизма. В крупном исследовании, включающем 4210 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском в средиземноморской популяции, статистически значимой ассоциации средиземноморской диеты с метаболическими параметрами у носителей разных генотипов Таq1В гена *СЕТР* получено не было [25].

Исследования гена *СЕТР* у пациентов включали в себя также анализ употребления отдельных продуктов в рационе. Мужчины с гиперхолестеринемией, гомозиготные по генотипу В1 *СЕТР* Таq1В, которые регулярно употребляли ежедневные порции зеленого киви, показали улучшение в липидном профиле. Исходно гомозиготы В1В1 полиморфизма Таq1В гена *СЕТР* имели значительно более высокий уровень общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП, чем носители В2, а после коррекции диеты (добавление киви + здоровый рацион) на протяжении 4 недель получили значительное снижение отношения триглицериды / холестерин ЛПВП. Исследователи предполагают, что регулярное включение зеленого киви в состав здоровой диеты может улучшить липидные профили у людей

с данным генотипом. Несмотря на положительный результат, обращает на себя внимание тот факт, что в исследование включены 85 мужчин, срок наблюдения составил всего 4 недели, а также то, что киви добавляли к здоровой диете. Данное предположение требует дополнительных исследований [26].

Получены данные об ассоциации употребления растительных стеролов с генотипами *CETP*. D.S. Mackay et al. пришли к выводу, что носители генотипа GG полиморфизма rs5882 гена *CETP* хорошо реагируют на диету с растительными стеролами (2 г в день в течение 4 недель). Концентрация триглицеридов была снижена у гомозигот по редкому аллелю G rs5882 (на $0,46 \pm 0,13$ ммоль/л, $p = 0,002$, $n = 10$); у носителей аллеля А эффекта не было [27]. Схожие результаты получены А.М. Lottenberg et al. [28].

Ф. Hosseini-Esfahani et al. на протяжении 3,6 года изучали ассоциацию рациона с полиморфизмами rs5882 и rs3764261 в гене *CETP* у лиц с метаболическим синдромом. Участники выбраны случайным образом из Тегеранского исследования липидов и глюкозы (TLGS), 550 человек в возрасте 18 лет и старше. Питание оценивали при помощи опросника по частоте питания (FQQ). Участники были разделены на восемь групп в зависимости от потребления макронутриентов (углеводов, белков и жиров) и наличия генотипов AA / AG + GG (rs5882) или CC / CA + AA (rs3764261). Выявлено снижение содержания общего холестерина у лиц с большим потреблением рыбы у носителей аллеля А по сравнению с генотипом CC rs3764261. Также наблюдали небольшую тенденцию к снижению концентрации триглицеридов у индивидуумов с большим потреблением общего жира у носителей аллеля G rs5882 по сравнению с генотипом AA [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный литературный обзор подтверждает перспективу изучения особенностей метаболизма у носителей разных вариантов гена *CETP* при различающихся рационах питания. Так, диеты с высоким содержанием жиров у лиц с генотипами CC варианта rs3764261 и В1В1 полиморфизма Таq1В гена *CETP* увеличивали содержание холестерина ЛПВП и снижали уровни триглицеридов в нескольких исследованиях. В то же время носители других генотипов (например, В2В2 полиморфизма Таq1В) были чувствительны к диетам с высоким содержанием жиров и отвечали парадоксальным повышением концентрации триглицеридов и общего холестерина. Отмечена также ассоциация средиземно-

морской диеты с улучшением липидного профиля у носителей минорного аллеля Т (ТТ + ТG) rs3764261. Несмотря на полученные данные, результаты многих исследований остаются спорными и требуют дальнейшего изучения. При планировании анализа ассоциации питания и метаболических изменений у носителей разных вариантов гена *CETP* необходимо уделять внимание размеру выборки, учету индивидуальных и возрастных особенностей обследуемых, длительности наблюдения, а также изучению всего спектра вариантов гена *CETP*.

Исследование ассоциации молекулярно-генетических особенностей пациентов с модифицируемыми факторами риска дислипидемии, такими как питание, позволит в будущем разрабатывать персонализированные рекомендации по профилактике нарушений липидного обмена.

Обзор подготовлен в рамках темы государственного задания АААА-А19-119100990053-4 (0259-2019-0009-С-01).

ЛИТЕРАТУРА

1. **Титов В.Н.** Белок, переносящий эфиры холестерина, физико-химические свойства, функция, роль в патогенезе атеросклероза и основания для ингибирования. Заочная академия последипломного образования // Клин. лаб. диагностика, 2014. Т. 59, № 8. С. 29–36.
2. **Qiu X., Mistry A., Ammirati M., Chrnyk B.A., Clark R.W., Cong Y., Culp J.S., Danley D.E., Freeman T.B., Geoghegan K.F., Griffor M.C., Hawrylik S.J., Hayward C.M., Hensley P., Hoth L.R., Karam G.A., Lira M.E., Lloyd D.B., McGrath K.M., Stutzman-Engwall K.J., Subashi A.K., Subashi T.A., Thompson J.F., Wang I-K., Zhao H. and Seddon A.P.** Crystal structure of cholesteryl ester transfer protein reveals a long tunnel and four bound lipid molecules // Nat. Struct. Mol. Biol. 2007. Vol. 14. P. 106–113. <https://doi.org/10.1038/nsmb1197>
3. **Kanehisa M., Sato Y., Furumichi M., Morishima K., Tanabe M.** New approach for understanding genome variations in KEGG // Nucl. Acids Res. 2019. Vol. 47. P. D590–D595.
4. **Gudnason V., Kakko S., Nicaud V., Savolainen M.J., Kesaniemi Y.A., Tahvanainen E., Humphries S.** Cholesterol ester transfer protein gene effect on CETP activity and plasma high-density lipoprotein in European populations // Eur. J. Clin. Invest. 1999. Vol. 29, N 2. P. 116–128.
5. **Guo S., Yao M., Ding Y., Zhang J., Yan Y., Liu J., Zhang M.Y., Rui D., Niu Q., He J., Guo H., Ma R.** Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein Таq1В Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations. P. A Meta-Analysis // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2016. Vol. 13, N 9. P. 882.
6. **Farid M.A., Azizi F., Hedayati M., Daneshpour M.S., Shamshiri A.R., Siassi F.** Association between CETP Таq1В and LIPC -514C/T polymorphisms with the serum lipid levels in a group of Tehran's population.

- P. a cross sectional study // *Lipids Health Dis.* 2010. Vol. 9. P. 96.
7. Li T.Y., Zhang C., Asselbergs F.W., Qi L., Rimm E., Hunter D.J., Hu F.B. Interaction between dietary fat intake and the cholesterol ester transfer protein TaqIB polymorphism in relation to HDL-cholesterol concentrations among US diabetic men // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86, N 5. P. 1524–1529.
 8. Carmena-Ramón R., Ascaso J.F., Real J.T., Nájera G., Ordovas J.M., Carmena R. Association between the TaqIB polymorphism in the cholesteryl ester transfer protein gene locus and plasma lipoprotein levels in familial hypercholesterolemia // *Metabolism.* 2001. Vol. 50, N 6. P. 651–656.
 9. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. P. new insights from epidemiology, genetics, and biology // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 547–563.
 10. Gordon T., Castelli W., Hjortland M.C., Kannel W.B., Dawber T.R. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study // *Am. J. Med.* 1977. Vol. 62, N 5. P. 707–714.
 11. Bochem A.E., Kuivenhoven J.A., Stroes E.S. The promise of cholesteryl ester transfer protein, N CETP inhibition in the treatment of cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Res.* 2013. Vol. 19, N 17. P. 3143–3149.
 12. Goldberg A.S., Hegele R.A. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors for dyslipidemia: focus on dalcetrapib // *Drug. Des. Devel. Ther.* 2012. Vol. 6. P. 251–259.
 13. Corella D., Carrasco P., Amiano P. Common cholesteryl ester transfer protein gene variation related to high-density lipoprotein cholesterol is not associated with decreased coronary heart disease risk after a 10-year follow-up in a Mediterranean cohort: Modulation by alcohol consumption // *Atherosclerosis.* 2010. Vol. 211, N 2. P. 531–538.
 14. Brousseau M.E., Schaefer E.J., Wolfe M.L., Bloedon L.T., Digenio A.G., Clark R.W., Mancuso J.P., Rader D.J. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 15. P. 1505–1515.
 15. Arikan G.D., İsbir S., Yilmaz S.G., İsbir T. Characteristics of coronary artery disease patients who have a polymorphism in the cholesterol ester transfer protein, N *CETP* gene // *In Vivo.* 2019. 33, N 3. P. 787–792.
 16. Plengpanich W., Goff W.L., Poolsuk S., Julia Z., Guérin M., Khovichunkit W. ETP deficiency due to a novel mutation in the *CETP* gene promoter and its effect on cholesterol efflux and selective uptake into hepatocytes // *Atherosclerosis.* 2011. Vol. 216, N 2. P. 370–373.
 17. Qi Q., Durst R., Schwarzfuchs D., Leitersdorf E., Shpitzen S., Li Y., Wu H., Champagne C.M., Hu F.B., Stampfer M.J., Bray G.A., Sacks F.M., Shai I., Qi L. CETP genotype and changes in lipid levels in response to weight-loss diet intervention in the POUNDS LOST and DIRECT randomized trials // *J. Lipid Res.* 2015. Vol. 56, N 3. P. 713–721.
 18. Garcia-Rios A., Alcalá-Díaz J.F., Gomez-Delgado F., Delgado-Lista J., Marin C., Leon-Acuca A., Camargo A., Rodriguez-Cantalejo F., Blanco-Rojo R., Quintana-Navarro G., Ordovas J.M., Perez-Jimenez F., Lopez-Miranda J., Perez-Martinez P. Beneficial effect of CETP gene polymorphism in combination with a Mediterranean diet influencing lipid metabolism in metabolic syndrome patients. P. CORDIOPREV study // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 229–234.
 19. Kalantar Z., Eshraghian M.R., Sotoudeh G., Djalali M., Mansouri A., Alvandi E., Javadi F., Mahmoudi M., Koohdani F. Differences in the interaction between CETP TaqIB polymorphism and dietary fat intake on lipid profile of normolipidemic and dyslipidemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 270–275.
 20. Shakhtshneider E.Y., Kulikov I.V., Maksimov V.N., Raghino Y.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. Vol. 157, N 3. P. 364–367.
 21. Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W. Shepherd J., Freeman D.J., McMahon A.D., Cambien F., Nicaud V., de Grooth G.J., Talmud P.J., Humphries S.E., Miller G.J., Eiriksdottir G., Gudnason V., Kauma H., Kakko S., Savolainen M.J., Arca M., Montali A., Liu S., Lanz H.J., Zwiderman A.H., Kuivenhoven J.A., Kastelein J.J. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment. P. individual patient meta-analysis of 13677 subjects // *Circulation.* 2005. Vol. 111, N 3. P. 278–287.
 22. Mirmiran P., Esfandiari Z., Hosseini-Esfahani F., Koochakpoor G., Daneshpour M.S., Sedaghati-Khayat B., Azizi F. Genetic variations of cholesteryl ester transfer protein and diet interactions in relation to lipid profiles and coronary heart disease. P. a systematic review // *Nutr. Metab. (Lond.).* 2017. Vol. 4. P. 77.
 23. Anagnostopoulou K.K., Kolovou G.D., Kostakou P.M., Mihas C.C., Diakoumakou O., Cokkinos, D.V. Sex-associated effect of CETP and LPL polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia // *Lipids Health Dis.* 2009. Vol. 8. P. 24.
 24. Cheema S.K., Agarwal-Mawal A., Murray C.M., Tucker S. Lack of stimulation of cholesteryl ester transfer protein by cholesterol in the presence of a high-fat diet // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46, N 11. P. 2356–2366.
 25. Corella D., Carrasco P., Fito M., Martínez-González M.A., Salas-Salvado J., Arós F., Lapetra J., Guillén M., Ortega-Azorín C., Warnberg J., Fiol M.A., Ruiz-Gutiérrez V., Serra-Majem L., Martínez J.A., Ros E., Estruch R. Gene-environment interactions of *CETP* gene variation in a high cardiovascular risk Mediterranean population // *J. Lipid Res.* 2010. Vol. 51. P. 2798–2807.
 26. Gammon C.S., Minihane A.M., Kruger R., Conlon C.A., von Hurst P.R., Jones B., Stonehouse W. TaqIB polymorphism in the cholesterol ester transfer protein, N *CETP* gene influences lipid responses to the consumption of kiwifruit in hypercholesterolaemic men // *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 111, N 6. P. 1077–1084.
 27. Mackay D.S., Eck P.K., Rideout T.C., Baer D.J., Jones P.J. Cholesterol ester transfer protein polymorphism rs5882 is associated with triglyceride-lowering in response to plant sterol consumption // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 40, N 8. P. 846–849.
 28. Lottenberg A.M., Nunes V.S., Nakandakare E.R., Neves M., Bernik M., Lagrost L., dos Santos J.E.,

Quintro E. The human cholesteryl ester transfer protein I405V polymorphism is associated with plasma cholesterol concentration and its reduction by dietary phytosterol esters // J. Nutr. 2003. Vol. 133, N 6. P. 1800–1805.

29. Hosseini-Esfahani F., Esfandiari Z., Mirmiran P., Daneshpour M.S., Ghanbarian A., Azizi F. The interaction of cholesteryl ester transfer protein gene variations and diet on changes in serum lipid profiles // Eur. J. Clin. Nutr. 2019. Vol. 73, N 9. P. 1291–1298.

ASSOCIATION OF CHOLESTEROL ESTER TRANSFER PROTEIN GENE POLYMORPHISM AND DIET TO CHANGES IN SERUM LIPID PROFILE

N.V. Ozhiganova^{1,2}, S.V. Mustafina², E.V. Shakhtshneider^{1,2}

¹*Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630090, Novosibirsk, Academician Lavrentev ave., 10*

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

The cholesterol ester transfer protein regulates cholesterol efflux from peripheral tissues. The cholesterol ester transfer protein is encoded by *CETP* gene. The review describes the association of *CETP* gene variants with metabolic changes in different diets. The association of diet and metabolic changes depends on the sample size, individual and age characteristics of the patients, the duration of the observation, and the analysis of the spectrum of the *CETP* gene variants.

Keywords: cholesterol ester transfer protein, *CETP*, lipid profile, high density lipoproteins, Mediterranean diet.

*Статья поступила 29 января 2020 г.
Принята к печати 28 февраля 2020 г.*

ПЛАСТИЧНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СИСТЕМ МОЗГА
КАК КОМПЕНСАТОРНЫЙ РЕСУРС ПРИ НОРМАЛЬНОМ
И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ, АССОЦИИРОВАННОМ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

И.В. Тарасова¹, О.А. Трубникова¹, О.М. Разумникова²

¹ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6

²Новосибирский государственный технический университет Минобрнауки России
630073, г. Новосибирск, просп. Карла Маркса, 20

В аналитическом обзоре рассмотрено влияние атеросклеротических сосудистых изменений в развитии возрастного когнитивного снижения, роль когнитивного резерва как фактора компенсации изменений, связанных с нормальным и патологическим старением мозга, перестройки функциональных систем мозга при сосудистых когнитивных нарушениях, отраженных в ритмической активности биопотенциалов.

Ключевые слова: нормальное и патологическое старение, атеросклероз, когнитивные расстройства, количественная ЭЭГ, индексы ЭЭГ.

Когнитивные функции (внимание, память и интеллект в целом) формируются в результате интегрированной деятельности головного мозга, обеспечивая адаптацию человека к постоянно изменяющимся условиям его жизни. При старении изменения имеют чрезвычайно широкий диапазон и зависимы от целого ряда факторов, в том числе пола, возраста, приобретенных заболеваний и т.д. [1–3], что служит одним из важных проявлений пластичности мозга – т. е. его способности изменять свою структуру и функции под влиянием многообразия окружающей среды и в ответ на повреждение. Наблюдаемые у пожилых лиц снижение скоростных характеристик мышления, ослабление функций исполнительного контроля, объема кратковременной памяти возникают вследствие нарушения функциональных связей из-за атрофии серого вещества головного мозга и/или потери миелинизации нервных волокон [1, 4]. Однако нарастающая при старении атрофия серого и белого вещества мозга и снижение вследствие этого функциональных возможностей одних структур

вызывают компенсаторное повышение активности других, что обуславливает разные варианты изменений когнитивного статуса у пожилых лиц [2]. Несмотря на то что снижение исполнительного контроля при старении связывают с поражением лобных отделов коры [5–7], именно они обеспечивают компенсаторные резервы для «успешного» когнитивного старения [2, 8].

Траектория изменений когнитивных функций при патологическом старении, сопровождающемся атеросклерозом, существенным образом отличается от таковой при нормальном старении [9, 10]. Когнитивные нарушения, ассоциированные с атеросклерозом сосудов не только головного мозга, но и сердца, являются более тяжелыми и имеют широкую распространенность в популяции старшего возраста [11–14]. К 2017 г. в мире насчитывалось уже около 50 млн человек, страдающих деменцией, при этом в большинстве случаев сосудистые нарушения сопровождают нейродегенеративный процесс или являются непосредственной причиной развития когнитивного дефицита [15, 16].

Тарасова Ирина Валерьевна – д-р мед. наук, в.н.с. лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследований, e-mail: iriz78@mail.ru

Трубникова Ольга Александровна – д-р мед. наук, зав. лабораторией нейрососудистой патологии, e-mail: olgalet17@mail.ru

Разумникова Ольга Михайловна – д-р биол. наук, проф. кафедры психологии и педагогики, e-mail: razoum@mail.ru

В 2012 г. в исследовании амбулаторного приема на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова продемонстрировано, что 92,3 % пациентов имели когнитивные нарушения разной степени выраженности: в 46 % случаев по данным нейропсихологических шкал обнаружена деменция, в 37,3 % – когнитивные нарушения в сочетании с сердечно-сосудистой патологией [17]. Все больше появляется данных о том, что сердечно-сосудистые заболевания значительно увеличивают риск развития деменции [14, 16] и, вероятно, способствуют возникновению смешанной деменции [18]. Также установлено, что когнитивные расстройства у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями носят специфический характер, развиваются независимо от эффектов нормального старения и сопровождаются уменьшением мозгового кровотока в покое [19–21]. Между тем снижение мозгового кровотока наблюдается и при нормальном старении, при отсутствии выраженной клиники сердечно-сосудистых заболеваний, но это не вызывает значительный когнитивный дефицит [22, 23]. Предполагается, что сердечно-сосудистые заболевания становятся дополнительным отягощающим фактором, приводя к усугублению тех изменений мозгового кровотока, которые обнаруживаются при старении [24].

Противоречивость полученных данных побуждает к дальнейшим исследованиям для лучшего понимания влияния сердечно-сосудистых заболеваний на возрастное снижение когнитивных функций. Выявлены значимые ассоциации между когнитивными расстройствами и гиперхолестеринемией, атеросклерозом, диабетом, артериальной гипертензией, отсутствием физических упражнений и ожирением [14, 16, 23, 25]. Доказана связь между цереброваскулярными изменениями и нарушением регуляции церебральной перфузии, гематоэнцефалического барьера и нейрональной активацией [26, 27]. Особенно подчеркивается важность раннего выявления сосудистых когнитивных расстройств, что имеет принципиальное значение, так как современные виды фармакологических вмешательств, предотвращающие или тормозящие развитие когнитивных расстройств, подтвердили свою ограниченную эффективность лишь на ранних субклинических стадиях [15, 28].

РОЛЬ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ В РАЗВИТИИ ВОЗРАСТНОГО КОГНИТИВНОГО СНИЖЕНИЯ

Установленным фактором риска сосудистых когнитивных нарушений является стенотическое поражение брахиоцефальных сосудов [10].

Предыдущие исследования показали, что у пациентов со стенозами сонных артерий результаты когнитивных тестов заметно хуже по сравнению с контрольными субъектами [10, 29]. Бифуркация сонной артерии и проксимальная часть внутренней сонной артерии являются точками преимущественной локализации атеросклеротических бляшек в экстракраниальных сосудах. Изменения толщины комплекса «интима–медиа» внутренней сонной артерии в этих областях, согласно показателям ультразвукографии, являются первым признаком субклинического атеросклероза [30, 31]. Увеличение толщины комплекса «интима–медиа» сонной артерии ассоциировано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [31], с региональными нарушениями мозгового кровотока [32] и увеличением риска развития когнитивных расстройств [33]. По данным U.C. Anazodo et al. [34], увеличение толщины комплекса «интима–медиа» и жесткости сонной артерии сопровождалось низкими показателями Монреальской когнитивной шкалы у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Предполагается, что больший темп когнитивного снижения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями по сравнению с нормальным старением может быть связан с атеросклеротическим ремоделированием мозговых сосудов и увеличением их жесткости. Также установлено, что стенозы сонной артерии являются фактором, ухудшающим динамическую саморегуляцию мозговой перфузии [35, 36].

Другим патологическим состоянием, способным нарушить ауторегуляцию мозгового кровотока, называют артериальную гипертензию, которая часто встречается у пожилых лиц. Адекватное состояние ауторегуляции мозгового кровотока возможно при среднем артериальном давлении в пределах 50–150 мм рт. ст., при этом поддержание постоянства церебральной перфузии происходит преимущественно за счет изменения диаметра мелких сосудов. При длительном существовании атеросклеротического процесса поражаются, в том числе, мозговые сосуды малого калибра, увеличивается жесткость сосудистой стенки, вследствие этого механизм ауторегуляции мозговой перфузии работает неполноценно [14, 23, 34]. При гипоперфузии состояние стареющего мозга будет ухудшаться еще в большей степени, так как старение сопровождается нарушениями метаболизма и снижением доставки энергетических субстратов к клеткам головного мозга [23, 37, 38].

Нарушения насосной функции сердца, уменьшение сердечного выброса также создают предпосылки для развития мозговой гипоперфузии, снижения реактивности сосудов головного моз-

га и развития когнитивного дефицита [39, 40]. Дефицит мозгового кровотока вследствие комплекса причин (гиперперфузия, нарушение сосудистой реактивности и/или коллатерального кровообращения, микроэмболия) может способствовать развитию множественных микроинфарктов мозговой ткани на границах между сосудистыми бассейнами, в так называемых зонах «водораздела» или смежного кровоснабжения [41–43]. Анализ данных магнитно-резонансной томографии при нормальном старении и при ишемических изменениях мозга, ассоциированных с атеросклерозом, показал, что эти процессы сопровождаются нарушениями в различных мозговых структурах: при старении задействованы преимущественно височные отделы мозга, а при ишемии в первую очередь страдают зоны «водораздела», в которые попадают фронтальные и париетальные отделы коры [44–47]. Уязвимость фронтальной коры к воздействию патологических факторов, в частности ишемии, продемонстрировано ранее и имеет принципиальное значение для развития когнитивного дефицита, связанного с нарушением исполнительных функций, планирования действий и рабочей памяти [11, 47].

Ассоциированные с атеросклерозом патологические процессы, такие как эндотелиальная дисфункция, системное воспаление, микро- и макроэмболия, вносят свой вклад в развитие ишемическо-гипоксического повреждения головного мозга, нейрональной дисфункции и последующих когнитивных нарушений [26, 48]. Продемонстрировано синергетическое влияние эндотелиальной дисфункции и системного воспаления на развитие атеросклероза коронарных и мозговых сосудов посредством активации продукции провоспалительных цитокинов, эндотелина-1 и оксида азота (NO). Это ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера, снижению мозгового кровотока и хронической церебральной гипоперфузии [48].

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что в патогенезе когнитивных расстройств при патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом, большую роль играет острая и/или хроническая ишемия головного мозга, возникающая вследствие нарушений насосной функции сердца, изменений реактивности мозговых сосудов и их ауторегуляции, эндотелиальной дисфункции, общего и мозгового системного воспалительного ответа. Однако ряд вопросов остается открытым. Прежде всего это касается восстановительных процессов и вовлеченности функциональных резервов мозга при уже существующем когнитивном дефиците и клинике сердечно-сосудистого заболева-

ния. Дальнейшее изучение этих вопросов может быть полезным для понимания патогенеза сосудистых когнитивных расстройств и разработки способов восстановления нарушенных когнитивных функций.

КОГНИТИВНЫЙ РЕЗЕРВ КАК КОМПОНЕНТ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Когнитивный резерв – это способность нейрональных структур головного мозга успешно функционировать в условиях повышенной нагрузки, при возрастных изменениях или различных патологических процессах (инсульт, черепно-мозговая травма, нейродегенеративные заболевания и др.) [49–51]. Концепция когнитивного резерва с успехом используется для объяснений индивидуальных различий в степени когнитивных нарушений у пациентов с одинаковой нозологией [49, 50, 52]. Эпидемиологические исследования показывают, что получение новых знаний и навыков на протяжении жизни, включая образование и профессиональную подготовку, а также активная профессиональная и социальная занятость в пожилом и старческом возрасте могут увеличить этот резерв [53, 54]. В ходе исследования когорты пожилых лиц показано, что увеличенный когнитивный резерв позволяет дольше сохранять интактный когнитивный статус даже в случае клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии или при начальных стадиях нейродегенеративного процесса [51, 52]. Предполагается наличие двух типов резерва для противодействия ментальному патологическому старению и повышения толерантности к патологии: мозговой резерв организации мозговой ткани, в том числе увеличенное число нейронов и синаптических связей, более эффективные и гибкие нейрональные взаимодействия [55], и собственно когнитивный резерв [49, 50]. Высказана гипотеза, что нейрокогнитивные корреляты норадренергической активности – возбуждение, поддерживающее внимание, реакция на новизну и бдительность – опосредуют защитные эффекты когнитивного резерва [56].

Когнитивный резерв отражает индивидуальные различия в выполнении задач, связан с уровнем интеллекта и образования [55]. Установлено, что количество лет обучения прямо коррелирует с общим интеллектом, а высокий уровень интеллекта, в свою очередь, может задержать развитие когнитивных расстройств [2, 8, 49, 53]. У пациентов с нейродегенеративными заболеваниями более высокий преморбидный уровень образования связан с лучшими когнитивными показателями и меньшей выра-

женностью атрофии головного мозга согласно данным структурной магнитно-резонансной томографии [57, 58]. При исследовании пациентов с выраженной клиникой сердечно-сосудистого заболевания низкий уровень образования являлся одним из предикторов развития когнитивных расстройств [59].

Образование представляет собой один из аспектов успешной адаптации мозга к происходящим в пожилом возрасте изменениям, однако недостаточных для полного объяснения механизмов «успешного» старения. Следует также учитывать другие виды когнитивной активности, которые приводят к увеличению когнитивных резервов в течение всей жизни, в том числе в детском возрасте: высокий уровень социального взаимодействия, изучение иностранных языков, наличие одного или нескольких хобби [50, 60]. Физические упражнения и диета также вносят свой вклад в поддержание как мозгового, так и когнитивного резерва [25, 61]. Предполагается, что положительное влияние аэробных тренировок на когнитивные функции может быть связано с торможением потери серого вещества и большей целостностью белого вещества, а также с повышением содержания факторов регуляции роста мозговой ткани [61, 62]. Наконец, образовательный уровень смешивается с другими факторами, такими как социально-экономический статус [50, 63] или уровень интеллекта [1, 63].

Сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом, способствуют гипоперфузии головного мозга и создают условия для снижения когнитивного и мозгового резерва за счет прямого повреждения нейрональной ткани и, косвенно, за счет развития расстройств тревожно-депрессивного спектра. Признанным маркером сосудистых заболеваний мозга является гиперинтенсивность белого вещества, она имеет наибольшую выраженность в лобных долях и связана с такими факторами сердечно-сосудистого риска, как гипертония и нарушение толерантности к глюкозе [52, 64]. Установлена отрицательная связь гиперинтенсивности белого вещества с интеллектом, линейно возрастающая с увеличением возраста [52]. Высокий когнитивный резерв может, предположительно, уравновесить негативное влияние нарушения целостности белого вещества на когнитивные способности у людей в пожилом возрасте [64].

Таким образом, когнитивный резерв – это многомерный конструкт, включающий не только собственно когнитивный, но и физический, социально-экономический и эмоциональный компоненты. Высокий уровень когнитивного резерва является защитным фактором, способствует ме-

нее выраженной возрастной реорганизации когнитивных функций и, соответственно, обеспечивает предпосылки для «успешного» ментального старения.

ИЗМЕНЕНИЯ РИТМИЧЕСКОЙ НЕЙРОННОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ СТАРЕНИИ

Предполагается, что ритмическая нейронная активность играет фундаментальную роль в организации когнитивных функций. Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет неинвазивно измерять волновые колебания нейронной электрической активности [3, 65], которая, как предполагается, является одним из механизмов кодирования и передачи информации [66]. Это предположение основано на значимых ассоциациях между специфическими частотно-пространственными характеристиками мозговых колебаний и различными когнитивными функциями [1, 67, 68], а также на их изменениях при патологии мозга [9, 10, 69, 70]. Как нормальное, так и патологическое старение сопровождается изменениями мозговой активности. При нормальном когнитивном старении активность альфа-диапазона (8–13 Гц) уменьшается как по амплитуде [70, 71], так и по пиковой частоте [68, 72, 73]. Другим характерным электрофизиологическим паттерном при нормальном старении является уменьшение мощности тета-ритма и увеличение высокочастотной бета-активности [74, 75].

Особый характер нарушений колебательной мозговой активности наблюдается при патологическом старении [3, 70, 76]. Серия исследований, проведенная D.V. Moretti et al., позволила установить значимость изменений ЭЭГ индексов альфа3/альфа2 и тета/гамма для прогрессирования когнитивных нарушений. Показано, что для пациентов с когнитивным расстройством амнестического типа характерно увеличение соотношения тета- и гамма-активности в пользу тета-осцилляций [77]. Согласно предположению авторов работы, это связано с нарушением процессов возбуждения и торможения в миндалине. В другом исследовании установлено, что индекс альфа3/альфа2-активности связан со степенью атрофии нижней париетальной доли [76].

В исследовании T. Shibata et al. [10] у пациентов с деменцией обнаружено увеличение активности в затылочных областях на частоте 7,8 Гц, что свидетельствует об изменении интенсивности спектра ЭЭГ от альфа-диапазона к тета-диапазону. В этом же исследовании отмечалось снижение активности в затылочных областях в диапазоне альфа-частоты 9,4 Гц и увеличение ее

в диапазоне тета-частот 7,8 Гц, что свидетельствует об изменениях крутизны спектра ЭЭГ, т. е. большей его «размытости». В целом, по мнению авторов, патологическое старение мозга, ассоциированное с атеросклерозом, характеризуется сдвигом мощности биоэлектрических потенциалов головного мозга от более высоких к более низким частотам, что может быть зафиксировано с помощью ЭЭГ соотношения альфа- и тета-активности. Предполагается, что подобные перестройки мозговых осцилляций связаны с ухудшением их регуляции, снижением сложности и отражают нарушения процессов нейротрансмиссии [78]. Высказывается также гипотеза, что уменьшение альфа-ритма в задних областях коры у пациентов с преддементными когнитивными расстройствами и деменцией может ассоциироваться с нарушениями холинергической регуляции базальных отделов переднего мозга, которое могло бы вызвать длительное возбуждение в холинергических стволовых путях [70].

Информативность индексов ЭЭГ для выявления когнитивных расстройств показана ранее [10, 12, 78]. Так, М.Т. Schmidt et al. рассчитывали индекс альфа/тета ЭЭГ и продемонстрировали значимость этого показателя для выявления пациентов с деменцией [78]. Rishi V. A. Sheogajpanday et al. [12] показали, что нарушение соотношения низко- и высокочастотных показателей мощности биоэлектрических потенциалов (дельта + тета)/(альфа + бета) характерно для ишемического повреждения мозга и сосудистых нарушений когнитивных функций.

Ранее нами продемонстрирована диагностическая ценность индекса тета/альфа и мощности биоэлектрических потенциалов тета-ритма во фронтальных и окципитальных отделах левого полушария мозга для выявления додементных когнитивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца [59]. В этой же работе установлена взаимосвязь между наличием у данных пациентов когнитивного расстройства и нарушений сократительной функции сердца, а также большей тяжести поражения коронарного русла согласно объективным ангиографическим показателям. Указанные факты позволяют высказать предположение о том, что у пациентов с сосудистыми когнитивными расстройствами даже при отсутствии клинически значимого поражения мозговых артерий может иметь место недостаточность мозгового кровоснабжения, которая приводит к дисфункции нейронов коры, результатом чего являются негативные сдвиги соотношения тета- и альфа-активности уже на додементной стадии когнитивных нарушений.

В другой нашей работе, посвященной нейрофизиологическим коррелятам раннего после-

операционного когнитивного расстройства у кардиохирургических пациентов, установлено, что увеличение индекса тета/бета-активности в раннем послеоперационном периоде коронарного шунтирования ассоциировано с большей выраженностью когнитивного дефицита [79]. Согласно предположению, выдвинутому в исследовании [80], нарушение соотношения между тета- и бета-ритмами ЭЭГ может отражать подавление корковых источников бета-активности и большее, чем следовало бы, вовлечение структур, генерирующих медленные волны, в регуляцию когнитивных процессов, а также подавление связанных с высокочастотной корковой активностью исполнительных функций подкорковыми мотивационными и автоматизированными реакциями, что приводит к снижению эффективности обработки поступающей информации.

Ключевую роль в развитии сосудистых когнитивных расстройств могут играть изменения электрической активности в доминирующем полушарии мозга. Ранее установлено, что ишемические изменения (инсульты) в левом полушарии служат фактором риска сосудистых когнитивных расстройств [14]. Обнаружено также, что повреждения, локализованные в левом полушарии, обладают большей функциональной значимостью по сравнению с поражением правого полушария мозга: так, например, левосторонний ишемический инсульт ассоциирован с более выраженными когнитивными нарушениями [81]. В наших предыдущих работах установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистой патологией снижение когнитивных функций ассоциировано с увеличением тета-активности преимущественно в левом полушарии мозга [59, 82]. Вместе с тем в работе [83] показано, что у пациентов с левосторонним инсультом мощность низкочастотной активности (дельта и тета) увеличилась только в ипсилатеральном очаге поражения полушария, а у пациентов с правосторонним повреждением наблюдалось двустороннее увеличение мощности медленных ритмов, что, по мнению авторов работы, является предиктором худшего функционального исхода.

Таким образом, остается множество дискуссионных вопросов относительно частотно-пространственной специфики электрической активности мозга при сосудистых когнитивных нарушениях. Можно с определенной долей уверенности утверждать, что «замедление» фоновой электрической мозговой активности, особенно в задних регионах коры, характерно для острой или хронической ишемии мозга. Кроме того, угнетение функционального состояния доминирующего полушария с нарушением соотношений быстрой и медленной ритмической корковой ак-

тивности и опосредованных ею кортико-таламических взаимодействий является возможной нейрофизиологической основой когнитивных нарушений при патологическом старении, ассоциированном с атеросклерозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов функциональной пластичности нейронных систем мозга как при нормальном, так и патологическом старении при атеросклерозе остается пока открытой проблемой. «Рабочей» гипотезой противодействия возрастным и патологическим изменениям в мозге может считаться концепция когнитивного резерва. В связи с тем что установлено отрицательное влияние модифицируемых и немодифицируемых факторов прогрессирования атеросклероза на когнитивный статус и выявлены определенные закономерности перестроек частотно-пространственной активности при сосудистых когнитивных расстройствах, перспективной задачей является поиск таких нейрофизиологических и психометрических показателей, которые можно использовать в качестве прогностических маркеров для персонализированного подхода в разработке методов когнитивной реабилитации пациентов с диагностированным атеросклерозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа поддержана РФФИ, проект № 19-29-01017.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разумникова О.М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46, № 2. С. 3–16.
2. Разумникова О.М., Вольф Н.В. Реорганизация связи интеллекта с характеристиками внимания и памяти при старении // Журн. высш. нерв. деятельности. 2017. Т. 67, № 1. С. 55–67.
3. Benwell C.S.Y., Davila-Pérez P., Fried P.J., Jones R.N., Trivison T.G., Santarnecchi E., Pascual-Leone A., Shafi M.M. EEG spectral power abnormalities and their relationship with cognitive dysfunction in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes // Neurobiol. Aging. 2020. Vol. 85. P. 83–95.
4. Manard M., Bahri M.A., Salmon E., Collette F. Relationship between grey matter integrity and executive abilities in aging // Brain Res. 2016. Vol. 1642. P. 562–580.
5. Bettcher B.M., Mungas D., Patel N., Eloffson J., Dutt S., Wynn M., Watson C.L., Stephens M., Walsh C.M., Kramer J.H. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures // Neuropsychologia. 2016. Vol. 85. P. 100–109.
6. Martin A.K., Barker M.S., Gibson E.C., Robinson G.A. Response initiation and inhibition and the relationship with fluid intelligence across the adult lifespan // Arch. Clin. Neuropsychol. 2019. [Epub ahead of print]. pii acz044.
7. Biesmans K.E., van Aken L., Frunt E.M.J., Wingbermühle P.A.M., Egger J.I.M. Inhibition, shifting and updating in relation to psychometric intelligence across ability groups in the psychiatric population // J. Intellect. Disabil. Res. 2019. Vol. 63, N 2. P. 149–160.
8. Разумникова О.М., Николаева Е.И. Тормозные функции мозга и возрастные особенности организации когнитивной деятельности // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50, № 1. С. 75–89.
9. Mazaheri A., Segaert K., Olichney J., Yang J.C., Niu Y.Q., Shapiro K., Bowman H. EEG oscillations during word processing predict MCI conversion to Alzheimer's disease // Neuroimage Clin. 2017. Vol. 17. P. 188–197.
10. Shibata T., Musha T., Kosugi Y., Kubo M., Horie Y., Kuwayama N., Kuroda S., Hayashi K., Kobayashi Y., Tanaka M., Matsuzaki H., Nemoto K., Asada T. Altered neuronal activity topography markers in the elderly with increased atherosclerosis // Front. Aging Neurosci. 2017. Vol. 9. P. 216.
11. Hoffmann M. The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective // ISRN Neurol. 2013. Vol. 2013. P. 892459.
12. Sheorajpanday R.V., Mariën P., Nagels G., Weeren A.J., Saerens J., van Putten M.J., de Deyn P.P. SSubcortical vascular cognitive impairment, no dementia: EEG global power independently predicts vascular impairment and brain symmetry index reflects severity of cognitive decline // J. Clin. Neurophysiol. 2014. Vol. 31, N 5. 422–428.
13. Murphy M.P., Corriveau R.A., Wilcock D.M. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia [VCID] // Biochim. Biophys. Acta. 2016. Vol. 1862, N 5. P. 857–859.
14. Gorelick P.B., Counts S.E., Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia // Ibid. P. 860–868.
15. Васенина Е.Е., Левин О.С., Сонин А.Г. Современные тенденции в эпидемиологии деменции и ведении пациентов с когнитивными нарушениями // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. Т. 117, № 6-2. С. 87–95.
16. Iadecola C., Dering M., Hachinski V., Joutel A., Pendlebury S.T., Schneider J.A., Dichgans M. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel // J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73, N 25. P. 3326–3344.
17. Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Захаров В.В., Степкина Д.А., Локшина А.Б., Мхитарян Э.А., Коберская Н.Н., Савушкина И.Ю. Распространенность когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях [анализ работы специализированного амбулаторного приема] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 30–35.
18. De Reuck J., Maurage C.A., Deramecourt V., Pasquier F., Cordonnier C., Leys D., Bordet R. Aging and cerebrovascular lesions in pure and in mixed neurodegenerative and vascular dementia brains: a neuropathological study // Folia Neuropathol. 2018. Vol. 56, N 2. P. 81–87.
19. Samieri C., Perier M.C., Gaye B., Proust-Lima C., Helmer C., Dartigues J.F., Berr C., Tzourio C., Em-

- pana J.P. Association of cardiovascular health level in older age with cognitive decline and incident dementia // *JAMA*. 2018. Vol. 320, N 7. P. 657–664.
20. Gallagher M., Okonkwo O.C., Resnick S.M., Jagust W.J., Benzinger T.L.S., Rapp P.R. What are the threats to successful brain and cognitive aging? // *Neurobiol. Aging*. 2019. Vol. 83. P. 130–134.
 21. Sepehri Shamloo A., Dages N., Müssigbrodt A., Stauber A., Kircher S., Richter S., Dinov B., Bertagnolli L., Husser-Bollmann D., Bollmann A., Hindricks G., Arya A. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions // *Heart Lung. Circ*. 2020. Vol. 29, N. 1. P. 69–85.
 22. Bertsch K., Hagemann D., Hermes M., Walter C., Khan R., Naumann E. Resting cerebral blood flow, attention, and aging // *Brain Res*. 2009. Vol. 1267. P. 77–88.
 23. De la Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis*. 2012. Vol. 32, N 3. P. 553–567.
 24. Catchlove S.J., Macpherson H., Hughes M.E., Chen Y., Parrish T.B., Pipingas A. An investigation of cerebral oxygen utilization, blood flow and cognition in healthy aging // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 5. e0197055.
 25. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levälahti E., Ahtiluoto S., Antikainen R., Bäckman L., Hänninen T., Jula A., Laatikainen T., Lindström J., Mangialasche F., Paajanen T., Pajala S., Peltonen M., Rauramaa R., Stigsdotter-Neely A., Strandberg T., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people [FINGER]: a randomised controlled trial. // *Lancet*. 2015. Vol. 385, N 9984. P. 2255–2263.
 26. Kaur C., Ling E.A. Blood brain barrier in hypoxic-ischemic conditions // *Curr. Neurovasc. Res*. 2008. Vol. 5, N 1. P. 71–81.
 27. Michinaga S., Koyama Y. Dual roles of astrocyte-derived factors in regulation of blood-brain barrier function after brain damage // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20, N 3. P. 571.
 28. Honig L.S., Vellas B., Woodward M. et al. Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease // *N. Engl. J. Med*. 2018. Vol. 378, N 4. P. 321–330.
 29. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Сырова И.Д., Малеева О.В., Мамонтова А.С., Барбараш О.Л. Роль стенозов сонных артерий в структуре ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2014. Т. 114, № 11. С. 36–42.
 30. Bauer M., Caviezel S., Teynor A., Erbel R., Mahabadi A.A., Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis // *Swiss Med. Wkly*. 2012. Vol. 142. ID w13705.
 31. Müller-Scholden L., Kirchhof J., Morbach C., Breunig M., Meijer R., Rücker V., Tiffe T., Yurdadogan T., Wagner M., Gelbrich G., Bots M.L., Störk S., Heuschmann P.U. Segment-specific association of carotid-intima-media thickness with cardiovascular risk factors – findings from the STAAB cohort study // *BMC Cardiovasc. Disord*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 84.
 32. Caughey M.C., Qiao Y., Windham B.G., Gottesman R.F., Mosley T.H., Wasserman B.A. Carotid Intima-Media Thickness and Silent Brain Infarctions in a Biracial Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study // *Am. J. Hypertens*. 2018. Vol. 31, N 8. P. 869–875.
 33. Wendell C.R., Waldstein S.R., Ferrucci L., O'Brien R.J., Strait J.B., Zonderman A.B. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia // *Stroke*. 2012. Vol. 43, N 12. P. 3319–3324.
 34. Anazodo U.C., Shoemaker J.K., Suskin N., Ssali T., Wang D.J., St Lawrence K.S. Impaired cerebrovascular function in coronary artery disease patients and recovery following cardiac rehabilitation // *Front. Aging Neurosci*. 2016. Vol. 7. P. 224.
 35. Highton D., Ghosh A., Tachtsidis I., Panovska-Griffiths J., Elwell C.E., Smith M. Monitoring cerebral autoregulation after brain injury: multimodal assessment of cerebral slow-wave oscillations using near-infrared spectroscopy // *Anesth. Analg*. 2015. Vol. 121, N 1. P. 198–205.
 36. Семенютин В.Б., Асатуриян Г.А., Никифорова А.А., Панунцев Г.К., Алиев В.А., Ибляминов В.Б., Савелло А.В., Патцак А., Лаптев К.В., Дуданов И.П., Павлов О.А. Критические стенозы внутренних сонных артерий: церебральная ауторегуляция в ипсилатеральном бассейне // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2017. Т. 117, № 8. С. 76–84.
 37. Bruno D., Ciarleglio A., Grothe M.J., Nierenberg J., Bachman A.H., Teipel S.J., Petkova E., Ardekani B.A., Pomara N. Hippocampal volume and integrity as predictors of cognitive decline in intact elderly // *Neuroreport*. 2016. Vol. 27, N 11. P. 869–873.
 38. De la Torre J.C. Are major dementias triggered by poor blood flow to the brain? theoretical considerations // *J. Alzheimers Dis*. 2017. Vol. 57, N 2. P. 353–371.
 39. Serber S.L., Rinsky B., Kumar R., Macey P.M., Fonarow G.C., Harper R.M. Cerebral blood flow velocity and vasomotor reactivity during autonomic challenges in heart failure // *Nurs. Res*. 2014. Vol. 63, N 3. P. 194–202.
 40. Frey A., Sell R., Homola G.A., Malsch C., Kraft P., Gunreben I., Morbach C., Alkonyi B., Schmid E., Colonna I., Hofer E., Müllges W., Ertl G., Heuschmann P., Solymosi L., Schmidt R., Störk S., Stoll G. Cognitive deficits and related brain lesions in patients with chronic heart failure // *JACC Heart Fail*. 2018. Vol. 6, N 7. P. 583–592.
 41. Chen J., Zimmerman R.A., Jarvik G.P., Nord A.S., Clancy R.R., Wernovsky G., Montenegro L.M., Hartman D.M., Nicolson S.C., Spray T.L., Gaynor J.W., Ichord R. Perioperative stroke in infants undergoing open heart operations for congenital heart disease // *Ann. Thorac. Surg*. 2009. Vol. 88, N 3. P. 823–829.
 42. Li Y., Li M., Zhang X., Yang S., Fan H., Qin W., Yang L., Yuan J., Hu W. Clinical features and the degree of cerebrovascular stenosis in different types and subtypes of cerebral watershed infarction // *BMC Neurol*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 166.
 43. Alturkustani M., Ang L.C. Claustal neurons are vulnerable to ischemic insults in cardiac arrest encephalopathy // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2018. Vol. 11, N 5. P. 2735–2741.
 44. Suzuki H., Matsumoto Y., Ota H., Sugimura K., Takahashi J., Ito K., Miyata S., Furukawa K., Arai H., Fukumoto Y., Taki Y., Shimokawa H. Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive

- symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure // *Circ. J.* 2016. Vol. 80, N 8. P. 1773–1780.
45. Dai W., Duan W., Alfaro F.J., Gavrieli A., Kourtellis F., Novak V. The resting perfusion pattern associates with functional decline in type 2 diabetes // *Neurobiol. Aging.* 2017. Vol. 60. P. 92–202.
 46. Wählin A., Nyberg L. At the heart of cognitive functioning in aging // *Trends Cogn. Sci.* 2019. Vol. 23, N 9. P. 717–720.
 47. Patel N., Banahan C., Janus J., Horsfield M.A., Cox A., Li X., Cappellugola L.I., Colman J., Egan V., Garrard P., Chung E.M.L. Perioperative cerebral microbleeds after adult cardiac surgery // *Stroke.* 2019. Vol. 50, N 2. P. 336–343.
 48. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease // *J. Neurosci. Res.* 2017. Vol. 95, N 4. P. 943–972.
 49. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11, N 11. P. 1006–1012.
 50. Schwartz C.E., Rapkin B.D., Healy B.C. Reserve and reserve-building activities research: key challenges and future directions // *BMC Neurosci.* 2016. Vol. 17, N 1. P. 62.
 51. Moga D.C., Beech B.F., Abner E.L., Schmitt F.A., El Khouli R.H., Martinez A.I., Eckmann L., Huffmyer M., George R., Jicha G.A. Intervention for cognitive reserve enhancement in delaying the onset of Alzheimer's symptomatic expression [INCREASE], a randomized controlled trial: rationale, study design, and protocol // *Trials.* 2019. Vol. 20, N 1. P. 806.
 52. Murray A.D., Staff R.T., McNeil C.J., Salarirad S., Ahearn T.S., Mustafa N., Whalley L.J. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases // *Brain.* 2011. Vol. 134, Pt. 12. P. 3687–3696.
 53. Tucker A.M., Stern Y. Cognitive reserve in aging // *Curr. Alzheimer Res.* 2011. Vol. 8, N 4. P. 354–360.
 54. Costumero V., Marin-Marin L., Calabria M., Belloch V., Escudero J., Baquero M., Hernandez M., Ruiz de Miras J., Costa A., Parcet M.A., Avila C. A cross-sectional and longitudinal study on the protective effect of bilingualism against dementia using brain atrophy and cognitive measures // *Alzheimers Res. Ther.* 2020. Vol. 12, N 1. P. 11.
 55. Schneider A.L., Sharrett A.R., Patel M.D., Alonso A., Coresh J., Mosley T., Selnes O., Selvin E., Gottesman R.F. Education and cognitive change over 15 years: the atherosclerosis risk in communities study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012. Vol. 60, N 10. P. 1847–1853.
 56. Robertson I.H. Right hemisphere role in cognitive reserve // *Neurobiol. Aging.* 2014. Vol. 35, N 6. P. 1375–1385.
 57. Sumowski J.F., Chiaravalloti N., Leavitt V.M., Deluca J. Cognitive reserve in secondary progressive multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2012. Vol. 18, N 10. P. 1454–1458.
 58. Amato M.P., Razzolini L., Goretti B., Stromillo M.L., Rossi F., Giorgio A., Hakiki B., Giannini M., Pastò L., Portaccio E., de Stefano N. Cognitive reserve and cortical atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study // *Neurology.* 2013. Vol. 80, N 19. P. 1728–1733.
 59. Tarasova I.V., Trubnikova O.A., Barbarash O.L. EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2018. Vol. 46, N 5-6. P. 275–284.
 60. Finkenzeller T., Würth S., Müller E., Amesberger G. Aging-related changes of cognitive performance and stress regulation in high functioning elderly individuals // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2019. Vol. 29, Suppl. 1. P. 17–25.
 61. Hsu C.L., Best J.R., Davis J.C., Nagamatsu L.S., Wang S., Boyd L., Hsiung G.R., Voss M.W., Eng J.J., Liu-Ambrose T. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment // *Br. J. Sports Med.* 2018. Vol. 52, N 3. P. 184–191.
 62. Colcombe S.J., Erickson K.I., Scalf P.E., Kim J.S., Prakash R., McAuley E., Elavsky S., Marquez D.X., Hu L., Kramer A.F. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2006. Vol. 61, N 11. P. 1166–1170.
 63. Alves L., Cardoso S., Maroco J., de Mendonça A., Guerreiro M., Silva D. Neuropsychological predictors of long-term (10 years) mild cognitive impairment stability // *J. Alzheimers Dis.* 2018. Vol. 62, N 4. P. 1703–1711.
 64. Mortamais M., Portet F., Brickman A.M. Education modulates the impact of white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2014. Vol. 22, N 11. P. 1336–1345.
 65. Buzsáki G., Logothetis N., Singer W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms // *Neuron.* 2013. Vol. 80, N 3. P. 751–764.
 66. Bonnefond M., Kastner S., Jensen O. Communication between brain areas based on nested oscillations // *eNeuro.* 2017. Vol. 4, N 2. ID ENEURO.0153-16.2017.
 67. Başar E. The theory of the whole-brain-work // *Int. J. Psychophysiol.* 2006. Vol. 60, N 2. P. 133–138.
 68. Klimesch W. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information // *Trends Cogn. Sci.* 2012. Vol. 16, N 12. P. 606–617.
 69. Шарова Е.В., Зайцев О.С., Коробкова Е.В., Захарова Н.Е., Погосбекян Э.Л., Челябинна М.В., Фадеева Л.М., Потапов А.А. Анализ поведенческих и электроэнцефалографических коррелятов внимания в динамике восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016. Т. 8, № 3. С. 17–25.
 70. Babiloni C., Blinowska K., Bonanni L., Cichocki A., de Haan W., Del Percio C., Dubois B., Escudero J., Fernández A., Frisoni G., Guntekin B., Hajos M., Hampel H., Ifeakor E., Kilborn K., Kumar S., Johnsen K., Johannsson M., Jeong J., LeBeau F., Lizio R., Lopes da Silva F., Maestú F., McGeown W.J., McKeith I., Moretti D.V., Nobili F., Olichney J., Onofri M., Palop J.J., Rowan M., Stocchi F., Struzik Z.M., Tanila H., Teipel S., Taylor J.P., Weiergräber M., Yener G., Young-Pearse T., Drinkenburg W.H., Randall F. What electrophysiology tells us about Alzheimer's disease: a window into the synchronization and connectivity of brain neurons // *Neurobiol. Aging.* 2020. Vol. 85. P. 58–73.
 71. Marshall A.C., Cooper N.R. The association between high levels of cumulative life stress and aberrant rest-

- ing state EEG dynamics in old age // *Biol. Psychol.* 2017. Vol. 127. P. 64–73.
72. **Knyazeva M.G., Barzegaran E., Vildavski V.Y., Demonet J.F.** Aging of human alpha rhythm // *Neurobiol. Aging.* 2018. Vol. 69. P. 261–273.
73. **Scally B., Burke M.R., Bunce D., Delvenne J.F.** Resting-state EEG power and connectivity are associated with alpha peak frequency slowing in healthy aging // *Neurobiol. Aging.* 2018. Vol. 71. 149–155.
74. **Vlahou E.L., Thurm F., Kolassa I.T., Schlee W.** Resting-state slow wave power, healthy aging and cognitive performance // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. P. 5101.
75. **Gonzalez-Escamilla G., Muthuraman M., Chirumamilla V.C., Vogt J., Groppa S.** Brain networks reorganization during maturation and healthy aging-emphases for resilience // *Front Psychiatry.* 2018. Vol. 9. P. 601.
76. **Moretti D.V.** Increase of EEG Alpha3/Alpha2 power ratio detects inferior parietal lobule atrophy in mild cognitive impairment // *Curr. Alzheimer Res.* 2018. Vol. 15, N 5. P. 443–451.
77. **Moretti D.V., Zanetti O., Binetti G., Frisoni G.B.** Quantitative EEG markers in mild cognitive impairment: degenerative versus vascular brain impairment // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012. Vol. 2012. P. 917537.
78. **Schmidt M.T., Kanda P.A., Basile L.F., da Silva Lopes H.F., Baratho R., Demario J.L., Jorge M.S., Nardi A.E., Machado S., Ianof J.N., Nitrini R., Anghinah R.** Index of alpha/theta ratio of the electroencephalogram: a new marker for Alzheimer's disease // *Front Aging Neurosci.* 2013. Vol. 5. P. 60.
79. **Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.** Диагностическое значение показателей электроэнцефалографии при ранней послеоперационной когнитивной дисфункции // *Креатив. кардиология.* 2016. Т. 10, № 3. С. 220–230.
80. **Putman P., Verkuil B., Arias-Garcia E., Pantazi I., van Schie C.** EEG theta/beta ratio as a potential biomarker for attentional control and resilience against deleterious effects of stress on attention // *Cogn. Affect Behav. Neurosci.* 2014. Vol. 14, N 2. P. 782–791.
81. **Spaccavento S., Marinelli C.V., Nardulli R., Macchitella L., Bivona U., Piccardi L., Zoccolotti P., Angelelli P.** Attention deficits in stroke patients: the role of lesion characteristics, time from stroke, and concomitant neuropsychological deficits // *Behav. Neurol.* 2019. Vol. 2019. P. 7835710.
82. **Тарасова И.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.** Изменения биоэлектрической активности мозга, ассоциированные со стойкой послеоперационной когнитивной дисфункцией у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // *Сиб. науч. мед. журн.* 2017. Т. 37, № 3. С. 32–38.
83. **Zappasodi F., Pasqualetti P., Rossini P.M., Tecchio F.** Acute phase neuronal activity for the prognosis of stroke recovery // *Neural. Plast.* 2019. Vol. 2019. P. 1971875.

PLASTICITY OF BRAIN FUNCTIONAL SYSTEMS AS A COMPENSATOR RESOURCE
IN NORMAL AND PATHOLOGICAL AGING ASSOCIATED WITH ATHEROSCLEROSIS

I.V. Tarasova¹, O.A. Trubnikova¹, O.M. Razumnikova²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease
650002, Kemerovo, Sosnovy blvd., 6

²Novosibirsk State Technical University of Minobrnauki of Russia
630073, Novosibirsk, Karl Marks ave., 20

The analytical review address to the influence of atherosclerotic vascular changes in the development of age-related cognitive decline, the role of the cognitive reserve as a factor in the compensating of the brain changes associated with normal and pathological aging, and the reorganization of the brain functional systems in vascular cognitive impairment, reflected in the rhythmic activity of biopotentials.

Keywords: normal and pathological ageing, atherosclerosis, cognitive impairment, quantitative EEG, EEG indices.

Статья поступила 3 февраля 2020 г.
Принята к печати 4 марта 2020 г.

DOI: 10.15372/ATER20200109

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ
И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ СОННЫХ АРТЕРИЙ****А.Н. Рябиков^{1,2}, М.С. Трошина¹, М.Н. Рябиков¹, Ю.Ю. Палехина¹, С.К. Малютина^{1,2}**

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

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

Эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в начальном развитии атеросклероза. Наличие признаков атеросклероза по данным ультразвукового исследования сонных артерий ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 1,2–3,3 % ежегодно. Изучение связи между морфологическими и функциональными сосудистыми изменениями является важным шагом для улучшения прогностической оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и разработки новых методов их профилактики. Цель исследования – выполнить систематический обзор опубликованных исследований по оценке связей показателя поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) плечевой артерии в тесте реактивной гиперемии с параметрами толщины комплекса «интима–медия» (ТИМК) сонных артерий. **Материал и методы.** Проведен анализ публикаций по теме с 2000 по 2019 г. Использовались интернет-ресурсы PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru>), научная электронная библиотека eLIBRARY.ru (<https://elibrary.ru>) и основные отечественные кардиологические журналы. **Результаты.** Анализ литературы показал, что связь между снижением ПЗВД и увеличением ТИМК сонных артерий последовательно обнаруживается у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), с верифицированным атеросклерозом различных локализаций (в том числе ИБС, атеросклероз периферических артерий), артериальной гипертензией (АГ). Однако эти исследования преимущественно проводились на небольшом объеме клинических групп (от 10 до 136 человек). В единичных крупных работах (более 1000 человек) среди лиц с АГ и СД2 убедительной связи между ТИМК и ПЗВД не выявлено. В текущей литературе имеется дефицит крупных исследований по проблеме, а данные имеющихся работ противоречивы. Требуется новые крупные исследования по этому вопросу в различных популяциях и в широком возрастном диапазоне. **Заключение.** Исследования взаимоотношений между фенотипами вазодилатационной функции и структурных изменений сосудистой стенки (на примере ПЗВД и ТИМК) сохраняют актуальность для прогностических оценок риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, атеросклероз, толщина комплекса «интима–медия», сосудистый тонус, поток-зависимая вазодилатация.

Рябиков Андрей Николаевич – д-р мед. наук., проф., г.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ – филиала ФИЦ ИЦИГ СО РАН; проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ, ORCID 0000-0001-9868-855X, WoS: J-4565-2018, e-mail: andrew_ryabikov@mail.ru

Трошина Мария Сергеевна – клинический ординатор по специальности «терапия», м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0002-5424-652X, e-mail: mari_tr@mail.ru

Рябиков Максим Николаевич – н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: max_bermuda@mail.ru

Палехина Юлия Юрьевна – м.н.с. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, e-mail: ukolova@hotmail.com

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук., проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний НИИТПМ – филиала ФИЦ ИЦИГ СО РАН; проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии НГМУ, ORCID 0000-0001-6539-0466, WoS: J-1651-2018, e-mail: smalyutina@hotmail.com

© Рябиков А.Н., Трошина М.С., Рябиков М.Н., Палехина Ю.Ю., Малютина С.К., 2020

Основными причинами смертности в мире, а также в Российской Федерации (РФ) по-прежнему являются болезни системы кровообращения, а именно ишемическая болезнь сердца (ИБС) (82,3 %) и цереброваскулярные заболевания (ЦВБ) (85,8 %) [1, 2]. Значительная распространенность болезней системы кровообращения обусловлена как средовыми факторами риска (курение, нерациональное питание, гиподинамия и др.), так и определенным вкладом наследственных факторов. Поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) поддерживают высокую распространенность среди населения дислипидемий, артериальной гипертензии (АГ), ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и атеросклероз-ассоциированных ССЗ [2–4].

Распространенным неинвазивным методом оценки атеросклероза на сегодняшний день является идентификация атеросклеротических бляшек (АСБ) и увеличение толщины комплекса «интима–медия» (ТИМК) при ультразвуковом исследовании сонных артерий. Существует множество работ, которые экстраполируют данные исследования периферических сосудов на коронарное русло, демонстрируя диффузную природу атеросклероза [5]. При этом ведущая роль в начальных нарушениях сосудистого тонуса и развитии атеросклероза отводится эндотелиальной сосудодвигательной дисфункции (ЭД), которая представляет собой нарушение равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами [6–8]. Неинвазивным методом оценки вазодилататорной эндотелиальной функции является тест с реактивной гиперемией плечевой артерии с оценкой показателя поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) [6]. Изучение связи между морфологическими (увеличение ТИМК) и функциональными (ЭД) сосудистыми изменениями является важным шагом для улучшения прогностической оценки риска ССЗ и разработки новых методов их профилактики. В настоящей статье представлен обзор литературы по оценке ТИМК и ЭД у лиц с СД2, ИБС, АГ, а также характеристике связей между этими показателями.

Цель работы – выполнить систематический обзор опубликованных исследований по оценке связей показателя ПЗВД брахиальной артерии в тесте реактивной гиперемии с параметрами ТИМК сонных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций по данной теме за период с 2000 по 2019 г. При поиске использовались такие интернет-ресурсы, как базы дан-

ных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru>), научная электронная библиотека eLIBRARY.ru (<https://elibrary.ru>) и основные отечественные кардиологические журналы («Кардиология», «Российский кардиологический журнал», «Системные гипертензии», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Атеросклероз» и др.). Основными ключевыми словами были: поток-зависимая вазодилатация (flow-mediated dilation), толщина комплекса «интима–медия» (intima-media thickness), эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction), атеросклероз (atherosclerosis), сосудистый тонус (vascular tone), атеросклеротические бляшки (atherosclerotic plaques), сонная артерия (carotid artery), тест реактивной гиперемии (reactive hyperemia test), связь между поток-зависимой вазодилатацией и толщиной интимы-меди (relationship between flow-mediated dilation and intima-media thickness), морфологические и функциональные сосудистые изменения (morphological and functional vascular changes).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм формирования эндотелиальной дисфункции

Ключевым звеном в патогенезе атеросклероза является ЭД. Понятие ЭД включает в себя изменения (острые и хронические, местные и системные) эндотелиальных клеток, вовлеченные в механизмы развития атеросклероза и артериальной гипертензии. В частности, ЭД представляет собой нарушение равновесия между вазодилатирующими и вазоконстрикторными факторами, т. е. между факторами, обеспечивающими сосудистый тонус [7, 9–11]. Самым мощным эндогенным вазодилататором считается оксид азота NO, синтезирующийся в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием фермента эндотелиальной NO-синтазы. Затем NO проникает в гладкомышечные клетки сосудов, где активирует растворимую гуанилатциклазу с образованием циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к расширению сосуда. Другим вазодилатирующим фактором является брадикинин, который стимулирует выделение NO и простаглицлина (простаглицлин повышает содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), вызывающего расслабление сосудов и препятствующего агрегации тромбоцитов). Среди вазоконстрикторов самым важным является эндотелин-1. Другие вазоконстрикторные факторы, как простагландин H2 и тромбоксан A2, угнетают активность простаглицлина, снижая концентрацию цАМФ в гладкомышечных клетках

[12–14]. Почти все факторы риска атеросклероза реализуют свое неблагоприятное воздействие через ЭД [15, 16]. Инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением артериального давления (АД) примерно на 15–20 мм рт. ст. [17].

Дисфункция эндотелия как маркер ССЗ

Существует несколько методов оценки ЭД. Все их можно разделить на инвазивные и неинвазивные исследования.

Инвазивные методы. Эндотелиальная функция коронарных артерий (КА) может оцениваться во время коронароангиографии (КАГ) с использованием ацетилхолина [14, 18]. У пациентов без ИБС ацетилхолин оказывает дозозависимую вазодилатацию, в то время как у пациентов с ИБС наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, говорящая в пользу наличия ЭД. Впервые спазм коронарных сосудов в ответ на введение ацетилхолина показан в 1986 г. P.L. Ludmer et al. [19]. Во время проведения КАГ сравнивают диаметр КА до и после инфузии ацетилхолина. При одном из вариантов пробы скорость и объем кровотока в КА исследуют доплеровским датчиком, расположенным на кончике интракоронарного катетера. Он может обнаружить начальные признаки атеросклероза в виде утолщения интимы еще до появления на КАГ значимых сужений [13, 18].

Оценка миокардиальной перфузии возможна с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Дилатация коронарных сосудов достигается инфузией дипиридамола или аденозина. При сравнении базального кровотока и кровотока после стимуляции оценивается коронарный резерв перфузии [20].

Функцию эндотелия можно оценивать не только в коронарных артериях, но и на уровне плечевых артерий. Метод веноокклюзионной плетизмографии основан на измерении величины кровотока в периферических артериях с помощью тензометрического датчика. Прирост кровотока оценивается после введения в плечевую артерию вазодилататора, чаще всего ацетилхолина. В качестве контроля используется контралатеральная конечность [18].

Также для оценки ЭД можно определять содержание в крови различных маркеров. Сегодня существуют методики определения в крови практически всех веществ, образующихся в эндотелии (фактор Виллебранда, Р-селектин, тканевой активатор пламиногена, эндотелин-1, ингибитор активации пламиногена первого типа, тромбомодулин, рецептор протеина С и т.д.). Но не все показатели имеют одинаковую диагностическую

ценность, поскольку значительная часть маркеров ЭД образуется не только в эндотелии, но и в других клетках [21]. Об интенсивности продукции NO можно судить по содержанию его метаболитов (нитратов и нитритов) в плазме крови или моче. Перед проведением исследования пациенту назначается диета в течение трех дней, исключая продукты с большим количеством экзогенных нитратов (копченые продукты, колбасные изделия, овощи, продукты, содержащие консерванты). Исследуемую биологическую жидкость смешивают с реактивом Грисса и после инкубирования спектрофотометрически определяют концентрацию нитритов. Однако метод является косвенным, и для уточнения состояния функции эндотелия лучше одновременно изучать активность NO-синтазы. Это еще больше усложняет метод, а нестабильность и короткий период жизни молекулы резко ограничивают его применение [22].

Неинвазивные методы. Неинвазивно эндотелиальную функцию можно определить путем анализа формы объема пульсовой волны, которую регистрируют с помощью фотоплетизмографического датчика, надеваемого на ногтевую фалангу пальца руки [20]. Однако широко распространенным и более доступным неинвазивным методом оценки ЭД является определение ПЗВД. Данный метод был предложен D.S. Celermajer в 1992 г. [6], руководство по выполнению методики на сегодня наиболее системно изложено в рекомендациях M.C. Corretti et al. [9]. Метод основан на способности кровеносных сосудов самостоятельно регулировать поток крови в ответ на локальные изменения просвета. Перед проведением теста важно правильно подготовить обследуемого: последний прием пищи не менее 8 часов назад, по возможности отменить прием лекарственных препаратов, воздействующих на сосудистый тонус, не менее чем за 4 часа следует отказаться от выполнения тяжелых физических упражнений, курения, приема кофеина, витамина С и жирной пищи. Перед измерением обследуемый находится в покое в течение 10 мин.

Датчиком высокого разрешения на продольном ультразвуковом срезе в области выше локтевого сгиба сначала измеряют базальный диаметр плечевой артерии. Далее выше локтевого сгиба или на область предплечья накладывают манжетку сфигмоманометра и нагнетают воздух выше систолического АД исследуемого (примерно на 50 мм рт. ст.). Как следствие, это вызывает ишемию тканей и расширение сосудов дистальнее манжеты. Через некоторое время (по Celermajer – 4–5 минут) манжетку сдувают, что провоцирует краткосрочное увеличение по-

тока через плечевую артерию, сопровождаемое ее дилатацией. Далее проводится повторное измерение диаметра плечевой артерии с 30-й секунды после выпуска воздуха из манжеты и в течение 90 секунд (замеряется пиковый диаметр плечевой артерии). Эндотелий-зависимая дилатация при гиперемии проявляется приростом диаметра плечевой артерии, выраженным в процентах от базального диаметра:

$$\text{ПЗВД (\%)} = \frac{(\text{пиковый диаметр плечевой артерии} - \text{базальный диаметр})}{\text{базальный диаметр}} \times 100.$$
 Сосудистую реакцию считают патологической в случаях, когда ПЗВД составляет менее 10 % от исходного диаметра сосуда [6, 9].

Снижение ПЗВД рассматривается как ранний маркер снижения сосудодвигательной функции эндотелия [8, 23–25]. N. Gokce et al. исследовали ЭД методом ПЗВД на плечевой артерии у 187 пациентов, которые наблюдались в течение 30 дней. ПЗВД была значительно ниже у пациентов, в течение месяца перенесших какое-либо сердечно-сосудистое событие (45 человек, $4,9 \pm 3,1$ %), по сравнению с перенесшими никаких сердечно-сосудистых событий (142 человека, $7,3 \pm 5,0$ %, $p < 0,001$), и явилась независимым фактором сердечно-сосудистого события ($p = 0,007$) [23]. J.P.J. Halcox et al. наблюдали 308 человек в течение $46,3 \pm 2,7$ месяца и продемонстрировали, что ЭД (по данным инвазивной КАГ) является независимым маркером риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть) [26]. В другом исследовании значение ПЗВД $< 1,9$ % повышало риск развития сердечно-сосудистого события в течение одного года наблюдения у мужчин, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST [27].

У здоровых лиц (без установленных ССЗ) снижение ПЗВД аналогично предсказывает возникновение сердечно-сосудистого события. Например, в исследовании M. Shechter et al. было включено 435 человек (средний возраст 54 ± 12 лет, 65 % мужчин), а наблюдение осуществлялось в течение 32 ± 2 месяца [24]. У лиц с ПЗВД $< 10,7$ % сердечно-сосудистые события происходили достоверно чаще ($p = 0,007$). В крупном проспективном исследовании L. Rylis̄kytė et al. наблюдение за пациентами (2728 человек, средний возраст $53,9 \pm 6,2$ года, с метаболическим синдромом, но без установленных ССЗ) проводилось в течение $3,9 \pm 1,7$ года, и было показано, что частота сердечно-сосудистых событий достоверно повышается со снижением ПЗВД, $p = 0,016$ [25]. Однако есть и исследование, демонстрирующее, что уменьшение ПЗВД плечевой артерии не предсказывает возникновение сердечно-сосудистых событий [28].

ТИМК как маркер ССЗ

Достаточно большим количеством исследований показано, что наличие атеросклеротических изменений сонных артерий (бляшки, утолщение ТИМК) без клинических проявлений (субклинический атеросклероз) является независимым предиктором повышенного кардиоваскулярного риска [25, 29, 30]. В ряде многоцентровых исследований выявлена корреляция между увеличением ТИМК общей и внутренней сонной артерии и возникновением коронарного атеросклероза и частотой сердечно-сосудистых событий [31, 32].

В 2006 г. A. Simon et al. опубликовали результаты метаанализа, включающего 6 исследований: ARIC (12841 человек), Cardiovascular Health Study (5858 человек), Kuopio Ischemic Heart Disease study (1288 человек), South Bay Heart Watch Study (1461 человек), St Francis Heart studies (4903 человека), Rotterdam Study (2835 человек), где продемонстрировали, что отсутствие признаков атеросклероза (малая ТИМК, отсутствие АСБ, низкий кальциевый индекс) связано с ежегодным риском коронарных событий (0,1–0,8 %), тогда как наличие субклинического атеросклероза увеличивает этот риск до 1–3 % [33]. В исследовании ARIC (наблюдение осуществлялось с 1987 по 1993 г. у лиц без клинических симптомов ИБС) при ТИМК > 1 мм вероятность развития ИБС у женщин и мужчин была выше, чем при ТИМК менее 1 мм (в 5,07 и 1,85 раза соответственно) [30]. В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease (финская популяция, 1288 человек) наличие структурных изменений стенки сонной артерии ассоциировалось с увеличением риска возникновения ИМ в 3,3 раза ($p = 0,0074$) по сравнению с лицами, у которых не было никаких изменений стенки сонной артерии. Однако самостоятельное увеличение ТИМК ≥ 1 мм без наличия АСБ не дало достоверного увеличения риска возникновения ИМ [34].

В Новосибирске в рамках Международного проекта ВОЗ MONICA также оценивалось влияние атеросклеротических изменений стенки сонных артерий (множественные бляшки и/или осложненные бляшки и/или увеличение ТИМК $\geq 0,9$ мм) у мужчин на прогноз и риски развития ССЗ. Наблюдение проводилось в течение 10 лет, в исследование вошли 372 мужчины в возрасте 35–54 лет. При наличии атеросклеротических изменений относительный риск возникновения ИМ был в 3,4 раза выше, чем у мужчин с нормальными сонными артериями ($p = 0,039$). Десятилетний риск смерти от всех причин при наличии атеросклеротических изменений был увеличен и составил 6,3 ($p < 0,001$).

Отдельно проводилась оценка прогностического значения наличия бляшек сонных артерий независимо от величины ТИМК. Оказалось, что наличие единичных или множественных АСБ повышает риск инфаркта миокарда в 3,5 раза ($p = 0,036$), риск смерти от ССЗ — в 6 раз ($p = 0,005$), а риск смерти от всех причин — в 7,5 раза ($p < 0,001$) [29].

В целом, накопленные данные подтверждают целесообразность ранней диагностики атеросклероза с помощью оценки его субклинических суррогатных и прямых маркеров. Субклинический атеросклероз может быть выявлен различными методами: от КАГ и ряда ультразвуковых методов, включая внутрисосудистое ультразвуковое исследование, до электронно-лучевой компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Наиболее распространенным неинвазивным маркером атеросклероза на сегодняшний день является идентификация бляшек при ультразвуковом исследовании сонных артерий (или других периферических локализаций). Как менее специфический суррогатный маркер субклинического атеросклероза, рассматривается ТИМК сонных артерий. При этом многие клинические работы экстраполируют данные исследования периферических сосудов на коронарное русло, демонстрируя генерализованную природу атеросклероза [5].

В экспертных рекомендациях по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 года [35] показатель ТИМК $> 0,9$ мм рекомендуется считать поражением органа-мишени при АГ. Общепринятые на сегодня критерии АСБ представлены в Манхеймском Консенсусе как ТИМК $> 1,5$ мм или локальное увеличение ТИМК на 0,5 мм (или на 50 %) по сравнению с соседними участками сосудистой стенки [36].

Возрастные и половые особенности КИМ сонных артерий исследованы в Новосибирске нашей группой в рамках факультативных разделов проекта ВОЗ MONICA и Европейского проекта по генетике артериальной гипертензии (ЕРОГН) [37]. В исследование вошли 658 мужчин и женщин в возрасте 18–64 лет. ТИМК у мужчин составила $0,64 \pm 0,007$ мм, будучи достоверно ($p < 0,001$) больше, чем у женщин ($0,58 \pm 0,012$ мм). С возрастом ТИМК стабильно увеличивалась, однако у мужчин она была выше в данном возрастном диапазоне. Также у мужчин наблюдалась более быстрая степень прироста ТИМК, начиная с возрастной группы 35–44 года. Лишь в возрасте старше 55 лет степень прироста ТИМК выравнивается у обоих полов [37]. Распространенность АСБ составила 28,6 % у мужчин и 22 % у женщин ($p = 0,098$). Частота АСБ также достоверно повышалась с возрастом ($p < 0,001$). У мужчин распространенность АСБ плавно увеличивалась с возрастом и достигала в старшей возрастной группе (55–64 года)

65,4 %. А у женщин частота АСБ повышалась примерно на 14 % в каждой возрастной декаде и резко возрастала после 54 лет, достигая 74 % [29].

Также в Новосибирске проводилось изучение особенностей связи ТИМК с факторами риска развития ССЗ в женской популяции [38, 39]. В выборку вошли 338 женщин в возрасте 52–79 лет. В ходе исследования оценивались ТИМК сонных артерий и факторы риска ССЗ на настоящий момент, а также использовались данные ультразвукового обследования сонных артерий и оценки факторов риска ССЗ восьмилетней давности (возраст обследуемых 45–69 лет). Средний период наблюдений составил 8,5 года. Средняя максимальная ТИМК в женской выборке 52–79 лет равнялась $0,79 \pm 0,008$ мм, при этом АСБ встречались в 54,2 % случаев. В результате одномоментной оценки у женщин 52–79 лет выявлена положительная связь ТИМК с систолическим АД ($p < 0,001$), возрастом ($p < 0,001$), а также наличием СД2 с историей лечения ($p = 0,034$). Наличие АСБ было положительно связано с возрастом ($p < 0,001$), систолическим АД (САД) ($p = 0,036$), курением ($p = 0,004$), историей ССЗ ($p = 0,044$) и отрицательно — со средним количеством потребляемого алкоголя в день ($p = 0,018$).

За период наблюдения 8,5 года в проспективном анализе также выявлены положительные ассоциации между ТИМК, измеренной в 52–79 лет, и САД ($p < 0,001$), возрастом ($p = 0,025$), наличием сахарного диабета с историей лечения ($p = 0,022$) в 45–69 лет. Наличие АСБ у женщин 52–79 лет положительно связывалось со следующими факторами риска, оцененными в 45–69 лет: с возрастом ($p < 0,001$), САД ($p = 0,003$), курением ($p = 0,002$) и уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($p = 0,013$). Проспективными предикторами увеличения ТИМК оказались возраст ($p = 0,04$), САД ($p = 0,018$), факт менопаузы ($p = 0,051$), оцененные в 45–69 лет. Проспективными предикторами наличия АСБ явились возраст ($p < 0,001$), уровень САД ($p = 0,01$), факт курения ($p = 0,001$) и содержание ХС ЛПНП ($p = 0,007$), оцененные в 45–69 лет [39].

В российском исследовании, проведенном на группе участников исследования АТЕРОГЕН-Иваново (субисследования ЭССЕ-Иваново) в возрасте 40–67 лет, установлено, что наличие АСБ в сонных артериях в 8,5 раза увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [40]. Схожим образом в небольшой клинической работе показана корреляция у женщин абдоминального ожирения (81 и 21 женщина без ожирения) с ТИМК: среди женщин с абдоминальным ожирением у 54,9 % зафиксирована ТИМК более 0,9 мм, а у 38,5 % выявлены АСБ [41].

Оценка связей ПЗВД и ТИМК сонных артерий

Данные о характере связи между ПЗВД и ТИМК сонных артерий противоречивы (таблица). В некоторых клинических исследованиях показана обратная связь увеличения ТИМК сонных артерий со снижением ПЗВД: у лиц без клинических проявлений атеросклероза, но с факторами риска ИБС [42–45], у лиц с гипертонической болезнью 1–2 стадии [46, 47], у лиц мужского пола с эректильной дисфункцией [48], а также в группе лиц с уже развившейся клиникой атеросклероза [49–52]. Аналогичная обратная зависимость между снижением ПЗВД и увеличением ТИМК выявлена и в группе детей и подростков с ожирением и АГ ($r = -0,26$; $p = 0,04$) [53]. В единичных популяционных исследованиях достоверной связи между ПЗВД и ТИМК сонных артерий не выявлено [54, 55].

В клиническом исследовании R. Sampuzano et al. [42] изучалось соотношение между ПЗВД и ТИМК в группе людей без ИБС (106 человек: 91 человек с наличием факторов риска ИБС, 15 без факторов риска). В группе лиц с факторами риска ИБС ПЗВД была снижена по сравнению с группой контроля ($3,7 \pm 3,2$ и $11,6 \pm 4,4$ % соответственно; $p < 0,001$), а ТИМК повышена ($0,89 \pm 0,3$ и $0,56 \pm 0,14$ мм соответственно, $p < 0,001$). В корреляционном анализе авторами была найдена обратная зависимость между ПЗВД и ТИМК ($r = -0,240$; $p = 0,013$) [42].

В исследовании на группе лиц, не получавших никакой постоянной терапии, участвовало 77 человек (из них у 46 не было факторов риска ИБС, у 21 только один фактор риска, у 10 – более одного фактора риска ИБС). ТИМК повышалась с увеличением количества факторов риска, ПЗВД, соответственно, снижалась ($0,66 \pm 0,12$, $0,69 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,17$ мм; $p < 0,05$; $10,44 \pm 5,2$, $6,52 \pm 7,11$, $7,35 \pm 4,42$ %; $p < 0,05$). При этом согласно корреляционному анализу не наблюдалось связи между ПЗВД и ТИМК в каждой отдельной группе. Так, у лиц без факторов риска ИБС $r = -0,151$, $p = 0,3$, у лиц с одним фактором риска развития ИБС $r = -0,196$, $p = 0,4$, у лиц с двумя и более факторами риска $r = -0,387$, $p = 0,2$. Однако тенденция к связи между ПЗВД и ТИМК была выявлена в общей группе, без ее разделения на подгруппы по числу факторов риска ($r = -0,217$, $p = 0,058$) [43].

Исследование турецких ученых, включавшее 54 человека с гипертонической болезнью (стадия I и II), не принимавших постоянную гипотензивную терапию, дало аналогичные результаты. ТИМК равнялась $0,43 \pm 0,09$ мм, что было значительно больше, чем в группе контроля ($0,33 \pm 0,06$ мм; $p < 0,001$). По величине ПЗВД группы также достоверно различались

(4 ± 4 % в основной группе, 13 ± 12 % в группе контроля; $p < 0,001$) [46]. В исследовании румынских ученых в клинической группе из 75 человек с гипертонической болезнью (от 42 до 62 лет) показано наличие достоверной обратной корреляции между ТИМК ($1,41 \pm 0,3$ мм) и ПЗВД [47].

В Южной Корее изучали наличие связи ТИМК и ПЗВД с вазоспастической стенокардией. Популяционная выборка из 254 человек была разделена на три группы: контрольную (58 человек, средний возраст $55,3 \pm 8,7$ года, из них 30 мужчин) с нормальной КАГ и отрицательным тестом с эргометрином; группу с вазоспастической стенокардией (76 человек, средний возраст $53,5 \pm 10,2$ года, из них 41 мужчина) с нормальной КАГ и положительным тестом с эргометрином; группу с подтвержденной КАГ ИБС (120 человек, средний возраст $56,3 \pm 9,7$ года, из них 79 мужчин). ПЗВД была меньше в группе лиц с вазоспастической стенокардией, чем в контрольной группе (соответственно $7,7 \pm 3,5$ и $9,4 \pm 3,8$ %; $p = 0,014$), а ТИМК больше (соответственно $0,58 \pm 0,1$ и $0,54 \pm 0,1$ мм; $p = 0,029$) [56].

Схожее клиническое исследование в 1997 г. оценивало ПЗВД в группе пациентов с симптомами ИБС ($n = 74$). Из этой группы у 44 человек подтверждалась ИБС по КАГ (стенос > 30 % в сосудах), у 30 человек по КАГ сосуды были чистые, в контрольную группу вошло 14 человек. В группе с ИБС, подтвержденной по КАГ, ПЗВД была достоверно ниже по сравнению с группой лиц с ИБС с «чистыми» сосудами ($5,7 \pm 4,8$ и $12,6 \pm 6,7$ % соответственно; $p < 0,0001$) и по сравнению с группой контроля ($5,7 \pm 4,8$ и $15,7 \pm 3,9$ %; $p < 0,00001$). Одномерный корреляционный анализ показал, что снижение ПЗВД ассоциировано с количеством стенозированных сосудов при ИБС ($r = -0,67$; $p < 0,0001$) [57].

В клиническом исследовании S. Ifrim et al. [58] изучение ПЗВД и ТИМК проводилось у пациентов с СД2 с недостаточным контролем уровня гликемии (основная группа 10 человек с уровнем гликированного гемоглобина $> 8,5$ %). У пациентов из основной группы ПЗВД была достоверно меньше, чем в группе контроля ($5,65 \pm 1,42$ и $7,11 \pm 1,01$ % соответственно; $p = 0,016$), а ТИМК была достоверно больше ($0,87 \pm 0,07$ и $0,77 \pm 0,06$ мм соответственно, $p = 0,0022$) [58]. В более крупном анализе, проводившемся на выборке пациентов из популяционного исследования в г. Ченнаи (Индия) (The Chennai Urban Population Study), также оценивалась связь между ПЗВД и ТИМК. В основную группу вошли 50 человек с СД2. ПЗВД была достоверно меньше у пациентов с СД2 по

Данные о характере связи между ПЗВД и ТИМК сонных артерий

Ссылка	Популяция	Дизайн исследования	Результаты
1	2	3	4
Ifrim et al., 2004 [58]	$n = 10$ чел.: СД2 (длительность $5,65 \pm 2,34$ года), НЬА1С $> 8,5$ %; $n = 10$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($5,65 \pm 1,42$ % vs $7,11 \pm 1,01$ %; $p = 0,016$); ТИМК выше в основной группе ($0,87 \pm 0,07$ мм vs $0,77 \pm 0,06$ мм; $p = 0,0022$). Связь между ПЗВД и ТИМК не исследовалась
Ravikumar et al., 2002 [59]	$n = 50$ чел.: СД2 (Ченнаи, Индия); $n = 50$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($2,1 \pm 2,95$ % vs $6,64 \pm 4,38$ %; $p < 0,0001$). Обратная связь между ПЗВД и ТИМК показана в общей группе ($r = -0,336$; $p = 0,001$), но в основной группе связь не достоверна! ($r = -0,084$; $p = 0,564$)
Kobayashi et al., 2004 [45]	$n = 135$ чел. (79 женщин, 56 мужчин) с факторами риска атеросклероза, из них 33 чел. с клиническим атеросклерозом (ИБС, МИ, облитерирующий атеросклероз периферических артерий)	Когортное	Обратная связь между ТИМК и ПЗВД ($r = -0,343$; $p < 0,0001$)
Campuzano et al., 2006 [42]	$n = 91$ чел.: наличие факторов риска ИБС, без клинических проявлений атеросклероза; $n = 15$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($3,7 \pm 3,2$ % vs $11,6 \pm 4,4$ %; $p < 0,001$); ТИМК выше в основной группе ($0,89 \pm 0,3$ мм vs $0,56 \pm 0,14$ мм; $p < 0,001$). Обратная связь между ТИМК и ПЗВД ($r = -0,240$; $p = 0,013$)
Haraki et al., 2002 [44]	$n = 96$ чел.: мужчины без клинических проявлений атеросклероза (Япония, 50 ± 8 лет)	Когортное	Обратная связь между ПЗВД и ТИМК ($r = -0,21$; $p < 0,05$)
Głowińska-Olszewska et al., 2007 [53]	$n = 85$ чел.: ожирение и АГ у детей и подростков ($14,6 \pm 2,4$ года); $n = 26$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	Обратная связь между ПЗВД и ТИМК ($r = -0,240$; $p = 0,013$)
Enderle et al., 1998 [50]	$n = 122$ чел.: клиническая картина ИБС до проведения КАГ ($60 \pm 8,6$ года)	Когортное	Обратная связь между ПЗВД и ТИМК ($r = -0,317$; $p = 0,0004$)
Neunteufl et al., 1997 [57]	$n = 74$ чел.: клиническая картина ИБС, 44 КАГ(+), 30 КАГ(-); $n = 14$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже у КАГ(+), чем у КАГ(-) и лиц группы контроля (соответственно $5,7 \pm 4,8$ %, $12,6 \pm 6,7$ % и $15,7 \pm 3,9$ %; $p < 0,0001$). Связь между ПЗВД и ТИМК не исследовалась
Matsushima et al., 2007 [49]	$n = 103$ чел.: клиническая картина ИБС, 73 КАГ(+), 30 КАГ(-) (62 ± 9 лет)	Когортное	ПЗВД у КАГ(+), меньше, чем у КАГ(-) ($3,7 \pm 3,0$ % vs $7,5 \pm 2,9$ %), а ТИМК больше ($1,1 \pm 0,2$ мм vs $0,7 \pm 0,1$ мм). Обратная связь между ПЗВД и ТИМК ($r = -0,47$; $p < 0,0001$)
Oz et al., 2012 [51]	$n = 50$ чел.: клиническая картина ИБС по КАГ ($52,4 \pm 6,4$ года); $n = 45$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($5,03 \pm 4,24$ % vs $7,47 \pm 2,94$ %; $p = 0,02$); ТИМК выше в основной группе ($0,89 \pm 0,24$ мм vs $0,64 \pm 0,17$ мм; $p < 0,001$). Обратная связь между ПЗВД и ТИМК ($r = -0,211$; $p < 0,05$)

1	2	3	4
Балахонова и др., 2009 [60]	$n = 49$ чел.: мужчины с атеросклерозом коронарных артерий, КАГ(+), 28–50 лет; $n = 29$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($4,5 \pm 2,8 \%$ vs $5,8 \pm 2,2 \%$; $p = 0,03$); ТИМК выше в основной группе ($0,88 \pm 0,23$ мм vs $0,76 \pm 0,18$ мм; $p = 0,01$). Связь между ПЗВД и ТИМК не исследовалась
Korkmaz et al., 2010 [46]	$n = 54$ чел.: гипертоническая болезнь (стадия 1–2), без гипотензивной терапии (Турция); $n = 27$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($4 \pm 4 \%$ vs $13 \pm 12 \%$; $p < 0,001$); ТИМК выше в основной группе ($0,43 \pm 0,09$ мм vs $0,33 \pm 0,06$ мм; $p < 0,001$). Обратная связь между ПЗВД и ТИМК ($r = 0,260$; $p = 0,026$)
Savoieu et al., 2008 [47]	$n = 75$ чел.: АГ (42–62 года)	Когортное	ПЗВД = $8,00 \pm 2,02 \%$, ТИМК = $1,41 \pm 0,3$ мм. Обратная связь между ТИМК и ПЗВД
Cho et al., 2009 [56]	254 чел. с болью в груди: $n = 120$ чел.: ИБС; $n = 76$ чел.: вазоспастическая стенокардия; 58 чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД снижено ($7,7 \pm 3,5 \%$ vs $9,4 \pm 3,8 \%$; $p = 0,014$); ТИМК выше ($0,58 \pm 0,1$ мм vs $0,54 \pm 0,1$ мм; $p = 0,029$). Связь между ПЗВД и ТИМК не исследовалась
Hashimoto et al., 1999 [67]	$n = 34$ чел.: клинический атеросклероз (ИБС и/или облитерирующий атеросклероз нижних конечностей) (61 ± 2 года); $n = 33$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($2,8 \pm 0,4 \%$ vs $5,1 \pm 0,6 \%$; $p < 0,01$), ТИМК выше в основной группе ($1,02 \pm 0,04$ мм vs $0,91 \pm 0,03$ мм; $p < 0,05$). Связи между ПЗВД и ТИМК в основной группе нет, в общей группе ($n = 67$ чел.) есть ($r = -0,36$; $p < 0,01$)
Белоцерковская и др., 2014 [61]	$n = 60$ чел.: гемодинамически значимый атеросклеротический стеноз СА (51 чел. с АГ, 11 чел. с СД2) ($58,3 \pm 7,5$ года)	Когортное	Обратная связь между ТИМК и ПЗВД ($r = -0,32$; $p < 0,001$)
Gullu et al., 2006 [63]	$n = 136$ чел.: здоровые лица без риска ССЗ ($39,9 \pm 7,3$ года)	Когортное	Обратная связь между ТИМК и ПЗВД ($r = -0,360$; $p < 0,01$)
Yan et al., 2005 [54]	$n = 1578$ чел.: мужчины среднего возраста (172 чел. с АГ, 41 чел. с СД2, 190 чел. курящих)	Когортное	Связи между ТИМК и ПЗВД нет ($r = -0,006$; $p = 0,82$)
Irace et al., 2006 [43]	$n = 77$ чел.: подгруппы в зависимости от количества факторов риска ИБС	Когортное	Обратная связь между ПЗВД и ТИМК в общей группе ($r = -0,217$; $p = 0,058$). Нет связи в подгруппах: 0 факторов риска ($r = -0,151$; $p = 0,3$), 1 фактор риска ($r = -0,196$; $p = 0,4$), 2 фактора риска и более ($r = -0,387$; $p = 0,2$)
Yao et al., 2014 [62]	$n = 1083$ чел.: подгруппы в зависимости от уровня риска развития ССЗ в ближайшие 10 лет (30–80 лет)	Когортное	Обратная связь между ПЗВД и ТИМК у женщин ($r = -0,474$; $p < 0,001$) и мужчин ($r = -0,295$; $p < 0,001$)
Toyoda et al., 2020 [52]	$n = 159$ чел.: ИБС по КАГ (67 ± 8 лет)	Когортное	Тенденция к обратной связи между ТИМК и ПЗВД ($r = -0,149$; $p = 0,061$)
Yeboah et al., 2008 CHS [55]	$n = 2338$ чел. (72–98 лет)	Когортное	Связи между ТИМК и ПЗВД нет ($r = -0,0252$; $p = 0,222$)

1	2	3	4
Chen et al., 2016 [48]	$n = 261$ чел.: мужчины с эректильной дисфункцией (19–40 лет); $n = 40$ чел.: контрольная группа	«Случай–контроль»	ПЗВД ниже в основной группе ($9,44 \pm 2,70$ % vs $13,00 \pm 2,89$ %; $p < 0,001$); ТИМК выше в основной группе ($0,66$ ($0,60; 0,75$) мм vs $0,59$ ($0,50; 0,68$) мм; $p < 0,001$). Обратная связь между ТИМК и ПЗВД ($r = -0,241$; $p < 0,001$)
Juonala et al., 2004 [64]	$n = 2109$ чел.: выборка из финской популяции (24–39 лет)	Когортное	Обратная связь между ТИМК и ПЗВД ($p = 0,001$) показана в многомерном анализе
Kwagyan et al., 2009 [68]	$n = 106$ чел.: выборка из афро-американской популяции, без клинических проявлений атеросклероза ($64,0 \pm 6,6$ года)	Когортное	Связи между ТИМК и ПЗВД нет ($r = 0,06$; $p = 0,52$)
Halcox et al., 2009 [65]	$n = 213$ чел.: без ССЗ и СД2 ($55,9 \pm 5,5$ года)	Когортное, проспективное исследование с 1997 по 2005 г.	Обратная связь ПЗВД с ежегодным приростом ТИМК ($\beta = -5,0$; $p = 0,01$)

сравнению с группой контроля ($2,10 \pm 2,95$ и $6,64 \pm 4,38$ %; $p < 0,0001$). ПЗВД снижалась с повышением ТИМК как у пациентов с СД2, так и без него. Однако достоверной связи между уменьшением ПЗВД и увеличением ТИМК не было найдено у пациентов в основной группе ($r = -0,084$; $p = 0,564$) [59].

В небольшом российском клиническом исследовании ТИМК в сонных артериях и ПЗВД плечевой артерии измеряли у 49 мужчин с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, в контрольную группу вошли 29 мужчин без клинических проявлений атеросклероза. В основной группе ПЗВД равнялось $4,5 \pm 2,8$ %, будучи значимо меньше, чем в группе контроля ($5,8 \pm 2,2$ %; $p = 0,03$). ТИМК составила в основной группе $0,88 \pm 0,23$ мм, что было достоверно выше, чем в контрольной группе — $0,76 \pm 0,18$ мм ($p = 0,01$) [60].

В другом российском исследовании, проводившемся на группе пациентов из 60 человек (средний возраст $58,3 \pm 7,5$ года) с гемодинамически значимым атеросклеротическим стенозом сонных артерий, также установлена зависимость между ПЗВД и ТИМК на промежуточном этапе исследования. Пациенты были разделены на две группы согласно дизайну исследования: 1-я группа — лица, которым выполнена классическая каротидная эндартерэктомия с пластикой артерий синтетической заплатой (30 больных, 50 %), 2-я группа — больные, которым выполнена эверсионная каротидная эндартерэктомия (30 человек, 50 %). В обеих группах отмечалось снижение ПЗВД. В 1-й группе ПЗВД на 30-й секунде составила $5,81 \pm 1,65$ %, на

60-й секунде — $5,43 \pm 1,52$ %, что оказалось достоверно меньше, чем у пациентов 2-й группы: соответственно $6,95 \pm 1,70$ и $6,03 \pm 1,75$ ($p < 0,05$). Одномерный корреляционный анализ ПЗВД и ТИМК в обеих группах показал, что уменьшение ПЗВД обратно пропорционально увеличению ТИМК ($r = -0,32$; $p < 0,001$) [61].

Имеется немного исследований ассоциации ТИМК и ПЗВД в общей популяции. Так, в китайском популяционном исследовании участвовало 1083 человека (возраст от 30 до 80 лет), разделенных на три группы согласно Фрамингемской шкале оценки риска развития ССЗ в ближайшие 10 лет: группы с низким риском, умеренным и высоким. ПЗВД у мужчин в группе низкого риска была достоверно меньше, чем в женской группе низкого риска (соответственно $8,31 \pm 2,89$ и $9,76 \pm 3,62$ %; $p < 0,001$), но в группах умеренного и высокого риска — достоверно больше, чем у женщин (умеренный риск: мужчины — $7,43 \pm 2,65$ %, женщины — $6,67 \pm 2,42$ %; высокий риск: мужчины — $6,41 \pm 2,27$ %, женщины — $5,78 \pm 2,39$ %; $p < 0,001$). То есть с увеличением факторов риска нарастает и ЭД, у женщин больше, чем у мужчин. ТИМК повышалась без достоверных различий в мужской и женской группе, с увеличением значения от группы низкого риска до группы высокого риска. Также отдельно в группе мужчин и в группе женщин выявлена обратная связь между ПЗВД и ТИМК (мужская группа — $r = -0,295$; $p < 0,001$; женская группа — $r = -0,474$; $p < 0,001$) [62].

В другом относительно крупном исследовании в Китае у здоровых мужчин среднего воз-

раста ($n = 1578$) с низким риском развития ССЗ в ближайшие 10 лет по Фрамингемской шкале, не имеющих подтвержденных ССЗ, связи между ТИМК и ПЗВД, напротив, не найдено ($r = -0,006$; $p = 0,82$). При этом ТИМК коррелировала с возрастом, систолическим АД, индексом массы тела, содержанием общего ХС и ХС ЛПНП ($p < 0,001$ для всех), а ПЗВД – с систолическим и диастолическим АД ($p < 0,01$) [54]. В Cardiovascular Health Study в популяционной выборке из 2338 человек (средний возраст $78,3 \pm 4,2$ года, 479 человек с ССЗ) также не выявлено достоверной связи между ТИМК сонных артерий и ПЗВД ($r = -0,0252$; $p = 0,222$) [55]. В то же время имеются единичные данные, показывающие наличие связи между ТИМК и ПЗВД у здоровых мужчин без ССЗ [63]. Еще одно крупное популяционное исследование, проводившееся в Финляндии, у лиц молодого возраста ($n = 2109$ человек, средний возраст $31,6 \pm 5$ лет) оценивало связь ПЗВД и ТИМК сонных артерий в многомерной модели, стандартизированной по возрасту, полу и другим факторам риска. ПЗВД была обратно зависима от ТИМК сонных артерий ($p = 0,001$) [64].

В проспективном исследовании (с 1997 по 2005 г.) J.P.J. Halcox et al. [65] провели анализ связей ПЗВД и ТИМК сонных артерий на клинической выборке пациентов из популяционного исследования Whitehall II ($n = 213$ человек, 45–66 лет). При измерении в 1997 г. у мужчин ПЗВД была недостоверно меньше, чем у женщин (соответственно $4,95 \pm 2,92$ и $5,58 \pm 3,03$ %; $p = 0,18$), а ТИМК сонных артерий – больше (соответственно $0,71$ и $0,67$ мм; $p = 0,13$). На старте исследования не было выявлено связей между ПЗВД и ТИМК. Средний ежегодный прирост ТИМК составил $0,012 \pm 0,028$ мм в год, был одинаковым у мужчин и женщин и достоверно связан с возрастом ($r = 0,16$; $p = 0,02$), с САД ($r = 0,13$; $p = 0,07$), с диастолическим АД ($r = 0,15$; $p = 0,03$) и обратно связан с ПЗВД ($r = 0,19$; $p = 0,006$). После стандартизации по факторам риска ССЗ по-прежнему прослеживалась достоверная обратная связь между ПЗВД и средним ежегодным приростом ТИМК сонных артерий ($\beta = -5,0$; $p = 0,01$) [65].

Получены свидетельства количественного характера обратной связи ПЗВД и ТИМК (а именно, времени достижения пика ПЗВД со степенью увеличения ТИМК). Так, в исследовании на клинической здоровой группе, состоящей из 124 человек, последовательно проводилось измерение ПЗВД на 50-й секунде и через 2 и 3 минуты после сдувания манжетки, и оценивалась ТИМК сонных артерий. В зависимости от значения ПЗВД основная группа была разделена на три подгруппы: первая подгруппа, где

максимальное значение ПЗВД было на 50-й секунде (57 человек), вторая подгруппа с максимальным значением ПЗВД на 2-й минуте (34 человека) и третья подгруппа – без ПЗВД (33 человека). ТИМК увеличивалась прогрессивно от первой до третьей подгруппы ($p < 0,03$), т. е. в зависимости от выраженности ЭД [66].

Выполненный системный анализ публикаций по проблеме показал свидетельства связи между снижением ПЗВД и увеличением ТИМК сонных артерий у пациентов с верифицированным атеросклерозом и с артериальной гипертензией. Однако эти данные получены на небольшом объеме клинических групп. В единичных более крупных исследованиях в популяции или на здоровых лицах убедительной связи между ТИМК и ПЗВД не выявлено. В целом, в текущей литературе имеется дефицит крупных исследований по проблеме, а данные имеющихся исследований противоречивы. Требуется новые крупные исследования в популяциях, различающихся этнически и по профилю факторов риска ССЗ, у мужчин и женщин и в широком возрастном диапазоне.

Финансирование. Настоящий анализ выполнен в рамках бюджетной темы НИИТГПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, рег. № АААА-А17-117112850280-2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шаповалов И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. М.: Росстат, 2019. С. 21–22.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 1. С. 5–10.
3. Гуревич В.С. Современные представления о патогенезе атеросклероза // Болезни сердца и сосудов. 2006. № 4. С. 4–8.
4. Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Перова Н.В., Яровая Е.Б., Мазаев В.П., Уразалина С.Ж., Бойцов С.А. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2013. Т. 12, № 1. С. 40–45.
5. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза // Ультразв. и функц. диагностика. 2011. № 1. С. 98–104.
6. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. 1992. Vol. 340 (8828). P. 1111–1115. DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f
7. Stary H.C. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20. P. 1177–1178. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1177
8. Landmesser U., Hornig B., Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis

- sis? // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 27–33. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129501.88485.1f
9. **Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., Celermajer D., Charbonneau F., Creager M.A., Deanfield J., Drexler H., Gerhard-Herman M., Herrington D., Vallance P., Vita J., Vogel R.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39, N 2. P. 257–265. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01746-6
 10. **Gimbrone M.A., García-Cardena G.** Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis // *Cardiovasc. Pathol.* 2013. Vol. 22. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.carpath.2012.06.006
 11. **Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., Farb A., Schwartz S.M.** Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1262–1275. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1262
 12. **Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Хорева М.А., Осипова И.В.** Дисфункция эндотелия — ключевое звено в патогенезе атеросклероза // *Рос. кардиол. журн.* 2010. Т. 2, № 82. С. 84–91.
 13. **Davignon J., Ganz P.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 27–32. DOI: 10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8
 14. **Herrmann J., Lerman A.** The endothelium: Dysfunction and beyond // *J. Nuclear. Cardiol.* 2001. Vol. 8. P. 197–206. DOI: 10.1067/mnc.2001.114148
 15. **Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Осипова И.В., Хорева М.А., Воробьев Р.И.** Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2006. Т. 5, № 6. С. 129–136.
 16. **Малютина С.К., Рябиков М.Н., Рябиков А.Н., Гахова Т.А., Лютова Ф.Ф.** Популяционная оценка эндотелиальной дисфункции: распространенность, детерминанты и связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз* / ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. С. 43–76.
 17. **Panza J.A.** Endothelial dysfunction in essential hypertension // *Clin. Cardiol.* 1997. Vol. 20 (Suppl. 2). P. 26–33.
 18. **Бахтияров Р.З.** Современные методы исследования функции эндотелия // *Рос. кардиол. журн.* 2004. № 2. С. 76–79.
 19. **Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., Wayne R.R., Mudge G.H., Alexander R.W., Ganz P.** Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *N. Engl. J. Med.* 1986. Vol. 315, N 17. P. 1046–1051. DOI: 10.1056/NEJM198610233151702
 20. **Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л., Ермолов С.Ю., Ермолова Т.В., Манасян С.Г., Сердюков С.В.** Роль и методы оценки эндотелиальной дисфункции в практической медицине // *Мед. академ. журн.* 2017. Т. 1, № 17. С. 7–23.
 21. **Самолук Н.О., Григорьева М.Ю.** Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Кардиология*. 2019. Т. 35. С. 4–9. DOI: 10.18087/cardio.2524
 22. **Green L.C., David A.V., Glogowski J., Skipper P.L., Wishnok J.S., Tannenbaum S.R.** Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids // *Ann. Biochem.* 1982. Vol. 1, N 126. P. 131–138. DOI: 10.1016/0003-2697(82)90118-x
 23. **Gokce N., Keaney J.F. Jr, Hunter L.M., Watkins M.T., Menzoian J.O., Vita J.A.** Risk stratification for post-operative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1567–1572. DOI: 10.1161/01.cir.0000012543.55874.47
 24. **Shechter M., Issachar A., Sheitl I., Koren-Morag N., Freinark D., Shahar Y., Sharai A., Feinberg M.S.** Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease // *Int. J. Cardiol.* 2009. Vol. 134. P. 52–58. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.01.021
 25. **Ryliškytė L., Navickas R., Šerpytis P., Purnaitė R., Zupkauskienė J., Jucevičienė A., Badarienė J., Rimkienė M.A., Ryliškienė K., Skiauterytė E., Laucevičius A.** Association of aortic stiffness, carotid intima-media thickness and endothelial function with cardiovascular events in metabolic syndrome subjects // *Blood Press*. 2019. Vol. 28, N 2. P. 131–138. DOI: 10.1080/08037051.2019.1569461
 26. **Halcox J.P.J., Schenke W.H., Zalos G., Mincemoyer R., Prasad A., Waclawiw M.A., Nour K.R.A., Quyyumi A.A.** Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 653–658. DOI: 10.1161/01.cir.0000025404.78001.d8
 27. **Karatzis E.N., Ikonomidis I., Vamvakou G.D., Papaioannou T.G., Protogerou A.D., Andreadou I., Voidonikola P.T., Karatzi K.N., Papamichael C.M., Lekakis J.P.** Long-Term Prognostic Role of Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery After Acute Coronary Syndromes Without ST Elevation // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 98, N 11. P. 1424–1428. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.043
 28. **Suessenbacher A., Dörlner J., Wunder J., Hohenwarter F., Alber H.F., Pachinger O., Frick M.** Comparison of brachial artery wall thickness versus endothelial function to predict late cardiovascular events in patients undergoing elective coronary angiography // *Am. J. Cardiol.* 2013. Vol. 111, N 5. P. 671–675. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.11.020
 29. **Рябиков А.Н., Малютина С.К., Шахматов С.Г.** Факкультативное ультразвуковое исследование сердца и сосудов по проекту ВОЗ MONICA в Новосибирске // *Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)* / ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: Гео, 2016. С. 546–565.
 30. **Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A.R., Clegg L.X.** Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993 // *Am. J. Epidemiol.* 1997. Vol. 146. P. 483–494. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009302
 31. **Меркулов Е.В., Миронов В.М., Самко А.Н.** Коронароангиография, венгерулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика, 2011. 100 с.
 32. **Гайсенко О.В., Марцевич С.Ю.** Толщина интимамедиа — предиктор выявления ишемической бо-

- лезни сердца и независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий // Клинист. 2011. № 4. С. 5–9.
33. **Simon A., Chironi G., Levenson J.** Performance of sub-clinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease // *Hypertension*. 2006. Vol. 48, N 3. P. 392–396. DOI: 10.1161/01.HYP.0000236507.76042.72
34. **Salonen T., Salonen R.** Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease // *Arterioscler. Thromb*. 1991. Vol. 11. P. 1245–1249. DOI: 10.1161/01.atv.11.5.1245
35. **Williams B., Mancia G., Spiering W., et al.** ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J*. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
36. **Touboul P.-J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Hernandez R.H., Jaff M., Kownator S., Naqvi T., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaute E., Woo K.S.** Mannheim Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011) // *Cerebrovasc. Dis*. 2012. Vol. 34, N 4. P. 290–296. DOI: 10.1159/000343145
37. **Рябиков А.Н., Рябиков М.Н., Малютина С.К.** Возрастная динамика и гендерные особенности интимо-медиального комплекса артериальной стенки // *Вопросы атерогенеза* / ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: 2005. С. 216–225.
38. **Уколова Ю.Ю., Малютина С.К., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г., Воронина Е.В., Ясюкевич Н.В., Вережкин Е.Г.** Изменения артериальной стенки в связи с 7-летней динамикой кардиоваскулярных факторов риска у женщин // *Медицина и образование в Сибири*. 2014. № 3. С. 52–62.
39. **Малютина С.К., Палехина Ю.Ю., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г., Бобак М.** Структурные характеристики стенки сонных артерий у женщин старшего возраста и их проспективные детерминанты в популяции // *Атеросклероз*. 2014. Т. 3, № 10. С. 20–27.
40. **Ершова А.И., Мешков А.Н., Деев А.Д., Александрова Е.Л., Лищенко Н.Е., Новикова А.С., Хорошилова О.В., Шутемова Е.А., Белова О.А., Балахонова Т.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М., Бойцов С.А.** Атеросклеротическая бляшка в сонных артериях как маркер риска развития сердечно-сосудистых событий в популяции среднего возраста // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. 2018. Т. 17, № 4. С. 34–39. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-34-39>
41. **Бровин Д. Л., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Березина А.В., Каронова Т.Л., Баженова Е.А., Колодина Д.А., Бакулина А.С., Полякова Е.А., Листопад О.В., Николайчук Е.И., Беркович О.А., Баранова Е.И., Шляхто Е.В.** Толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением // *Кардиология*. 2018. Т. 58, № 6. С. 29–36. DOI: 10.18087/cardio.2018.6.10122
42. **Campuzano R., Moya J.L., García-Lledó A., Tomas J.P., Ruiz S., Megías A., Balaguer J., Asín E.** Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis // *J. Hypertens*. 2006. Vol. 24, N 8. P. 1581–1588. DOI: 10.1097/01.hjh.0000239294.17636.27
43. **Irace C., Fiaschi E., Cortese C., Gnasso A.** Flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness of carotid artery in never-treated subjects // *Int. Angiol*. 2006. Vol. 25, N 3. P. 274–279.
44. **Haraki T., Takegoshi T., Kitoh C., Wakasugi T., Saga T., Hirai J.I., Aoyama T., Inazu A., Mabuchi H.** Carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated vasodilation in asymptomatic Japanese male subjects amongst apolipoprotein E phenotypes // *J. Intern. Med*. 2002. Vol. 252, N 2. P. 114–120. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2002.01011.x
45. **Kobayashi K., Akishita M., Yu W., Hashimoto M., Ohni M., Toba K.** Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity // *Atherosclerosis*. 2004. Vol. 173, N 1. P. 13–18. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2003.10.013
46. **Korkmaz H., Akbulut M., Özbay Y., Koç M.** The relation of intima-media thickness with endothelial function and left ventricular mass index // *Anatol. J. Cardiol*. 2010. Vol. 10, N 3. P. 220–225. DOI: 10.5152/akd.2010.061
47. **Savoiu G., Drăgan S., Nicola T., Fira-Mladinescu O., Gorun C., Noveanu L., Tudor A., Muntean D., Mihaslas G.** Prognostic value of brachial artery flow-mediated dilation and carotid artery intima-media thickness in hypertensive patients // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. 2008. Vol. 112, N 2. P. 331–336.
48. **Chen S.-F., Yao F.-J., Sun X.-Z., Wu R.-P., Huang Y.-P., Zheng F.-F., Yang Q.-Y., Han D.-Y., Xie M.-Q., Ding M., Zhang Y., Liu G.-H., Deng C.-H.** Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in young ED patients with insulin resistance // *Int. J. Impotence Res*. 2016. Vol. 28, N 5. P. 194–199. DOI: 10.1038/ijir.2016.30
49. **Matsushima Y., Takase B., Uehata A., Kawano H., Yano K., Ohsuzu F., Ishihara M., Kurita A.** Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity // *Int. J. Cardiol*. 2007. Vol. 117, N 2. P. 165–172. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.04.063
50. **Enderle M.D., Schroeder S., Ossen R., Meisner C., Baumbach A., Haering H.U., Karsch K.R., Pfohl M.** Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease // *Heart*. 1998. Vol. 80, N 4. P. 349–354. DOI: 10.1136/hrt.80.4.349
51. **Oz F., Elitok A., Bilge A.K., Mercanoglu F., Oflaz H.** Relationship Between Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation, Carotid Artery Intima-Media Thickness and Coronary Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease // *Cardiol. Res*. 2012. Vol. 3, N 5. P. 214–221. DOI: 10.4021/cr219w
52. **Toyoda S., Tokoi S., Takekawa H., Matsumoto H., Inami S., Sakuma M., Arikawa T., Abe S., Nakajima T., Hirata K., Inoue T.** Relationship Between Brachial Flow-Mediated Dilatation and Carotid Intima-Media Thickness in Patients With Coronary Artery Disease // *Int. Angiol*. 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04315-1

53. Głowińska-Olszewska B., Tolwińska J., Urban M. Interrelationship between endothelial dysfunction, IMT of the carotid arteries and adhesion molecules in obese hypertensive children and adolescents // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2007. Vol. 13, N 1. P. 7–14.
54. Yan R.T., Anderson T.J., Charbonneau F., Title L., Verma S., Lonn E. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45, N 12. P. 1980–1986. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.12.079
55. Yeboah J., Burke G.L., Crouse J.R., Herrington D.M. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: The Cardiovascular Health Study // *Atherosclerosis.* 2008. Vol. 197, N 2. P. 840–845. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.032
56. Cho S.H., Jeong M.H., Park I.H., Choi J.S., Yoon H.J., Kim K.H., Hong Y.J., Park H.W., Kim J.H., Ahn Y., Cho J.G., Park J.C., Kang J.C. Endothelial dysfunction, increased carotid artery intima-media thickness and pulse wave velocity, and increased level of inflammatory markers are associated with variant angina // *J. Cardiol.* 2009. Vol. 54, N 2. P. 183–191. DOI: 10.1016/j.jjcc.2009.05.003
57. Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A., Klaar U., Schwarzacher S., Glogar D., Bauer P., Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 1997. Vol. 129, N 1. P. 111–118. DOI: 10.1016/s0021-9150(96)06018-2
58. Ifrim S., Vasilescu R. Early detection of atherosclerosis in type 2 diabetic patients by endothelial dysfunction and intima-media thickness // *Rom. J. Intern. Med.* 2004. Vol. 42, N 2. P. 343–354.
59. Ravikumar R., Deepa R., Shanthirani C., Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]) // *Am. J. Cardiol.* 2002. Vol. 90, N 7. P. 702–707. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02593-6
60. Балахонова Т.В., Козлов С.Г., Махмудова Х.А., Трипотень М.И., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Ультразвуковая оценка атеросклероза сонных артерий и функции эндотелия у мужчин молодого и среднего возраста с ишемической болезнью сердца // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2009. Т. 8, № 5. С. 11–15.
61. Белоцерковская М.А., Родин Ю.В., Юсупов Р.Ю. Эндотелийзависимая вазодилатация и гомоцистеин как маркеры эндотелиальной дисфункции у больных со стенотическими поражениями сонных артерий // *Международ. неврол. журн.* 2014. Т. 8, № 70. С. 24–41.
62. Yao F., Liu Y., Liu D., Wu S., Lin H., Fan R., Li C. Sex differences between vascular endothelial function and carotid intima-media thickness by Framingham Risk Score // *J. Ultrasound. Med.* 2014. Vol. 33, N 2. P. 281–286. DOI: 10.7863/ultra.33.2.281
63. Gullu H., Erdogan D., Caliskan M., Tok D., Yildirim E., Ulus T., Sezgin A.T., Muderrisoglu H. Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter // *Echocardiography.* 2006. Vol. 23, N 10. P. 835–842. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2006.00342.x
64. Juonala M., Jorma S.A. Viikari, Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Rönnemaa T., Raitakari O.T. Interrelations Between Brachial Endothelial Function and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // *Circulation.* 2004. Vol. 110, N 18. P. 2918–2923. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147540.88559.00
65. Halcox J.P.J., Donald A.E., Ellins E., Witte D.R., Shipley M.J., Brunner E.J., Marmot M.G., Deanfield J.E. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness // *Circulation.* 2009. Vol. 119, N 7. P. 1005–1012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.765701
66. Irace C., Carallo C., Loprete A., Tripolino C., Scavelli F., Gnasso A. Delayed flow-mediated vasodilation and carotid atherosclerosis // *Eur. J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 43, N 1. P. 49–55. DOI: 10.1111/eci.12016
67. Hashimoto M., Eto M., Akishita M., Kozaki K., Ako J., Iijima K., Kim S., Toba K., Yoshizumi M., Ouchi Y. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19, N 11. P. 2795–2800. DOI: 10.1161/01.atv.19.11.2795
68. Kwagyan J., Hussein S., Xu S., Ketete M., Maqbool A.R., Schneider R.H., Randall O.S. The relationship between flow-mediated dilatation of the brachial artery and intima-media thickness of the carotid artery to framingham risk scores in older african americans // *J. Clin. Hypertens.* 2009. Vol. 11, N 12. P. 713–719. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2009.00175.x

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CAROTID ARTERY ATHEROSCLEROTIC PHENOTYPES

A.N. Ryabikov^{1,2}, M.S. Troshina¹, M.N. Ryabikov¹, Yu.Yu. Palekhina¹, S.K. Malyutina^{1,2}

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

²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Endothelial dysfunction plays a key role in the initial development of atherosclerosis. The presence of atherosclerosis by ultrasound examination of the carotid arteries is associated with an increased risk of development of coronary heart disease (CHD) by 1.2%–3.3% per year. The study of

the relationship between morphological and functional vascular alterations is an important step toward an improvement of prognostic assessment of the risk of cardiovascular diseases (CVD) and the development of new tools for their prevention. We aimed to perform a systematic review of published studies evaluating the relationship between flow-mediated vasodilation (FMD) during reactive hyperemia test and carotid artery intima-media thickness (IMT). **Material and methods.** Publications on selected topic were analyzed from 2000 to 2019. We used various Internet resources such as PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Google Scholar (<https://scholar.google.ru>), the scientific electronic library eLIBRARY.ru (<https://elibrary.ru>) and major Russian cardiology journals. **Results.** The analysis of the literature showed that a relationship between a decrease of FMD and an increase of IMT is consistently found in patients with type 2 diabetes mellitus, with verified atherosclerosis of different locations (including CHD and peripheral arterial atherosclerosis), and arterial hypertension. However, these studies were conducted predominantly on small clinical groups (from 10 to 136 people). Few large studies (more than 1000 people) among subjects with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus did not show any convincing relationship between IMT and FMD. In the current literature there is a lack of large studies on the problem, and the data of existing studies are contradictory. New larger studies on this issue are required in various populations and in a wide age range. **Conclusion.** The studying of association between phenotypes of vasodilation function and structural changes of the vascular wall (for example, between FMD and IMT) remains topical for prognostic assessments of the risk of developing of cardiovascular diseases.

Keywords: endothelial dysfunction, atherosclerosis, intima-media thickness, vascular tone, flow-mediated dilation.

*Статья поступила 12 марта 2020 г.
Принята к печати 18 марта 2020 г.*

