

ПОЛЯКОВА

Екатерина Анатольевна

**ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННАЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА
И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПРИ ОЖИРЕНИИ
(клинико-экспериментальное исследование)**

3.1.20 – Кардиология

3.3.3 – Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Галагудза Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН.

Официальные оппоненты:

Сайганов Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, администрация, ректор.

Недогода Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой.

Иванов Алексей Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии им. И. А. Чуевского, заведующий кафедрой.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Защита состоится «19» декабря 2022 года в 13:15 ч. на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 лит. А).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 лит. А) и на сайте <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор



Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Результаты недавних эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей сердечной недостаточностью, которые, несмотря на успехи современной кардиологии и кардиохирургии, в совокупности становятся ведущими причинами госпитализации и смертности как в старшей возрастной группе, так и среди трудоспособного населения (Бойцов С. А. с соавт. 2021; Roger V.L. 2021). Анализ регистров и популяционных исследований при различных формах ишемической болезни сердца является актуальным и позволяет наиболее точно оценить прогноз пациентов высокой группы риска («РИКОШЕТ»; «РЕКВАЗА»; «ПРОГНОЗ ИБС»; «Регистр АГ, ИБС и ХСН»). Однако, единого подхода к индивидуальной стратификации риска при стабильной ИБС с учетом сопутствующей хронической сердечной недостаточности (ХСН) не существует. Известные индексы и шкалы риска основаны на результатах функциональных тестов с физической нагрузкой, прогностическая ценность которых значительно снижается после проведения реваскуляризации миокарда, несмотря на сохраняющийся высокий индивидуальный риск пациента. Также они имеют ряд ограничений, так как основаны на узких критериях отбора, различаются исходными клиническими, функциональными и анатомическими характеристиками пациентов и ограничены временем прогнозирования риска (Евстифеева С.Е. с соавт.; 2006, Bhatt D.L. et al., 2006; König P. et al., 2020). Поэтому поиск и изучение ассоциаций традиционных и нетрадиционных факторов риска (ФР) с тяжестью течения и прогнозом ИБС, осложненной ХСН, является актуальной задачей современной кардиологии.

Известно, что прогноз при стабильной и нестабильной ИБС, осложненной ХСН, в большей мере зависит от нарушений сократительной функции миокарда, тяжести атеросклероза коронарных артерий, соблюдения рекомендаций по медикаментозному лечению, негативной роли сопутствующих состояний, при этом остается неясной и противоречивой прогностическая значимость отягощающих факторов с течением времени.

Так, до настоящего времени точно не определена роль ожирения в прогрессировании коронарного атеросклероза как основы патогенеза ИБС, о чем свидетельствует обсуждаемый в последние годы «парадокс ожирения» (Milani R.V et al., 2003; Fonarow G.C. et al., 2007; Lavie C.J. et al., 2013; Del Brutto O.H. et al., 2022). Способы оценки ожирения характеризуются большой гетерогенностью: от измерения окружности талии и индекса массы тела до количественной оценки висцеральных жировых отложений, что делает неоднозначным его клиническую значимость. Поэтому актуален поиск новых критериев ожирения с учетом индивидуального риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что увеличение массы висцеральной жировой ткани сопровождается дисбалансом синтеза адипоцитокинов, приводя к нарушениям липидного, углеводного и пуринового обменов (Buschmann K. et al., 2020; Shahjehan R. et al., 2021). Важнейшим механизмом, связывающим ожирение с прогрессированием ИБС, является возникающий дисбаланс между продукцией адипоцитокинов с протективными и провоспалительными, проатерогенными и протромбогенными свойствами (Iacobellis G., 2020). Так, исследования на экспериментальных животных показали прямую связь между увеличением массы жировой ткани и атерогенезом, обусловленную эффектами лептина (Чаулин А.М., 2021; Sithu S.D. et al., 2017; Ganguly R. et al., 2021). При этом данные об особенностях экспрессии генов, содержании адипоцитокинов в разных типах жировой ткани и крови, влиянии лептина и других адипоцитокинов на выраженность коронарного атеросклероза и ишемического повреждения миокарда противоречивы и требуют проведения дополнительных исследований. Также известно, что избыточное накопление эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) играет важную роль в развитии коронарного атеросклероза (Полякова Е.А. с соавт., 2019, 2020, 2022; Neeland I.J. et al., 2019), предположительно вследствие паракринной и вазокринной передачи сигналов адипоцитокинов (Salazar J. et al., 2016). Несмотря на развитие представлений о роли ЭЖТ в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, остается нерешенным вопрос о том, существует ли связь между избытком эпикардального жира с риском развития и прогрессирования ИБС и ХСН. Кроме того, важен способ измерения параметров ЭЖТ (Marwan M., 2019). В настоящее время отсутствуют убедительные данные о соответствии объема ЭЖТ, измеренного с помощью компьютерной томографии сердца (КТС), толщине этой ткани, оцененной с помощью рутинного метода – эхокардиографии (ЭХО-КГ). Также недостаточно данных об определении оптимальной

анатомической зоны измерения ЭЖТ с помощью ЭХО-КГ с целью повышения информативности, сопоставимой с данными КТС.

Хорошо известно, что ишемическая болезнь сердца – это мультифакториальное заболевание, являющееся следствием взаимодействия факторов среды с генетическими и эпигенетическими факторами. Установлено, что изменение профиля экспрессии генов цитокинов, факторов роста и их рецепторов в макрофагах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах играет важную роль в развитии атеросклероза, прогрессировании ИБС и сопутствующей ХСН (McPherson R. et al., 2016; Andersson C. et al., 2020). Однако, значение эпигенетических факторов, к которым, в том числе, относятся метилирование ДНК и посттранскрипционная регуляция генов с участием микроРНК при сопутствующем абдоминальном ожирении, изучено в меньшей степени (Chao C. et al., 2017; Chen Z. et al., 2021). В последние годы появились работы, посвященные роли микроРНК в прогрессировании атеросклероза коронарных артерий (КА), однако, данные их противоречивы (Sayed A.S. et al., 2013; Tao J. et al., 2021). Так, остается малоизученным профиль экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в периферической крови и миокарде у больных ИБС и ХСН при абдоминальном ожирении и их роль в патогенезе коронарного атеросклероза.

В связи с этим актуальным является изучение традиционных и нетрадиционных факторов неблагоприятного течения и исхода ИБС и ХСН, поиск молекулярно-генетических и морфофункциональных детерминант серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий и прогрессирования у больных с сопутствующим ожирением, особенно перенесших реваскуляризацию миокарда. Таким образом, изучение новых механизмов патогенеза и создание надежных способов прогностической оценки течения ИБС, осложненной ХСН, при абдоминальном ожирении, имеет не только важное теоретическое значение, но и представляет большой практический интерес для совершенствования персонализированного подхода к профилактике у этих пациентов.

Цель исследования

Установить закономерности патогенеза и течения ишемической болезни сердца при ожирении, осложненной хронической сердечной недостаточностью.

Задачи исследования

1. В пятилетнем наблюдательном исследовании оценить клинический и лабораторный профиль больных, встречаемость ожирения и сопоставить с риском сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью.
2. Определить вклад адипоцитокинов, вырабатываемых висцеральной и подкожной жировой тканью, в патогенез и прогноз ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при абдоминальном ожирении.
3. Изучить секреторную активность эпикардальной жировой ткани, особенности ее распределения, прогностическую значимость ее избыточного накопления при стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при абдоминальном ожирении и разработать наиболее точный способ оценки ее количества для дальнейшего использования в клинической практике.
4. Сопоставить показатели и установить механизмы, влияющие на ремоделирование миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности ишемической этиологии при гиперлептинемии: липидный и углеводный обмен, хроническое воспаление, параметры гемодинамики и выраженность ишемического повреждения миокарда в остром и хроническом эксперименте у крыс.
5. Изучить профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и установить взаимосвязь с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при абдоминальном ожирении.

Научная новизна исследования

Определен риск развития объединенного серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события, который у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в пятилетнем наблюдении возрастал при наличии абдоминального ожирения, увеличиваясь с возрастом.

Установлено, что способ реваскуляризации миокарда оказывает влияние на пятилетний риск развития объединенного серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события, который у

больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием, оказался выше, чем после коронарного шунтирования.

Установлено, что риск одного из компонентов серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события: повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью, возрастает при наличии сопутствующего ожирения (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²).

Получены данные о том, что риск наступления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении повышается при толщине эпикардального жира $\geq 8,46$ мм в 4,3 раза, а также при пороговом значении концентрации лептина в сыворотке крови $\geq 12,8$ нг/мл у мужчин и $\geq 20,8$ нг/мл у женщин, также у мужчин риск в 7,1 раза выше при снижении концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови $< 1,1$ мкг/мл.

Независимыми факторами риска серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сопутствующим ожирением при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий являются: возраст старше 50 лет (риск выше в 3,1 раза); индекс массы тела ≥ 30 кг/м² (риск выше в 6,1 раз); утолщение эпикардальной жировой ткани более 8,46 мм (риск выше в 7,5 раз); у мужчин – увеличение экспрессии мРНК гена лептина в эпикардальной жировой ткани $\geq 2,2$ условных единиц экспрессии (риск выше в 5,5 раз); у мужчин – концентрация лептина в сыворотке крови $\geq 19,5$ нг/мл (риск выше в 3,7 раза); у мужчин – уровень высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови $< 1,7$ мкг/мл (риск выше в 1,9 раза).

Выявлено, что у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении увеличение возраста на 1 год ассоциируется с увеличением объема эпикардальной жировой ткани на 1,4 см³, также установлено, что у этих больных объем эпикардальной жировой ткани на 56,7 см³ больше чем у обследованных без сочетания этих заболеваний. Получены данные о взаимосвязи многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении с повышением экспрессии гена и содержания белка лептина в эпикардальной жировой ткани, о чем дополнительно свидетельствует и повышение уровня метилирования регуляторной области гена лептина в эпикардальном жире.

Установлено, что у мужчин, больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении, уровень экспрессии гена адипонектина в эпикардальной жировой ткани находится на низком уровне с наименьшим значением этого показателя при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий. Наряду с этим выявлено более низкое содержание белка адипонектина в эпикардальной жировой ткани у больных мужчин по сравнению с обследованными без ишемической болезни сердца, которое при многососудистом поражении коронарных артерий было значимо ниже, чем при стенозах одной-двух коронарных артерий.

Доказано, что экспрессия микроРНК-203 у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью при ожирении, перенесших коронарное шунтирование, выше, чем у обследованных без ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности как в крови, так и в кардиомиоцитах, а ее экспрессия в крови $\geq 101,00$ условной единицы экспрессии ассоциируется с многососудистым коронарным атеросклерозом.

В экспериментальной части работы установлено кардиоспецифичное влияние лептина, эффект которого зависит от длительности гиперлептинемии. В остром эксперименте *ex vivo* на изолированном сердце показана способность лептина уменьшать выраженность повреждения миокарда при ишемии и реперфузии. В свою очередь, 8-ми дневная гиперлептинемия в эксперименте *in vivo* ассоциируется с повышением среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений, гипертрофией и ремоделированием миокарда, увеличением размера инфаркта миокарда, нарушением функции левого желудочка, повышением частоты ишемических аритмий, развитием гиперхолестеринемии и системной воспалительной реакции.

Теоретическая и практическая значимость

Установленная высокая частота абдоминального ожирения у больных ишемической болезнью

сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью свидетельствует о необходимости его профилактики как модифицируемого фактора риска, что также подтверждено повышением риска развития объединенного серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у этих больных, возрастающего в 3,1 раза при наличии сопутствующего абдоминального ожирения, оцененного по критериям IDF (2005 г.).

У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью при поступлении в стационар следует уделять отдельное внимание анализу лекарственного лечения основными группами антиишемических препаратов и препаратов для лечения сердечной недостаточности, т. к. установлено, что данная терапия была недостаточной и не соответствовала национальным клиническим рекомендациям.

У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью для оценки прогноза серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события используется оценка индекса массы тела, при его значении ≥ 30 кг/м² риск повторной внеплановой реваскуляризации миокарда возрастает в 2,1 раза.

Определены независимые факторы риска, которые ассоциируются с наступлением серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий у больных с сопутствующим ожирением. По мере убывания значимости ими стали: утолщение эпикардиальной жировой ткани более 8,46 мм; индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; увеличение экспрессии мРНК *LEP* в эпикардиальной жировой ткани $\geq 2,2$ условной единицы экспрессии у мужчин; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл; концентрация лептина в сыворотке крови у женщин $\geq 30,2$ нг/мл; возраст старше 50 лет; высокомолекулярный адипонектин в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл.

Установлены способы определения риска наступления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и ожирением, в соответствии с которыми он повышается при пороговом значении концентрации лептина в сыворотке крови $\geq 12,8$ нг/мл у мужчин и $\geq 20,8$ нг/мл у женщин. Риск развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у мужчин также увеличивался в 7,1 раза при концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови менее 1,1 мкг/мл.

Определен способ прогнозирования четырехлетнего индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, после реваскуляризации миокарда, для которого следует учесть наличие общего ожирения, содержание лептина и высокомолекулярного адипонектина, интерлейкина-6, инсулина и холестерина липопротеинов низкой плотности сыворотки крови. Так, при значении индекса индивидуального прогноза $F > 0$ 4-летний риск неблагоприятного события – высокий; при $F \leq 0$ – 4-летний риск неблагоприятного сердечно-сосудистого события отсутствует.

Объективно оценить количество эпикардиальной жировой ткани общедоступным методом – эхокардиографией можно путем измерения ее толщины над предсердно-желудочковой бороздой во время систолы желудочков по среднему значению из трех как наиболее сопоставимого с данными компьютерной томографии.

Риск наступления серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении в 4,3 раза выше при толщине эпикардиальной жировой ткани $\geq 8,46$ мм независимо от способа реваскуляризации миокарда.

Данное исследование расширяет представления о молекулярных основах патогенеза ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении у больных, перенесших коронарное шунтирование. Так, экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в группе больных была значимо выше, чем у обследованных без коронарного атеросклероза как в крови, так и в кардиомиоцитах. Уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови $\geq 101,00$ условной единицы экспрессии ассоциировался с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью и ожирением, перенесших коронарное шунтирование.

Результаты экспериментального исследования расширяют представления о возможности влияния на ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда с помощью гуморальных факторов.

Так, острое назначение лептина сопровождалось ограничением размера инфаркта миокарда, тогда как восьмидневная гиперлептинемия оказывала обратный эффект, увеличивая размер инфаркта. В связи с этим острое назначение лептина можно рассматривать в качестве возможной кардиопротективной меры при состояниях управляемой ишемии миокарда. При этом хроническая гиперлептинемия, наблюдаемая в том числе у больных ожирением, в эксперименте создает риск более тяжелого ишемического повреждения и ремоделирования миокарда (как субстрата сократительной дисфункции и прогрессирования сердечной недостаточности), ухудшает показатели гемодинамики и ритма сердца при ишемии миокарда, сопровождается повышением общего холестерина и признаками системного воспаления. В эксперименте назначение блокатора ключевого внутриклеточного киназного пути лептина (JAK2/STAT3) сопровождалось обратным развитием негативных эффектов лептина: снижением среднего артериального давления и общего холестерина, что может учитываться в перспективах разработки лекарственных средств.

Методология и методы исследования

Комплекс использованных методов исследования соответствует современному уровню обследования больных в кардиологии. Методы статистической обработки данных, примененные в работе, отвечают поставленной цели и задачам.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность абдоминального ожирения среди больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса (NYHA), чрезвычайно высока. Сопутствующее общее ожирение с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² способствует повышению риска неблагоприятных серьезных сердечно-сосудистых событий у этих больных.
2. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), перенесших реваскуляризацию миокарда, выявлен дисбаланс синтеза и содержания в жировой ткани и крови адипоцитокинов, прогрессирующий по мере нарастания выраженности висцерального и общего ожирения, характеризующийся снижением уровня общего и высокомолекулярного адипонектина и его рецептора, гиперлептинемией и снижением содержания его растворимого рецептора, а также взаимосвязанный с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий. По данным проспективного наблюдения, дисбаланс синтеза адипонектина и лептина, избыточное содержание эпикардальной жировой ткани у этих больных являются предикторами риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий наряду с увеличением степени общего ожирения, возраста, повышением уровня интерлейкина-6, инсулина и холестерина липопротеинов низкой плотности, что доказывает участие этих факторов в патогенезе ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении.
3. Хроническая гиперлептинемия в эксперименте, являющаяся прототипом повышения концентрации лептина в крови у больных ожирением, способствует гипертрофии миокарда, неблагоприятно влияя на показатели общей и внутрисердечной гемодинамики, повышая выраженность ишемического и реперфузионного повреждения при моделировании инфаркта у крыс. Патогенез этих нарушений связан с индуцированными гиперлептинемией ремоделированием миокарда, дислипидемией и системным воспалением, действие которых происходит опосредованно через JAK2/STAT3 внутриклеточный сигнальный путь. Эффект блокады данного пути передачи сигнала лептина в клетку достигнут в отношении снижения среднего артериального давления и общего холестерина в крови.
4. Ишемическая болезнь сердца при абдоминальном ожирении в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA) у больных, перенесших коронарное шунтирование, отличается повышением экспрессии микроРНК-27а и микроРНК-133а в кардиомиоцитах и микроРНК-203 в крови, напрямую связанной с риском развития многососудистого атеросклероза коронарных артерий.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Высокая достоверность результатов и обоснованность выводов исследования обеспечены использованием в работе современных и общепринятых методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам; использованием сертифицированных реактивов и оборудования;

тщательным планированием дизайна исследования; использованием методов статистического анализа, соответствующих дизайну исследования; непротиворечивостью полученных результатов и их сопоставимостью с результатами других авторов; обсуждением результатов исследования на международных и всероссийских научных конференциях; публикацией результатов исследования в ведущих рецензируемых научных журналах и регистрацией патентов на изобретение.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на международных и национальных конгрессах и конференциях: V терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной» (Санкт-Петербург, 2022), V инновационном петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022), Европейском конгрессе кардиологов – 2021 (виртуальный конгресс, 2021), 89-й научной конференции Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (Хельсинки, 2021), образовательном форуме «Российские дни сердца – 2021» (Санкт-Петербург, 2021), 88-й научной конференции Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (виртуальный конгресс, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2020 (Казань, 2020), Европейском конгрессе кардиологов – 2020 (Амстердам, 2020), Международной конференции «Современные биотехнологии для науки и практики», посвященной Дню ДНК – 2020» (Санкт-Петербург, 2020), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2019 (Екатеринбург, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019), 87-й научной конференции Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (Маастрихт, 2019), образовательном форуме «Российские дни сердца – 2019» (Санкт-Петербург, 2019), VII съезде Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященном 100-летию кафедры генетики СПбГУ (Санкт-Петербург, 2019), Европейском конгрессе кардиологов – 2018 (Мюнхен, 2018), V Международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики», приуроченной к Международному дню ДНК – 2018 (Санкт-Петербург, 2018), II Российском конгрессе с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017), Европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 2017), 12-м Международном конгрессе «Метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз» (MSDA) (Санкт-Петербург, 2017), 85-й научной конференции Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (Прага, 2017), 4-м Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2016), Международном симпозиуме Anitschkow Days (Санкт-Петербург, 2016), 14-м конгрессе Venice Arrhythmias (Венеция, 2015), 27th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан, 2015), научной сессии «От трансляционных исследований – к инновациям в медицине» (Санкт-Петербург, 2015), Российском национальном конгрессе кардиологов – 2014 (Санкт-Петербург, 2014), 23th, 21th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан, 2013, 2011), 22th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 2012).

Личный вклад автора

Автор принимал участие во всех этапах выполненного исследования. Автором проведены обследование и отбор пациентов с ИБС в сочетании с ХСН. Автором самостоятельно сформирована база данных, проведен анализ клинических, лабораторных, инструментальных данных пациентов, включенных в диссертационное исследование, а также анализ результатов молекулярно-генетических исследований. Экспериментальная часть исследования выполнена совместно с сотрудниками научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда ИЭМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации Сониным Д.Л., Минасяном С.М. и Чебуркиным Ю.В. Соискатель выражает коллегам глубокую признательность, а также благодарит сотрудников НИЛ биопротезирования и кардиопротекции ИЭМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации, сотрудников кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга и центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава Российской Федерации за помощь в проведении исследования. Автором выполнены статистический анализ, научное обоснование, обобщение полученных

результатов, представленных во всех разделах диссертационной работы.

Соответствие международным этическим нормам проведения медико-биологических исследований

Тема, предмет, материал и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава Российской Федерации 10.09.2014, протокол № 95, и заседании Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации 06.02.2020, протокол № 20-01ПЗ#V1. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 82 работы, в том числе 34 статьи в журналах, входящих «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук», утвержденный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 28 – в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus и/или Web of Science (средневзвешенный импакт-фактор – 2,107), также 6 патентов на изобретение, 2 монографии, 9 статей на английском языке в журналах Q1/Q2 и 31 тезис конференций.

Внедрение результатов исследования

Диссертация выполнена в рамках крупного научного проекта «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции», соглашение о предоставлении гранта в форме субсидии № 075-15-2020-800 (внутренний номер Соглашения 13.1902.21.0021).

Результаты исследования внедрены в лечебный процесс первого кардиологического отделения и в учебный процесс кафедры патологической физиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава Российской Федерации. Также результаты внедрены в учебный и лечебный процессы подразделений ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава Российской Федерации: лаборатории ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра, кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г. Ф. Ланга и кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 520 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 114 таблиц и 41 рисунок. Указатель литературы включает 788 источников, в том числе 718 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В клиническое исследование вошло 3 217 человек, включая обследованных из групп сравнения. Клиническое исследование проведено в два этапа (рисунок 1). Первый этап – проспективное наблюдательное исследование с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ИБС и сопутствующей ХСН I–IV ф.кл. (NYHA) и оценкой конечных точек. В первый этап исследования вошли больные, составившие исследуемую группу I, которые последовательно поступали в стационар с диагнозом ИБС и ХСН и соответствовали критериям включения (2 536 человек) (рисунок 1). Второй этап – исследование по типу случай – контроль с оценкой дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и оценкой конечных точек (КТ) в проспективном наблюдении больных ИБС с сопутствующей ХСН II–III ф.кл. (NYHA) в сочетании с абдоминальным ожирением (АО) (рисунок 2). Во второй этап исследования вошли больные, составившие исследуемую группу II, в соответствии с критериями включения (343 человек). Группы сравнения на втором этапе клинического исследования были представлены: группой сравнения I,

которую составили обследованные без ИБС и ХСН (279 человек) и группой сравнения II, которую составили обследованные без ИБС, с показаниями к оперативному лечению пороков клапанного аппарата сердца, с возможностью биопсии ЭЖТ, подкожной жировой ткани (ПЖТ) и миокарда ушка правого предсердия, которые могли иметь ХСН неишемической этиологии не выше II ф.кл. (59 человек).

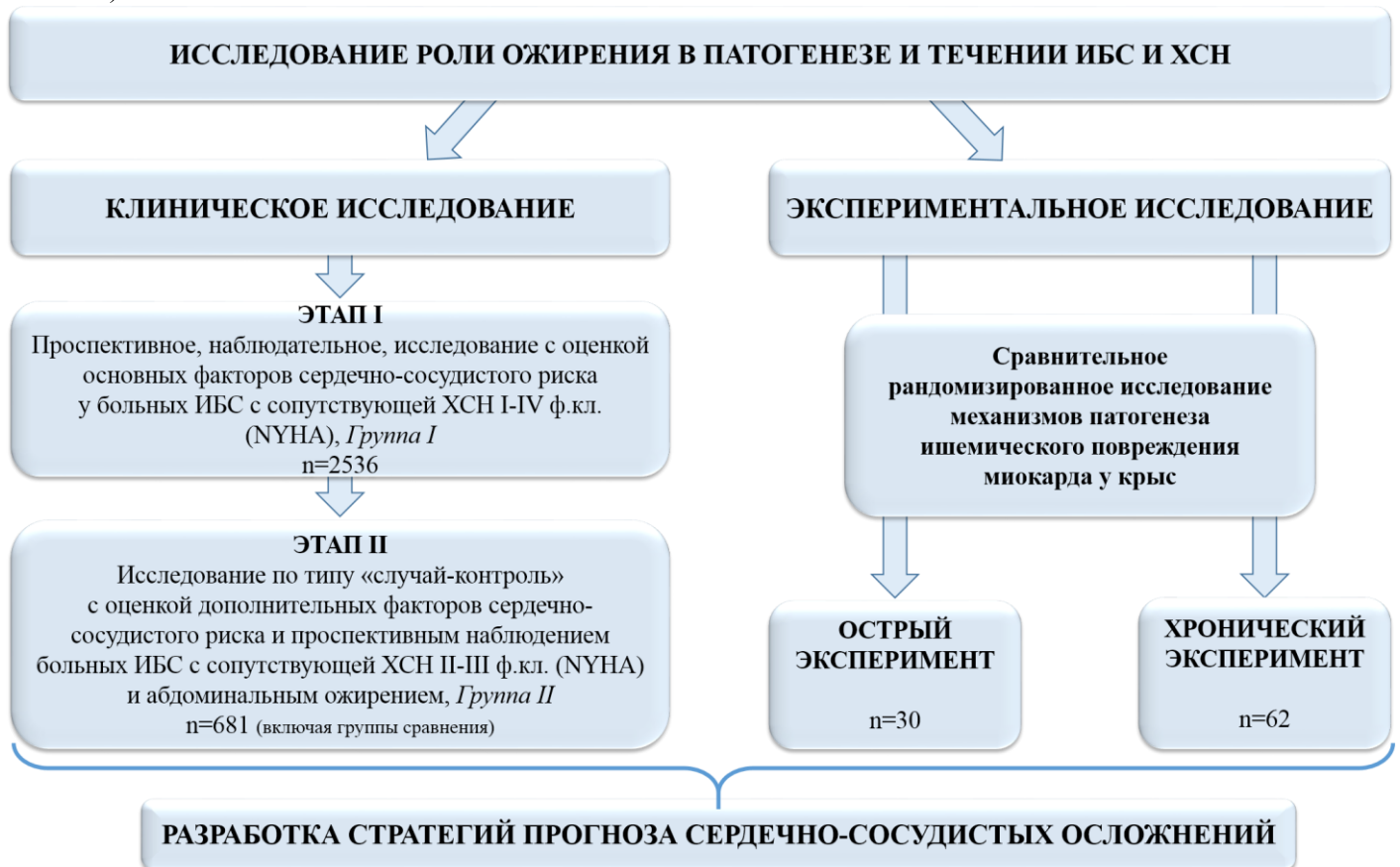


Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

Критерии включения в группу I: возраст от 30 лет; ИБС более 1 года; стабильное течение ХСН I–IV ф.кл. (НУНА) не менее 3 месяцев до включения; выполнение коронарной ангиографии (КАГ) в течение референсной госпитализации; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу II: возраст от 30 до 75 лет; стабильная ИБС не менее 1 года без указаний на реваскуляризацию миокарда в течение года до включения; стабильное течение ХСН II–III ф.кл. (НУНА) не менее 3 месяцев до включения; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (Simpson) ≥ 40 %; наличие гемодинамически значимого атеросклероза одной или более КА, которое характеризовалось степенью стеноза более 60 % для ствола левой КА и более 70 % – для других КА, требующего проведения плановой реваскуляризации миокарда; стандартная антиишемическая терапия и терапия сердечной недостаточности на протяжении не менее 3 месяцев до включения; артериальное давление (АД) $< 130/80$ мм рт. ст.; АО (IDF, 2005); добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения I: возраст от 30 до 75 лет; отсутствие ИБС; отсутствие ХСН; АО без нарушений гликемии натощак ($< 5,6$ ммоль/л) и дислипидемии (общий холестерин в соответствии со шкалой SCORE; холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $< 3,0$ ммоль/л; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у мужчин $> 1,0$ ммоль/л; у женщин $> 1,2$ ммоль/л; триглицериды $< 1,7$ ммоль/л); добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения II: возраст от 30 до 75 лет; отсутствие ишемической болезни сердца; АО без нарушений гликемии натощак ($< 5,6$ ммоль/л) и дислипидемии (общий холестерин в соответствии со шкалой SCORE; ХС ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л; ХС ЛПВП у мужчин $> 1,0$

ммоль/л; у женщин $>1,2$ ммоль/л; триглицериды $<1,7$ ммоль/л); плановое оперативное лечение пороков клапанов сердца с возможностью выполнения биопсии эпикардиальной, подкожной жировой ткани и ушка правого предсердия; выполнение КАГ в течение референсной госпитализации; стабильное течение хронической сердечной недостаточности не более II ф.кл. по NYHA в течение последних 3 месяцев; добровольное информированное согласие на участие в исследовании.



Рисунок 2 – Дизайн клинического исследования

Критерии невключения для всех исследуемых групп: семейная гиперхолестеринемия; вторичный характер ожирения; вторичная артериальная гипертензия (АГ); нецелевой показатель гликированного гемоглобина $\geq 7,5\%$ у больных с сахарным диабетом (СД); клинически значимая хроническая обструктивная болезнь легких; злокачественное новообразование в анамнезе; хроническая болезнь почек более или равная С3а стадии; острое повреждение почек; тяжелая патология печени; системное заболевание соединительной ткани; системные васкулиты; острая ревматическая лихорадка; активность хронической ревматической болезни сердца; инфекционный эндокардит; сердечная кахексия; острые инфекционные заболевания; миокардит или перикардит в анамнезе; гипотиреоз или гипертиреоз; органические заболевания головного мозга; алкоголизм, наркомания; психические расстройства и расстройства поведения.

Данные обследованных из группы I вносили в базу данных с указанием сведений о наличии традиционных ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), осмотра, антропометрических данных и анамнеза, электрокардиографии (ЭКГ), ЭХО-КГ, КАГ, а также показателей сыворотки крови: липидного спектра, тропонина I, миоглобина, МВ фракции креатинфосфокиназы, С-реактивного белка, оцененного высокочувствительным методом (вчСРБ), мочевой кислоты, уровня глюкозы. Проводили учет способа ревазуляризации миокарда в период референсной госпитализации, а также лекарственной терапии при поступлении и при выписке. Из 2536 включенных пациентов ИБС в сочетании с ХСН у 1009 больных установлен диагноз острого коронарного синдрома, у 1527 обследованных определяли стабильное течение ИБС.

В период проспективного наблюдения пациентов из группы I регистрировали такие серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (СНССС), как смерть от всех причин, повторный инфаркт миокарда (ИМ), прогрессирование сердечной недостаточности и внеплановая ревазуляризация миокарда, объединенные понятием «4-компонентная конечная точка» (КТ4). Из 2536 больных анализ наступления СНССС был проведен среди 2289. Продолжительность наблюдения за когортой продолжалась до тех пор, пока по меньшей мере у 30 % пациентов не наступила подтвержденная конечная точка. Таким образом, из 2289 пациентов, участвовавших в проспективном наблюдении, было зарегистрировано 727 случаев наступления 4-компонентной конечной точки с

15.01.2015 по 30.12.2020. Так, время наступления неблагоприятного события составило от 3 недель до 70,5 месяца, в среднем 16 (5,5; 34,5) месяцев.

Больным ИБС, осложненной ХСН, с сопутствующим АО, вошедшим в группу II, проводили расширенное клинико-лабораторное и молекулярно-генетическое исследования, оценку многокомпонентной конечной точки: смерть от всех причин; фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, острый коронарный синдром, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, транзиторная ишемическая атака); реваскуляризация любого сосудистого бассейна (каротидная эндартерэктомия, реваскуляризация артерий нижних конечностей); повторная внеплановая реваскуляризация миокарда (коронарное шунтирование (КШ) или чрескожное коронарное вмешательство в виде транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ЧКВ)); возобновление симптомов стенокардии; госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН. Так, из 182 пациентов, принявших участие в проспективном наблюдении, зарегистрированы 53 конечные точки с 01.09.2016 по 01.03.2021. Время наблюдения составило от 1 до 54 месяцев, в среднем 21 (8; 41) месяц.

В расширенном клинико-лабораторном исследовании у больных ИБС и ХСН в сочетании с АО из группы II и у обследованных из групп сравнения I и II определяли параметры клинического анализа крови, стандартные параметры биохимического анализа крови, также методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации лептина, растворимого рецептора лептина (РРЛ), общего адипонектина (ОАН), высокомолекулярного адипонектина (ВМАН), рецептора ВМАН – Т-кадгерина, оментина-1 (ОМ-1), фактора, связывающего жирные кислоты-4 (ФАВР-4), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , инсулина; методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли экспрессию микроРНК-27а, микро-РНК-133а, микроРНК-203. Экспрессию микроРНК-27а, микро-РНК-133а, микроРНК-203 также определяли в миокарде ушка правого предсердия. Также методом ПЦР в ПЖТ и ЭЖТ оценивали экспрессию генов лептина (*LEP*) и адипонектина (*ADIPOQ*) с определением содержания белков – продуктов этих генов в ПЖТ и ЭЖТ методом ИФА. Также с помощью метода пиросеквенирования выполнен анализ метилирования регуляторной области гена *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ.

Плановое кардиохирургическое лечение с возможностью выполнения биопсии ПЖТ, ЭЖТ и миокарда ушка правого предсердия проведено 143 пациентам: 84 пациентам с ИБС, ХСН в сочетании с АО (57 мужчинам и 27 женщинам), которым выполняли КШ, и 59 пациентам из группы сравнения II (32 мужчинам и 27 женщинам), оперированным по поводу клапанных пороков сердца, без атеросклеротического поражения КА и без клинических признаков ИБС. В подтверждение забора указанных выше тканей проводили их стандартное гистологическое исследование. Также всем обследованным, которым проводилось расширенное клинико-лабораторное исследование, проводили инструментальную диагностику, которая включала проведение ЭХО-КГ, дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий, компьютерную томографию сердца, КАГ.

Экспериментальное исследование проведено на 92 крысах-самцах стока Wistar в возрасте 11–12 недель, массой 250–300 г, включало лабораторные методы моделирования с использованием оснащения для воспроизведения острой и хронической гиперлептинемии и ее влияния на показатели липидного и углеводного обменов, хронического воспаления, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение сердца при моделировании ИМ у крыс. Животных содержали в стандартных условиях с доступом к воде и привычному корму. Все операции проводили под общей анестезией с соблюдением требований Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных (IACUC). Изучение влияния гиперлептинемии на выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда проведено в рамках сравнительного рандомизированного исследования с сериями хронических и острых экспериментов.

В остром эксперименте исследовали три группы животных: контроль (КОН); перфузия лептина в дозе 1,0 нМ (ЛЕП1,0); перфузия лептина в дозе 3,1 нМ (ЛЕП3,1). Модель острого эксперимента воспроизводили при перфузии изолированного сердца по Лангендорфу (Langendorff O., 1895) с моделированием глобальной ишемии – 30 мин и реперфузии – 120 мин. В ходе острого эксперимента проводили регистрацию желудочковых тахикардий, конечно-диастолического и пульсового давления. После завершения 120-й минуты реперфузии 3 центральных среза сердца использовали для оценки зоны инфаркта.

Лабораторная методика воспроизведения хронической гиперлептинемии у крыс разработана на 20 животных с помощью имплантации подкожной осмотической мини-помпы 2ML1 (ALZET, Куперино, Калифорния, США) в течение 8 суток, в которую был заряжен рекомбинантный крысиный белок лептин (Recombinant Rat Leptin Protein, R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота, США) с начальной концентрацией лептина 0,33 мкг/мкл и скоростью инфузии 10 мкл/ч в течение 8 дней, согласно ранее описанному протоколу (Lamy E. et al., 2018). В хроническом эксперименте оценивали роль длительного назначения лептина на активность ключевых киназ внутриклеточных сигнальных путей адипоцитокинов в миокарде ЛЖ в условиях ишемии/реперфузии. JSI-124 (кукурбитацин I, Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США), специфический ингибитор JAK2 киназы назначали внутрибрюшинно в суточной дозе 1 мг/кг/сутки в течение 8 дней (Yuan G. et al., 2015). Рабочий раствор JSI-124 1 мг/мл готовили в диметилсульфоксиде (ДМСО), хранили при -20°C и довели до концентрации 150 мкмоль/л 0,9% NaCl.

Дизайн хронического эксперимента включал 7 групп животных (рисунок 3): 1-я – контрольная группа (КОН), $n=8$, моделирование контрольного ИМ; 2-я группа – ложнооперированные животные (ЛО), $n=7$, торакотомия была выполнена без последующей перевязки левой коронарной артерии; 3-я группа – с хроническим назначением лептина с использованием осмотической мини-помпы (ЛЕП), $n=10$; 4-я контрольная группа – с постоянным введением раствора, не содержащего лептин (20 мМ Трис-НСl, pH 8,0) с использованием осмотической мини-помпы (Трис-НСl), $n=8$; 5-я группа – с хроническим внутрибрюшинным назначением ингибитора JAK2/STAT3 JSI-124 (кукурбитацин-I) (JSI-124), $n=10$; 6-я контрольная группа – с хроническим внутрибрюшинным назначением раствора ДМСО, не содержащего JSI-124, $n=8$; 7-я группа – с хроническим назначением лептина с использованием осмотической мини-помпы и внутрибрюшинным введением JSI-124 (ЛЕП + JSI-124), $n=7$.

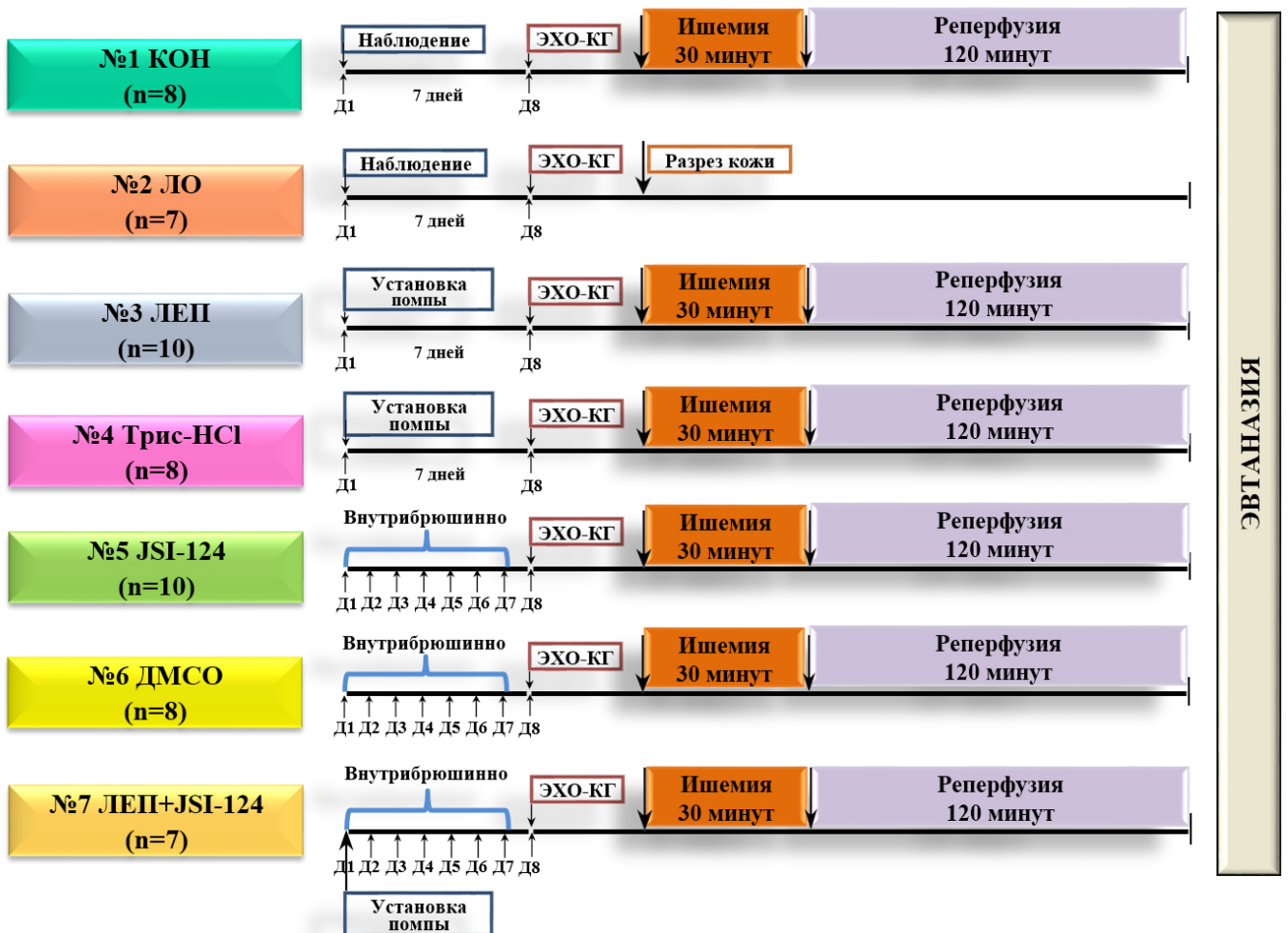


Рисунок 3 – Дизайн хронического эксперимента

На 8-й день (Д) эксперимента проводили моделирование ИМ, под изофлурановой анестезией с

использованием 1,5 % изофлурана (Isoflurane Baxter, Baxter A/S Allerød, Дания) через маску. Оперативный этап включал в себя 30-минутный период стабилизации гемодинамики, далее – этап 30-минутной коронарной окклюзии с последующей 120-минутной реперфузией. В конце реперфузии внутриаортально вводили синьку Эванса, а затем проводили эвтаназию животного путем передозировки изофлурана. В течение моделирования ишемии/реперфузии миокарда проводили измерение АД прямым методом, мониторинг ЭКГ, ЭХО-КГ в М-режиме по длинной и короткой оси с оценкой конечно-диастолической толщины задней стенки ЛЖ, конечно-диастолической толщины межжелудочковой перегородки, конечно-диастолического диаметра ЛЖ и фракции укорочения ЛЖ. По завершении периода реперфузии проводили терминальный забор образцов крови из аорты (4 мл в пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту), сыворотку хранили при -80°C . После эвтаназии базальную часть сердца быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C . Верхушку сердца фиксировали в 10 % забуференном нейтральном формальдегиде (pH 7,4) в течение 1 дня, образцы тканей заливали в парафин, срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и анализировали помощью световой микроскопии. Оставшийся в ходе терминального забора миокард, окрашивали для измерения размеров зоны риска (ЗР) и инфаркта (ЗИ) с использованием 1 % раствора 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида с последующим расчетом процента ЗР и размера ЗИ.

В крови животных методом ИФА исследовали концентрации лептина, тропонина-I, фактор роста фибробластов-21 (FGF-21), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). Концентрацию глюкозы, общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов измеряли стандартным методом. С помощью вестерн-блоттинга, определяли содержание белков ключевого внутриклеточного сигнального пути лептина в миокарде ЛЖ: JAK2 и STAT3, их общие и фосфорилированные формы, используя антитела: анти-STAT3 (SAB2104912, Sigma-Aldrich, США); антифосфо-STAT3 (pTyr705, SAB4300033, Sigma-Aldrich, США); анти-JAK2 (SAB4501600, Sigma-Aldrich, США) или анти-фосфо-JAK2 (Tyr1007/1008, 07-606, Sigma-Aldrich, США) с поправкой на различия в загрузке белка, определяемые с помощью зондов β -актина (мышинные моноклональные антитела против β -актина, Sigma-Aldrich, США).

Статистический анализ клинических и экспериментальных данных и математическое моделирование проведены с использованием статистического пакета программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., США). Характер распределения количественных данных оценивался с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения количественные данные представлены средними арифметическими величинами (M) и стандартными отклонениями (SD), 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). В случае если распределение признака отличается от нормального, количественные данные представлены при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1-Q3).

Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %) с указанием абсолютных величин. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, а также если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни (U-критерий). Сравнение трех и более независимых групп по количественному признаку с нормальным распределением проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение групп при помощи апостериорного критерия Шеффе. При сравнении трех и более выборок по количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось попарное сравнение выборок при помощи апостериорного критерия Бонферрони. Сравнение номинальных данных двух независимых групп проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом числе наблюдений хотя бы в одной ячейке менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Также использовался метод построения классификационных деревьев. Для определения размера эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95 % ДИ (в ретроспективных исследованиях). Если 95 % ДИ для ОШ включает 1, то различия между группами по изучаемому

признаку статистически не значимы. Для оценки связи между порядковыми и количественными признаками, распределение которых отличалось от нормального, использовали коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока. Для оценки влияния факторов и предикторов, изучаемых в исследовании, на риск развития коронарных событий и неблагоприятных исходов были использованы метод анализа наступления событий (анализа дожития, метод Каплана – Майера) и многофакторный регрессионный анализ Кокса, который позволил учесть влияние вмешивающихся факторов на риск наступления исхода. При использовании метода Каплана – Майера сравнение функций кривых дожития проводилось с помощью трех критериев: логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware. При использовании регрессионного анализа Кокса рассчитывался относительный риск (ОР) развития исхода и его 95 % ДИ, значение ОР использовалось для количественной оценки влияния изучаемых предикторов и факторов на исход с учетом времени наблюдения. Регрессионный анализ Кокса проводился в форме однофакторного и многофакторного анализа, все независимые переменные включались в модель методом форсированного ввода.

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии, позволяющей построить уравнение следующего вида:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n, \quad (1)$$

где y – результирующий количественный признак, $x_1...x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1...a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – константа. Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результирующего признака y . В качестве показателя тесноты связи использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} . Для оценки качества подбора линейной функции рассчитывался квадрат линейного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации. Коэффициент детерминации соответствует доле учтенных в модели факторов. Значимость различий была установлена на уровне $p < 0,05$. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности его наступления, рассчитанной с помощью регрессионной модели, применялся анализ ROC-кривых. Качество прогностической модели оценивалось с помощью значений площади (AUC) под ROC-кривой со стандартной ошибкой, 95 % ДИ и уровнем статистической значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ данных наблюдательного исследования больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса, с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска и проспективным наблюдением

На первом этапе клинического исследования в группу I было включено 2 536 больных ИБС, осложненной ХСН I–IV ф.кл. (НУНА), в возрасте от 38 до 93 лет, медиана возраста была равна 64,0 года (57,0; 70,0). Женщины были старше мужчин: медиана возраста женщин – 68,0 года (59,0; 72,0), мужчин – 58,0 года (55,0; 69,0), $p = 0,026$.

В структуре больных преобладали мужчины – 64,5 %, а также больные со стабильным течением ИБС – 60,2 %. Среди пациентов, включенных в исследование, были распространены традиционные факторы ССР, такие как АГ (87 %), АО в соответствии с критериями IDF 2005 г. (87 %), дислипидемия (84 %), курение (34 %), ожирение с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² (31 %), СД (12 %). По данным анамнеза, у 42 % пациентов были указания на перенесенный ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения / транзиторную ишемическую атаку перенесли 2 % обследованных. ЧКВ со стентированием КА, по данным анамнеза, выполнялось 10 % больных, ЧКВ без имплантации стентов было ранее проведено лишь в 0,9 % случаев, указания на перенесенное КШ были у 4 % пациентов. ХСН на уровне III ф.кл. и выше регистрировалась в 24 % случаев. ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ) зарегистрирована в 51,4 % случаев, 30,5 % больных из группы I имели ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ХСНпФВ), и 18,1 % – страдали ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ).

Таким образом, в группе I преобладали мужчины, которые по возрасту были моложе женщин.

Широко были распространены ФР ССЗ, чаще – АГ, АО и дислипидемия, реже – курение, общее ожирение и СД. Также у 23,8 % больных течение ИБС было осложнено развитием ХСН III ф.кл. и выше в соответствии с критериями NYHA, пациентов с промежуточной и низкой фракциями выброса ЛЖ в совокупности было 48,6 %. В наблюдательном исследовании у больных ИБС в сочетании с ХСН ИМТ составил 27,2 кг/м² (24,7; 31,3) при учете сухой массы тела, что соответствует избыточной массе тела и является фактором ССР. Окружность талии у мужчин и женщин составила 107,5 см (97,0; 118,5) и 96,5 см (86,0; 109,0) соответственно, что соответствует АО.

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови проведен в соответствии с Российскими рекомендациями VII пересмотра по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза в отношении пациентов очень высокого ССР (Кухарчук В. В. с соавт., 2020). На момент референсной госпитализации выявлены нецелевые показатели общего холестерина – 4,61 ммоль/л (3,90; 5,62) и ХС ЛПНП – 2,72 ммоль/л (1,91; 3,61); концентрация ХС ЛПВП составила 1,43 ммоль/л (1,14; 1,73); уровень триглицеридов – 1,54 ммоль/л (1,11; 2,14). Уровень вЧСРБ в сыворотке крови составил 3,93 мг/л (2,51; 7,93), что соответствовало высокому ССР, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов по применению вЧСРБ в клинической практике и здравоохранении (Pearson T.A. et al., 2003). Концентрации мочевой кислоты сыворотки крови и глюкозы плазмы крови находились в диапазоне общепринятой нормы. Таким образом, в изучаемой когорте больных ИБС в сочетании с ХСН лабораторные показатели липидного обмена и хронического воспаления соответствовали высокому ССР и недостаточному эффекту или отсутствию гиполипидемической терапии.

Анализ показателей ЭХО-КГ в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН на момент референсной госпитализации показал высокую частоту встречаемости структурных и функциональных нарушений сердца, которые являются последствиями ИБС, перенесенных ИМ, АГ и в половине случаев – ХСНпФВ и ХСНнФВ.

По данным КАГ, у 79 % больных ИБС и ХСН коронарное кровоснабжение миокарда было по правому типу. У 17,5 % обследованных наблюдали левый тип кровоснабжения миокарда. Сбалансированный тип был выявлен лишь у небольшой доли больных. Гемодинамически значимые стенозы КА, требовавшие проведения реваскуляризации миокарда, выявлены у 81,4 % больных, в остальных случаях стенозы были незначимыми. Гемодинамически значимые стенозы одной – двух КА встречались в 66,2 % случаев, тогда как многососудистое поражение регистрировали в 33,8 % случаев. Атеросклероз магистральных КА выявили у 52 % обследованных. Случаи острой окклюзии КА встречались в 19 % наблюдений, хронической окклюзии – в 21 %.

Таким образом, у половины обследованных выявлен атеросклероз магистральных КА, а гемодинамически значимое сужение просвета артерий обнаружено у подавляющего большинства больных. Связанный с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений значимый многососудистый атеросклероз КА выявлен в 1/3 случаев. Так, в изучаемой когорте показания к реваскуляризации миокарда были определены у 2 064 (81,4 %) больных ИБС в сочетании с ХСН.

Среди всех случаев реваскуляризации миокарда, проведенных в референсную госпитализацию, 1 109 (53,7 %) вмешательств составили неотложные ЧКВ с имплантацией внутрикоронарного стента; 499 (24,2 %) случаев – плановое КШ и 448 (21,7 %) случаев – плановое ЧКВ с имплантацией внутрикоронарного стента, а также у 8 (0,4 %) пациентов была проведена плановая гибридная реваскуляризация миокарда, состоящая из КШ с отсроченным на 2–3 суток ЧКВ с имплантацией внутрикоронарного стента. Таким образом, при реваскуляризации миокарда в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН в референсную госпитализацию чаще других выполняли неотложное ЧКВ. В подавляющем большинстве случаев ЧКВ были установлены стенты с лекарственным покрытием.

Лекарственная терапия больных ИБС в сочетании с ХСН основными группами препаратов при поступлении была недостаточной. К моменту выписки значимо возросла доля больных, принимающих β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, эзетимиб, дезагреганты и диуретики.

В группе I у больных ИБС в сочетании с ХСН был проведен проспективный анализ наступления КТ4, объединенной понятием СНССС. Частота и время наступления отдельных компонентов СНССС представлены в таблице 1.

При проведении пошагового логистического регрессионного анализа установлено, что риск

объединенного СНССС возрастал при наличии сопутствующего АО в 3,1 раза (ОШ 3,140; 95 % ДИ – 1,269–5,124; $p = 0,001$), ϵ при увеличении возраста на 1 год возрастал в 2,1 раза (ОШ 2,107; 95 % ДИ – 1,010–1,961); $p = 0,014$). Для отдельных компонентов конечной точки, исключая повторную внеплановую реваскуляризацию миокарда, таких закономерностей выявлено не было.

Таблица 1 – Частота и время наступления четырехкомпонентной конечной точки в группе I у больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью

Компонент серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий	Число случаев, n (%)	Время наступления, месяц
Объединенные СНССС	727 (31,8)	16 (5; 35)
Смерть от всех причин	194 (8,5)	18 (8; 43)
Повторный ИМ	162 (7,1)	13 (3; 24)
Прогрессирование ХСН	101 (4,4)	19 (7; 50)
Внеплановая реваскуляризация миокарда	270 (11,8)	11 (4; 19)

В структуре КТ4 чаще других СНССС была выявлена внеплановая реваскуляризация миокарда, которая по времени наступления была самым ранним событием. В референсную госпитализацию реваскуляризация миокарда была проведена 2 064 больным из группы I. В проспективный анализ вошли 1 860 случаев реваскуляризации миокарда (таблица 2).

Таблица 2 – Долгосрочный прогноз наступления основной конечной точки в зависимости от способа реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью из группы I

Компонент серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий	КШ, n = 418	ЧКВ, n = 1 442	ОР (95 % ДИ)	p
Объединенные СНССС	105 (25,1)	565 (39,2)	2,08 (1,09–2,93)	0,006
Смерть от всех причин	27 (6,4)	135 (9,3)	0,75 (0,31–1,28)	0,107
Повторный ИМ	21 (5,1)	142 (9,8)	0,81 (0,22–1,30)	0,091
Прогрессирование ХСН	13 (3,1)	79 (5,5)	0,39 (0,17–1,26)	0,216
Внеплановая реваскуляризация миокарда	44 (10,5)	209 (14,6)	0,86 (0,39–1,61)	0,371

Таким образом, риск развития СНССС был в 2,08 раза выше у больных ИБС в сочетании с ХСН, перенесших ЧКВ в качестве метода реваскуляризации миокарда, по сравнению с больными, которым было выполнено КШ. При этом способ реваскуляризации миокарда не оказал влияния на развитие отдельных компонентов СНССС в обследованной когорте больных ИБС в сочетании с ХСН.

В связи с преобладанием в структуре СНССС повторной внеплановой реваскуляризации миокарда был проведен проспективный анализ случаев повторного инвазивного лечения ИБС. Время наступления случая повторной внеплановой реваскуляризации миокарда составило от 1 месяца до 68 месяцев, в среднем 11,5 месяца (5; 20). Способом повторной внеплановой реваскуляризации миокарда во всех случаях была транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

В результате скорректированного многомерного анализа было выявлено, что независимыми факторами, ассоциированными с необходимостью проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда, являются: стеноз огибающей ветви левой КА ≥ 30 % (шансы возрастают в 2,2 раза (95 % ДИ – 1,2–3,6), правый тип кровоснабжения миокарда (шансы возрастают в 2,1 раза (95 % ДИ – 1,1–4,0) и ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² (шансы возрастают в 2,1 раза (95 % ДИ – 1,0–3,2). Наряду с этим при проведении многофакторного бинарного регрессионного анализа выявлена закономерность повышения шансов возникновения потребности в проведении повторной внеплановой реваскуляризации миокарда при увеличении количества выявленных предикторов: наличие только одного из предикторов повышало шансы повторной внеплановой реваскуляризации миокарда в 3,3 раза, двух предикторов – в 5,8 раза, в то время как наличие трех предикторов – в 7,2 раза. Однако среди выявленных факторов модифицируемым фактором риска является только ожирение, два других – немодифицируемые анатомические особенности кровоснабжения миокарда.

Поэтому, учитывая высокую частоту АО в группе больных ИБС, осложненной ХСН, ассоциацию абдоминального и общего ожирения с риском развития осложнений предпринято расширенное исследование по изучению роли жировой ткани в патогенезе и прогрессировании данной патологии.

Анализ данных проспективного исследования больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, с абдоминальным ожирением по типу случай – контроль для оценки дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска

Учитывая высокую частоту сопутствующего АО у больных ИБС и ХСН и ее ассоциацию с риском развития СНССС, предпринято проведение второго этапа исследования дополнительных ФР, в том числе ассоциированных с гормональной активностью жировой ткани и изучению роли адипоцитокинов в патогенезе и прогрессировании заболевания с проспективным анализом неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Общая характеристика обследованных больных, составивших исследуемую группу II и групп сравнения без ИБС, представлена в таблице 3. Обследованные были сопоставимы по основным параметрам, однако уровень вЧСРБ был выше в группе больных ИБС и ХСН.

Таблица 3 – Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, с абдоминальным ожирением, и групп сравнения

Показатель	Исследуемая группа II (ИБС и ХСН II–III ф.кл. с АО), n = 343	Группа сравнения I (без ИБС и ХСН с АО), n = 279	Группа сравнения II (без ИБС с ХСН ≤II ф.кл. с АО), n = 59	p
	1	2	3	
Возраст, лет	58,0 (53; 69)	49 (41; 54)	51 (43; 60)	0,091
Мужчины, n (%)	198 (57)	160 (57)	33 (55)	0,830
ИМТ, кг/м ²	28,9 (23,9; 32,2)	23,3 (20,7; 27,8)	24,7 (20,9; 28,2)	p ₁₋₂ =0,030 p ₂₋₃ =0,207 p ₁₋₃ =0,022
Окружность талии (мужчины), см	103,5 (93,0; 111,5)	97,5 (87,8; 108,3)	98,0 (88,6; 110,1)	p ₁₋₂ =0,042 p ₂₋₃ =0,416 p ₁₋₃ =0,044
Окружность талии (женщины), см	93,8 (84,1; 103,8)	88,6 (82,6; 97,4)	86,5 (81,8; 96,1)	p ₁₋₂ =0,028 p ₂₋₃ =0,538 p ₁₋₃ =0,021
АД систолическое, мм рт. ст.	124 (116; 128)	128 (119; 136)	122 (114; 127)	0,618
АД диастолическое, мм рт. ст.	69 (62; 78)	72 (64; 76)	68 (61; 74)	0,496
Холестерин общий, ммоль/л	4,7 (3,7; 6,0)	4,5 (3,2; 5,4)	4,3 (3,1; 5,1)	0,064
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4 (1,5; 4,1)	2,4 (1,6; 2,7)	2,2 (1,7; 2,9)	0,092
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,5)	1,3 (1,0; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	0,096
Триглицериды, ммоль/л	1,6 (0,9; 2,5)	1,4 (0,7; 1,6)	1,3 (0,6; 1,5)	0,084
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0; 6,1)	4,4 (4,0; 5,0)	4,3 (4,1; 5,1)	0,052
вЧСРБ, мг/л	3,2 (1,4; 5,7)	1,5 (1,1; 3,0)	1,7 (1,4; 3,2)	p ₁₋₂ =0,021 p ₂₋₃ =0,137 p ₁₋₃ =0,030
Толщина ЭЖТ, мм	7,8 (5,5; 11,0)	3,5 (2,1; 4,0)	4,1 (2,7; 4,9)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,406
ФВ ЛЖ (Simpson), %	57,3 (50,0; 66,0)	59,5 (51,0; 67,5)	54,0 (47,0; 61,0)	0,161

Концентрация лептина сыворотки крови у женщин была значимо выше, чем у мужчин,

независимо от наличия ССЗ (таблица 4), что согласуется с данными ранее проведенных исследований (Hendarto A. et al., 2020, Dornbush S. et al., 2021). У больных ИБС мужчин и женщин из группы II многососудистый коронарный атеросклероз ассоциировался со значимо более высокой концентрацией лептина в сыворотке крови (таблица 4).

Таблица 4 – Концентрация лептина в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса и абдоминальным ожирением, из группы II в зависимости от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий и в группе сравнения I

Группа	№	Лептин, нг/мл			№	Лептин, нг/мл		
		n	мужчины	p		n	женщины	p
Группа сравнения I	1	46	14,1 (5,3; 19,2)	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,054 p ₁₋₄ =0,003 p ₃₋₄ =0,029	5	38	26,5 (17,6; 34,2)	p ₅₋₆ <0,001
Исследуемая группа II	2	198	19,8 (11,4; 27,1)		6	145	31,1 (22,8; 43,0)	p ₅₋₇ =0,024
Исследуемая группа II, стенозы одной – двух коронарных артерий	3	86	16,9 (8,8; 21,2)		7	78	25,2 (23,5; 40,7)	p ₅₋₈ <0,001 p ₇₋₈ =0,035
Исследуемая группа II, стенозы трех и более коронарных артерий	4	112	22,3 (15,1; 31,7)		8	67	37,4 (32,1; 54,8)	p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₇ <0,001 p ₄₋₈ <0,001

Вместе с тем в группе больных АО со стабильным течением ИБС и ХСН из группы II концентрация лептина в сыворотке крови была значимо выше, чем в группе сравнения обследованных без ИБС, при отсутствии различий по частоте ожирения между группами. Больные с многососудистым поражением, коронарным атеросклерозом отличались более высокой концентрацией лептина в сыворотке крови по сравнению с поражением одной – двух КА, независимо от пола (таблица 4). У больных ИБС, ХСН и АО мужчин выявлено нарастание концентрации лептина в сыворотке крови по мере увеличения возраста, чего не наблюдалось у женщин. Больные ИБС и ХСН в сочетании с АО имели более высокую концентрацию лептина в сыворотке крови. У больных ИБС и ХСН женщин с АО из группы II гиперлептинемия также ассоциировалась с увеличением частоты встречаемости СД 2-го типа при концентрации лептина более или равной 19,7 нг/мл в крови. Независимо от пола гиперлептинемия у больных ИБС ассоциировалась с повышением показателей ИМТ и ОТ, а также с более высоким индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR).

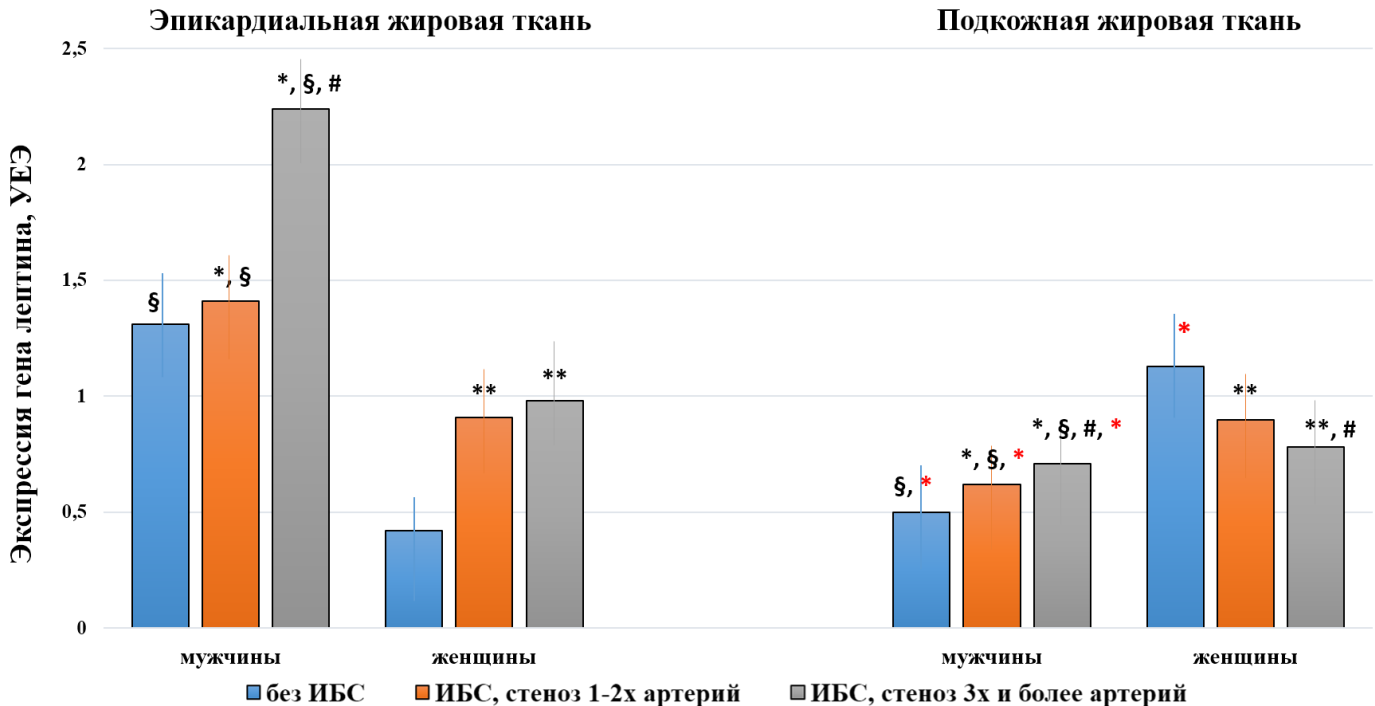
Также у больных ИБС из группы II мужчин и женщин, с наиболее высокой концентрацией лептина в сыворотке крови выявлено увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, среднее значение которого превосходило общепринятую норму, также у женщин с концентрацией лептина в сыворотке крови более или равной 19,7 нг/мл наблюдались признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Вместе с тем у мужчин с наиболее высокой концентрацией лептина сыворотки крови выявлены наибольшая толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным компьютерной томографии; увеличение индекса объема левого предсердия и более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Наибольшая концентрация лептина в сыворотке крови сопровождалась наименьшим уровнем общего адипонектина (ОАН) в крови у пациентов обоего пола, а также снижением концентрации высокомолекулярного адипонектина (ВМАН) у мужчин. Гиперлептинемия у мужчин и женщин, больных ИБС и ХСН при АО, ассоциировалась с увеличением концентрации факторов хронического воспаления: FABP-4 и ИЛ-6 у мужчин, и ИЛ-6 и ФНО-α у женщин. Женщины, больные ИБС и ХСН, с наибольшей концентрацией лептина в сыворотке крови имели гиперинсулинемию.

Выявлены особенности экспрессии гена *LEP* у пациентов в зависимости от пола, вошедших в исследуемую группу II. Так, экспрессии гена *LEP* у женщин по сравнению с мужчинами была выше в ПЖТ. У мужчин по сравнению с женщинами экспрессия гена *LEP* преобладала в ЭЖТ. Также впервые получены данные о том, что у мужчин, независимо от наличия ИБС, экспрессия гена *LEP* была выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ. У женщин из группы сравнения II без ИБС экспрессия гена *LEP* в ПЖТ была выше, чем в ЭЖТ.

Экспрессия гена *LEP* в ПЖТ у мужчин, больных ИБС и ХСН при АО, была выше, чем у мужчин без сердечно-сосудистых заболеваний с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом

поражении КА. У женщин выявлена другая закономерность: наибольший уровень экспрессии гена *LEP* в ПЖТ наблюдали у женщин без ИБС, а наименьший уровень – у женщин с многососудистым поражением КА. Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ как у мужчин, так и у женщин из исследуемой группы II была выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе КА (рисунок 4).

Многофакторный линейный регрессионный анализ показал, что независимым предиктором тяжести гемодинамически значимого атеросклероза КА было увеличение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин $\geq 2,2$ условных единиц экспрессии (УЕЭ) (ОШ 5,47; 95 % ДИ – 2,81–8,09; $p = 0,033$).



* Значимость различий с группой сравнения, мужчины, $p < 0,05$; ** значимость различий с группой сравнения, женщины, $p < 0,05$; § значимость различий попарно между мужчинами и женщинами, $p < 0,05$; # значимость различий между больными одного пола с разным количеством пораженных артерий, $p < 0,05$, * значимость различий между двумя видами жировой ткани.

Рисунок 4 – Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением, со стенозом одной – двух, трех и коронарных артерий более и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Также при анализе тканеспецифичного паттерна метилирования ДНК регуляторной области гена *LEP* оказалось, что уровень метилирования регуляторной области данного гена преобладает у больных ИБС, ХСН и АО в ЭЖТ.

Вместе с тем концентрация белка лептина в ЭЖТ и в ПЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС и ХСН на фоне АО, выше, чем у обследованных без ИБС и ХСН. Содержание белка лептина в ЭЖТ выше у больных ИБС со стенозами трех и более КА, чем у пациентов со стенозами одной – двух КА.

В последующий проспективный анализ вошло 182 человека, так как установить связь с 149 иногородними пациентами не удалось и 12 человек отказались от участия в дальнейшем наблюдении. Больные ИБС и ХСН с зарегистрированной КТ имели значимо более высокую концентрацию лептина в сыворотке крови, чем больные ИБС без осложнений. Структура многокомпонентной КТ представлена в таблице 5.

По данным многомерного регрессионного анализа, на риск наступления многокомпонентной КТ у больных со стабильным течением ИБС и ХСН при АО и многососудистым коронарным атеросклерозом влияли: утолщение ЭЖТ более 8,46 мм повышало риск в 7,5 раза; ИМТ ≥ 30 кг/м² –в

6,1 раза; увеличение экспрессии мРНК *LEP* в ЭЖТ $\geq 2,2$ УЕЭ – в 5,5 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл – в 3,7 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у женщин $\geq 30,2$ нг/мл – повышение риска в 3,5 раза; пациенты в возрасте старше 50 лет имели риск в 3,1 раза выше, чем пациенты до 50 лет; концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл сопровождалась повышением риска в 1,9 раза.

Таблица 5 – Структура многокомпонентной конечной точки в исследуемой группе II

Конечная точка	n (%)	Время наступления, месяц, М (Q1; Q3)
Всего	53 (100,0)	21 (8; 41)
Случаи смерти от всех причин	2 (3,7)	10; 17
Смерть от ССЗ	7 (13,2)	15 (7; 29)
Нефатальный инфаркт миокарда	3 (5,7)	16 (6; 39)
Острый коронарный синдром	8 (15,1)	10 (4; 21)
Возобновление симптомов стенокардии	19 (35,8)	11 (6; 25)
Госпитализация по поводу ухудшения ХСН	3 (5,7)	14 (4; 19)
Нефатальный инсульт	1 (1,9)	10
Повторная экстренная реваскуляризация миокарда	10 (18,9)	10 (6; 18)

До настоящего времени предметом исследований и обсуждений являлось участие РРЛ в формировании гиперлептинемии и лептинорезистентности при ожирении у больных ИБС и ХСН. Так, в исследуемой группе II повышение уровня лептина в сыворотке крови ассоциировалось со снижением концентрации РРЛ независимо от пола с закономерным увеличением индекса свободного лептина и соотношения лептин/ОАН. Вместе с этим концентрация РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС и ХСН при АО была значимо ниже, чем у обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний, а также ниже у мужчин, чем у женщин. Выявленное снижение концентрации РРЛ ассоциировалось с увеличением ИМТ как у мужчин, так и у женщин, что может являться причиной развития резистентности к лептину и проявлению его негативных метаболических эффектов и прогрессирования атеросклероза. У больных ИБС и ХСН при АО степень увеличения сухой жировой массы тела (учитывая стабильное течение ХСН), выражаемая в более высоких показателях ИМТ и окружности талии, а значит, и наличие ожирения ассоциировались с более низкими показателями РРЛ в сыворотке крови и более высоким индексом свободного лептина (таблица 6).

Таблица 6 – Концентрации лептина, его растворимого рецептора в сыворотке крови и значение индекса свободного лептина у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, абдоминальным ожирением, и различными показателями индекса массы тела

№	ИМТ, кг/м ²	n	РРЛ, нг/мл	Лептин, нг/мл	Индекс свободного лептина
мужчины					
1	<25	29	11,9 (7,5; 12,1)	4,0 (2,4; 9,7)	33,6 (19,3; 52,9)
2	25-29,9	141	8,7 (7,3; 9,7)	5,9 (3,2; 8,8)	67,8 (35,2; 88,0)
3	≥ 30	95	7,6 (6,9; 8,2)	10,1 (5,1; 14,1)	132,9 (89,2; 190,4)
p			$p_{1-2}=0,028$; $p_{2-3}=0,049$ $p_{1-3}=0,024$	$p_{1-2}=0,017$; $p_{2-3}=0,059$ $p_{1-3}=0,012$	$p_{1-2}=0,031$; $p_{2-3}=0,011$ $p_{1-3}<0,001$
женщины					
4	<25	45	13,8 (11,7; 14,7)	14,2 (12,2; 17,9)	102,9 (63,8; 140,1)
5	25-29,9	71	11,2 (9,2; 12,4)	18,5 (12,5; 23,85)	165,1 (111,5; 218,3)
6	≥ 30	84	9,4 (8,7; 11,1)	44,5 (26,7; 61,0)	473,4 (391,7; 580,3)
p			$p_{4-5}=0,062$; $p_{5-6}=0,051$ $p_{4-6}=0,037$	$p_{4-5}=0,049$; $p_{5-6}=0,004$ $p_{4-6}<0,001$	$p_{4-5}=0,019$; $p_{5-6}<0,001$ $p_{4-6}<0,001$

Повышение индекса свободного лептина отражает нарушение связей в системе лептин-рецептор и отражает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, что подтверждается заметной отрицательной связью между уровнями РРЛ и лептина в сыворотке крови при АО у больных ИБС и ХСН мужчин. Расчетный индекс свободного лептина может

быть использован для объективной оценки лептинорезистентности у мужчин и женщин, больных ИБС, независимо от наличия ожирения.

Учитывая, что включенные в исследование больные ИБС имели абсолютные показания и получали лечение статинами, а обследованные из группы сравнения не имели показаний и не получали подобную терапию, необходимо упомянуть, что, по данным литературы, указанная терапия приводит к снижению концентрации лептина в крови, но значимо не влияет на концентрацию РРЛ (Al-Azzam S.I. et al., 2014; Singh P. et al., 2018).

Однако данный эффект статинов не имеет существенного клинического значения, так как описанное снижение уровня лептина недостаточно для подавления его негативного метаболического влияния, что явно показано в проведенной работе при сравнении с пациентами из группы сравнения I. Наряду с этим при концентрации РРЛ в сыворотке крови менее 7,5 нг/мл у пациентов мужского пола объем и толщина ЭЖТ больше одновременно с увеличением частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Также при более низком содержании РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС мужчин были выявлены более высокие концентрации глюкозы, инсулина, ИЛ-6, лептина сыворотки крови, соотношения лептин/ОАН сыворотки крови и более высокий индекс НОМА-IR. По результатам данного исследования, у больных ИБС женщин с концентрацией РРЛ менее 10,2 нг/мл выявлена наибольшая частота встречаемости СД 2-го типа и увеличение объема ЭЖТ, тогда как у пациенток с концентрацией РРЛ в сыворотке крови более >12,4 нг/мл частота СД была наименьшей. Также больные ИБС женщины с концентрацией РРЛ менее 10,2 нг/мл отличались более высоким уровнем вЧСРБ, ФНО- α , FАВР-4, инсулина сыворотки крови и инсулинорезистентностью. Вместе с тем у женщин, больных ИБС, из группы II, с наиболее высокой концентрацией РРЛ в крови и менее выраженным ожирением, уровень антиатерогенного адипоцитокина – ОМ-1 в сыворотке крови был значимо выше. Несмотря на то что, по полученным данным, концентрация РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС и ХСН была значимо ниже, чем у обследованных без ИБС, различий по концентрации РРЛ в зависимости от выраженности атеросклероза КА выявлено не было. Таким образом, снижение концентрации РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС в сочетании с ХСН зависит от увеличения степени общего ожирения, ассоциируется с инсулинорезистентностью, резистентностью к лептину, хроническим воспалением. Повышение индекса свободного лептина отражает нарушение связей в системе лептин-рецептор и механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, что подтверждается заметной отрицательной связью между уровнями лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС. Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС и ХСН, различий по концентрации РРЛ в зависимости от количества пораженных атеросклерозом КА выявлено не было.

В противоположность лептину было показано, что концентрации ОАН и ВМАН значимо ниже у больных ИБС и ХСН, чем у обследованных из группы сравнения I, как у мужчин, так и у женщин и не зависят от возраста обследованных (таблица 7).

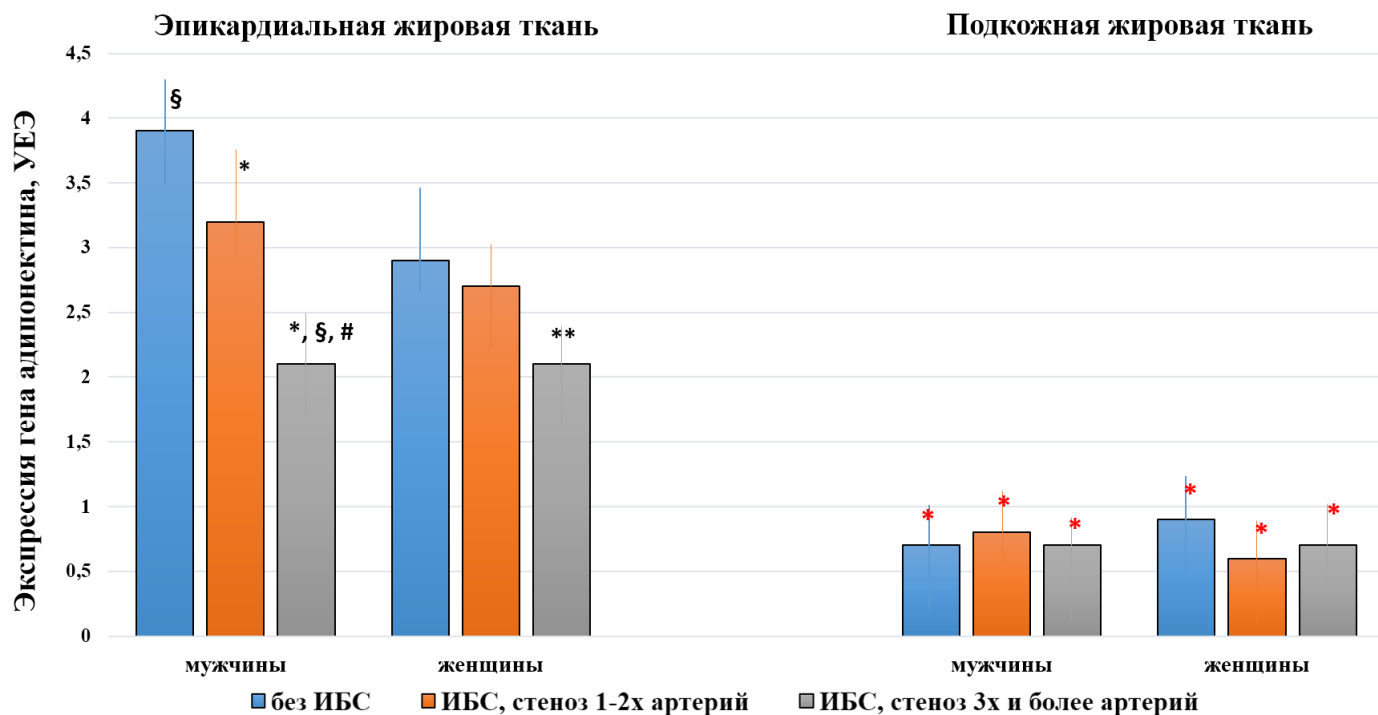
Таблица 7 – Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, абдоминальным ожирением, и в группе сравнения I

Показатель	Исследуемая группа II		Группа сравнения I		p	
	мужчины, n = 198	женщины, n = 145	мужчины n = 46	женщины, n = 38	мужчи- ны	женщи- ны
ОАН, мкг/мл	10,5 (6,3; 19,3)	20,7 (13,3; 30,8)	17,2 (9,1; 24,6)	28,0 (19,6; 37,0)	0,002	0,046
p	0,007		0,008		-	-
ВМАН, мкг/мл	1,9 (1,1; 3,2)	2,8 (1,8; 4,3)	2,9 (1,9; 5,8)	7,3 (2,9; 11,7)	0,019	0,001
p	0,064		<0,001		-	-

Концентрация ОАН у мужчин была значимо ниже, чем у женщин как больных ИБС и ХСН, так и у обследованных из группы сравнения. Однако концентрация ВМАН у мужчин оказалась значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ИБС и ХСН.

Открытым остается вопрос о том, какой тип жировой ткани – висцеральный или подкожный – создает основной пул адипонектина в крови. Поэтому была проведена оценка экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПЖТ и установлено, что у мужчин, больных ИБС и ХСН, экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ

была значимо ниже, чем у мужчин без ИБС из группы сравнения II, чего не наблюдали у женщин, тогда как уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, не различался и был похожим с экспрессией у обследованных без ИБС. Экспрессия гена *ADIPOQ* была значимо выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ, как у мужчин, так и у женщин, независимо от наличия ИБС. Экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС и ХСН, при многососудистом поражении КА была ниже, чем у пациентов со стенозами одной – двух КА. У женщин подобного различия не наблюдали. Наряду с этим экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС и ХСН, в зависимости от тяжести атеросклероза КА не различалась (рисунок 5).



* Значимость различий с группой сравнения, мужчины, $p < 0,05$; ** значимость различий с группой сравнения, женщины, $p < 0,05$; § значимость различий попарно между мужчинами и женщинами, $p < 0,05$; # значимость различий между больными одного пола с разным количеством пораженных артерий, $p < 0,05$, * значимость различий между двумя видами жировой ткани

Рисунок 5 – Экспрессия гена адипонектина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением, со стенозом одной – двух, трех коронарных артерий и более и в группе сравнения без ишемической болезни сердца

Концентрация белка ОАН в ПЖТ у мужчин с АО, больных ИБС и ХСН, была значимо ниже, чем у мужчин с АО, но без ИБС, из группы сравнения II, чего не было выявлено у женщин. Содержание белка ОАН в ЭЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, была похожей по сравнению с обследованными без ИБС. Уровень белка ОАН в ЭЖТ был значимо выше, чем в ПЖТ, у мужчин и женщин независимо от наличия ИБС. Также выявлено значимо более низкое содержание белка ОАН в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, при многососудистом поражении КА, которое было ниже, чем у пациентов со стенозами одной – двух КА. У женщин и при оценке концентрации белка ОАН в ЭЖТ подобного различия не наблюдали.

Наряду с этим концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин из группы II со стенозами трех и более КА была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами одной – двух КА, однако данного различия у женщин выявлено не было. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами одной – двух КА не различалась, но среди больных со стенозами трех и более КА была значимо ниже у мужчин, чем у женщин (таблица 8).

Вместе с тем концентрация ОАН в сыворотке крови у больных ИБС со стенозами одной – двух КА по сравнению с больными со стенозами трех и более КА значимо не различалась как у мужчин, так и у женщин и была значимо ниже, чем у обследованных без ИБС. По полученным данным, риск

развития многокомпонентной КТ у мужчин, больных ИБС, зависел от концентрации ВМАН в сыворотке крови, и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл риск развития неблагоприятного события возрастал в 7,1 раза. Проспективный анализ показал, что у мужчин и женщин, больных ИБС, с зарегистрированной многокомпонентной КТ, концентрации ОАН и ВМАН в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных ИБС, у которых КТ не наступила.

Исходя из полученных результатов, следует отметить клиническую значимость определения концентрации адипонектина в сыворотке крови у пациентов с ИБС. Снижение концентрации адипонектина в крови ассоциировано с более тяжелым течением ИБС, особенно у пациентов мужского пола. Кроме того, настоящее исследование позволило определить точное значение концентрации ВМАН в сыворотке крови – менее 1,1 мкг/мл, при котором у мужчин, больных ИБС, риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события увеличивался в 7,1 раза.

Таблица 8 – Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением, со стенозами одной – двух, трех и более коронарных артерий, и в группе сравнения

Группа	№	Высокомолекулярный адипонектин (мкг/мл)			№	Высокомолекулярный адипонектин (мкг/мл)		
		n	мужчины	p		n	женщины	p
Группа сравнения I, без ИБС	1	46	2,9 (1,9; 5,8)	p ₁₋₂ =0,019 p ₁₋₃ =0,036 p ₁₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,008	5	38	7,3 (2,9; 11,7)	p ₅₋₆ =0,001 p ₅₋₇ =0,003 p ₅₋₈ <0,001 p ₇₋₈ =0,073 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₆ =0,064 p ₃₋₇ =0,058 p ₄₋₈ =0,031
Исследуемая группа II, все больные	2	198	1,9 (1,1; 3,2)		6	145	2,8 (1,8; 4,3)	
Исследуемая группа II, больные со стенозами одной – двух коронарных артерий	3	86	2,1 (1,4; 3,5)		7	78	3,1 (2,0; 4,3)	
Исследуемая группа II, больные со стенозами трех и более коронарных артерий	4	112	1,2 (0,7; 1,8)		8	67	2,2 (1,7; 3,7)	

Если говорить о сигнальных механизмах влияния адипонектина на клетку, то наибольший интерес в последние годы представляет изучение роли Т-кадгерина, который является одновременно рецептором ВМАН и ХС ЛПВП (Schoenenberger A.W. et al., 2015). Так, анализ данных у мужчин и женщин с АО, больных ИБС и ХСН, показал, что концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у них была значимо ниже, чем у обследованных с АО, но без ССЗ. А также у мужчин, больных ИБС, уровень Т-кадгерина был ниже, чем у женщин. У мужчин из группы II, с ИМТ более 25 кг/м², концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови была ниже, чем у больных с нормальным ИМТ.

У мужчин, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина менее 10,1 пг/мл в сыворотке крови концентрации ХС ЛПВП, ОАН и ВМАН были значимо ниже, чем у обследованных с концентрацией Т-кадгерина более 31,1 пг/мл. Также у женщин, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина менее или равной 34,5 пг/мл в сыворотке крови, концентрации ОАН и ВМАН были значимо ниже, чем у обследованных с концентрацией Т-кадгерина более 34,6 пг/мл. У женщин с АО, больных ИБС и ХСН, с концентрацией Т-кадгерина менее или равной 12,7 пг/мл в сыворотке крови, уровень ХС ЛПВП был значимо ниже, а уровень FАВР-4 был значимо выше, чем у женщин, с концентрацией Т-кадгерина более 34,6 пг/мл.

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у больных ИБС мужчин со стенозами одной-двух КА по сравнению с больными со стенозами трех и более КА значимо не различалась, однако у женщин со стенозами трех и более КА была значимо ниже, чем у женщин со стенозами одной-двух КА. Также, концентрация Т-кадгерина у мужчин со стенозами одной – двух КА была ниже, чем у женщин (таблица 9). Также установлено, что у больных ИБС с зарегистрированной многокомпонентной КТ концентрация Т-кадгерина была значимо ниже, чем у больных ИБС без указаний на наступление нежелательного события.

Полученные данные позволили вычислить прогностический индекс индивидуального риска развития СНССС у больных АО со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II–III ф.кл., после

реваскуляризации миокарда по формуле:

$$F = -0,401 \cdot P_1 + 1,799 \cdot P_2 + 0,411 \cdot P_3 + 0,116 \cdot P_4 + 0,164 \cdot P_5 + 1,051 \cdot P_6 - 6,899, \quad (2)$$

где F – индекс прогноза; P_1 – наличие общего ожирения: если ИМТ < 30 кг/м², то $P_1 = 0$; если ИМТ ≥ 30 кг/м², то $P_1 = 1$; P_2 – лептин сыворотки крови у мужчин $\geq 12,8$ нг/мл и у женщин $\geq 20,8$ нг/мл, если да, то $P_2 = 1$; если нет, то $P_2 = 0$; P_3 – ВМАН сыворотки крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл и у женщин $< 2,0$ мкг/мл, если да, то $P_3 = 1$; если нет, то $P_3 = 0$; P_4 – ИЛ-6 в сыворотке крови (пг/мл); P_5 – инсулин в сыворотке крови (мкМЕ/мл); P_6 – ХС ЛПНП в сыворотке крови (ммоль/л); Constanta = $-6,899$.

При значении индекса индивидуального прогноза $F > 0$ 4-летний риск СНССС – высокий; при $F \leq 0$ – 4-летний риск такого события отсутствует.

Полученные собственные данные в сопоставлении с уже известными работами свидетельствуют о наличии дисбаланса синтеза адипоцитокинов в жировой ткани у пациентов с ИБС в сочетании с ХСН при АО. Как указано выше, в патогенезе и прогрессировании ИБС обсуждается роль висцеральной жировой ткани, а именно ЭЖТ, которая в контексте патогенеза ИБС представляет большой интерес из-за малочисленности и противоречивости результатов более ранних научных исследований.

Таблица 9 – Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным ожирением, со стенозами одной – двух, трех и более коронарных артерий, и в группе сравнения

Группа	№	Т-кадгерин (пг/мл)			№	Т-кадгерин (пг/мл)		
		n	мужчины	p		n	женщины	p
Группа сравнения I, без ИБС	1	46	44,3 (33,9; 52,6)	$p_{1-2}=0,020$ $p_{1-3}=0,086$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,077$	5	38	37,7 (24,5; 59,5)	$p_{1-5}=0,178$ $p_{5-6}=0,017$ $p_{2-6}=0,014$ $p_{5-7}=0,185$ $p_{5-8}=0,004$ $p_{7-8}=0,032$ $p_{3-7}=0,039$ $p_{4-8}=0,075$
Исследуемая группа II, все больные	2	104	18,6 (10,6; 45,5)		6	72	25,7 (8,0; 36,6)	
Исследуемая группа II, больные со стенозами одной – двух коронарных артерий	3	43	23,2 (12,0; 50,0)		7	44	31,3 (10,1; 43,0)	
Исследуемая группа II, больные со стенозами трех и более коронарных артерий	4	61	17,8 (10,0; 37,0)		8	28	23,0 (6,3; 33,3)	

Эпикардальная жировая ткань у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью при абдоминальном ожирении: способы оценки, прогностическая роль избыточного накопления

На втором этапе исследования также было показано, что объем ЭЖТ (по данным КТС) напрямую связан с ИМТ при АО как у больных ИБС, так и у обследованных без ИБС. По данным КТС, у пациентов с ИБС из группы II объем ЭЖТ составил $167,0$ см³ (128,9; 196,2), тогда как у обследованных с АО, но без ИБС, – $89,1$ см³ (62,7; 102,7) ($z = -7,060$, $p < 0,001$). Таким образом, у больных ИБС и ХСН объем ЭЖТ был значимо больше, чем у пациентов без ИБС и ХСН. У больных ИБС объем ЭЖТ (по данным КТС) в среднем на $56,7$ см³ больше (95 % ДИ – 46,6–66,8); $p < 0,001$, чем у обследованных без ИБС. Количество КА, пораженных атеросклерозом, у больных ИБС не зависело от объема и толщины ЭЖТ.

Результаты проведенного в данной работе множественного линейного регрессионного анализа показали, что у больных стабильной ИБС и ХСН II–III ф.кл. на фоне АО, увеличение возраста на 1 год ассоциируется с увеличением объема ЭЖТ на $1,4$ см³ (95 % ДИ – 1,0–1,9); $p < 0,001$. У обследованных без ИБС такой закономерности не выявлено. Точные визуализирующие методы исследования сердца, такие как компьютерная томография, являются дорогостоящими и не используются в рутинной клинической практике при оценке толщины ЭЖТ. Доступным способом определения толщины ЭЖТ является ультразвуковой метод.

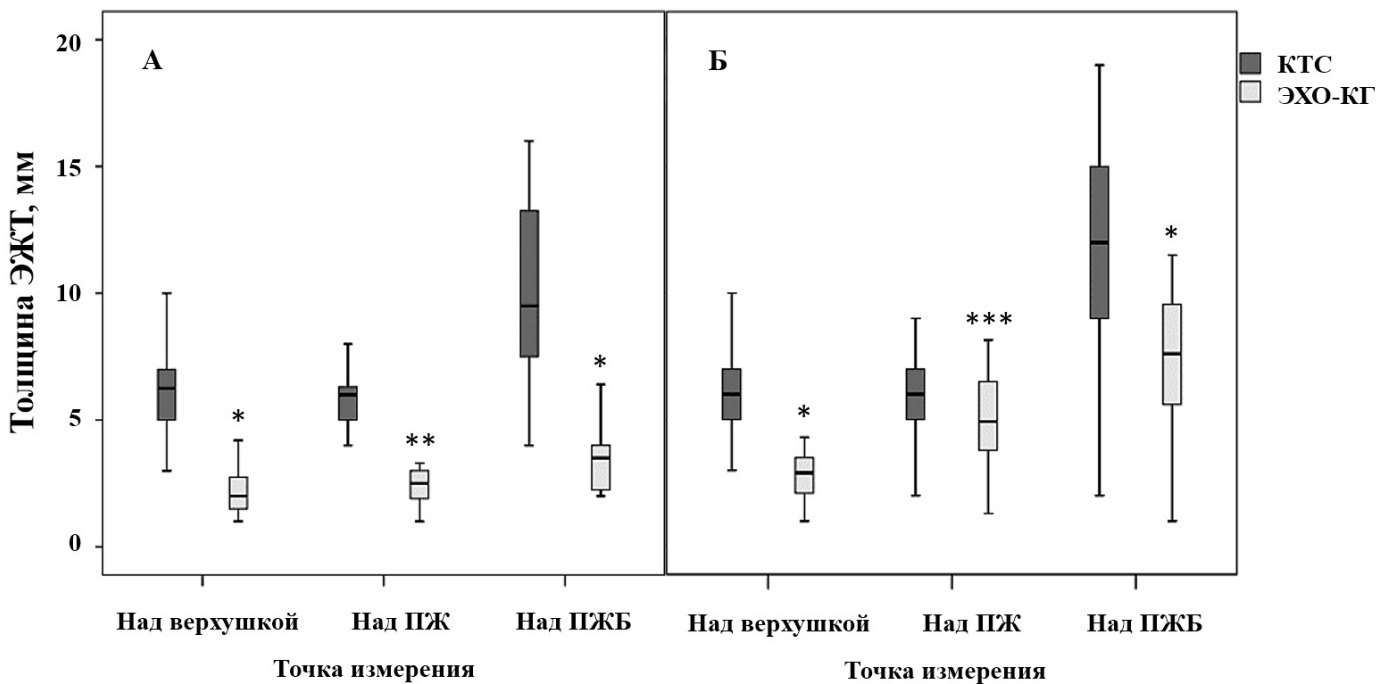
При использовании метода ЭХО-КГ значения толщины ЭЖТ в трех точках измерения оказались значимо ниже, чем по данным КТС, независимо от наличия или отсутствия ИБС (рисунок 6). В данной

работе показано, что наибольшая степень корреляции между объемом ЭЖТ (по данным КТС) выявлена с толщиной ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (ПЖБ) (по данным ЭХО-КГ) ($\rho = 0,731$, $p < 0,001$). Также значимой, но менее сильной, была связь между объемом ЭЖТ (по данным КТС) и данными измерения толщины ЭЖТ в двух других точках при ЭХО-КГ: толщиной ЭЖТ над свободной стенкой правого желудочка (ПЖ) ($\rho = 0,602$, $p = 0,008$) и над верхушкой сердца ($\rho = 0,332$, $p < 0,04$).

Таким образом, среди показателей ЭЖТ, оцененных методом ЭХО-КГ, толщину ЭЖТ в ПЖБ следует рассматривать как показатель в наибольшей степени соответствующий объему ЭЖТ (по данным КТС) у пациентов с АО независимо от наличия ИБС. При дальнейшем анализе данных был использован показатель толщины ЭЖТ над ПЖБ, оцененный по данным ЭХО-КГ. Результаты проведенного анализа не показали взаимосвязь между количеством КА, пораженных атеросклерозом, и объемом, а также с толщиной ЭЖТ.

По данным отечественных и международных исследований, заметен широкий разброс данных по толщине ЭЖТ, оцененной методом ЭХО-КГ, который можно связать с отсутствием общепринятого протокола измерения (Кошельская О.А. с соавт., 2019; Bertaso A.G. et al., 2013; Wu Y. et al., 2017, Iacobellis G., 2020).

При проведении проспективного наблюдения больных ИБС, осложненной ХСН, при АО оказалось, что наступление многокомпонентной КТ было значимо связано с вариантом плановой реваскуляризации миокарда и чаще наблюдалось после ЧКВ со стентированием. Толщина ЭЖТ у больных, которым была проведена реваскуляризация миокарда, не различалась (таблица 10).



* $p < 0,001$, ** $p = 0,01$, *** $p = 0,001$

Рисунок 6 – Толщина эпикардиальной жировой ткани в трех точках, измеренная методами компьютерной томографии и эхокардиографии: А – у обследованных без ишемической болезни сердца; Б – у больных ишемической болезнью сердца

Таблица 10 – Толщина эпикардиальной жировой ткани и доля больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса с абдоминальным ожирением, у которых наступила конечная точка

Показатель	Способ реваскуляризации миокарда		p
	КШ	ЧКВ со стентированием	
n (%)	78 (42,9)	104 (57,1)	0,061
Толщина ЭЖТ в ПЖБ, ЭХО-КГ, мм	8,4 (5,7; 9,7)	8,5 (5,9; 10,3)	0,262
КТ, n (%)	Наступила	40 (38,5)	0,001
	Не наступила	64 (61,5)	

Однако для оценки взаимосвязи риска наступления конечных точек со степенью увеличения ЭЖТ независимо от способа плановой ревакуляризации миокарда были выделены градации толщины ЭЖТ у больных ИБС: параметр был ранжирован по квартилям: меньше Q_1 : $<5,79$ мм; Q_1 - Q_2 : $5,79$ – $8,45$ мм; Q_2 - Q_3 : $8,46$ – $10,20$ мм; больше Q_3 $>10,20$ мм. Предварительный анализ наступления многокомпонентной КТ проводили с помощью метода Каплана – Майера с ранжированием толщины ЭЖТ по квартилям. Так, по данным анализа, кривая функции дожития до наступления КТ была расположена значимо ниже у больных с толщиной ЭЖТ $\geq 8,46$ мм, демонстрируя неблагоприятный исход заболевания после ревакуляризации миокарда именно в этой подгруппе больных. Поэтому был проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализа Кокса с форсированным вводом переменных для оценки риска наступления КТ, в который в качестве предиктора был включен и показатель толщины ЭЖТ более $\geq 8,46$ мм (таблица 11). По результатам проведенного регрессионного анализа было установлено, что из всех показателей только толщина ЭЖТ $\geq 8,46$ мм независимо повлияла на риск наступления многокомпонентной конечной точки, повышая его в 4,3 раза (таблица 11).

Увеличение толщины ЭЖТ $\geq 8,46$ мм (измерение над ПЖБ с помощью ЭХО-КГ) ассоциируется с более высокой частотой гипертонической болезни и фибрилляции предсердий, более выраженным утолщением комплекса интима-медиа общей сонной артерии и высокой частотой выявления атеросклеротических бляшек в сонных и коронарных артериях при нецелевых уровнях общего холестерина и ХС ЛПНП, увеличением индекса массы миокарда и объема левого предсердия, более низкой ФВ ЛЖ с признаками диастолической дисфункции, а также с более высоким индексом свободного лептина, отражающим наличие лептинорезистентности, низкой концентрацией ВМАН и более высокими концентрациями маркеров хронического воспаления – FABP-4 и ФНО- α .

Наряду с этим при толщине ЭЖТ над ПЖБ $<8,46$ мм пациенты были более молодого возраста. Обследованные с толщиной ЭЖТ $<8,46$ мм реже имели атеросклеротические бляшки в сонных артериях, что согласуется с известными данными об участии жировой ткани в развитии и прогрессировании атеросклероза различных сосудистых бассейнов, выражающемся в поддержании хронического воспаления и дисбалансе адипоцитокинов (Amare A.T. et al., 2019; Iacobellis G., 2020; White U. et al., 2019; Zhao S. et al., 2021).

Таблица 11 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска наступления многокомпонентной конечной точки после плановой ревакуляризации миокарда у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса и абдоминальным ожирением

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95 % ДИ	p	ОР	95 % ДИ	p
Толщина ЭЖТ в ПЖБ от 8,46 мм до 10,20 мм	1,93	1,80–14,70	0,045	4,33	1,23–15,28	0,023
Способ ревакуляризации миокарда						
КШ	Референтная группа					
ЧКВ	3,38	1,61–7,07	0,001	2,84	0,38–21,17	0,310
Приверженность к терапии в течение первого года после ревакуляризации						
Следование рекомендациям	Референтная группа					
Частичная или полная отмена терапии	1,18	0,64–2,16	0,600	2,58	0,95–7,03	0,063
Неизвестно	0,22	0,083–0,581	0,002	0,16	0,02–1,32	0,088
Наличие сахарного диабета						
Есть	1,62	0,886–2,95	0,118	1,11	0,42–2,99	0,830
Нет	Референтная группа					
Избыточное употребление алкоголя						
Употребляет	1,91	1,08–3,39	0,026	2,57	0,89–7,39	0,080
Не употребляет	Референтная группа					
Регион проживания						
Санкт-Петербург, Ленинградская область, Москва	Референтная группа					
Другой	0,399	0,21–0,76	0,005	0,26	0,04–1,78	0,171

Известно о наличии независимой связи между ожирением и атеросклерозом, ремоделированием миокарда, нарушениями систолической и диастолической функций миокарда (Masi S. et al., 2021), предшествующими развитию клинических проявлений ИБС и ХСН (Khanna D. et al., 2022). Ранее была описана взаимосвязь избыточного накопления эктопической висцеральной жировой ткани и атеросклероза из-за дисбаланса секреции множества про- и антиатерогенных цитокинов и адипокинов (Zhao S. et al., 2021). Влияние лептина и других адипоцитокинов на сердечно-сосудистую систему до конца не изучено, в том числе продолжается поиск внутриклеточных механизмов их действия в процессах атеросклероза, изменении сократительной функции миокарда, метаболизме жирных кислот, ремоделировании миокарда, ишемическом и реперфузионном повреждении (Reijrink M. et al., 2019; Tanyanskiy D.A. et al., 2019).

Поэтому одной из задач данной работы стало изучение патогенетических механизмов влияния основного адипоцитокина жировой ткани лептина на липидный и углеводный обмен, хроническое воспаление, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда при моделировании ИМ в эксперименте у крыс.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Механизмы влияния и эффекты лептина на липидный и углеводный обмен, хроническое воспаление, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение сердца при моделировании инфаркта миокарда в эксперименте у крыс

В остром эксперименте на изолированном сердце показано влияние лептина на размер зоны некроза миокарда при моделировании ишемии/реперфузии. В результате проведенных исследований было выявлено, что лептин в концентрации 1,0 нМ, добавленный к стандартному перфузионному раствору Кребса, оказывает кардиопротективный эффект на модели глобальной ишемии/реперфузии миокарда по сравнению с контрольной группой и группой с концентрацией лептина в рабочем растворе 3,1 нМ. Эффект проявлялся в значимо более лучшем восстановлении показателей, характеризующих функцию ЛЖ (конечно-диастолическое давление ЛЖ, пульсовое давление ЛЖ и давление в ЛЖ в ходе глобальной ишемии), а также значимом уменьшении размера инфаркта. Так, при оценке размера ИМ различий между сериями КОН и ЛЕП3,1 не было ($69 \pm 7 \%$ и $71 \pm 9 \%$ соответственно, $p = 0,947$). Однако в группе ЛЕП1,0 выявлено значимое уменьшение размера ИМ ($31 \pm 3 \%$; $p < 0,001$) по сравнению с группами КОН и ЛЕП3,1.

Значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и скорости коронарного потока были одинаковыми между группами для всех сердец в течение 60-минутного периода кондиционирования (I этап эксперимента) и в течение 120-минутной реперфузии (III этап эксперимента). Никаких значимых межгрупповых и внутригрупповых различий по ЧСС и скорости коронарного потока не наблюдалось. В хроническом эксперименте оценивали активности ключевых киназ внутриклеточных сигнальных путей адипоцитокинов в миокарде в условиях ишемии/реперфузии на примере хронического назначения лептина, а также проводили оценку его кардиоспецифичных, провоспалительных и метаболических эффектов. Хроническое подкожное назначение лептина (в концентрации 0,33 мкг/мл и скорости инфузии 10 мкл/ч в течение 8 дней) оказало влияние на гемодинамические и метаболические параметры, маркеры воспаления и степень повреждения миокарда при моделировании ИМ у крыс.

Лептин оказывал кардиоспецифичное влияние и предотвращал повреждения миокарда при ишемии и реперфузии в остром эксперименте на изолированном сердце. Однако хроническая гиперлептинемия в эксперименте у крыс ассоциировалась с повышением среднего АД и ЧСС, гипертрофией и ремоделированием миокарда, повышением частоты ишемических аритмий (рисунок 7), развитием дислипидемии и системной воспалительной реакции, увеличением площади ИМ, нарушением функции ЛЖ.

Взаимосвязь между концентрацией лептина в крови и площадью ИМ в хроническом эксперименте изучена с помощью пострегрессионного анализа. Получена положительная корреляция с высокой степенью значимости между размером инфаркта и гиперлептинемией ($r = 0,830$, $p < 0,001$). В полученной модели уровень лептина определял размер инфаркта на $68,9 \%$ ($R^2 = 0,689$).

Наблюдаемая зависимость описана следующим уравнением:

$$Y_{\text{infarct size}} = 44,281 + 0,193 \times X_{\text{leptin}}, \quad (3)$$

где $Y_{infarct\ size}$ – размер ЗИ, %, X_{leptin} – концентрация лептина в плазме крови (нг/мл).

Согласно этому уравнению, при увеличении уровня лептина в плазме крови на 1 нг/мл, можно прогнозировать увеличение площади ИМ на 0,193 %. Критерий Дарбина – Уотсона составил 1,94, указанное значение входит в диапазон от 1 до 3, поэтому условие независимости наблюдений соблюдается. Оценка нормальности распределения остатков с помощью критерия Шапиро – Уилка ($p < 0,001$) свидетельствует о «нормальном» распределении остатков, поэтому применение регрессионной модели возможно.

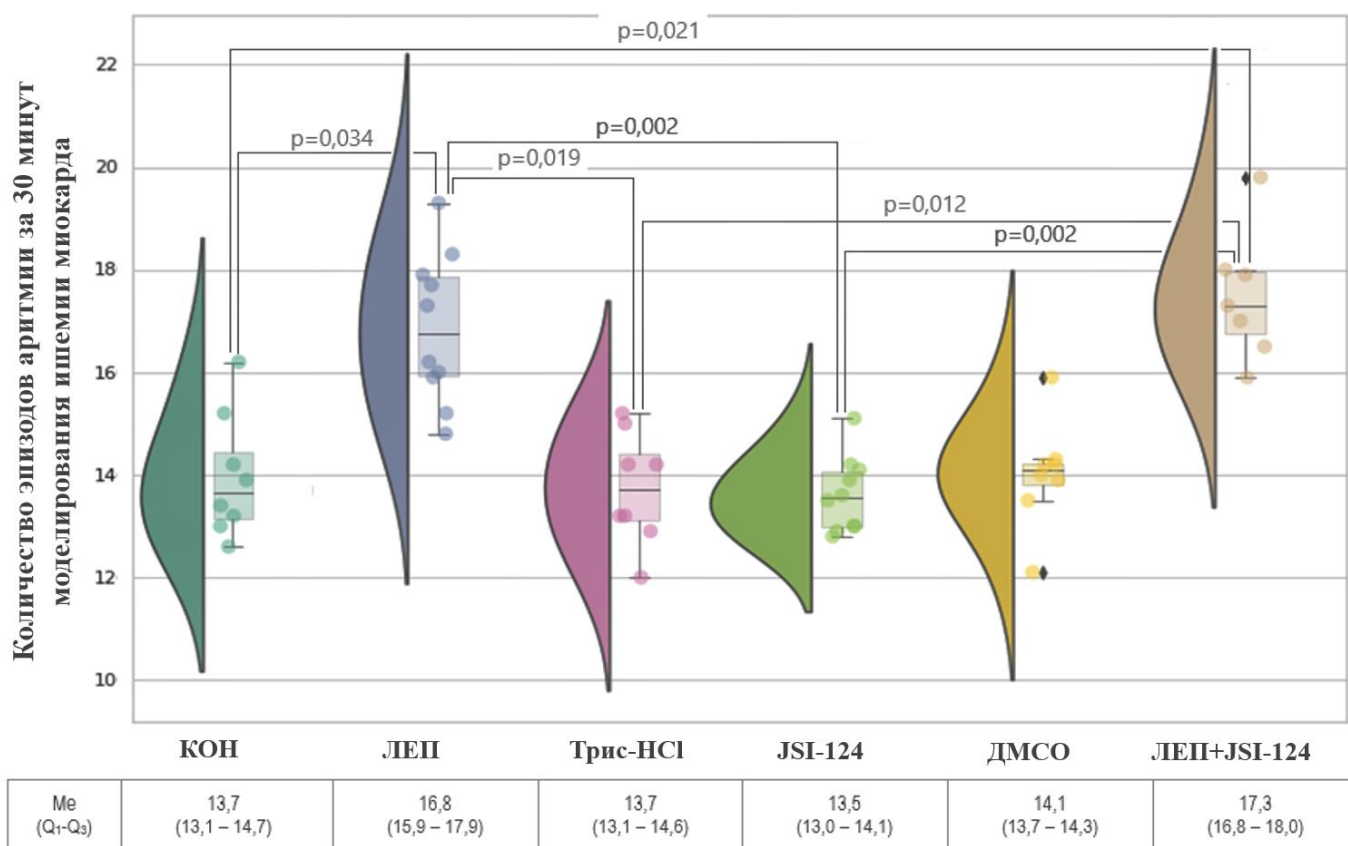


Рисунок 7 – Количество эпизодов желудочковых аритмий за 30 минут моделирования ишемии миокарда (на 8-е сутки эксперимента) во всех группах животных

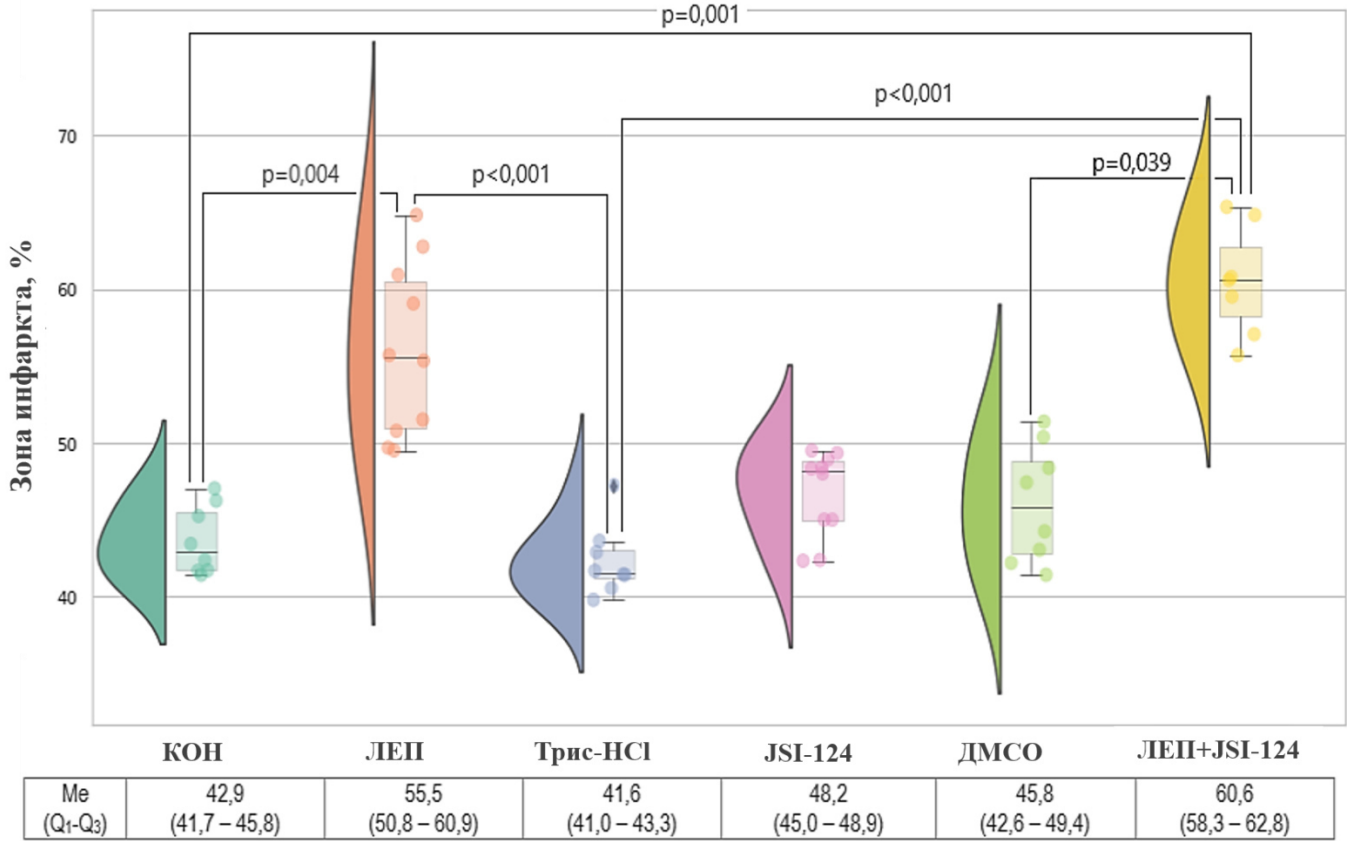
Размер ЗИ и ЗР показаны на рисунке 8. Размер ЗИ у крыс с гиперлептинемией был больше, чем у крыс из группы КОН ($p = 0,004$) ($p < 0,001$) (рисунок 8А). Межгрупповых различий по площади ЗР выявлено не было (рисунок 8Б).

Хроническая гиперлептинемия ассоциируется с системным воспалением и усилением ишемического и реперфузионного повреждения миокарда крыс путем активации JAK2/STAT3 внутриклеточного сигнального пути. В совокупности полученные результаты показали, что блокирование пути JAK2/STAT3 приводит к подавлению негативных эффектов лептина, сопровождающихся восстановлением параметров гемодинамики, метаболизма (таблица 12) и снижением уровня маркеров хронического воспаления (таблица 13), но не является достаточным для предотвращения ишемического повреждения миокарда.

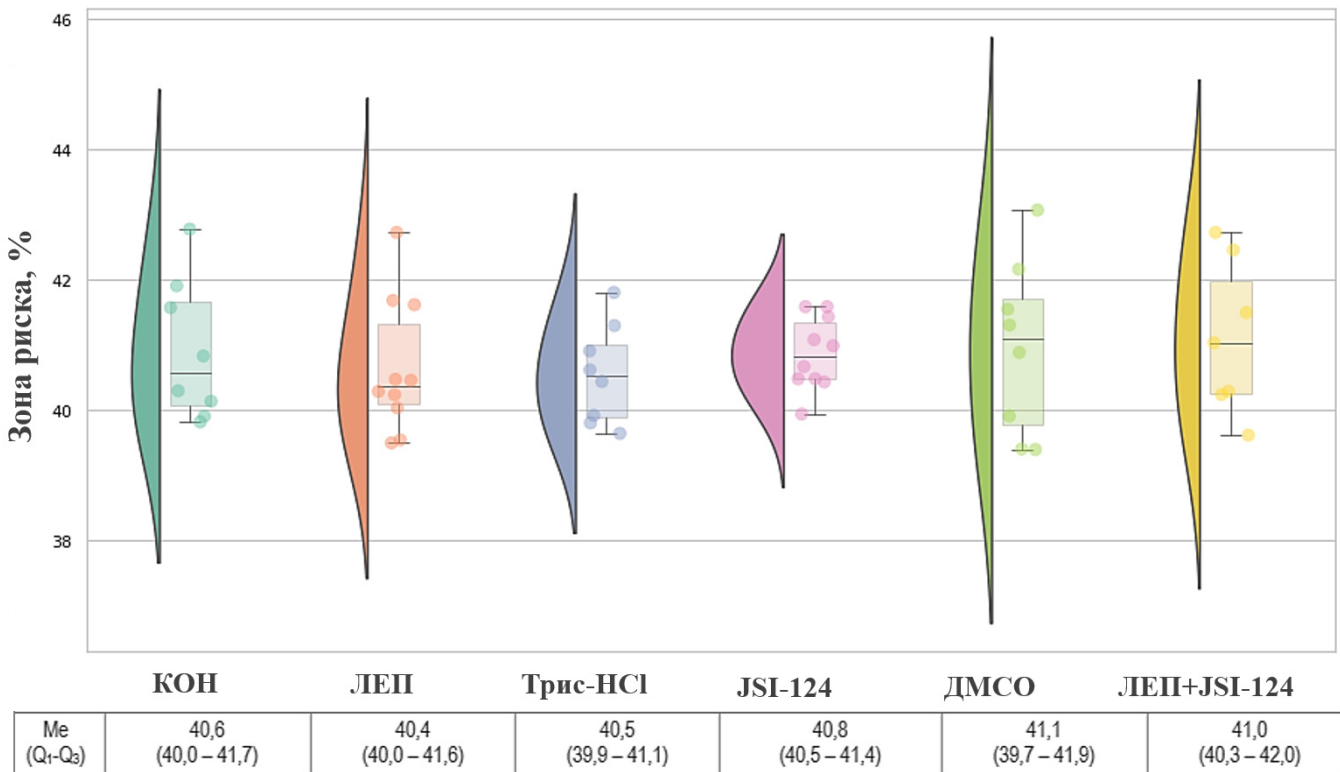
Восьмидневная гиперлептинемия индуцирует активацию JAK2/STAT3, а ежедневное внутрибрюшинное введение его блокатора – JSI-124 (1 мг/кг/день) с 1-го по 8-й день крысам, получавшим лептин, снижает уровень фосфорилированных форм киназ JAK2 (pJAK2) и STAT3 (pSTAT3) (рисунок 9).

Таким образом, гиперлептинемия сопровождается изменениями гемодинамических показателей: увеличением ЧСС и АД, снижением сердечного выброса и структурными изменениями миокарда, такими как гипертрофия кардиомиоцитов, а также воспалительными и метаболическими нарушениями (рисунок 10). Модель, разработанная на крысах, повторяет клинический сценарий развития ИМ с отсроченной реперфузией у пациентов, страдающих ожирением, что связано с

гиперпродукцией эндогенного лептина, создающей высокий риск развития и прогрессирования атеросклероза.



А



Б

Рисунок 8 – Размер зоны инфаркта миокарда (А), выраженный как процент от площади, подверженной риску, и зоны риска (Б), выраженный как процент от размера левого желудочка после 30 минут ишемии с последующими 120 минутами реперфузии в каждой группе

Таблица 12 – Показатели плазмы крови в исследуемых группах крыс в хроническом эксперименте

Группа	n	Глюкоза (ммоль/л)	Холестерин общий, (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)
1 КОН	8	4,7 (4,5; 5,0)	4,3 (4,1; 4,5)	1,3 (1,2; 1,4)	2,5 (2,3; 2,9)	1,2 (1,1; 1,3)
2 ЛО	7	5,0 (4,6; 5,3)	4,4 (4,0; 4,6)	1,4 (1,3; 1,7)	3,0 (2,3; 3,1)	1,2 (1,1; 1,2)
3 ЛЕП	10	4,9 (4,7; 5,1)	5,6 (5,1; 5,9)	1,4 (1,1; 1,8)	3,5 (3,3; 3,6)	1,1 (1,1; 1,3)
4 Трис-НСI	8	4,7 (4,4; 5,2)	4,5 (4,2; 4,8)	1,7 (1,5; 1,9)	2,6 (2,3; 2,9)	1,2 (1,2; 1,3)
5 JSI-124	10	4,9 (4,8; 5,2)	4,3 (4,1; 4,7)	1,5 (1,4; 1,7)	2,5 (2,1; 2,9)	0,3 (0,3; 0,4)
6 ДМСО	8	4,6 (4,4; 5,2)	4,5 (4,0; 4,8)	1,7 (1,3; 1,8)	2,6 (2,3; 3,0)	1,3 (1,2; 1,3)
7 ЛЕП + JSI-124	7	5,1 (5,0; 5,5)	4,7 (4,3; 4,7)	1,4 (1,4; 1,5)	3,2 (2,9; 3,0)	0,9 (0,4; 1,0)
p		0,406	p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,005 p ₃₋₄ =0,043 p ₃₋₅ =0,001 p ₃₋₆ =0,008 p ₃₋₇ =0,028	0,140	p ₁₋₃ =0,008 p ₃₋₄ =0,012 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ =0,027	p ₁₋₅ =0,002 p ₁₋₇ =0,040 p ₂₋₅ =0,035 p ₃₋₅ =0,007 p ₄₋₅ <0,001 p ₄₋₇ =0,014 p ₅₋₆ <0,001 p ₆₋₇ =0,010

Таблица 13 – Тропонин-I, адипокины и цитокины в плазме крови во всех исследуемых группах в хроническом эксперименте

Группа	n	Тропонин-I (нг/мл)	Лептин (нг/мл)	FGF-21 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО-α (пг/мл)
1 КОН	8	42,0 (39,0; 47,0)	3,2 (3,0; 3,8)	20,1 (15,0; 31,5)	9,8 (9,5; 11,8)	68,8 (61,2; 73,6)
2 ЛО	7	2,1 (1,5; 3,1)	3,5 (3,2; 3,7)	32,4 (24,6; 35,7)	13,9 (9,6; 15,9)	64,8 (54,9; 73,1)
3 ЛЕП	10	84,5 (79,0; 87,0)	70,2 (65,0; 71,6)	6,6 (3,3; 7,8)	24,9 (20,8;29,9)	182,0 (164,7; 234,9)
4 Трис-НСI	8	43,0 (40,0; 47,5)	3,5 (3,1; 3,9)	26,3 (16,3; 28,9)	10,2 (8,6; 12,0)	94,0 (53,6; 102,1)
5 JSI-124	10	45,0 (38,0; 47,0)	2,8 (2,6; 3,2)	33,7 (22,0; 40,5)	11,1 (10,6; 14,5)	153,0 (75,7; 168,7)
6 ДМСО	8	41,0 (38,5; 43,5)	2,9 (2,7; 3,2)	27,8 (25,5; 30,1)	11,8 (10,4; 13,7)	80,6 (71,2; 86,7)
7 ЛЕП+JSI-124	7	77,0 (72,5; 81,0)	73,1 (69,1; 76,1)	3,3 (2,1; 5,7)	16,7 (15,1; 17,5)	80,6 (71,2; 86,7)
p		p ₁₋₃ =0,002 p ₃₋₄ =0,004 p ₃₋₅ =0,003 p ₃₋₆ <0,001 p ₆₋₇ =0,015 p ₁₋₂ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₂₋₆ <0,001 p ₂₋₇ <0,001	p ₁₋₃ =0,032 p ₁₋₇ =0,021 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ =0,001 p ₅₋₇ <0,001 p ₆₋₇ =0,001	p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₇ =0,003 p ₃₋₄ =0,049 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ =0,011 p ₄₋₇ =0,048 p ₅₋₇ =0,001 p ₆₋₇ =0,012	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,023 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ =0,003 p ₃₋₆ =0,002 p ₃₋₇ =0,004	p ₁₋₃ =0,001 p ₁₋₇ =0,004 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₇ =0,004 p ₃₋₆ =0,037 p ₃₋₇ =0,006

Поэтому очередная значимая задача исследования направлена на изучение молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе атеросклероза и ремоделирования миокарда у больных АО и стабильной ИБС в сочетании с ХСН. Патологические процессы, происходящие в кардиомиоцитах при

ИБС и ХСН, характеризуются апоптозом, интерстициальным фиброзом и ангиогенезом, которые на посттранскрипционном уровне регулируются путем изменения экспрессии и функций генов, каждый из которых может служить мишенью для специфических микроРНК (Hamed M. et al., 2017; Navickas R. et al., 2016).

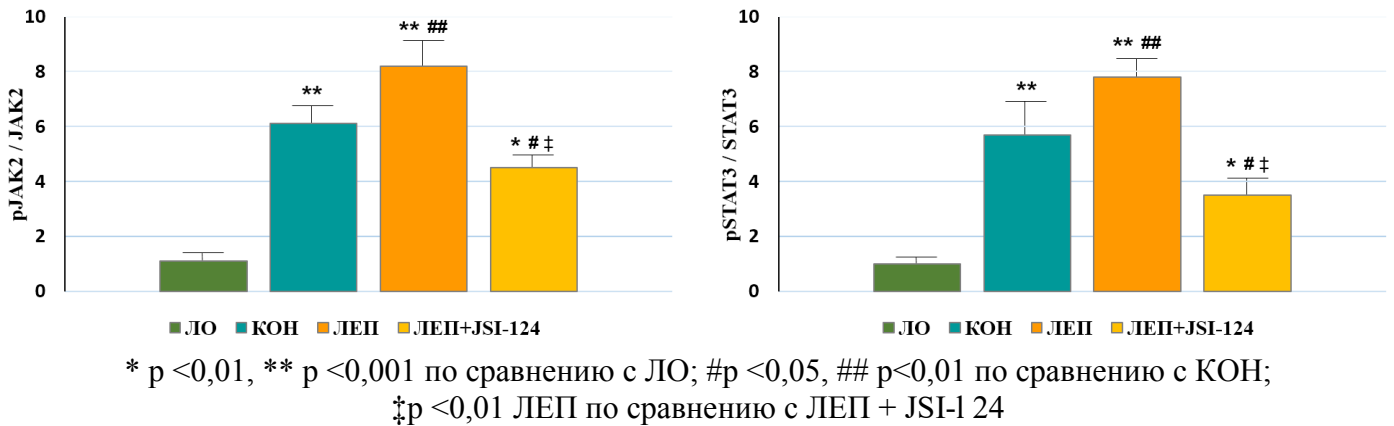


Рисунок 9 – Соотношение величин экспрессии фосфорилированных и общих киназ JAK2 и STAT3 в миокарде левого желудочка крыс после моделирования инфаркта, оцененных методом вестерн-блот

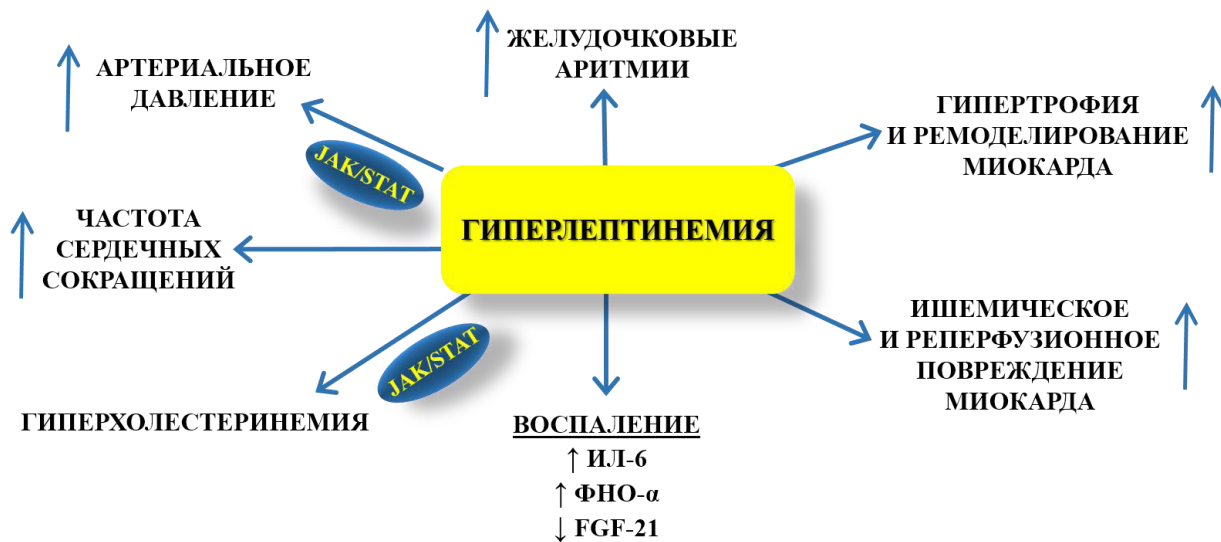


Рисунок 10 – Эффекты влияния гиперлептинемии на сердечно-сосудистую систему и участие внутриклеточного сигнального пути JAK2/STAT3 в их реализации (по данным экспериментального исследования), ↑ – увеличение частоты признака, ↓ – уменьшение частоты признака

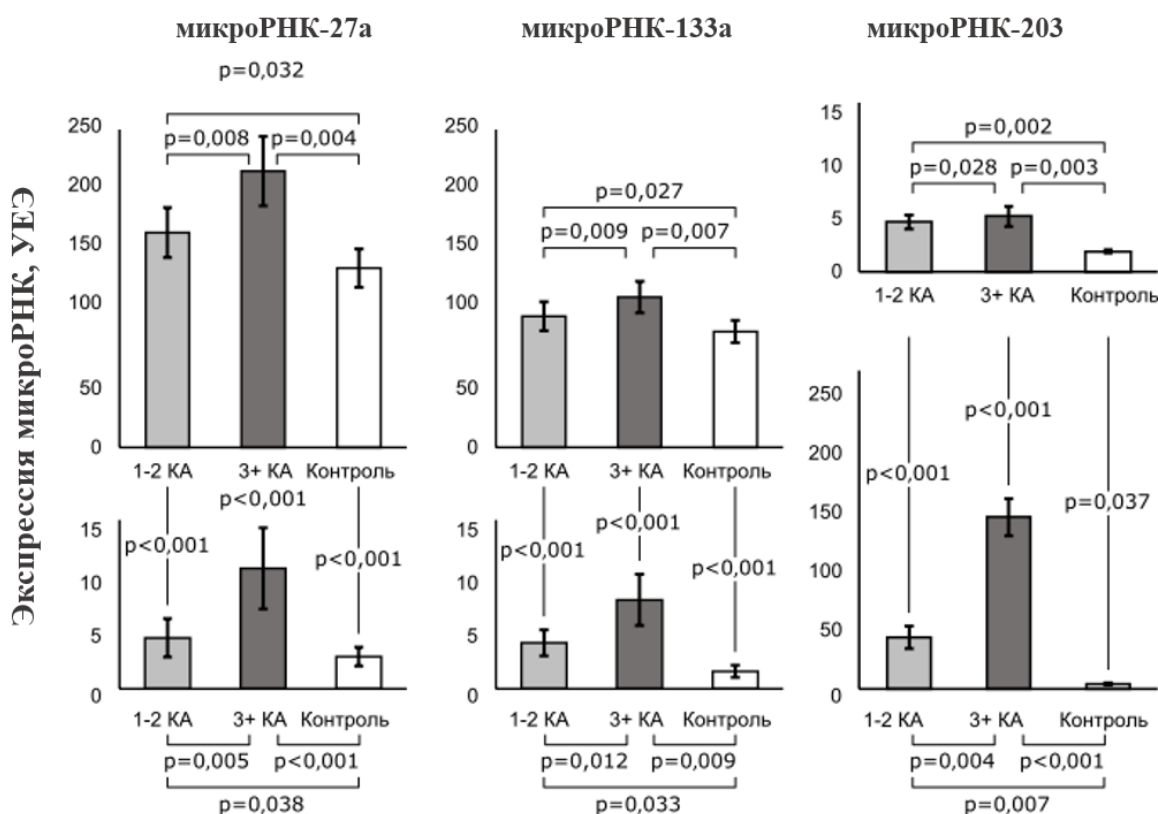
Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, с абдоминальным ожирением после коронарного шунтирования

Так, на втором этапе клинического исследования у больных со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II–III ф.кл. (NYHA), с АО, перенесших плановое КШ, а также у обследованных из группы сравнения II был проведен анализ экспрессии микроРНК в крови и миокарде ушка правого предсердия. Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных ИБС была значимо выше, чем у обследованных без ИБС, как в сыворотке крови, так и в миокарде (рисунок 11).

Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови и миокарде ушка правого предсердия больных ИБС с поражением трех и более КА была значимо выше, чем у больных с поражением одной – двух артерий (рисунок 11). Кроме того, экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных ИБС в этом исследовании, были ассоциированы с маркерами атерогенеза и хронического воспаления. Полученные данные о преобладании экспрессии микроРНК-133а в миокарде по сравнению с экспрессией этого показателя в сыворотке крови

согласуются с данными литературы (Abdellatif M., 2012).

Миокард ушка правого предсердия



Сыворотка крови

Рисунок 11 – Паттерны экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в миокарде ушка правого предсердия и в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий и у обследованных без ишемической болезни сердца, 3+ – три и более коронарных артерий

В сыворотке крови у больных ИБС выявлен высокий уровень экспрессии микроРНК-203, который не только ассоциируется с ее экспрессией в миокарде ушка правого предсердия (в отличие от микроРНК-27а и микроРНК-133а), но и может стать новым маркером прогноза степени поражения КА. Так, было установлено, что при уровне экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови более или равном 101,00 УЕЭ риск многососудистого коронарного атеросклероза возрастал в 5 раз (ОШ, 5,90; 95 % ДИ – 2,34–9,46; $p < 0,001$).

Доказано, что ремоделирование сердца в значительной степени связано с повышенным уровнем экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, и эта молекула может выступать в качестве потенциального маркера фиброза миокарда (Chao C. et al., 2017; Wu-Jun C. et al., 2012). В проведенном исследовании была выявлена положительная взаимосвязь между содержанием атерогенного холестерина липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридами, показателями хронического воспаления и экспрессией микроРНК-27а в сыворотке крови.

В экспериментальной работе Y. Li и соавт. (2018) на культурах кардиомиоцитов показано, что микроРНК-203 способствует апоптозу кардиомиоцитов, влияя на активность каспазы-3, каспазы-3/7 и с-каспазы-3. Добавление в клеточную среду антагомира микроРНК-203 (фактора, искусственно ослабляющего экспрессию микроРНК) сопровождалось снижением продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8).

Проведенное исследование расширяет представления о молекулярных основах патогенеза ИБС у больных ХСН и АО после коронарного шунтирования путем количественной оценки экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 как в миокарде ушка правого предсердия, так и в доступном для исследования материале – сыворотке крови. Полученные данные дополняют

представления о возможных эпигенетических факторах неблагоприятного течения ИБС у больных в сочетании с ХСН при АО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перспективное пятилетнее наблюдение больных ИБС, осложненной ХСН I–IV ф.кл. (NYHA), основанное на анализе клинико-лабораторных показателей и данных коронарной ангиографии, позволило определить предикторы и рассчитать риски развития серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий. Определена высокая частота встречаемости традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальной гипертензии, абдоминального ожирения, дислипидемии. Определены независимые факторы риска такого отдаленного нежелательного события как повторная внеплановая реваскуляризация миокарда, которыми стали как немодифицируемые анатомические особенности кровоснабжения миокарда (стеноз огибающей ветви левой коронарной артерии $\geq 30\%$, наличие которого повышало риск в 2,2 раза, и правый тип кровоснабжения миокарда, наличие которого повышало риск в 2,1 раза), так и модифицируемый фактор – общее ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м², повышающее риск в 2,1 раза, в совокупности факторов риск нежелательного события повышается в 7,2 раза. Встречаемость абдоминального ожирения с частотой более 80 % в группе больных ИБС, осложненной ХСН, и установленный вклад общего ожирения в сердечно-сосудистый риск стали причиной исследования роли жировой ткани и продуктов ее синтеза в патогенезе и прогрессировании данной патологии. Поэтому были изучены экспрессия генов, содержание адипоцитокинов в белой жировой ткани и крови, выявлены особенности распределения эпикардиальной жировой ткани и установлен ряд закономерностей патогенеза.

Так, многососудистый атеросклероз коронарных артерий у мужчин со стабильным течением ИБС и ХСН ассоциировался с повышением экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани и снижением экспрессии гена адипонектина в эпикардиальной жировой ткани наряду с изменением содержания белков-продуктов этих генов: снижением белка общего адипонектина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин и повышением белка лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин и женщин, о чем дополнительно свидетельствовала высокая степень метилирования регуляторной области гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у этих больных.

Многососудистый коронарный атеросклероз является тяжелым проявлением ИБС, поэтому важной задачей является прогнозирование риска осложнений в случае его выявления. У пациентов с абдоминальным ожирением, стабильным течением ИБС и многососудистым атеросклерозом коронарных артерий, перенесших реваскуляризацию миокарда, установлена прогностическая значимость факторов риска наступления отдаленного неблагоприятного сердечно-сосудистого события, к которым в порядке убывания значимости относятся: утолщение ЭЖТ $\geq 8,46$ мм, риск повышается в 7,5 раза; ИМТ ≥ 30 кг/м², риск – в 6,1 раза; увеличение экспрессии мРНК гена лептина в ЭЖТ $\geq 2,2$ УЕЭ у мужчин, риск выше в 5,5 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл, риск выше в 3,7 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у женщин $\geq 30,2$ нг/мл сопровождалась повышением риска в 3,5 раза; возраст старше 50 лет, риск – в 3,1 раза; ВМАН в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл, риск – в 1,9 раза.

Независимо от количества пораженных артерий атеросклерозом у больных со стабильным течением ИБС и ХСН при абдоминальном ожирении после плановой реваскуляризации миокарда риск отдаленных нежелательных событий был выше при выявлении в сыворотке крови порогового значения концентрации лептина $\geq 12,8$ нг/мл у мужчин и $\geq 20,8$ нг/мл у женщин, а также низкой концентрации высокомолекулярного адипонектина $< 1,1$ мкг/мл, которая была причиной увеличения риска осложнений в 7,1 раза у мужчин наряду с более низкой концентрацией Т-кадгерина. Утолщение эпикардиального жира $\geq 8,46$ мм ассоциировалось с риском наступления многокомпонентной конечной точки у больных ИБС в 4,3 раза независимо от способа реваскуляризации миокарда, положительно коррелировало с концентрацией лептина в сыворотке крови, индексом свободного лептина, FАВР-4 и ФНО- α и отрицательно – с уровнями растворимого рецептора лептина и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови. Полученные данные позволяют прогнозировать 4-летний индивидуальный риск нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II–III ф.кл., после реваскуляризации миокарда.

Результаты исследования показали, что объективно оценить количество ЭЖТ общедоступным методом ЭХО-КГ у пациентов с абдоминальным ожирением независимо от наличия ИБС можно путем измерения ее толщины над предсердно-желудочковой бороздой во время систолы желудочков по среднему значению из трех как наиболее сопоставимого с данными компьютерной томографии. Нужно отметить, что данное исследование показало клиническую значимость и ассоциации с неблагоприятным течением в изученной когорте больных разных способов оценки ожирения, как общепринятых – окружности талии для верификации абдоминального ожирения, ИМТ – для диагностики общего ожирения, так и оценки количества эпикардального жира для выявления висцерального ожирения.

В клинической части исследования получены данные о разносторонних и преобладающих негативных эффектах лептина, поэтому также было изучено изолированное влияние гиперлептинемии в эксперименте. Была установлена связь гиперлептинемии с развитием нарушений липидного и углеводного обмена, хроническим воспалением, изменением структурно-функциональных показателей сердца, ишемическим и реперфузионным повреждением сердца при моделировании ИМ в хроническом эксперименте у крыс, а также определена значимость JAK2/STAT3 внутриклеточного киназного пути в реализации эффектов этого белка. Показано, что блокада ключевого внутриклеточного киназного пути действия лептина JAK2/STAT3 ассоциируется со снижением общего холестерина, что может стать основой для дальнейшего изучения и разработки лекарственных препаратов для лечения гиперхолестеринемии у больных с высоким уровнем лептина в крови.

Другими перспективами, которые открывает данное исследование, является более широкое внедрение в клиническую практику всестороннего анализа профилей экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203. Важным является сбор и формирование баз данных, содержащих подробную информацию о пациенте с ИБС в сочетании с ХСН и ожирением – от анамнеза, рутинных лабораторных данных, данных ЭХО-КГ и КАГ до особенностей функционирования разных типов жировой ткани, что, с накоплением материала позволит персонифицировать оценку рисков осложнений и усовершенствовать подходы к лечению.

ВЫВОДЫ

1. Среди больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса (NYHA), преобладают мужчины, которые моложе женщин по возрасту, также выявлена высокая частота встречаемости артериальной гипертензии (87,3 % случаев), абдоминального ожирения (86,9 % случаев) и дислипидемии (83,8 % случаев), реже – курения (34,4 % случаев) и сахарного диабета (15,5 % случаев), уровень высокочувствительного С-реактивного белка соответствует высокому сердечно-сосудистому риску, содержание холестерина липопротеинов низкой плотности в крови не является целевым наряду с несоответствием лекарственной терапии национальным клиническим рекомендациям на момент поступления в стационар, широкой распространенностью многососудистого атеросклероза коронарных артерий (33,8 % случаев) и хронической сердечной недостаточности III функционального класса и выше (NYHA) (23,8 % случаев).
2. У больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью I–IV функционального класса 5-летний риск развития серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события (в структуре которого преобладает повторная внеплановая реваскуляризация миокарда) возрастает в 2,1 раза при наличии сопутствующего ожирения с индексом массы тела ≥ 30 кг/м².
3. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), перенесших плановое коронарное шунтирование, многососудистый атеросклероз коронарных артерий ассоциируется с повышением экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани и снижением экспрессии гена адипонектина в эпикардальной жировой ткани у мужчин наряду с изменением содержания белков-продуктов этих генов: снижением белка общего адипонектина в эпикардальной жировой ткани у мужчин и повышением белка лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин и женщин, о чем дополнительно свидетельствует высокая степень метилирования регуляторной области гена лептина в эпикардальной жировой ткани у этих больных.
4. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца в

сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), перенесших реваскуляризацию миокарда, и у обследованных без ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности существуют различия в содержании лептина, растворимого рецептора лептина, общего и высокомолекулярного адипонектина, Т-кадгерина в сыворотке крови с прогностической значимостью в отношении риска развития сердечно-сосудистых осложнений таких показателей, как возраст старше 50 лет; индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; утолщение эпикардальной жировой ткани $\geq 8,4$ мм; увеличение экспрессии мРНК гена лептина в эпикардальной жировой ткани $\geq 2,2$ условной единицы экспрессии у мужчин; повышение лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл и у женщин $\geq 30,2$ нг/мл; снижение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл и у женщин $< 2,0$ мкг/мл, повышение содержания интерлейкина-6, инсулина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови.

5. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), перенесших реваскуляризацию миокарда, объем эпикардальной жировой ткани на $56,7$ см³ больше, чем у обследованных без сердечно-сосудистых заболеваний, а ее утолщение $\geq 8,46$ мм связано с повышением риска серьезного неблагоприятного сердечно-сосудистого события независимо от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий и способа реваскуляризации миокарда.
6. Хроническая гиперлептинемия в эксперименте у крыс влияет на структурно-функциональные показатели сердца и гемодинамики, повышая среднее артериальное давление, частоту сердечных сокращений и частоту ишемических желудочковых аритмий, а также сопровождается гипертрофией и ремоделированием миокарда, с нарушением систолической функции левого желудочка и повышением общего холестерина в крови. Действуя через систему JAK2/STAT3 внутриклеточного сигнального пути, лептин в концентрации $0,33$ мкг/мкл, соответствующей его повышенному уровню в крови, способствует увеличению площади инфаркта миокарда и системному воспалению, однако фармакологическая блокада данного сигнального пути не отменяет вышеуказанные негативные эффекты гиперлептинемии, тогда как в отношении снижения среднего артериального давления и общего холестерина в крови эффект назначения блокатора достигнут.
7. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса (NYHA), перенесших коронарное шунтирование, экспрессия молекул микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в крови и миокарде выше, чем у обследованных без ишемической болезни сердца, с риском развития многососудистого атеросклероза коронарных артерий при пороговом значении экспрессии молекулы микроРНК-203 в крови более $101,0$ условной единицы экспрессии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью при поступлении в стационар необходимо выполнить анализ лекарственного лечения основными группами антиишемических препаратов и препаратов для лечения сердечной недостаточности, так как установлено, что данная терапия на этапе поступления в стационар была недостаточной и не соответствовала национальным клиническим рекомендациям.
2. Для оценки прогноза наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью следует использовать различные критерии диагностики ожирения. Так, при общем ожирении с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² риск осложнений повышен в $2,1$ раза независимо от степени поражения коронарных артерий и повышен в $6,1$ раза в случае многососудистого атеросклероза коронарных артерий; при наличии абдоминального ожирения с окружностью талии у мужчин ≥ 94 см и у женщин ≥ 80 см риск осложнений у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, повышен в $3,1$ раза; при избытке висцерального эпикардального жира с его утолщением в предсердно-желудочковой борозде $\geq 8,46$ мм риск осложнений у больных ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью и абдоминальным

ожирением возрастает в 4,3 раза независимо от числа пораженных коронарных артерий и в 7,5 раза при многососудистом коронарном атеросклерозе.

3. При оценке риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса факторов, как увеличение экспрессии мРНК *LEP* в эпикардальной жировой ткани $\geq 2,2$ условной единицы экспрессии у мужчин, повышающее риск в 5,5 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл, повышающая риск в 3,7 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у женщин $\geq 30,2$ нг/мл, повышающая риск в 3,5 раза; возраст старше 50 лет, повышающий риск в 3,1 раза; уровень высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл, повышающий риск в 1,9 раза.
4. Для определения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности II–III функционального класса независимо от числа пораженных коронарных артерий следует учитывать его повышение при пороговом значении концентрации лептина в сыворотке крови $\geq 12,8$ нг/мл у мужчин и $\geq 20,8$ нг/мл у женщин; при концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин $< 1,1$ мкг/мл, повышающей риск в 7,1 раза.
5. Для оценки количества эпикардальной жировой ткани общедоступным методом – эхокардиографии, независимо от наличия ишемической болезни сердца, следует измерить ее толщину над предсердно-желудочковой бороздой во время систолы желудочков и вычислить среднее значение из трех измерений. Оценка именно в этой анатомической точке является наиболее точной, чем измерение над свободной стенкой правого желудочка и над верхушкой сердца, и в большей степени соответствует объему эпикардальной жировой ткани, оцененному с помощью компьютерной томографии сердца, может быть использована у больных абдоминальным ожирением.
6. Для определения риска многососудистого коронарного атеросклероза у больных со стабильной ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса и абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование, следует учесть уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови, который повышен при пороговом уровне экспрессии $\geq 101,00$ условной единицы экспрессии.
7. Для прогнозирования 4-летнего индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса, после реваскуляризации миокарда следует оценить индекс прогноза осложнений, который учитывает наличие общего ожирения, содержание лептина и высокомолекулярного адипонектина, интерлейкина-6, инсулина и холестерина липопротеинов низкой плотности сыворотки крови, что дает возможность проводить своевременную профилактику осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты проведенного исследования могут служить основой для фундаментальных и прикладных отечественных исследований в области кардиологии и патофизиологии, а также могут быть использованы в руководстве по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью при ожирении. Экспериментальные данные о влиянии блокады ключевого внутриклеточного киназного пути действия лептина на снижение содержания холестерина в крови может быть основой разработки фармакотерапии дислипидемии у больных с гиперлептинемией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<i>ADIPOQ</i> – ген адипонектина	мини-помпы и внутривнутрибрюшинным введением JSI-124
FABP-4 – адипоцитарный белок-4, связывающий жирные кислоты	ЛЕП1,0 – группа с перфузией изолированного сердца крысы лептином в дозе 1,0 нМ
FGF-21 – фактор роста фибробластов-21	ЛЕП3,1 – группа с перфузией изолированного сердца крысы лептином в дозе 3,1 нМ
НОМА – homeostasis model assessment (модель оценки гомеостаза)	ЛЖ – левый желудочек
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности НОМА	ЛО – группа ложнопериоперированных животных
IACUC – Institutional Animal Care and Use Committee (Комиссии по контролю содержания и использования лабораторных животных)	мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
IDF – International Diabetes Federation criteria (критерии международной федерации диабета)	микроРНК – микрорибонуклеиновая кислота
JAK2 – Janus kinase 2 (киназа Януса 2)	ОАН – общий адипонектин
JSI-124 – селективный ингибитор JAK2/STAT3 киназ (кукурбитацин-1)	ОМ-1 – оментин-1
<i>LEP</i> – ген лептина	ОР – относительный риск
NYHA – New York Heart Association criteria (критерии Нью-Йоркской Ассоциации Сердца)	ОТ – окружность талии
pJAK2 – Janus kinase 2 (фосфорилированная форма киназы Януса 2)	ОШ – отношение шансов
pSTAT3 – signal transducer and activator of transcription 3 (фосфорилированная форма сигнального белка и активатора транскрипции 3)	ПЖ – правый желудочек
STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3 (сигнальный белок и активатор транскрипции 3)	ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда
АГ – артериальная гипертензия	ПЖТ – подкожная жировая ткань
АД – артериальное давление	ПЦР – полимеразная цепная реакция
АО – абдоминальное ожирение	РРЛ – растворимый рецептор лептина
ВМАН – высокомолекулярный адипонектин	СД – сахарный диабет
вСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок	СНССС – серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события
Д – день	СРБ – С-реактивный белок
ДИ – доверительный интервал	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ДМСО – диметилсульфоксид	ССР – сердечно-сосудистый риск
ЗИ – зона инфаркта	Трис-НС1 – контрольная группа животных с постоянным введением буфера Трис-НС1, не содержащего лептин
ЗР – зона риска	ф.кл. – функциональный класс
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ФВ – фракция выброса
ИЛ-6 – интерлейкин 6	ФНО- α – фактор некроза опухоли – α
ИМ – инфаркт миокарда	ФР – фактор риска
ИМТ – индекс массы тела	УЕЭ – условная единица экспрессии
ИФА – иммуноферментный анализ	ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
КА – коронарная артерия	ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
КАГ – коронарная ангиография	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
КОН – контрольная группа в эксперименте	ХСНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка
КТ – конечная точка	ХСНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка
КТ4 – 4-компонентная конечная точка	ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
КТС – компьютерная томография сердца	ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика)
КШ – коронарное шунтирование	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛЕП – группа животных с хроническим назначением лептина с использованием осмотической мини-помпы	ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
ЛЕП + JSI-124 – группа животных с хроническим назначением лептина с использованием осмотической	ЭКГ – электрокардиография
	ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки РФ и индексируемых в международных базах данных WoS и Scopus:

1. Полякова, Е. А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. / Е. А. Полякова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2022. – Т. 1, № 46. – С. 47-56.
2. Полякова, Е. А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. / Е. А. Полякова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 34-45.
3. Экспрессия генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 и факторов транскрипции PPAR γ , LXR β и ROR α в подкожной и висцеральной жировой ткани у женщин с метаболическим синдромом / А. А. Пантелеева, Н. Д. Разгильдина, Д. Л. Бровин, И. А. Побожева, К. В. Драчева, О. А. Беркович, Е. А. Полякова (и др.) // Молекулярная биология. – 2021. – Т. 55. № 1. – С. 64-74.
4. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца / И. А. Побожева, А. А. Пантелеева, Е. А. Полякова (и др.) // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 11. – С. 21-30.
5. Адипокины жировой ткани в патогенезе ожирения и ишемической болезни сердца / И. А. Побожева, А. А. Пантелеева, Н. Д. Разгильдина, Е. А. Полякова (и др.) // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. № 5. – С. 60-61.
6. Эпикардальная жировая ткань и атеросклероз коронарных артерий / Е. А. Полякова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова (и др.) // Трансляционная медицина / под ред. акад. РАН Е. В. Шляхто. – СПб., 2020. – 1056 с.
7. Прединдикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, О. Д. Беляева (и др.) // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – Т. 3, № 40. – С. 30-41.
8. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца / И. А. Побожева, Н. Д. Разгильдина, Е. А. Полякова (и др.) // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 4. – С. 62-69.
9. Полякова, Е. А. Прогностическое значение толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда / Е. А. Полякова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 4-13.
10. Экспрессия генов ядерных факторов PPAR γ , LXR β , ROR α в эпикардальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС / А. А. Пантелеева, Н. Д. Разгильдина, И. А. Побожева, Е. А. Полякова (и др.) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170, № 11. – С. 618-622.
11. Экспрессия генов транспортеров ABCA1 и ABCG1 в жировой ткани при ожирении, метаболическом синдроме и ишемической болезни сердца / В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева, И. А. Побожева, Н. Д. Разгильдина, К. В. Драчева, Е. А. Полякова (и др.) // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19. № 5 (214). – С. 56-57.
12. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 6. – С. 5-13.
13. Возможности ультразвукового метода исследования эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий / Е. А. Полякова, С. Е. Нифонтов, М. И. Бутомо (и др.) // Атеросклероз и дислипидемии. – 2019. – Т. 4, № 37. – С. 54-63.
14. Содержание микроРНК-203 в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с абдоминальным ожирением / Е. А. Полякова, М. И. Зарайский, О. Д. Беляева (и др.) // Доктор.Ру. – 2019. – Т. 10, № 165. – С. 6-10.
15. Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, Д. А. Колодина, В. В. Мирошникова (и др.) // Трансляционная медицина. – 2019 – Vol. 6, № 3. – С. 25-35.
16. Варианты гена адипонектина (*ADIPOQ*) rs2441766 и rs266729: ассоциация с концентрацией общего и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у женщин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом / Д. Л. Бровин, К. В. Драчева, А. А. Пантелеева, О. Д. Беляева, С. Н. Пчелина, Е. А. Баженова, Е. А. Полякова (и др.) // Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 25-34.
17. Экспрессия микроРНК-27a в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 70-75.

18. Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения / Н. Д. Разгильдина, Д. Л. Бровин, И. А. Побожева, А. А. Пантелеева, В. В. Мирошникова, О. Д. Беляева, Е. И. Баранова, Е. А. Полякова (и др.) // Цитология. – 2018. – Т. 60, № 7. – С. 531-535.
19. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий / Е. А. Полякова, М. И. Зарайский, О. А. Беркович (и др.) // Трансляционная медицина. – 2018. – Т. 5, № 3. – С. 5-14.
20. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения / Е. В. Шляхто, Е. Г. Сергеева, О. А. Беркович, С. Н. Пчелина, М. И. Зарайский, Ж. И. Ионова, Е. А. Полякова (и др.) // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 7. – С. 60-66.
21. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий, уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением / Д. Л. Бровин, О. Д. Беляева, С. Н. Пчелина, А. В. Березина, Т. Л. Каронова, Е. А. Баженова, Д. А. Колодина, А. С. Бакулина, Е. А. Полякова (и др.) // Кардиология. – 2018. – Т. 58, № 6. – С. 29-36.
22. Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, А. С. Драганова, Д. А. Колодина (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 33, № 6. – С. 488-497.
23. Уровень адипоцитарного белка-4, связывающего жирные кислоты (FABP4), при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме у человека / О. Д. Беляева, А. В. Березина, Т. Л. Каронова, Е. Ю. Васильева, Е. А. Баженова, Е. А. Полякова (и др.) // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017 – Т. 103, № 4. – С. 459-467.
24. Уровень общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией / О. Д. Беляева, Д. Л. Бровин, А. В. Березина, Т. Л. Каронова, Е. А. Чубенко (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 442-449.
25. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением жителей Санкт-Петербурга / О. Д. Беляева, А. В. Березина, Е. А. Баженова, Е. А. Чубенко (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 235-243.
26. Толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий и q192r-полиморфизм гена параоксоназы-1 у больных абдоминальным ожирением / О. Д. Беляева, А. В. Березина, Е. А. Чубенко (и др.) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2011. – Т. 10, № 1 (37). – С. 46-52.
27. Лептин и метаболический синдром / Е. А. Чубенко, О. Д. Беляева, О. А. Беркович (и др.) // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2010 – Т. 96, № 10. – С. 945-965.
28. Влияние терапии моксонидином на уровень лептина, показатели липидного и углеводного обменов, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов женщин с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом в постменопаузе / Е. А. Чубенко, О. Д. Беляева, Т. Л. Каронова (и др.) // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 22-27.
29. Уровень лептина и Q223R полиморфизм гена рецептора лептина у пациентов с абдоминальным ожирением / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина, О. О. Большакова, Е. А. Чубенко (и др.) // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 28-34.
30. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е. А. Чубенко, О. Д. Беляева, О. А. Беркович (и др.) // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 45-60.
31. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина, О. О. Большакова, Е. А. Чубенко (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 309-313.
32. Количество и распределение жировой ткани, уровень инсулинорезистентности у женщин с абдоминальным ожирением / Т. Л. Каронова, О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, М. В. Буданова, А. В. Березина, Е. А. Чубенко (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 32-33.
33. Уровень лептина, распределение генотипов и встречаемость аллелей A19G полиморфизма гена лептина у пациентов с абдоминальным ожирением / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина, О. О. Большакова, Е. А. Чубенко (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 4. – С. 440-444.
34. Уровень адипонектина у пациентов с абдоминальным ожирением – носителей различных генотипов гена адипонектина / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина, О. О. Большакова, Е. А. Чубенко (и др.) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – № 4. – С. 36-48.
35. The Acute Effects of Leptin on the Contractility of Isolated Rat Atrial and Ventricular Cardiomyocytes / A. Khokhlova, T. Myachina, X. Butova, A. Kochurova, E. Polyakova (et al.) // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23. – P. 8356. – doi:10.3390/ijms23158356.

36. Hyperleptinemia results in systemic inflammation and the exacerbation of ischemia-reperfusion myocardial injury / E. A. Polyakova, E. N. Mikhaylov, M. M. Galagudza (et al.) // *Heliyon*. – 2021. – Vol. 7, № 11. – P. 08491. – doi: 10.1016/j.heliyon.
37. FABP4 and omentin-1 gene expression in epicardial adipose tissue from coronary artery disease patients / V. V. Miroshnikova, E. A. Polyakova, I. A. Pobozeva (et al.) // *Genet. Mol. Biol.* – 2021. – Vol. 44, № 4. – P. 20200441. – doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2020-0441.
38. The expression of genes encoding ABCA1 and ABCG1 transporters and PPAR γ , LXR β , and ROR α transcriptional factors in subcutaneous and visceral adipose tissue in women with metabolic syndrome / A. A. Panteleeva, N. D. Razgildina, I. A. Pobozeva, K. V. Dracheva, O. A. Berkovich, E. A. Polyakova (et al.) // *Molecular Biology*. – 2021. – Vol. 55, № 1. – P. 64-74. – doi: 10.31857/S0026898421010134.
39. Expression of Genes Encoding Nuclear Factors PPAR γ , LXR β , and ROR α in Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissues in Patients with Coronary Heart Disease / A. A. Panteleeva, N. D. Razgildina, I. A. Pobozeva, E. A. Polyakova (et al.) // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2021. – Vol. 170, № 5. – P. 654–657. – doi: 10.1007/s10517-021-05126-2.
40. ABCA1 and ABCG1 DNA methylation in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease / V. V. Miroshnikova, A. A. Panteleeva, I. A. Pobozeva, E. A. Polyakova (et al.) // *BMC Cardiovascular disorders* – 2021. – Vol. 21. – P. 566. – doi: 10.1186/s12872-021-02379-7.
41. Neurohumoral, cardiac and inflammatory markers in the evaluation of heart failure severity and progression / E. A. Polyakova, E. N. Mikhaylov, D. L. Sonin (et al.) // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 47-66. – doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.01.007.
42. Polyakova, E. A. The Prognostic Role of High-Sensitivity C-reactive Protein in Patients with Acute Myocardial Infarction / E. A. Polyakova, E. N. Mikhaylov // *Journal of Geriatric Cardiology*. – 2020. – Vol. 17, № 7. – P. 379-383. – doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.07.007.
43. Polyakova, E. A. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: a cross-sectional study / E. A. Polyakova, M. I. Zaraiskii, E. N. Mikhailov (et al.) // *International Journal of Cardiology*. – 2021. – Vol. 322. – P. 9-15. – doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.043.

Патенты

44. Пат. Российская Федерация, 14(061492). Способ защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения в эксперименте (Текст) / Полякова Е. А., Галагудза М. М., Минасян С. М., Михайлов Е. Н., Шляхто Е. В. – № 2021129002/14; заявл. 04.10.2021; в печати.
45. Пат. Российская Федерация, А61В 5/00. Способ определения риска повторной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием (Текст) / Полякова Е. А., Бирюков А. В., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. – № 2019140321; заявл. 06.12.2019; опубл. 01.06.2020. Бюл. № 16. – 10 с.
46. Пат. Российская Федерация, 2677280 С1. Способ диагностики многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца при абдоминальном ожирении (Текст) / Полякова Е. А., Зарайский М. И., Беляева О. Д., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. – № 2018118269; заявл. 17.05.2018; опубл. 16.01.2019.
47. Пат. RU 2549462 С1. Способ определения фактора риска артериальной гипертензии у женщин с абдоминальным ожирением (Текст) / Беляева О. Д., Бровин Д. Л., Чубенко Е. А., Березина А. В., Листопад О. В., Беркович О. А., Каронова Т. Л., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. – № 2014121907/15; заявл. 29.05.2014; опубл. 27.04.2015.
48. Пат. RU 2560345 С1. Способ повышения уровня витамина D у женщин с абдоминальным ожирением и высоким риском развития метаболического синдрома (Текст) / Каронова Т. Л., Беляева О. Д., Чубенко Е. А., Березина А. В., Беркович О. А., Баранова Е. И., Гринева Е. Н., Шляхто Е. В. – № 2014111873/14; заявл. 27.03.2014; опубл. 20.08.2015.
49. Пат. 2471193 Российская Федерация, МПК G01N 33/50, C12Q 1/68. Способ прогнозирования риска развития метаболического синдрома у пациента с абдоминальным ожирением (Текст) / Беляева О. Д., Березина А. В., Чубенко Е. А., Беркович О. А., Баранова Е. И. – № 2010149541/15; заявл. 30.11.2010; опубл. 27.12.2012. Бюл. № 36. – 7 с.

Публикации в других изданиях

50. Роль малых некодирующих РНК у больных ишемической болезнью сердца при абдоминальном ожирении / Е. А. Полякова, М. И. Зарайский, О. А. Беркович (и др.) // *Мультидисциплинарный больной: материалы V Терапевтического форума (Санкт-Петербург, 26–27 мая 2022 г.)*. – СПб., 2022. – С. 43.
51. Уровень белка, связывающего жирные кислоты 4 и оментин-1 в сыворотке крови у пациентов с ИБС и абдоминальным ожирением / Д. А. Колодина, О. Д. Беляева, О. А. Беркович,

- Е. А. Полякова. // Материалы V Инновационного Петербургского медицинского форума (Санкт-Петербург, 18–21 мая 2022 г.). – СПб., 2022. – Приложение № 1. – С. 92.
52. Прединдикторы неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Материалы образовательного форума «Российские дни сердца – 2021» (Санкт-Петербург, 22–24 апреля 2021 г.). – СПб., 2021. – С. 330.
53. Новые факторы риска мультифокального атеросклероза коронарных артерий у больных ИБС / Е. А. Полякова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова (и др.) // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – 2020 (Казань, 29 сентября – 1 октября 2020 г.). – Казань, 2020. – С. 401.
54. Оментин-1 подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца / И. А. Побожеева, А. А. Пантелеева, Н. Д. Разгильдина, К. В. Драчева, Е. А. Полякова (и др.) // Материалы XXI зимней молодежной школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии. – Гатчина, 2020. – С. 174-175.
55. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом, у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – 2020 (Казань, 29 сентября – 1 октября 2020 г.). – Казань, 2020. – С. 401.
56. МикроРНК-27а в сыворотке крови как возможный маркер острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Современные биотехнологии для науки и практики – 2020: Материалы VII Международной конференции, посвященной Дню ДНК (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2020) / под науч. ред. М. И. Зарайского и В.Л. Эмануэля. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2020. – С. 24-25.
57. Тканеспецифичное метилирование ДНК регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в жировой ткани при ИБС / В. В. Мирошникова, А. А. Пантелеева, А. В. Марков, М. С. Назаренко, Е. А. Полякова (и др.) // VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы: Сборник тезисов Международного конгресса. – СПб., 2019. – С. 984.
58. Уровень лептина сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца и абдоминальным ожирением / Е. А. Полякова, Д. А. Колодина, К. С. Михеева (и др.) // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – 2019 (Екатеринбург, 24–26 сентября 2019 г.). – Екатеринбург, 2019. – С. 403.
59. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – 2019 (Екатеринбург, 24–26 сентября 2019 г.) – Екатеринбург, 2019. – С. 335.
60. Гендерные особенности гиперлептинемии у пациентов с ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, К. Ю. Михеева, Д. А. Козырев (и др.) // Материалы Российского национального конгресса кардиологов – 2019 (Екатеринбург, 24–26 сентября 2019 г.). – Екатеринбург, 2019. – С. 316.
61. МикроРНК-27а в сыворотке крови как возможный маркер тяжести коронарного атеросклероза. / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Современные биотехнологии для науки и практики: материалы Международной конференции, посвященной Дню ДНК – 2019 / под науч. ред. М. И. Зарайского, А. И. Иванова, В. Л. Эмануэля. – СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2019. – С. 22-23.
62. Тканевой уровень белка оментина-1 в подкожной жировой клетчатке у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и абдоминальным ожирением. / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Боткинские чтения: материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 82-83.
63. Адипонектин и его растворимый рецептор Т-кадгерин у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полякова, К. Ю. Михеева, Д. А. Колодина (и др.) // Боткинские чтения: материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 23–24 апреля 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 209-210.
64. Общий и высокомолекулярный адипонектин у метаболически здоровых женщин с абдоминальным ожирением / Д. Л. Бровин, О. Д. Беляева, О. А. Беркович, А. В. Березина, Е. А. Полякова (и др.) // Российские дни сердца – 2019: материалы образовательного форума (Санкт-Петербург, 18–20 апреля 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 165.
65. Адипокины у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полякова, К. Ю. Михеева, Д. А. Козырев (и др.) // Российские дни сердца – 2019: материалы образовательного форума (Санкт-Петербург, 18–20 апреля 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 31.
66. Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и ожирением / А. С. Драганова, Е. А. Полякова, Д. А. Колодина (и др.) // Российские дни сердца – 2019: материалы образовательного форума (Санкт-Петербург, 18–20 апреля 2019 г.). – СПб., 2019. – С. 149.
67. Анализ приверженности к лекарственной терапии ишемической болезни сердца больных с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий / Е. А. Полякова, Д. А. Колодина, А. С. Драганова (и др.) // Человек и

- лекарство: сборник материалов XXVI Российского национального конгресса: тезисы докладов – М.: Видокс, 2019. – С. 37.
68. Тканеспецифичное метилирование ДНК регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в жировой ткани при ишемической болезни сердца / А. А. Пантелеева, В. В. Мирошникова, А. В. Марков, М. С. Назаренко, И. А. Побожева, Н. А. Разгильдина, О. Д. Беляева, Е. А. Полякова (и др.) // Генетика человека и патология: актуальные проблемы клинической и молекулярной цитогенетики: сборник научных трудов. – Томск, 2019. – С. 51-52.
 69. Leptin gene expression in males epicardial adipose tissue in coronary heart disease / E. Polyakova, O. Berkovich, O. Belyaeva (et al.) // Materials of the 87th EAS Congress (Maastricht, Netherlands, May 26–29, 2019). – Maastricht, 2019. – P. 19-0061.
 70. Adiponectin and risk of severe coronary artery disease. / E. Polyakova, O. Berkovich, O. Belyaeva (et al.) // Materials of the 87th EAS Congress (Maastricht, Netherlands, May 26–29, 2019). – Maastricht, 2019. – P. 19-0992.
 71. Тканеспецифичное метилирование ДНК регуляторных областей генов *ABCA1* и *ABCG1* в эпикардиальной жировой ткани / А. А. Пантелеева, А. В. Марков, М. С. Назаренко, И. А. Побожева, Н. А. Разгильдина, О. Д. Беляева, Е. А. Полякова // Материалы XX Зимней молодежной школы ПИЯФ по биофизике и молекулярной биологии. – СПб., 2019. – С. 184-185.
 72. Serum microRNA-27a expression, association with severity of coronary atherosclerosis in coronary heart disease patients / E. Polyakova, A. Draganova, M. Zarskii (et al.) // Materials of the ESC Congress 2018 (Munich, Germany, 25–29 August, 2018). – European Heart Journal. – 2018. – Vol. 39, № 1. – P. 809.
 73. Содержание малых некодирующих РНК в плазме крови и кардиомиоцитах больных ишемической болезнью сердца / Е. А. Полякова, М. И. Зарайский, О. А. Беркович (и др.) // Современные биотехнологии для науки и практики: материалы V Международной научно-практической конференции, приуроченной к Международному дню ДНК – 2018. – Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 2, № 19. – С. 13-14.
 74. Экспрессия микроРНК-27а, -133 и -203 в сыворотке крови больных ИБС с различной тяжестью поражения коронарных артерий / М. И. Зарайский, Д. И. Петухова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова, Е. А. Полякова // Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное: материалы II Российского конгресса с международным участием (Санкт-Петербург, 29 ноября – 2 декабря 2017 г.). – СПб., 2017. – С. 48.
 75. Insulin resistance and low serum adiponectin level as a risk factors of atherosclerosis and metabolic syndrome / E. A. Polyakova, O. D. Belyaeva, E. A. Bazhenova (et al.) // 85th Scientific Meeting European Atherosclerosis Society. – Prague, 2017. – № PO467. – <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.82>.
 53. Carotid arteries subclinical damage in patients with abdominal obesity / E. Baranova, O. Belyaeva, E. Bazhenova, E. Polyakova (et al.) // Symposium of the International Atherosclerosis Society “Anitschkow Days” (June 2–4, 2016, St. Petersburg, Russia). – St. Petersburg, 2016. – P. 221.
 54. Low adiponectin level as a cardiovascular risk factor / E. A. Chubenko, O. D. Belyaeva, E. A. Bazhenova (et al.) // 27th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, 2015). – Journal of Hypertension. – 2015. – Vol 33, № 1. – P. 275.
 76. Инсулинорезистентность и низкий уровень адипонектина как факторы высокого сердечно-сосудистого риска / Е. А. Полякова, О. В. Беляева, Е. А. Баженова (и др.) / От трансляционных исследований – к инновациям в медицине: сборник тезисов научной сессии // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2. – С. 88-89.
 77. Adipocytokines concentration in obese and hypertensive patients. / E. A. Chubenko, O. D. Belyaeva, E. A. Bazhenova (et al.) // 23th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Milan, Italy, 2013). – Journal of Hypertension. – 2013. – Vol. 30. – P. 831.
 78. The influence of obesity, blood pressure and menstrual status on the serum leptin level / E. Chubenko, O. Belyaeva, E. Bazhenova (et al.) // 22nd Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (London, April 26–29, 2012) // Journal of Hypertension. – 2012. – Vol. 30. – P. 636.
 79. Factors Affecting Serum Leptin Levels in Patient with Abdominal Obesity / E. A. Chubenko, O. D. Belyaeva, O. O. Bolshakova (et al.) // 21st Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular prevention (Milan, June 17–20, 2011). – Journal of Hypertension. – 2011. – Vol. 29. – P. 571.
 80. Carotid arteries subclinical damage in hypertensive and normotensive patients with abdominal obesity / E. I. Baranova, O. D. Belyaeva, O. O. Bolshakova, E. A. Chubenko (et al.) // 21st Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular prevention (Milan, June 17–20, 2011). – Journal of Hypertension. – 2011. – Vol. 29. – P. 220.
 81. Эпикардиальная жировая ткань и атеросклероз коронарных артерий / Е. А. Полякова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова, Е. В. Шляхто // Трансляционная медицина / Под ред. акад. РАН Е. В. Шляхто. – СПб., 2020. – С. 904-917.
 82. Абдоминальное ожирение: роль адипоцитокинов и полиморфизмов их генов в развитии компонентов метаболического синдрома / О. Д. Беляева, Е. А. Чубенко, А. В. Березина (и др.) // Трансляционная медицина / Под ред. член-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. – СПб., 2010. – С. 165-191.