

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Евгений Владимирович Шляхто,
доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН

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

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	11
ГЛАВА 1. Обзор литературы.....	29
1.1. Эпидемиология и социальная значимость ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности на фоне пандемии ожирения.....	29
1.2. Нейрогуморальные и воспалительные маркеры в оценке тяжести и прогрессировании ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности при ожирении.....	38
1.2.1. Роль активации симпатической нервной системы при прогрессировании сердечной недостаточности и повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца у больных ожирением.....	41
1.2.2. Биомаркеры кровообращения и ремоделирования сердечно-сосудистой системы.....	45
1.2.3. Биомаркеры фиброза миокарда.....	55
1.2.4. Биомаркеры воспаления.....	62
1.2.5. Другие маркеры патогенеза и прогрессирования ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности при ожирении.....	63
1.3. Эпикардальная жировая ткань как причина прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и ремоделирования миокарда.....	84
1.3.1. История изучения эпикардальной жировой ткани.....	84
1.3.2. Анатомия эпикардальной жировой ткани.....	86
1.3.3. Физиология и патофизиология эпикардальной жировой ткани.....	89
1.3.4. Способы оценки количества эпикардальной жировой ткани.....	94
ГЛАВА 2. Материал и методы.....	100

2.1. Клиническое исследование.....	101
2.1.1. Методика клинического исследования и характеристика обследованных групп.....	101
2.1.1.1. Этап I: Наблюдательное исследование больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I- IV ф.кл. (НУНА), с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска с проспективным наблюдением.....	109
2.1.1.2. Этап II: Проспективное исследование больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА), с абдоминальным ожирением по типу «случай- контроль» для оценки дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска.....	111
2.1.2. Методы клинического исследования.....	115
2.1.2.1. Методика определения лабораторных показателей.....	116
2.1.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования.....	119
2.1.2.3. Инструментальные методы исследования.....	125
2.1.3. Статистический анализ клинических данных.....	128
2.2. Экспериментальное сравнительное рандомизированное исследование механизмов патогенеза ишемического повреждения миокарда.....	131
2.2.1. Изучение влияния гиперлептинемии на выраженность ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в остром эксперименте.....	132
2.2.2. Методы оценки роли хронического назначения лептина на метаболизм крыс, размер инфаркта, ритм сердца, маркеры воспаления и активность ключевых киназ внутриклеточных сигнальных путей адипоцитокинов в миокарде в условиях ишемии-реперфузии.....	136

2.2.2.1. Лабораторная методика воспроизведения гиперлептинемии у крыс в группе животных, получающих лептин с помощью подкожной осмотической мини-помпы ALZET (модель 2ML1) в течении 8 суток.....	137
2.2.2.2. Методы инструментального исследования и способ моделирования инфаркта миокарда в эксперименте у крыс.....	140
2.2.2.3. Дизайн и протокол хронического эксперимента.....	143
2.2.3. Статистический анализ экспериментальных данных.....	147

ГЛАВА 3. Проспективное, наблюдательное исследование с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA).....	149
3.1. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации.....	149
3.2. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации.....	153
3.3. Данные коронарной ангиографии и анализ случаев реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA).....	157
3.4. Лекарственная терапия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации.....	161
3.5. Проспективный анализ серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и	

сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA).....	163
3.6. Проспективный анализ причин повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA).....	167
ГЛАВА 4. Проспективное исследование по типу «случай-контроль»: роль адипонектина и т-кадгерина в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	
4.1. Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	176
4.2. Концентрация Т-кадгерина (рецептора высокомолекулярного адипонектина) в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	211
4.3. Экспрессия гена адипонектина (<i>ADIPOQ</i>) в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	224
4.4. Концентрация белка адипонектина общего в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью	

сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	227
---	-----

ГЛАВА 5. Проспективное исследование по типу «случай-контроль»: роль лептина и растворимого рецептора лептина в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	231
---	-----

5.1. Концентрация лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	231
---	-----

5.2. Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	258
--	-----

5.3. Экспрессия гена лептина (<i>LEP</i>) в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	276
---	-----

5.4. Концентрация белка лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	282
---	-----

5.5. Тканеспецифичный паттерн метилирования ДНК регуляторной области гена <i>LEP</i> в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных	
--	--

стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	285
---	-----

ГЛАВА 6. Механизмы влияния и эффекты лептина на липидный и углеводный обмен, маркеры воспаления, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда при моделировании инфаркта в эксперименте у крыс.....	290
6.1. Результаты проведенных экспериментов по разработке лабораторной методики воспроизведения модели гиперлептинемии у крыс.....	290
6.2. Влияние кратковременного назначения лептина на ишемическое и реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы в остром эксперименте.....	290
6.3. Кардиоспецифичные, провоспалительные и метаболические эффекты лептина и роль его внутриклеточных сигнальных путей в при хроническом назначения лептина в эксперименте у крыс.....	294
6.3.1. Влияние хронического назначения лептина на гемодинамические параметры, ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда в эксперименте у крыс.....	294
6.3.2. Блокада внутриклеточного киназного пути лептина как способ влияния на гемодинамические, метаболические показатели, хроническое воспаление и степень повреждения миокарда при моделировании ишемии и реперфузии в эксперименте у крыс.....	305
6.3.3. Возможности подавления негативных эффектов гиперлептинемии путем блокады ключевой внутриклеточной киназы JAK2/STAT3 при моделировании инфаркта миокарда у крыс.....	306

6.3.4. Роль хронической гиперлептинемии в увеличении площади некроза миокарда при моделировании ишемии/реперфузии в эксперименте у крыс (пострегрессионный анализ).....	308
6.3.5. Роль хронической гиперлептинемии в развитии гипертрофии кардиомиоцитов в эксперименте у крыс.....	308
6.3.6. Активность внутриклеточного киназного пути лептина JAK2/STAT3 в кардиомиоцитах при хронической гиперлептинемии в эксперименте у крыс.....	309
 ГЛАВА 7. Способы оценки эпикардальной жировой ткани и её влияние на прогноз у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	313
7.1. Общая характеристика обследованных, которым проводилась оценка параметров эпикардальной жировой ткани.....	313
7.2. Поперечное исследование оценки количества эпикардальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и у обследованных без ишемической болезни сердца с помощью эхокардиографии и компьютерной томографии.....	314
7.3. Оценка связи между параметрами эпикардальной жировой ткани и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда.....	326
7.4. Проспективное когортное исследование роли избыточного накопления эпикардальной жировой ткани, как предиктора неблагоприятного исхода у	

больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда..... 329

ГЛАВА 8. Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование..... 346

8.1. Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в кардиомиоцитах правого предсердия у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование..... 346

8.2. Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование..... 349

8.3. Сравнение профилей экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в миокарде и в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование..... 351

8.4. Ассоциация экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 с тяжестью атеросклероза коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной

недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование.....	352
ГЛАВА 9. Обсуждение полученных результатов.....	357
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	416
ВЫВОДЫ.....	420
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	423
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	426
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	427
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	436

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Анализ распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в XXI веке свидетельствует как о росте числа больных ишемической болезнью сердца (ИБС), так и о сохранении высокой частоты хронической сердечной недостаточности (ХСН), как наиболее распространенного её осложнения, которые в совокупности становятся ведущими причинами госпитализаций и смертности, как в старшей возрастной группе, так и среди трудоспособного населения (Шальнова С. А. с соавт. 2014, Roger V.L. 2021). Это утверждение основано на результатах популяционных эпидемиологических и многоцентровых клинических исследований по изучению выживаемости больных ХСН (например, DIG, CONSENSUS, ATLAS, PRAISE I, NETWORK, CIBISI), которые демонстрируют высокую частоту ишемической этиологии ХСН, достигающую 65% (Ather S. et al. 2011, Burnett H. et al. 2017, Galinier M. et al. 1999, Packer M. et al. 1999, Steffen H.M. 1995). Нужно отметить, что различия в результатах этих исследований связаны с применением разных критериев диагностики ИБС, а также популяционными различиями и особенностями изучаемой фармакотерапии.

Патогенез сердечной недостаточности при ИБС многогранен, но основным пусковым механизмом, безусловно, является необратимое ишемическое повреждение при инфаркте миокарда (ИМ) (Køber L. et al. 1995). Вместе с тем, за наступлением некроза участка миокарда следуют процессы, затрагивающие изменение непораженных инфарктом зон, получившие название ремоделирования. В ходе ремоделирования миокарда с течением времени изменяется конфигурация полостей сердца, а также функция миокарда желудочков и предсердий, что сопровождается экспансией рубцовой ткани и тесно переплетается с системным нейрогуморальным дисбалансом (Andersson Ñ. et al. 2020).

Бесспорно, ИБС – одна из наиболее частых причин заболеваемости и смертности в большинстве стран мира (Бокерия Л.А. с соавт. 2016, Knuuti J. et al. 2019). Основой патогенеза ИБС является атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза носит многофакторный характер, но многие аспекты остаются не до конца изученными и противоречивыми (Ganguly R. et al. 2021, Muse E.D. et al. 2015, Roffe-Vazquez D.N. et al. 2019).

Одной из причин развития и прогрессирования ИБС является высокая распространенность сопутствующего ожирения, являющегося классическим модифицируемым фактором риска атеросклероза (Швангирадзе Т.А. с соавт. 2017, Dwivedi A.K. et al. 2020). Ожирение характеризуется увеличением массы висцеральной жировой ткани, сопровождаясь снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией. Описанные нарушения приводят к патологическим изменениям липидного, углеводного и пуринового обменов, повышая риск артериальной гипертензии (Беляева О.Д. с соавт. 2012, Buschmann K. et al. 2020, Shahjehan R. et al. 2021). Известно, что жировая ткань секретирует большое количество биологически активных белковых молекул, называемых адипоцитокинами, многие из которых и, в частности, лептин, влияют на чувствительность тканей к инсулину, воспаление и гемостаз (Iacobellis G. 2020). Исследования на экспериментальных животных показали прямую связь между увеличением массы жировой ткани и атерогенезом, обусловленную провоспалительными и протромбогенными эффектами лептина (Чаулин А.М. 2021, Sithu S.D. et al. 2017, Ganguly R. et al. 2021). Лептин структурно гомологичен с фактором некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), интерлейкином-6 (ИЛ-6), лейкоз-ингибирующим фактором, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гликопротеином 130 (gp130) и другими представителями семейства провоспалительных цитокинов, вследствие чего лептин считается цитокиноподобной субстанцией (Dornbush S. et al. 2021). Лептин взаимодействует с рецептором на клеточной мембране, что приводит к образованию гомодимера. Растворимая изоформа рецептора лептина циркулирует в сыворотке крови и

выступает в роли лептин-связывающего белка (Dornbush S. et al. 2021). Описано, что у женщин данная изоформа рецептора экспрессируется в меньшей степени, чем у мужчин, что в некоторой степени может объяснять более высокую концентрацию свободного лептина в сыворотке крови у женщин (Hoefle G. et al. 2007, Morioka T. et al. 2018, Williams P.T. et al. 2020). До настоящего времени предметом исследований и обсуждений является участие растворимого рецептора лептина в формировании гиперлептинемии и лептинорезистентности у больных ИБС.

Также обсуждается роль гормональной активности эктопической висцеральной жировой ткани в патогенезе коронарного атеросклероза вследствие дисбаланса секреции множества про- и антиатерогенных цитокинов и адипоцитокинов (Кошельская О.А. с соавт. 2019, Zhao S. et al. 2021). Известны данные о том, что избыточное накопление эпикардиальной жировой ткани 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 адипокинов (Salazar J. et al. 2016). Несмотря на развитие представлений о роли эпикардиальной жировой ткани в развитии ИБС, остается нерешенной проблема существования связи её объема и секреторной активности с риском развития и прогрессирования ИБС и ХСН, учитывая влияние ряда факторов, потенциально ассоциированных с накоплением жира в зоне эпикарда, таких как пол, возраст, наличие системного избытка жировой ткани. Кроме того, большое значение имеет способ измерения параметров эпикардиальной жировой ткани (Marwan M. 2019).

Известно также, что у пациентов с висцеральным ожирением и состояниями, которые сопровождаются инсулинорезистентностью, уровень протективного адипокина – адипонектина – в сыворотке крови значительно снижен (Bottner A. et al. 2004, Zhao S. et al. 2021). В ряде исследований была показана связь ожирения, сахарного диабета 2 типа, атеросклероза и некоторых воспалительных заболеваний со снижением концентрации общего адипонектина. Однако было показано, что высокомолекулярный адипонектин является более активной формой белка,

особенно в отношении восстановления чувствительности тканей к инсулину (Shirazi F.K.H. et al. 2021).

Есть данные о том, что у практически здоровых лиц в возрасте от 45 до 79 лет уровень адипонектина обратно пропорционален риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (Cote M. et al. 2011). Известно также, что пациенты с низкой концентрацией адипонектина в крови имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с высоким уровнем адипонектина, и эта связь сохраняется даже после контроля таких параметров, как степень компенсации сахарного диабета 2 типа, индекс массы тела, гликированный гемоглобин, С-реактивный белок и атерогенные липопротеины (Pischon T. et al. 2004, Refaat H. et al. 2021).

Тем не менее, связь между концентрацией адипонектина в крови и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний является не столь однозначной. Так, по данным мета-анализа 24 проспективных исследований, связи между концентрацией адипонектина, частотой ИБС и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями не наблюдали. Более того, высокий уровень циркулирующего адипонектина был связан с повышением риска рецидива ИБС и смертности от всех причин (Sook Lee E. et al. 2014). Результаты аналогичных исследований, проведенных в зависимости от пола обследованных, были менее убедительными, демонстрируя отсутствие связи или слабую связь между уровнем адипонектина и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Jensen M.K. et al. 2014, Sattar N. et al. 2006). В некоторой степени причиной этих противоречивых данных могут быть как избыточная корректировка уровней биологических маркеров во время статистической обработки данных, так и особенности лабораторного этапа измерений мультимеров адипонектина (Jensen M.K. et al. 2014), поэтому дискуссии и противоречия о значении адипонектина в патогенезе ИБС продолжаются до настоящего времени.

Аргументы, приведенные выше, свидетельствуют о том, что ИБС – это мультифакториальное заболевание, которое является следствием взаимодействия факторов среды с генетическими и эпигенетическими факторами. Изменение

профиля экспрессии тканеспецифичных генов, цитокинов, факторов роста, а также генов, конститутивно и индуцибельно экспрессирующихся в макрофагах, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах, репрессия и активация транскрипционных факторов и клеточных рецепторов играют определяющую роль в атерогенезе и прогрессировании ИБС, а также определяют тяжесть течения возникающей ХСН ишемического генеза при ожирении (Andersson C. et al. 2020, McPherson R. et al. 2016). Известен ряд кандидатных генов, вовлеченных в формирование данных состояний, но, вместе с тем, большое значение в возникновении, развитии и прогрессировании ИБС и ХСН имеет влияние эпигенетических факторов, регулирующих экспрессию генов, среди которых – метилирование ДНК, модификация гистонов и участие микроРибонуклеиновых кислот (микроРНК) в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путём РНК-интерференции (Chao C. et al. 2017, Chen Z. et al. 2021).

Установлено, что микроРНК принимают участие в патогенезе ИБС на всех этапах, включая эндотелиальную дисфункцию (микроРНК-23, микроРНК-27а, микроРНК-130а, микроРНК-133а и др.), клеточную адгезию (микроРНК-27а/б, микроРНК-221 и др.), формирование и разрыв атеросклеротической бляшки (микроРНК-130а, микроРНК-221, микроРНК-144 и др.), хроническое воспаление, миграцию и активацию моноцитов в стенке сосудов (микроРНК-27а, микроРНК-203 и др.), образование липопротеинов (микроРНК-122, микроРНК-133аа/б и др.), активность тромбоцитов (микроРНК-27а, микроРНК-633 и др.), функцию гладкомышечных клеток (микроРНК-26, микроРНК-195 и др.), также принимают участие в электрическом ремоделировании миокарда (микроРНК-1, микроРНК-133а) (Chao C. et al. 2017, Nishiguchi T. et al. 2015, Papageorgiou N. et al. 2013, Sayed A.S. et al. 2013). Их роль в патогенезе ИБС и ХСН при ожирении не изучена.

Тяжесть течения и неблагоприятный прогноз при ИБС в сочетании с ХСН в значительной степени обусловлены распространенностью поражения коронарных артерий. В последние годы появились работы, посвящённые роли микроРНК в прогрессировании коронарного атеросклероза. Однако сведения о значении

микроРНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий различной тяжести и распространенности противоречивы (Cipollone F. et al. 2011, Ding X-Q. et al. 2013, Parageorgiou N. et al. 2013, Sayed A.S. et al. 2013).

В связи с этим активно изучаются предикторы неблагоприятного течения и исхода, продолжается поиск молекулярно-генетических и морфофункциональных маркеров оценки тяжести течения ИБС и ХСН при ожирении. Результатом данного исследования должно явиться выявление механизмов патогенеза и создание надежных способов прогностической оценки тяжести течения ИБС в сочетании с ХСН, которые могут расширить сведения о механизмах патогенеза при ожирении и стать основой для своевременного и персонализированного подхода к лечению у данной категории 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

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 (ИМТ ≥ 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 эпикардиальном жире.

Установлено, что у мужчин, больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при ожирении, уровень экспрессии гена адипонектина в эпикардиальной 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 эпикардиальной 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 эпикардальной жировой ткани более 8,46 мм; индекс массы тела ≥ 30 кг/м²; увеличение экспрессии мРНК LEP в эпикардальной 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 эпикардальной 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 эпикардальной 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 ф.кл. (NYHA) чрезвычайно высока. Сопутствующее общее ожирение с индексом массы тела ≥ 30 кг/м² способствует повышению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у этих больных.

2. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA), перенесших реваскуляризацию миокарда выявлен дисбаланс синтеза и содержания в жировой ткани и концентраций в 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 способствует гипертрофии миокарда, неблагоприятно влияя на показатели общей и внутрисердечной гемодинамики, повышая выраженность ишемического и реперфузионного повреждения при моделировании инфаркта у крыс. Эти патологические изменения

обусловлены индуцированными гиперлептинемией ремоделированием миокарда, дислипидемией и системным воспалением, действие которой происходит опосредовано 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 ф.кл. (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

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), 89ая научной конференции Европейского общества по атеросклерозу (EAS)

(Хельсинки, 2021), Образовательном форуме «Российские дни сердца 2021» (Санкт-Петербург, 2021), 88ая научная конференция Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (виртуальный конгресс, 2020), Российский национальный конгресс кардиологов 2020 (Казань, 2020), Европейский конгресс кардиологов 2020 (Амстердам, 2020), Международная конференция «Современные биотехнологии для науки и практики», посвященная Дню ДНК-2020» (Санкт-Петербург, 2020), Российский национальный конгресс кардиологов 2019 (Екатеринбург, 2019), Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские Чтения» (Санкт-Петербург, 2019), XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019), 87ая научная конференция Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (Маастрихт, 2019), Образовательный форум «Российские дни сердца 2019» (Санкт-Петербург, 2019), VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ (Санкт-Петербург, 2019), Европейский конгресс кардиологов 2018 (Мюнхен, 2018), V Международная научно-практическая конференция «Современные биотехнологии для науки и практики», приуроченная к Международному Дню ДНК-2018 (Санкт-Петербург, 2018), II Российский конгресс с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (Санкт-Петербург, 2017), Европейский конгресс кардиологов (Барселона, 2017), 12й Международный конгресс «Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз» (MSDA) (Санкт-Петербург, 2017), 85ая научная конференция Европейского общества по атеросклерозу (EAS) (Прага, 2017), 4й Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, 2016), Международный симпозиум “Anitschkow Days” (Санкт-Петербург, 2016), 14й Конгресс «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), Российский национальный конгресс кардиологов 2014 (Санкт-Петербург, 2014), 23th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан,

2013), 22th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Лондон, 2012), 21th Scientific Meeting European Society of Hypertension and Cardiovascular Protection (Милан, 2011).

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 РФ 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 РФ, 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 РФ 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 РФ 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 РФ 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 РФ. Также результаты внедрены в учебный и лечебный процессы подразделений ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава РФ: лаборатории ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института ССЗ 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.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

Главный постулат медицины заключается в принципе выбора оптимального лечения заболевания, основанного на точном понимании его причины. Однако в случае с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), этот принцип применять становится трудно по той причине, что заболевания, приводящие к развитию этого синдрома, разнообразны и многочисленны, но, несмотря на это, общим их исходом становится декомпенсация сердечной деятельности (Andersson S. et al. 2020). Данная закономерность порождает ошибочное мнение о том, что лечение во всех случаях ХСН сходно и причина, будь то ишемическая болезнь сердца (ИБС), дилатационная кардиомиопатия или гипертоническая болезнь (ГБ), уже не имеет решающего значения, равно как и высокая распространенность сопутствующего ожирения (Pazos-López P. et al. 2011). Тем не менее это не так. Патологическое состояние, лежащее в основе сердечной недостаточности, а также сопутствующее ожирение имеют свои молекулярно-генетические и морфофункциональные особенности, влияющие на течение сердечной недостаточности (СН), выбор лечения и прогноз (Malik A. et al. 2021). Это более чем точно относится к такому распространенному и жизнеугрожающему заболеванию, каким является ИБС.

1.1. Эпидемиология и социальная значимость ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности на фоне пандемии ожирения

Одной из ведущих причин инвалидизации и смертности взрослого населения Российской Федерации является хроническая сердечная недостаточность (Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.). Развитию и прогрессированию этого социально значимого состояния в подавляющем большинстве случаев способствует ИБС, являющая собой поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям

(Бойцов С.А. с соавт. 2021, Shahjehan R.D. et al. 2020). По данным Всемирной Организации Здравоохранения, Европейского кардиологического общества и Росстата, ИБС занимает ведущее место среди причин смертности, в том числе в Российской Федерации (Бокерия Л.А. с соавт., 2016, Shahjehan R.D. et al. 2020; Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.). Известно, что большая часть больных ИБС имеют сопутствующее ожирение (Amare A.T. et al. 2019). Ожирение считается пандемией XXI века (Dwivedi A.K. et al. 2020). Установлено, что в период с 1975 по 2020 г. число лиц, страдающих ожирением, возросло более чем в три раза. Российская Федерация находится в десятке стран-лидеров по распространенности ожирения, и в связи с неутешительной тенденцией его распространения актуальным остается вопрос влияния на течение сопутствующих заболеваний и разработки патогенетических подходов к лечению этих больных (Веселовская Н.Г. с соавт. 2013, Вербовой А. с соавт. 2021). Вместе с тем смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации ежегодно составляет более 1 млн человек, то есть примерно 700 человек на 100 тыс. населения (Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г.). Среди всей структуры сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации ИБС занимают ведущую позицию как среди причин смерти, так и числа госпитализаций и утраты трудоспособности (Информация о социально-экономическом положении России – 2020; Шальнова С.А., 2013; Go A.S., 2014).

Ежегодная смертность от ИБС среди населения России – 27 %, причем 42 % от всех умерших от ИБС – пациенты трудоспособного возраста. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в два раза чаще, чем лица без этого заболевания (Карпов Ю.А., 2015). При этом только около 40 % всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в более чем половине случаев заболевание остается нераспознанным и зачастую заболевание манифестирует с ИМ (Карпов Ю.А., 2012, 2015). Данные регистров и эпидемиологических исследований по исследованию ИБС свидетельствуют о том, что частота и тяжесть сопутствующей

хронической сердечной недостаточности (ХСН) меняется в широких диапазонах в зависимости от региона, источника и метода сбора данных. Так, частота ХСН варьируется от 1 до 3 % среди работоспособного населения, увеличиваясь до 5 – 9 % в возрастной группе от 65 лет, и до 12 – 30 % в возрастной группе 85 лет и старше (Ponikowski P. et al. 2016, Benjamin E.J. et al. 2019).

Частота стенокардии как самой распространенной формы ИБС в популяции увеличивается с возрастом как у мужчин, так и у женщин: с 4 – 7 % среди мужчин в возрасте 45 – 64 лет до 12 – 14 % среди мужчин в возрасте 45 – 64 лет, с 5 – 7 % среди женщин в возрасте 45 – 64 лет до 10 – 12 % среди женщин в возрасте 65 – 85 лет (Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020).

По данным прогнозирования, распространенность ИБС к 2030 г. возрастет на 9 %, а медицинские затраты, напрямую связанные с лечением этих больных, почти в два раза по сравнению с 2010 годом (Оганов Р.Г. с соавт. 2011, 2019; Heidenreich P.A. et al. 2011). Эпидемиологические исследования, проведенные еще в период неприменения гиполипидемической и дезагрегантной терапии, когда реваскуляризация миокарда проводилась в единичных случаях, показали, что прогноз пациентов с ИБС в большей степени определялся тяжестью атеросклероза коронарных артерий (КА) (Аронов Д.М. с соавт. 1976, Бойцов С.А. с соавт. 2021, Reeves T.J. et al. 1974, Tunstall-Pedoe H. et al. 1985, Emond M. et al. 1994, Gandhi M.M. et al. 1997), выраженностью нарушения сократительной функции миокарда левого желудочка (Лупанов В.П. с соавт. 2002, Daly S.A. et al. 2006), а также развитием жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (Мазур Н.А. с соавт. 1985). В 70-х гг. XX в. исследователи из Италии представили данные о смертности больных ИБС с различным количеством пораженных атеросклерозом КА: поражение одной КА сопровождалось смертностью около 2 %, поражение трех и более КА сопровождалось смертностью около 11 % (Reeves T.J. et al. 1974). Вместе с тем семилетняя выживаемость пациентов со стабильной ИБС составляла 71 %; пятилетняя выживаемость у пациентов без критического стеноза КА была на уровне 96 %, а у обследованных с стенозами одной, двух и трех КА соответственно 87 %, 79 % и 54 % (De Vita S. et al. 1978). Выживаемость пациентов с неизменной

фракцией выброса (ФВ) левого желудочка в отсутствии локальных нарушений сократимости составила 90 %, тогда как среди пациентов с умеренным снижением ФВ и дискинезией миокарда левого желудочка – 69 % и при значимом снижении ФВ в сочетании с локальными нарушениями сократимости миокарда желудочков – 62 % (De Vita C. et al. 1978).

В последующие десятилетия анализ смертности от ИБС показал прямую связь её снижения с модификацией ожирения и других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и улучшением выживаемости при острых формах ИБС (Capewell S. et al. 2007, Ford E.S. et al. 2007, Flores-Mateo G. et al. 2011, Ibrahim N.E. et al. 2018). Вместе с тем стала наблюдаться модификация естественного течения ИБС под влиянием новых возможностей патогенетической лекарственной терапии и расширения способов реваскуляризации миокарда (Yusuf S., 2004; 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease).

Наблюдательные исследования пациентов, страдающих ИБС с проявлениями стабильного течения ХСН, показали, что первоначально медиана времени дожития от момента постановки диагноза сердечной недостаточности составляет лишь 1,75 года, тогда как за 10 лет наблюдения летальный исход наступает с высокой вероятностью 98 % (Chun S. et al. 2012). Стабильное течение ХСН обусловлено сложным сочетанием механизмов компенсации и баланса между гемодинамическими, структурно-функциональными, молекулярно-генетическими, нейрогуморальными факторами, тогда как причиной декомпенсации СН является нарушение этих взаимодействий (Arrigo M. et al. 2016, Pagel P.S. et al. 2021, Triposkiadis F. et al. 2022). С точки зрения патофизиологии повышение функционального класса СН ассоциировано с рядом механизмов, таких как острое повреждение миокарда со снижением сократительной способности (инфаркт миокарда); нарушение диастолической функции миокарда (например, при ремоделировании миокарда и тахиаритмиях); повышение преднагрузки на миокард (например, заболевания клапанов сердца и нарушение водно-солевого режима), и еще одна причина – увеличение постнагрузки на миокард или перегрузка

давлением (например, гипертонический криз и тромбоэмболия легочной артерии) (Heusch G. 2022, Hsu S. et al. 2022, Triposkiadis F. et al. 2022).

В общей когорте больных ХСН от 40 до 70 % обследованных имеют сохраненную фракцию выброса левого желудочка (Halliday B.P. et al. 2021, Trullàs J.C. et al. 2021, Hajouli S. et al. 2022). В частности, у 60% процентов пациентов в регистре RICA регистрировали сохранную фракцию выброса левого желудочка (СнсФВ), и эти пациенты имели более низкую смертность по сравнению с пациентами со низкой ФВ (СНнФВ) (Trullàs J.C. et al. 2021). Среди женщин этиология СН чаще носит гипертензивный характер и формируется СНсФВ или промежуточной ФВ (СНпФВ), тогда как у мужчин доминирует ишемический генез СН и выше риски формирования СНнФВ (Ho J.E. et al. 2012, Lam C.S.P. et al. 2019, Trullàs J.C. et al. 2021). Данные канадского регистра, включающего 90707 пациентов, показали, что среди женщин с ХСН чаще регистрировали сопутствующие заболевания, у них чаще выявляли АГ и патологию дыхательной системы, тогда как у мужчин с проявлениями ХСН наиболее высокой оказалась частота встречаемости ИМ, фибрилляции предсердий, пороков сердца и сахарного диабета (Sun L.Y. et al. 2013).

В исследовании CHARM было показано, что ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии имеет худший прогноз среди мужчин по сравнению с женщинами (Lund L.H. et al. 2018). В популяционном исследовании, проведенном в США, были получены сходные результаты, вместе с тем риск летального исхода среди мужчин был выше, чем у женщин независимо от возраста (Schocken D.D. et al. 1992).

Наиболее объективную информацию о тяжести течения, прогнозе и исходах ИБС и ХСН в современных условиях можно получить при анализе данных популяционных исследований и регистров (Бойцов С.А. с соавт. 2013, Лупанов В.П. с соавт. 2002, Ситникова М.Ю. с соавт. 2018, Евстифеева С.Е. с соавт., 2006, Clayton T.C. et al. 2000, Timmis A.D. et al. 2007, Timmis A. et al. 2019). Так, смертность при стабильном течении сочетания этих заболеваний колеблется от 1,2 до 2,4 % (Boden W.E. et al. 2007, Chung S.-C. et al. 2011, Frye R.L. et al. 2009, Steg

P.G. et al. 2012), частота нефатального ИМ – от 0,6 до 2,7 % (Boden W.E. et al. 2007, Henderson R.A. et al. 2003), от фатальных сердечно-сосудистых осложнений ежегодно погибают 0,6 – 1,4 % больных (Шляхто Е.В. с соавт, 2015, Knuuti J. et al. 2020). Однако в субпопуляциях с различными дополнительными факторами риска эти показатели могут существенно различаться. Данных о влиянии ожирения на сердечно-сосудистые исходы у больных ИБС, осложненной ХСН, недостаточно.

Прогноз и течение ИБС во многом определяются тяжестью клинических проявлений, тяжестью ХСН, степенью снижения ФВЛЖ, количеством и уровнем поражения коронарных артерий, поражением магистральных коронарных артерий, наличием тяжелой стенокардии напряжения, более старшим возрастом пациентов, сопутствующими ожирением и сахарным диабетом (Clayton T.C. et al. 2005, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease, Timmis A. et al. 2019). В ряде исследований продемонстрировано прогностическое значение низкого социально-экономического статуса обследованных, а также коморбидных состояний, таких как хроническая болезнь почек, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, злокачественные новообразования, заболевания периферических артерий (Chung S.-C. et al. 2011, Fihn S.D. et al. 2012, Timmis A. et al. 2019, König P. et al. 2020). По данным регистра CASS, у пациентов с незначимыми стенозами КА ежегодная смертность не превышала 0,6 % (Emond M. et al. 1994), тогда как по данным регистра REACH, который включал в себя пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, атеросклерозом периферических артерий, ожирением, сахарным диабетом и перенесенным ИМ, ежегодная смертность оказалась на уровне 3,8 % (Bhatt D.L. et al. 2006). Более низкий уровень ежегодной смертности – до 1,6 % – был показан в исследовании ACTION, в которое вошли обследованные со стабильной стенокардией (Clayton T.C. et al. 2005). По данным регистров больных ИБС, проявляющейся стабильным течением стенокардии напряжения, показатель общей смертности составлял от 1,6 до 4 % (Burr M.L. et al. 2003, Lampe F.C. et al. 2000, Rosengren A. et al. 1998).

В последние годы продолжает расти интерес к наблюдационным наблюдениям больных ИБС: национальным регистрам, электронным базам данных, как способам получения объективной информации для оптимального использования рекомендаций в повседневной врачебной деятельности с целью получения объективных и современных данных в условиях меняющихся демографической ситуации, спектра сопутствующих заболеваний с повышением частоты встречаемости ожирения, оптимизации стандартов лечения, расширения возможностей фармакологической коррекции, широкой практики малоинвазивного лечения, доступности лечения в странах с различным уровнем развития экономики. Так, данные регистра больных, перенесших операцию коронарного шунтирования при ИБС стабильного течения (программа РИКОШЕТ) свидетельствуют о благоприятном влиянии реваскуляризации миокарда на течение болезни в виде низких показателей смертности, частоты развития ИМ, инсульта, необходимости в госпитализации и повторной реваскуляризации в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства (Панов А.В. с соавт. 2014). По данным регистра РЕКВАЗА риск смерти от всех причин и сердечно-сосудистой смерти был выше при наличии в анамнезе хронической обструктивной болезни легких и снижения скорости клубочковой фильтрации (Бойцов С.А. с соавт. 2015). Коморбидность в виде хронической обструктивной болезни легких в прогностической модели CALIBER приводила к повышению риска смерти и острых коронарных событий в 1,15 раз и 1,18 раз, соответственно (Rapsomaniki E. et al. 2014).

Проспективное наблюдение больных стабильной стенокардией, которые были направлены на госпитализацию в связи с ухудшением течения ИБС, показало, что ежегодная смертность составила 4%, тогда как частота нефатального ИМ – 7% (Gandhi M.M. et al. 1997). По данным другого проспективного наблюдательного когортного исследования Euro Heart Survey of stable angina по исследованию больных с впервые выявленной стенокардией и обратившихся повторно с жалобами на рецидив ангинозного болевого синдрома более, чем через 1 год после первичного обращения по поводу стабильной стенокардии, частота смерти от всех

причин и нефатального ИМ в течение первого года составила 2,3%, а у больных с ангиографически подтвержденной ИБС – 3,9% на 100 пациенто-лет (Daly C.A. et al. 2006).

Однако в отношении такого распространенного и модифицируемого фактора риска как ожирение существует ряд противоречий, когда вопрос касается тяжести течения ХСН ишемического генеза. Так, зачастую ожирение сочетается с АГ, СД, дислипидемией, гиподинамией, курением, что повышает риск развития ИБС (Klein S. et al. 2004, Dwivedi A.K. et al. 2020). Вместе с тем, есть данные о том, что риск развития ИБС при ожирении, не сопровождающимся метаболическими нарушениями, является низким (Lavie C.J. et al. 2007). Также метаанализ большого числа исследований показал значимо более низкий риск общей и сердечно-сосудистой смерти при ИБС в сочетании с избыточной массой тела или ожирением по сравнению с обследованными с ИБС, но без ожирения (Sierra-Johnson et al. 2008). «Парадокс ожирения» также описан у больных ИБС по сравнению больными ИБС с нормальным ИМТ (Fonarow G.C. et al. 2007, Lavie C.J. et al. 2008, Del Brutto O.H. et al. 2022). Несмотря на это известно, что ожирение является причиной дисфункции левого желудочка (Lavie C.J. et al. 2013). Но, по данным обследования больных ХСН ишемической этиологии показано, что у обследованных с избыточной массой тела или ожирением наблюдались более низкие показатели сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (Lavie C.J. et al. 2005)

Наряду с этим тяжесть течения и прогноз больных ИБС и ХСН, во многом обусловлены выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, ассоциированного с ожирением (Carpeggiani C. et al. 2018, Marzilli M. et al. 2020). В регистре CASS было показано, что выживаемость больных в течении 12 лет, получавших исключительно консервативное лечение, при КА без признаков атеросклероза составила 90%, при однососудистом атеросклерозе КА – 75%, двухсосудистом – 60% с самой низкой выживаемостью среди больных с многососудистым атеросклерозом КА, составив всего 40% (Emond M. et al. 1994). Изучение прогностической значимости результатов коронарной ангиографии

Emond M. с соавторами (1994) показало, что худший прогноз и неблагоприятные исходы ассоциированы с выраженным проксимальным стенозом огибающей артерии (ОА) и передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) коронарного бассейна. Поэтому анатомия поражения коронарных артерий атеросклерозом также вносит вклад в особенности течения, исходы ИБС и риск развития ИМ. Известно, чем больше зона повреждения миокарда при инфаркте, тем ниже его сократительная способность и тем хуже прогноз (Daly C.A. et al. 2006, Ojha N. et al. 2022).

Вместе с тем, ключевым фактором отдалённого прогноза и выживаемости больных ИБС, особенно, перенесших инфаркт миокарда, является сохранность сократительной функции ЛЖ, даже несмотря на проведение консервативного и/или интервенционного лечения. Известно, что смертность больных ИБС увеличивается пропорционально снижению ФВЛЖ, так, например, еще анализ регистра CASS показал, что 72% фатальных исходов приходились на 38% пациентов со сниженной ФВЛЖ, а 12-ти летняя выживаемость при ФВЛЖ $\geq 50\%$ составляла 73%, при ФВЛЖ 35-49% выживаемость была на уровне 54% и при ФВЛЖ менее 35% выживаемость была лишь на уровне 21% ($p < 0,0001$) (Emond M. et al. 1994). Поэтому, больные ИБС с ФВЛЖ менее 50% представляют собой категорию пациентов высокого риска с ежегодной смертностью более 3%. Прогностическая значимость снижения ФВЛЖ в отношении риска внезапной смерти была показана и в исследовании GISSI-Prevenzione (Marchioli R. et al. 2002). Улучшить прогноз и повысить выживаемость больных ИБС со снижением сократительной функции ЛЖ возможно в том числе с помощью проведения своевременной реваскуляризации миокарда, поэтому до решения вопроса о проведении коронарной ангиографии становится актуальным проведение более точных визуализирующих исследований, функциональных тестов, оценки общего риска и отдельных факторов риска. Беря во внимание высокую частоту встречаемости бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка у больных ИБС или с подозрением на ИБС, абсолютно показано проведение ЭХО-КГ и ЭКГ в покое (класс доказательности IC рекомендаций Европейского Общества Кардиологов по лечению хронического коронарного синдрома, 2020).

Таким образом, целью лабораторных и инструментальных диагностических исследований является стратификация риска осложнений у каждого конкретного пациента и распределение больных ИБС и ХСН в группы высокого, умеренного и низкого риска ССО, для сокращения неоправданных расходов медицинских учреждений для пациентов низкого риска и своевременного направления больных высокого риска на КАГ и реваскуляризацию миокарда, что улучшит их выживаемость (Knuuti J. et al. 2020). Для определения показаний к ангиографии и реваскуляризации миокарда в категории больных умеренного риска ССО и внезапной смерти необходимо проведение дополнительных исследований, например, визуализирующих стресс-тестов, исключение дисфункции ЛЖ.

Однако, несмотря на существование множества шкал, индексов и моделей, предназначенных для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и риска смерти и у больных ИБС и сердечной недостаточностью при ожирении, универсальных способов прогнозирования риска неблагоприятного течения, риска смерти и ССО при долгосрочном наблюдении, основанных на данных анамнеза, клинических данных, результатах рутинных инструментальных исследований, в настоящее время не существует, что делает актуальным их поиск и усовершенствование.

1.2. Нейрогуморальные и воспалительные маркеры в оценке тяжести и прогрессировании ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности при ожирении

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показывают, что прогрессирование ИБС и ХСН при ожирении во многом определяется стабильной активацией «нейрогуморальных» систем: симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (Arfsten H. et al. 2019). Одной из физиологических функций этой «нейрогуморальной» системы является сердечно-сосудистый гомеостаз, однако известно, что гиперактивация СНС и избыточная секреция норэпинефрина,

ангиотензина II и альдостерона являются токсичны для миокарда. Еще один маркер, отрадающий степень компенсации или декомпенсации СН – это уровень натрийуретического пептида в крови, который повышен у пациентов с СН даже с сохраненной систолической функцией. Помимо хорошо исследованных ранее факторов: СНС, гормонов РААС и натрийуретических пептидов, менее изученными остаются нейрогуморальные маркеры у пациентов, больных ИБС и сердечной недостаточностью (Cuthbert J.J. et al. 2020).

Своевременная диагностика и лечение замедляют прогрессирование ИБС и СН. Наиболее распространенные терапевтические варианты включают препараты, ингибирующие активацию РААС и СНС, а также имплантацию устройства у отдельных пациентов. Такие вмешательства уменьшают аритмическую нагрузку и стабилизируют гемодинамику. Растет интерес к оптимизации лечения сердечной недостаточности, а также к созданию и валидации новых диагностических и терапевтических стратегий (Cuthbert J.J. et al. 2020). Это приводит к изучению и использованию биомаркеров не только для скрининга, диагностики и стратификации риска, но также для ранней профилактики и лечения, ориентированного на конкретного пациента (Mosterd A. et al. 2007, Cuthbert J.J. et al. 2020, Nakata T. et al. 2016, Pinto G. et al. 2022). Для того, чтобы биомаркер имел реальную клиническую ценность, он должен соответствовать двум основным критериям: простота преаналитического этапа, экономическая доступность (Buckley L.F. et al. 2019). Идеальный биомаркер, относительно обсуждаемой проблемы, также должен быть конкретным и предоставлять информацию о степени поражения коронарных артерий атеросклерозом при ИБС и поражении сердца на различных стадиях СН у больных ожирением, стратифицировать риск и пользу при принятии терапевтического решения. Несмотря на то, что существуют обширные исследования биомаркеров риска ССО (например, галектина-3, копептина, адреномедуллина и т. д.), до настоящего времени нет определенных доказательств, позволяющих рекомендовать их для клинической практики у больных с сопутствующим ожирением. Кроме того, влияние на уровень маркеров в крови оказывает проводимая сопутствующая терапия. В таблице 1 описана взаимосвязь

эффектов наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов для лечения СН и ИБС на уровень некоторых циркулирующих биомаркеров. (Buckley L.F. et al. 2019, Piek A. et al. 2018).

Таблица 1 – Влияние лекарственной терапии на уровень и эффекты ряда циркулирующих биомаркеров прогрессирования ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности

Лекарственные препараты Биомаркер	АМКР	иАПФ	АРА	ПИР	АРН	ББ	ПД
BNP	↓	↓	↓	↓	↑	↑>↓	↓
NT-proBNP	↓	↓	↓	↓	↓	↑>↓	↓
Альдостерон	↕	↕	↕	↓/=	↓	↓	↑
Активность ренина плазмы	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑
Концентрация ренина плазмы	?	↑	↑	↑	↑	↓	↑
Антиангиотензин I	?	↑	↑	↓	?	↓	↑
Ангиотензин II	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑
вч-СРБ	=	↓	↓	?	=	↓	=
Копептин	↓	↓	↓	↓	?	↑>↓	↓
Галектин-3	=	=	=	?	=	=	=
Растворимый белок снижающий онкогенность -2 (sST2)	?	↓	↓/=	?	=	↓	?
Фактор роста и дифференцировки-15	?	↓	=	?	?	↓?	?
Адреномедуллин	↓	↓?	↓?	↓?	?	↑>↓	↓

Примечание: иАПФ – Ингибитор аденозин превращающего фермента; АРА – Антагонист рецепторов к ангиотензину; АРН – Ингибитор рецептора к неприлизину; ББ – Бета-адреноблокаторы; ВНР – Мозговой натрийуретический пептид; ПИР – Прямой ингибитор ренина; вч-СРБ – высокочувствительный СРБ; ПД –петевые диуретики. АМКР –антагонисты минералокортикоидных рецепторов; NT-proBNP – концевой аминок proBNP

Успех исследования потенциальных новых биомаркеров ИБС, осложненной ХСН в сочетании с ожирением также зависит от методов математической обработки данных, начиная с простой демонстрации статистически значимой связи с заранее заданной конечной точкой до моделирования *in silico* (Carnes J. et al. 2020, Peirlinck M. et al. 2019, Jorba G. et al. 2020). Роль нетрадиционных факторов риска, таких как недостаточно изученные пептиды, гормоны и эффекты нервной системы, в патогенезе и прогрессировании сердечной недостаточности на фоне ожирения еще предстоит полностью исследовать, что будет способствовать разработке наиболее полной «нейрогуморальной модели» этих больных и новых эффективных терапевтических стратегий.

Важно также и понимание роли уже установленных и потенциальных нейрогуморальных биомаркеров в патогенезе и диагностике прогрессирования ИБС и СН при ожирении. Здесь и далее будет использована классификация фенотипов СН, основанная на измерении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), включающая СН с сохраненной ФВЛЖ (ФВЛЖ>50%), СН со сниженной ФВЛЖ (ФВЛЖ<40%) (Ponikowski P. et al. 2016).

1.2.1. Роль активации симпатической нервной системы при прогрессировании сердечной недостаточности и повышении риска сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца у больных ожирением

Активация системной и внутрисердечной СНС - самый быстрый механизм адаптивного ответа при СН (Adachi M. et al. 2019). Активация СНС также имеет некоторые отрицательные эффекты: выброс катехоламинов может провоцировать риск развития аритмий и может усугублять ишемию миокарда. Кроме того, хорошо известно, что катехоламины плазмы оказывают прямое токсическое действие на кардиомиоциты, стимулируя их гипертрофию и апоптоз. Более того, норэпинефрин способствует подавлению передачи сигналов β 1-адренорецепторов и разобщению β 2-адренорецепторов (Adachi M. et al. 2019). Активация β 1-адренорецепторов может приводить не только к рефлекторной тахикардии, но и к развитию злокачественных жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Дезадаптивная системная и региональная вазоконстрикция также нарушает функции других органов, приводя к легочной гипертензии, нарушению функции почек (Senni M. et al. 2019).

Активация СНС и угнетение парасимпатической нервной системы представляют собой один из начальных дезадаптивных механизмов развития и прогрессирования СН, которые усиливаются при ожирении. Эти процессы также образуют нейроэндокринную модель сердечной недостаточности, учитывая вазоконстрикторные, профибротические и аритмогенные эффекты (Adachi M. et al. 2019). Снижение активности парасимпатической нервной системы приводит к нарушению вегетативной модуляции и снижению вариабельности сердечного ритма (Koba S. et al. 2019).

Циркуляция норадреналина увеличивается с увеличением тяжести СН (Ajijola O.A. et al. 2019). Данные исследования «Val-HeFT» показали, что лечение валсартаном может предотвратить повышение концентрации норэпинефрина по сравнению с плацебо, тогда как для спиронолактона подобного эффекта не наблюдали (Redeker N.S. et al. 2020). Вместе с катехоламинами хромогранин-А является компонентом хромоаффинных гранул в надпочечниках и, хотя его биологические эффекты на сердечно-сосудистую систему еще предстоит выяснить, он, по-видимому, участвует в адренергической регуляции (Redeker N.S. et al. 2020, Florea V.G. et al. 2016, Tarantino N. et al. 2020). Имеются ограниченные данные о

влиянии и возможной прогностической роли циркулирующего хромогранина-А и повышения его концентрации в крови как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности (Tarantino N. et al. 2020).

Прогрессирование ИБС и СН при ожирении сопряжено с изменением активности симпатической нервной системы, изменением количества, плотности и чувствительности сердечных бета-адренорецепторов, изменением чувствительности к катехоламинам и нарушением внутриклеточной передачи сигналов (Guellich A. et al. 2014, Iovino M. et al. 2021). С одной стороны, эти механизмы можно рассматривать как компенсаторные, снижающие риск развития аритмий, апоптоза и гипертрофии миокарда. Однако такие же влияния могут стать причиной дисфункции сердечно-сосудистой системы из-за нарушений энергообмена. Кроме того, в механизмах прогрессирования СН путем активации бета-адренорецепторов задействованы и сигнальные пути, сопряженные с G-белками (Belmonte S.L. et al. 2011). Известно, что дисбаланс экспрессии бета-адренорецепторов играет ключевую роль в прогрессировании СН (Florea V.G. et al. 2020, Guellich A. et al. 2014). Кардиомиоциты экспрессируют все подтипы β -адренорецепторов, эффекты которых перечислены в таблице 2 (Adachi M. et al. 2019, Senni M. et al. 2019, Florea V.G. et al. 2020, Guellich A. et al. 2014, Belmonte S.L. et al. 2011, Iovino M. et al. 2021).

Наряду с норадреналином в патогенезе прогрессирования и неблагоприятном течении ИБС и СН в том числе, сопровождающихся ожирением, известна роль и ряда других нейромедиаторов. Так, нейропептид Y (NPY) является нейромедиатором в симпатических синапсах с относительно длительным периодом полужизни. В основном он представлен в центральной и периферической нервной системе. NPY и катехоламины высвобождаются из симпатических нервов, иннервирующих сердце, в частности, влияя на вазорективную и сократительную функцию кардиомиоцитов (Habecker B.A., et al., 2016, Qin Y.Y. et al. 2022). NPY усиливает действие ангиотензина II, приводя к вазоконстрикции, а также, увеличивает сократительную нагрузку на кардиомиоциты путем влияния на кальциевые токи, тем самым, способствуя ремоделированию сердца ангиогенезу

(Borovac J.A., et al., 2020). Подавление воспаления и фиброза в миокарде при одновременном усилении ангиогенеза, но подавлении при этом апоптоза может быть основным механизмом, посредством которого NPY ослабляет ремоделирование и ухудшает сократительную функцию миокарда после инфаркта (Qin Y.Y. et al. 2022).

Таблица 2 – Роль активации адренорецепторов сердца в прогрессировании сердечной недостаточности

Тип рецепторов	Позитивные эффекты	Негативные эффекты
β_1	Расширение эпикардиальных артерий. Положительный хронотропный. Положительный инотропный	Апоптоз. Аритмогенез. Ишемия миокарда. Активация фетальных генов
β_2	Торможение апоптоза. Расширение артерий малого калибра. Положительный хронотропный. Положительный инотропный	Аритмогенез. Профиброгенность
α_1c	Положительный инотропный	Аритмогенез. Вазоконстрикция. Повреждение кардиомиоцитов

Взаимосвязь между повышением концентрации NPY в плазме крови и развитием застойной сердечной недостаточностью были зарегистрированы еще в более ранних исследованиях (Maisel A.S. et al. 1989). Данные современного проспективного наблюдения за больными ИБС и СН, которое продолжалось 28 месяцев с исследованием уровня NPY в образцах крови, полученной из коронарного синуса, показали, что более высокие скорректированные уровни NPY были связаны с наибольшим числом нежелательных явлений, включая смерть, имплантацию вспомогательного устройства левого желудочка и трансплантацию сердца (OR: 9,5, 95% ДИ: 2,92-30,5, $p < 0,001$) (Ajijola O.A. et al. 2019).

Катестатин – один из недавно описанных эндогенных многофункциональных гидрофобных нейропептидных гормонов, состоящий из 21 аминокислотного остатка. Данный нейропептид образуется в результате расщепления хромогранина А эндогенными протеазами и локализуется в адренергических нейронах и секреторных гранулах хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников (Bozic J. et al. 2021). Основная функция катестатина - это подавление секреции катехоламинов, за что он и получил свое название (Mahata S.K. et al. 2003). Было обнаружено, что катестатин принимает участие в регуляции артериального давления, проявляет отрицательное инотропное действие, уменьшая сердечный ударный объем, подавляет положительный инотропный эффект, вызванный прямой бета-адренергической стимуляцией (Bozic J. et al. 2021). Важно, что данный метаболит хромогранина А оказывает отчетливое кардиопротективное действие, улучшая функцию левого желудочка и снижая повреждение миокарда на фоне ишемии и реперфузии. Показано также, что и в изолированных кардиомиоцитах крыс катестатин улучшал жизнеспособность клеток примерно на 65% после моделирования ишемии и реперфузии (Penna C. et al. 2010). В другом исследовании снижение уровня катестатина в плазме крови было ассоциировано с прогрессированием СН (Zhu D. et al. 2011).

1.2.2. Биомаркеры кровообращения и ремоделирования сердечно-сосудистой системы

Одними из первых гуморальных факторов, которые активируются в ответ на нарушение функции сердца, являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и вазоактивные пептиды (Zhu D. et al. 2011, Ma K. et al. 2022). Гуморальная активация приводит к транскрипционным и посттранскрипционным изменениям в геноме, особенно в локусах, регулирующих структуру и сократительную способность кардиомиоцитов. Известен и ряд других биомаркеров, участвующих в процессах прогрессирования ИБС и СН (таблица 3)

(Zhu D. et al. 2011, Arfsten H. et al. 2019, Roffe-Vazquez D.N. et al. 2019, Lubrano V. et al. 2019, Jia X. et al. 2019, Pinto G. et al. 2022, Zhao X. et al. 2022).

Натрийуретические пептиды

Натрийуретический пептид мозга человека (BNP) и аминоконцевой фрагмент proBNP (NT-proBNP) продуцируются эквимолярным образом в результате расщепления их 108-аминокислотного предшественника proBNP пропротеинконвертазами, такими как корин и фурин (Islam M.N., et al., 2019; Motiwala S.R., et al., 2013). Биологически активный BNP быстро разлагается *in vivo* под действием нескольких пептидаз, таких как дипептидилпептидаза IV и нейтральные эндопептидазы (NEP, неприлизин) (Vanderheyden M., et al., 2009). BNP наряду с NT-proBNP в основном являются продуктами синтеза кардиомиоцитов желудочков, как в ответ на повышенное растяжение миокарда из-за перегрузки объемом или давлением. Данные пептиды обладают такими свойствами, как стимулирование диуреза и натрийуреза, вазодилатация и антигипертрофические свойства, что является механизмами компенсации при прогрессировании СН (Vanderheyden M., et al., 2009; Djordjevic T., et al., 2020, Zhao X. et al. 2022).

Таблица 3 – Циркулирующие биомаркеры сердечно-сосудистого риска

Условные группы	Циркулирующие биомаркеры
Кардиомиоцит-специфичные пептиды	Натрийуретические пептиды: BNP, NT pro-BNP, ANP. Адреномедуллин. Ко-транспортный ингибирующий фактор. Фактор роста и дифференцировки-15. Растворимый белок снижающий онкогенность-2 (sST2). Апелин. Брадикинин. Уротензин II
Нейрогормоны	Норадреналин. Ренин. Альдостерон. Ангиотензин II. Аргинин-вазопрессин / антидиуретический гормон. Эндотеллин-1. Катестатин. Вазостатин-1.

Условные группы	Циркулирующие биомаркеры
Пептиды – маркеры повреждением миокарда	Сердечные тропонины: тропонин Т, тропонин I. Креатинфосфокиназа с МВ-фракцией (без или без нее). Киназа легких цепей миозина
Маркеры хронического воспаления	Высокочувствительный С-реактивный белок. Цитокины: ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-1 β . Хемокины: MCP-2, ИЛ-8, NAP-2, GRO- α
Маркеры фиброза миокарда	Трансформирующий фактор роста- β 1. Галектин-3. Ангиотензин II. Эндотеллин-1. Фактор роста соединительной ткани
Компоненты каскада оксидативного стресса	Миелопероксидаза. Ксантинооксидаза и мочевая кислота. Аллантоин. Окисленные ЛПНП NOX2, NOX4

Примечание: ANP – натрийуретический пептид А-типа; BNP – натрийуретический пептид В-типа; GRO- α – рост-регулирующий онкоген α ; ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β ; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИЛ-8 – интерлейкин 8; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; MCP-2 – моноцитарный белок хемотаксиса-2; NAP-2 – белок активации нейтрофилов 2; NOX2 – НАДФ оксидаза 2; NOX4 – НАДФ оксидаза 4; NT pro-BNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа); ФНО α – фактор некроза опухоли α

С начала XXI века оценка концентрации натрийуретического пептида В-типа в крови широко используется для диагностики, оценки прогрессирования и стадии СН, что было показано во многих клинических исследованиях (Vanderheyden M., et al., 2009; Djordjevic T., et al., 2020; Salah K., et al., 2019). В настоящее время оценка BNP и NT-proBNP в крови также используются при динамическом наблюдении больных для оценки эффективности проводимой терапии сердечной недостаточности. Имеются убедительные доказательства, подтверждающие использование натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с одышкой. Исследование PRIDE у пациентов с

одышкой, поступивших в отделение неотложной помощи, показало, что с помощью оценки BNP и NT-proBNP в сыворотке крови возможно как верифицировать диагноз сердечной недостаточности с высокой точностью, так и прогнозировать неблагоприятное течение заболевания (Januzzi J.L.Jr. et al. 2005). Высокая диагностическая ценность определения натрийуретических пептидов была подтверждена также и в амбулаторных условиях (Simpson J. et al. 2015). Данные исследования 797 пациентов с хронической сердечной недостаточностью показали, что концентрация натрийуретических пептидов ассоциирована с наличием систолической дисфункции ЛЖ с AUC 0,803 (95% ДИ 0,757–0,849) и 0,730 (0,681–0,778) для BNP и NT-proBNP соответственно (Moertl D. et al. 2009).

У больных со стабильным течением СН показатели циркулирующего BNP отражают тяжесть заболевания и повышаются по мере ухудшения симптомов (класс NYHA) (Emdin M. et al. 2009). Анализ натрийуретических пептидов в настоящее время рекомендован для диагностических целей всеми основными научными сообществами, включая Американский колледж кардиологов, Американскую кардиологическую ассоциацию, Американское общество сердечной недостаточности и Европейское общество кардиологов (Ponikowski P. et al. 2016, Benjamin E.J. et al. 2019, Neumann F.J. et al., 2019). Однако не существует такого понятия, как диагностическая граница, которая часто помещает натрийуретический пептид в «серую зону». Кроме того, как концентрация BNP, так и NT-proBNP зависят от пола, возраста и сопутствующих заболеваний, в частности, от функции почек. Следовательно, их интерпретация должна учитывать и общую клиническую оценку пациентов (Huang Y.T. et al. 2016).

В большинстве проведенных клинических исследований изучалась прогностическая роль натрийуретического пептида на момент поступления в стационар (Kociol R.D. et al. 2011, de Bold A.J. et al. 1981, Sanz M.P. et al. 2006). Однако существуют доказательства того, что оценка BNP и NT-proBNP в динамике имеет значение в прогнозе исходов для пациентов с СН. Данные программы OPTIMIZE-HF показали, что дополнение результатов BNP к результатам клинической модели при выписке больных ИБС и СН значительно повлияло на

стратификацию риска однолетней смертности, который составил 5,5% (Kociol R.D. et al. 2011), таким образом, рутинное определение натрийуретического пептида перед выпиской из стационара может быть рекомендовано с целью принятия корректного клинического решения.

Натрийуретические пептиды В-типа представляют собой наиболее широко исследованную группу белков как в эксперименте, так и в клинической практике. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) был впервые описан Adolfo de Bold в начале 1980-х годов как вещество, секретлируемое кардиомиоцитами предсердий (de Bold A.J., et al., 1981). Анализ уровня предсердного натрийуретического пептида со временем был заменен анализами натрийуретических пептидов В-типа как по аналитическим, так и по клиническим причинам (Sanz M.P., et al., 2006). Однако, в недавнем исследовании были проанализированы потенциальные клинические возможности применения MR-proANP с более длительным периодом полужизни, чем ANP. Данные исследований BACH и PRIDE продемонстрировали информативность MR-proANP в диагностических и прогностических целях при острой сердечной недостаточности как дополнение к NT-proBNP (Januzzi J.L. Jr. et al. 2005, Maisel A. et al. 2011, Möckel M. et al. 2018).

Таким образом, натрийуретические пептиды являются значимыми биомаркерами течения и прогноза у больных СН, их клиническая ценность доказана при любом из вариантов нарушения систолической функции ЛЖ. BNP, и NT-proBNP эффективно используются для современной и своевременной диагностики как у больных с СНсФВ, так и при более выраженном снижении ФВЛЖ. Более того, их концентрация в крови также повышается при заболеваниях, сопровождающихся структурными и функциональными нарушениями сердца (включая гипертрофию и фиброз миокарда, диастолическую дисфункцию, фибрилляцию предсердий) (Gierula J., et al., 2019, Zhao X. et al. 2022).

Однако, вместе с достоинствами определения NT-proBNP в диагностике СН существуют и недостатки, основной из которых – снижение его содержания у пациентов с сопутствующим ожирением, что делает менее информативной

диагностику. Поэтому оценка сердечной недостаточности на основании клинических данных у больных ожирением имеет решающее значение. Известно, что у больных ХСН индекс массы тела отрицательно и независимо коррелирует с содержанием NT-proBNP плазмы крови. Так по данным Фремингемском исследования с анализом более трех тысяч пациентов с ожирением было установлено, что у них концентрации BNP и NT-proBNP более низкие, чем у обследованных без ожирения с нормальным ИМТ (Wang T.J. et al. 2004). Аналогичная закономерность между содержанием натрийуретических пептидов в крови и ИМТ выявлена у больных ХСН ишемической этиологии в Dallas Heart Study наряду с обратной связью между NT-proBNP и показателями, характеризующими наличие дислипидемии и гиперинсулинемии (Das S. R. et al. 2005).

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

РААС представляет собой сложную эндокринную систему, регулирующую функцию почек, печени, эндотелия сосудов и коры надпочечников, водно-солевой обмен, тонус сосудов. Компоненты РААС являются звеньями патогенеза при ремоделировании сердца и сосудов, способствуя фиброзу и гипертрофии миокарда, апоптозу кардиомиоцитов (Ma K. et al. 2022).

Основной биологически активной молекулой системы РААС является ангиотензин II с его эндокринным, аутокринным, паракринным и вазокринным эффектами. Ангиотензин II является ключевым вазоконстриктором на уровне артериол с выраженным действием на почечные эфферентные артериолы, стимулирует высвобождение альдостерона, индуцирует выработку норадреналина из симпатических нервных окончаний (Vanderheyden M. et al. 2009), а также подавляет тонус блуждающего нерва (Dendorfer A. et al. 2002). Ангиотензин II является не только вазоактивным гормоном, но также оказывает локальное инотропное воздействие на миокард и увеличивает постнагрузку, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. Ангиотензин II также оказывает прямое влияние на кардиомиоциты, являясь звеном патогенеза при прогрессировании СН,

вызывая структурные и биохимические изменения во внеклеточном матриксе миокарда (Weber K.T., et al., 1991).

Каждый из компонентов каскада РААС, принимая то или иное участие в патологическом континууме патогенеза ИБС и СН, стал прямой или опосредованной мишенью наиболее эффективных фармакологических средств лечения и профилактики прогрессирования этих заболеваний, таких как бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, прямые блокаторы ренина, блокаторы минералокортикоидных рецепторов и ингибиторы рецепторов ангиотензина/неприлизина. В настоящее время для диагностических целей доступна, отличающаяся своей точностью, оценка концентрации в крови циркулирующих биомаркеров активации РААС, таких как активность ренина плазмы крови, ренин, ангиотензин II и альдостерон. Некоторые из этих биомаркеров являются общепризнанными прогностическими факторами даже у пациентов с оптимальной терапией. Примечательно, что длительная фармакотерапия, нацеленных на компоненты РААС, сама по себе вызывает нейрогормональную реактивацию (Weber K.T. et al. 1991).

Вышеупомянутые данные подтверждают обоснованность использования биомаркеров активации РААС в качестве маркеров прогноза, индикаторов прогрессирования и своевременного начала лечения ИБС, осложненной развитием СН независимо от наличия ожирения.

Результаты экспериментальных исследований показали, что активность ренина плазмы и концентрация активного ренина увеличиваются пропорционально скорости прогрессирования СН и при клинически значимом течении СН их уровни являются наиболее высокими (Florea V.G. et al. 2016, Sullivan R.D. et al. 2019, Redeker N.S. et al. 2020).

В одном из проспективных клинических исследований активность ренина была независимо связана с наиболее худшим прогнозом у пациентов с СН (n=996), что не зависело от способа лечения и было сопоставимо с информативностью других общепринятых маркеров прогрессирования, таких как уровень NT-proBNP

и ФВЛЖ (Vergaro G. et al. 2011). Повышенный уровень активности ренина сопровождался риском тяжелого течения сердечной недостаточности и тенденцией к увеличению смертности среди пациентов с артериальной гипертензией (Bhandari S.K. et al. 2016). Активация РААС играет также ключевую роль в патогенезе кардиоренального синдрома у больных СН, индуцирует его начало и прогрессирование, опосредуя свое влияние через усиление окислительного стресса, уремию и нарушение продукции диметиларгинина (Ma K. et al. 2022).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), как правило, используются у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью для профилактики ремоделирования миокарда и, как известно, повышают уровень активности ренина в плазме. Однако не смотря на это, повышение концентрации ренина плазмы крови на фоне подобной терапии, не сопровождалось ухудшением прогноза для больных, что было показано в исследовании Val-HeFT (Latini R. et al. 2004). Было также показано, что для оценки степени тяжести сердечной недостаточности и прогнозирования выживаемости у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью, принимающих ингибиторы АПФ, концентрация активного ренина по диагностической ценности превосходила оценку активности ренина плазмы (Tsutamoto T. et al. 2007).

Сердечные тропонины

Внедрение в широкую клиническую практику методов оценки концентрации в крови тропонинов I (сTnI) и T (сTnT) совершило революционные преобразования в диагностике инфаркта миокарда и методах стратификации пациентов в группы высокого риска. Тропонин - это внутриклеточный белок, необходимый для регуляции сокращения миокарда. Он состоит из трех субъединиц: тропонина I, T и C. Сердечные тропонины I (сTnI) и T (сTnT) уникальны для кардиомиоцитов и, в отличие от тропонина C, который в том числе экспрессируется миоцитами скелетной мускулатуры (Kavsak P.A. et al. 2020). Следовательно, повышенные уровни циркулирующих сердечных тропонинов (сTn) высоко специфичны для продолжающегося или состоявшегося повреждения миокарда, и оценка их

концентрации в крови используется в течение последних двух десятилетий в качестве маркеров ранней диагностики инфаркта миокарда (Park K.C. et al. 2017, Tveit S.H. et al. 2022). Гораздо менее изученным является то, что концентрация сердечных тропонинов может повышаться как при острой СН, так и при декомпенсации хронической СН, а также в других условиях с менее ясными механизмами повреждения миокарда, такими как сепсис, тромбоэмболия легочной артерии, миокардит, терапия кардиотоксичными препаратами (при лечении онкологических заболеваний) и нарушение функции почек (Park K.C. et al. 2017, Kavsak P.A., Clark L. et al. 2020, Kavsak P.A., Tandon V. et al. 2020, Tveit S.H. et al. 2022). Значительно более высокие уровни сердечных тропонинов наблюдаются у пациентов с тяжелыми инфекциями, у пациентов, поступивших на отделения интенсивной терапии, или у тех, у кого был зарегистрирован летальный исход, но их повышение не ассоциировано с наличием ожирения (Kavsak P.A., Tandon V. et al. 2020).

Одним из возможных объяснений повышения концентрации сердечных тропонинов при хронической сердечной недостаточности может быть обратимое или необратимое несоответствием потребности миокарда в кислороде и его сниженной сократительной способности (Park K.C. et al. 2017). Высвобождение сТn может быть вызвано как острым, так и хроническим повреждением миокарда, а также хронической субклинической и субэндокардиальной ишемией или непосредственно связано с повреждением кардиомиоцитов. Высвобождение тропонина в кровоток может также указывать на повышение функциональной активности кардиомиоцитов на фоне прогрессирующей дисфункции миокарда (Weil B.R. et al. 2018). Такая повышенная функциональная активность кардиомиоцитов от части, может объяснить и повышение уровня сердечных тропонинов при клинических ситуациях, не связанных с прямым повреждением миокарда, например, при гипотонии и шоке. Альтернативным объяснением такого повышения концентрации циркулирующих сердечных тропонинов может стать и снижение почечного клиренса, а не с усиление продолжающегося повреждения миокарда (Weil B.R. et al. 2018). Умеренное по концентрации и длительное по

времени повышение сТnТ в общей популяции указывает на субклиническое повреждение миокарда, а повышение сТnТ, определенное количественно с помощью высокочувствительных тестов, указывает на повышенный риск структурных заболеваний сердца и смертности от всех причин (de Lemos J.A. et al. 2010, Aimo A. et al. 2022, Tveit S.H. et al. 2022). Интересно отметить, что циркулирующие уровни сТn, измеренные с помощью высокочувствительных тестов нового поколения, часто можно определить даже у пациентов без ИБС и сердечной недостаточности. Кроме того, уровни сТn, которые обнаруживаются с помощью этих высокочувствительных лабораторных методов, независимо связаны с риском смерти от всех причин, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и возникновением сердечной недостаточности в общей популяции, несмотря на контроль функции почек, уровни NT-proBNP и ВЧ-СРБ (Oluleye O.W. et al. 2013, Aimo A. et al. 2022).

Недавний метаанализ уровней сТn, включающий 16 исследований у пациентов с хронической систолической или диастолической СН, показал, что уровни сТn позволяют прогнозировать как смертность от всех причин, так и сердечно-сосудистую смертность, а также неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы (Evans J.D.W. et al. 2018). Эти тенденции сохранялись, несмотря на коррекцию медикаментозной терапии. Высокочувствительные тесты для определения уровней сТnI и сТnТ способны детектировать уровни сТn намного ниже 10 нг/л, что ниже диагностического предела в диагностике инфаркта миокарда. Это ставит под сомнение значимость подобных результатов и тестов при остром коронарном синдроме, но, однако повышает вероятность того, что высокочувствительные сТn-тесты будут использоваться для стратификации риска у стабильных хронических пациентов. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью обычно имеют повышенное содержание сТn при измерении с помощью высокочувствительного метода по сравнению со стандартными анализами на уровень сТn в крови (обнаружено у 63,9% против 31,1% пациентов) (Nagarajan V., et al., 2012). В исследовании с очень высокой долей (92%) пациентов с хроническим прогрессированием СН и положительным высокочувствительным

cTn было высказано предположение о слабой связи высокочувствительных тестов на cTn с прогнозом по сравнению со стандартными анализами. Хотя эта тенденция не была воспроизведена в других исследованиях (Latini R. et al. 2007). Чтобы заполнить этот пробел, важно провести проспективные исследования, определяющие значимость выявляемых уровней cTn, измеренных с помощью высокочувствительных тестов, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и неопределяемым cTn с помощью стандартных лабораторных методик (Nagarajan V. et al. 2012). Что позволит выделить группу пациентов повышенного риска, а также своевременно и таргетно скорректировать проводимую терапию.

1.2.3. Биомаркеры фиброза миокарда

Трансформирующий фактор роста- β 1

Трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) – мощный профиброгенный цитокин и один из ключевых регуляторных цитокинов, участвующих в процессах репарации, чья длительная продукция во большинстве тканей лежит в основе развития фиброза (Kim K.K. et al. 2018). Экспрессия TGF- β 1 повышена почти при всех заболеваниях, ассоциированных с процессами фиброза. Появляется все больше доказательств, подтверждающих роль окислительного стресса в запуске и прогрессировании фиброза в различных органах и тканях, включая печень, легкие, стенку артерий и артериол, нервную систему и сердце (Kim K.K. et al. 2018, Liu L. et al. 2022). Фибробласты, входящие в структуру миокарда, участвуют в постинфарктном ремоделировании миокарда за счет образования замещающей рубцовой ткани в зоне инфаркта, а также за счет фиброза в непораженных, прилежащих к зоне повреждения, сегментах миокарда (Kim K.K. et al. 2018). TGF- β 1, который высвобождается лимфоцитами, тромбоцитами, активированными макрофагами, инфильтрирующими зону повреждения, а также поврежденными кардиомиоцитами и фибробластами, стимулирует изменение внеклеточного матрикса в месте повреждения миокарда как этап формирования рубца. На

молекулярном уровне это происходит за счет стимуляции синтеза новых матричных белков, таких как коллагены, фибронектин и протеогликаны, а также путем ингибирования протеаз и стимуляции синтеза ингибиторов протеаз (Schultz G.S., et al., 2011). TGF- β 1 также стимулирует экспрессию рецепторов интегрина на поверхности клетки, что также вносит вклад в фиброобразование. Биологические эффекты TGF- β 1 также усиливаются за счет аутоиндукции его синтеза вышеуказанными клетками. TGF- β 1 связывается с протеогликанами в межклеточном матриксе или вблизи поверхности клетки, что может служить сигналом для прекращения продукции TGF- β 1 после завершения репарации ткани (Hinz B. et al. 2015). Во время повторного повреждения происходит непрерывная аутоиндукция TGF- β 1, ведущая к избыточной выработке TGF- β 1, пролиферации внеклеточного матрикса и к фиброзу (Schultz G.S., et al., 2011). Данные процессы подавляют межклеточную передачу сигналов завершения выработки TGF- β 1, что тем самым создает порочный круг гиперпродукции этого фактора (Hinz B. et al. 2015). Было показано также, что и активные формы кислорода в различных тканях стимулируют экспрессию как TGF- β 1, так и коллагена I типа. Следовательно, TGF- β 1, по-видимому, играет решающую роль в пролиферации, дифференцировке, миграции и продукции внеклеточного матрикса в миокарде (Liu R.M. et al. 2019, Liu L. et al. 2022).

Повышение экспрессии сердечного TGF- β 1 связано с увеличением числа миофибробластов, активацией синтеза коллагена, одновременно с подавлением деградации коллагена, что было показано как в эксперименте, так и в клинических исследованиях (Numeres C., et al., 2019). Поскольку TGF- β 1 участвует в различных патологических процессах миокарда, он может стать кандидатом-мишенью для фармакологического воздействия. Исследования на животных показали, что ингибирование эффектов, опосредованных TGF- β 1, может ослаблять фиброз миокарда и прогрессирование сердечной недостаточности (Liu J. et al. 2022). Однако потенциальные побочные эффекты такого способа лечения, его токсичность и иммуногенность, должны пройти все этапы клинических исследований перед началом широкого применения (de Boer R.A. et al. 2010, Liu J).

Несмотря на эффективность ингибирования ангиотензинпревращающего фермента и применение блокаторов рецепторов ангиотензина II типа I, используемых для профилактики ремоделирования миокарда левого желудочка, полностью предотвратить течение этого патологического процесса у больных ИБС и СН до сих пор не удалось. Новые терапевтические стратегии, такие как активация путей миокардиального и лейкоцитарного окислительного стресса, активация воспалительных путей и матриксных металлопротеиназ, а также стимуляция выработки оксида азота (синтезируемого под влиянием эндотелиальной NO синтетазы), исследуются на предмет возможного клинического применения.

Галектин-3

Галектин-3 (Gal-3) – представитель семейства β -галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена Gal-3 связывается с широким спектром белков межклеточного матрикса, такими как, например, тенасцин, фибронектин и ламинин. Экспрессия Gal-3 выявлена во многих клетках, включая нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, лейкоциты и остеокласты (Li Y. et al. 2022).

Установлено, что Gal-3, принимает участие в развитии фиброза миокарда и ремоделировании, в связи с чем рассматривается его прогностическая значимость в когорте пациентов высокого риска, страдающих ИБС и СН (de Boer R.A. et al. 2010, Zhong X. et al. 2019, Ursli M. et al. 2022). Появляется все больше доказательств того, что Gal-3 необходим для миграции и фагоцитарной активности макрофагов. Полученный из макрофагов Gal-3 может оказывать воздействие на пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, увеличивая количество коллагена I и изменяя соотношение коллаген I к коллагену III (Henderson N.C., et al., 2009). Было показано, что в миокарде, подверженном фиброзу, гиперэкспрессия Gal-3 сопровождалась подавлением сократительной способности кардиомиоцитов путем влияния на ФНО-альфа. Ингибирование Gal-3 сопровождалось снижением уровней ФНО-альфа и BNP в миокарде и предотвращало падение артериального давления и улучшало сократимость (Yoon K.T. et al. 2022).

В последние годы было показано, что Gal-3 является значимым провоспалительным маркером и мощным индуктором атеросклероза, участвующим в процессах хронического сосудистого воспаления, эндоцитоза липидов, активации макрофагов, клеточной пролиферации, хемотаксиса моноцитов и клеточной адгезии (Gao Z. et al. 2020).

Экспериментальные данные об участии Gal-3 в процессах прогрессирования фиброза, атерогенеза, воспаления и ремоделирования миокарда и сосудов вызвали большой интерес исследователей к его потенциальному использованию в качестве информативного биомаркера. Так сравнительное исследование значения таких предикторов, как NT-proBNP, апелин и Gal-3 у больных с острой сердечной недостаточностью показало, что последний фактор был самым надежным предиктором наступления ранних событий (60-дневная повторная госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от всех причин) (van Kimmenade R.R., et al., 2006). Также было показано, что повышенная концентрация Gal-3 является предиктором неблагоприятных отдаленных исходов в другой группе пациентов с острой СН (предлагаемое пороговое значение: 14,97 нг/мл), при чем независимо от эхокардиографических показателей структуры и функции сердца (конечный диастолический/ систолический диаметр ЛЖ, ФВЛЖ и давление в правом желудочке) (Shah A.M., et al., 2011). В последующие годы прогностическая роль Gal-3 в условиях ИБС и СН была подтверждена в ряде клинических исследований. Уровни Gal-3 были определены у 232 пациентов с хронической сердечной недостаточностью по NYHA III-IV, включенных в исследование Deventer-Alkmaar HF (DEAL-HF), с периодом наблюдения 6,5 лет (Lok D.J. et al. 2010). Исходный уровень Gal-3 (пороговый уровень: 17,6 нг/мл) был предиктором смертность от всех причин с поправкой на возраст, пол, клиренс креатинина и NT-proBNP (Lok D.J. et al. 2010). Наблюдение за 895 пациентами с ИБС и хронической сердечной недостаточностью из исследования HF-ACTION с ФВЛЖ <35%, при корректировке на пиковое потребление кислорода и NT-proBNP Gal-3 утрачивал свою одномерную прогностическую ценность в прогнозировании совокупного

исхода болезни в отношении риска смерти или повторной госпитализации (Felker G.M. et al. 2012).

Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие прогностическую значимость Gal-3 при ИБС и СН, предстоит выяснить возможности коррекции лекарственной терапии в зависимости от уровня этого маркера. Имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости терапии статинами у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне ИБС в сочетании с низким уровнем Gal-3 в крови (Gullestad L. et al. 2012), а также отсутствием возможности прогнозирования ответа на лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов или кардиоресинхронизирующую терапию (Gullestad L. et al. 2012, Gandhi P.U. et al. 2015). Вместе с тем, определение концентрации Gal-3 в крови получило рекомендацию класса IIb при острой декомпенсации и хронической сердечной недостаточности с целью стратификации риска, описанную в Руководстве ACCF/AHA по лечению сердечной недостаточности 2013 года (Yancy C.W., et al., 2013). В исследовании COACH было показано, что повышение Gal-3 ассоциировано с риском неблагоприятных исходов у больных с ФВЛЖ > 40%. (de Boer R.A. et al. 2010). Gal-3 также имел большую предсказательную ценность в одном из крупнейших исследований биомаркеров СН, проведенном в когорте 419 пациентов с СН с ФВЛЖ > 45% (Carrasco-Sa´nchez F.J. et al. 2013). Еще в одном исследовании Aldo-DHF изучались эффекты спиронолактона 25 мг/сутки по сравнению с плацебо у пациентов с хронической СН. Gal-3 был связан с функциональными характеристиками и качеством жизни, и увеличение его уровня в крови оказалось предиктором риска смерти от всех причин или госпитализации, при чем, независимо от NT-proBNP. Однако взаимосвязи между группой лечения и уровнем Gal-3 в крови не наблюдали (Edelmann F. et al. 2015).

Очевидно, что Gal-3 играет значимую роль в развитии фиброза миокарда при ИБС и сердечной недостаточности, некоторые исследования показали участие Gal-3 в формировании полноценного очага соединительной ткани в после некроза. На модели инфаркта миокарда у мышей дефицит Gal-3 ассоциировался с риском гибели животных, в основном из-за разрывов миокарда желудочков, подтверждая

гипотезу о том, что Gal-3 участвует в процессах формирования рубца, особенно на начальном постинфарктном периоде (González GE. et al. 2014).

Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2

Стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном (2ST2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1. ST2 белок имеет 2 изоформы, которые напрямую вовлеченные в патогенез ССЗ: растворимая форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). Лигандом ST2 является интерлейкин-33 (Barnett O. et al. 2022). Взаимодействие интерлейкина-33/ST2 приводит к торможению передачи прогипертрофических и профибротических сигналов в клетке (Pascual-Figal D.A. et al. 2015). Имеются данные о том, что sST2 может действовать как рецептор-ловушка, конкурируя с ST2L за связывание интерлейкина-33. Например, добавление интерлейкина-33 к культивированным неонатальным кардиомиоцитам крыс ингибировало прогипертрофические сигналы ангиотензина II и фенилэфрина, эти эффекты подавлялись через sST2 (Sanada S. et al. 2007). Помимо экспериментальных данных, содержание sST2 в сыворотке крови коррелировало с показателями систолической функции и ремоделированием ЛЖ и было связано с декомпенсацией гемодинамики (Shah R.V. et al. 2009). Описано, что концентрация sST2 не зависит от возраста, функции почек или индекса массы тела, в отличие от натрийуретических пептидов (Dieplinger B. et al. 2009).

Среди маркеров воспаления и фиброза sST2 представляется многообещающим для клинического использования. Первые данные были получены в проспективном исследовании, показавшем, что sST2, хотя и не коррелировал с эхокардиографическими показателями диастолической функции, но был единственным гуморальным маркером, прогнозирующим смертность у 200 пациентов с одышкой и нормальной систолической функцией левого желудочка (Shah K.B. et al. 2011, Manzano-Ferna'ndez S. et al. 2011).

Анализ значимости концентрации sST2 в крови был также проведен с целью диагностики и оценки прогноза в популяциях больных ИБС с острой и хронической сердечной недостаточностью. Данные исследования ProBNP Investigation of

Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) показали более высокую концентрацию sST2 у больных острой сердечной недостаточностью по сравнению с пациентами с одышкой некардиального происхождения (Shah K.B. et al. 2011). Как сообщалось, в той же когорте больных, sST2 был наиболее значимым предиктором смертности в течении первого года, превосходя NT-proBNP (Januzzi J.L.Jr. et al. 2007). Интересно, что в популяции пациентов, больных ИБС с острой сердечной недостаточностью, большинство из которых отличались систолической дисфункцией левого желудочка, определение sST2 в крови имело дополнительную прогностическую ценность по сравнению определением NT-proBNP при определении прогноза смерти, даже в подгруппе больных с более низким уровнем NT-proBNP (Rehman S.U. et al. 2008). В меньшем количестве исследований изучалась прогностическая ценность sST2 при хронической декомпенсации сердечной недостаточности у больных ИБС. В подгруппе пациентов, получающих оптимальную фармакотерапию с ФВЛЖ <35%, включенных в исследование HF-ACTION, уровень sST2 лишь незначительно был связан с функциональным состоянием ЛЖ, в то время как был значительно ассоциирован с исходами (Anand I.S. et al. 2014).

После первоначальной корректировки обычных переменных в исследовании CORONA исходный sST2 был значимым предиктором всех конечных точек, включая первичную конечную точку, смерть, ухудшение сердечной недостаточности и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности. Когда в модель были добавлены NT-proBNP и С-реактивный белок, sST2 больше не был предиктором первичного исхода, но оставался значимым предиктором смерти на фоне прогрессирования сердечной недостаточности, госпитализации по поводу ССЗ и госпитализации по поводу ухудшения течения сердечной недостаточности (Villacorta H. et al. 2016, McMurray J.J. et al. 2009).

В другом исследовании концентрацию sST2 исследовали исходно и в динамике через 4 и 12 месяцев терапии вальсартаном или плацебо. Пациенты, рандомизированные в группу терапии валсартаном, показали умеренное увеличение sST2 в динамике по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Кроме того, также анализировали концентрацию фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) и тропонина-Т высокочувствительным методом, при этом, sST2 оказался единственным циркулирующим биомаркером, добавляющим информацию к прогнозу и развитию обратного ремоделирования миокарда в период декомпенсации у пациентов с хронической систолической СН (Gaggin H.K. et al. 2014). Основываясь на этих данных, а также на связи терапии нейрогормонального антагонизма с более низкими концентрациями sST2, sST2 является особенно многообещающим инструментом для наблюдения за пациентом и оптимизацией терапии (Januzzi J.L.Jr. et al. 2007). Вместе с тем, в ряде руководств, наряду с Gal-3, измерение sST2 получило также рекомендацию класса IIb при острой декомпенсации СН (уровень доказательности A) и при декомпенсации хронической СН (уровень доказательности B) с целью стратификации сердечно-сосудистого риска (Yancy C.W. et al. 2013).

1.2.4. Биомаркеры воспаления

Патогенез атеросклероза и СН при ожирении в настоящее время рассматривается в том числе как хроническая воспалительная реакция артериальной стенки, в которую вовлечены сосудистый эндотелий, клетки крови, биологически активные вещества с вовлечением механизмов врожденного и приобретенного иммунитета (Stone W.L. et al. 2022). Повышение концентраций воспалительных биомаркеров, включая С-реактивный белок, представителей семейства интерлейкинов (например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-18) и ФНО-альфа, является отличительной чертой хронической ишемии. Остается спорным, является ли воспаление причиной прогрессирования СН (Groenewegen A., et al., 2020). Более того, считается, что и вирусная инфекция опосредованно может вносить вклад в развития патологии миокарда, в том числе дилатационной кардиомиопатии, поддерживая как острое, так и хроническое воспаление (Kuhl M. et al. 2000).

Исследование Val-HeFT продемонстрировало прямую взаимосвязь между повышением уровня СРБ в крови и тяжестью сердечной недостаточности. Кроме

того, показатель СРБ имел предсказательную ценность в прогнозе риска смерти и ранней повторной госпитализации при острой декомпенсации СН у больных ИБС (Anand I.S. et al. 2005). Вместе с тем, были описаны противовоспалительные свойства препаратов из группы статинов, их эффект был показан у больных ИБС и СН. Данные исследования CORONA показали, что у пациентов с сердечной недостаточностью ишемической этиологии и повышенным исходным уровнем ВЧ-СРБ (более 2 мг/л) выявлена большая эффективность терапии статинами в отношении снижения частоты наступления первичной конечной точки, сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта (McMurray J.J. et al. 2009), в то время как противоречивые результаты получены в исследованиях, проведенных у больных с сердечной недостаточностью неишемического генеза (Sola S. et al. 2006).

По некоторым данным повышение концентрации ФНО-альфа при прогрессировании сердечной недостаточности ассоциировано с ухудшением прогноза. Однако, проведение двух крупных клинических исследований RECOVER и RENAISSANCE по изучению эффективности и безопасности анти-ФНО-альфа терапии было досрочно прекращено из-за отсутствия клинического улучшения, а также из-за увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у больных получавших самую высокую дозу исследуемого препарата (Mann D.L. et al. 2004). Сходные результаты наблюдались в исследовании АТТАСН, в котором вместо растворимого рецептора этанерцепта тестировались гуманизированные нейтрализующие антитела (инфликсимаб) (Chung E.S. et al. 2003). Отрицательные результаты таких исследований можно отчасти объяснить компенсаторным значением процессов хронического воспаления, участвующих в каскаде репаративных процессов в тканях.

1.2.5. Другие маркеры патогенеза и прогрессирования ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности при ожирении

Копептин

Аргинин вазопрессин, также известный как антидиуретический гормон, участвует в регуляции водного баланса организма и вазореактивности (Cuzzo B. et al. 2022). Известно, что концентрация циркулирующего аргинина вазопрессина повышена при СН (Düring J., et al., 2020), но определение данного гормона в рутинной клинической практике – сложная задача. Копептин, с-концевой сегмент предшественника провазопрессина, является надежным суррогатным маркером уровня аргинина вазопрессина, который, как было доказано, независимо имеет высокую предсказательную ценность в отношении риска смерти при острой СН, особенно в подгруппах больных с гипонатриемией (Maisel A. et al. 2011). У 195 пациентов с хронической СНнФВ копептин стал предиктором риска 5-летней смертности от всех причин не зависимо от наличия ожирения, хотя его аддитивная прогностическая точность по сравнению с NT-proBNP была низкой (Pozsonyi Z. et al. 2015).

Адреномедуллин

Адреномедуллин – это пептидный гормон, действующий как мощный вазодилататор, экспрессирующийся во всех тканях человека. Повышение уровня циркулирующего адреномедуллина отмечено при СН и коррелирует с тяжестью заболевания. Тем не менее, адреномедуллин очень нестабилен, и недавно был разработан новый метод оценки концентрации в крови более стабильного прогормона (Voors A.A. et al. 2019). Прогностическая ценность адреномедуллина была продемонстрирована в когорте 297 пациентов с СН ишемического происхождения. В этом исследовании повышение концентрации адреномедуллина ассоциировалось с риском смерти и частоты госпитализаций в связи с ухудшением симптомов сердечной недостаточности независимо от других клинических переменных и сопутствующего ожирения (Shah R.V. et al. 2012). Поскольку повышение адреномедуллина является ответной реакцией на перегрузку объемом при декомпенсации СН, его повышение может отражать нарастание отека всех тканей и в частности легких, что может иметь важное клиническое значение при принятии решения о сроках выписки таких пациентов из стационара. Кроме того,

адренomedулина может стать целью таргетной терапии сердечной недостаточности как ишемического, так и неишемического генеза (Voors A.A. et al. 2019).

Хемокины

Хемокины – это хемотаксические цитокины, имеющие структуру гликопротеинов, которые стимулируют миграцию лейкоцитов, регулируют выработку цитокинов и стимулируют образование активных форм кислорода в ответ на острое воспалительное событие (Hannood S. et al. 2022). Существует четыре известных подсемейства хемокинов, различающихся по первичным аминокислотным последовательностям: CXC, CC, C и CX3C (Hannood S. et al. 2022). Концентрация в плазме некоторых хемокинов, таких как MCP-1 α и RANTES, значительно увеличивается при СН, особенно ишемического генеза (Tarzami S.T., et al., 2011). Существуют также специфичные для нейтрофилов хемокины, хемокины CXC, включая ИЛ-6, ИЛ-8 и активирующий нейтрофилы пептид-2 повышенный уровень которых пропорционален тяжести заболевания. Например, было показано, что сверхэкспрессия миокардиального CXCR4 приводит к усиленному привлечению воспалительных клеток, увеличению экспрессии ФНО-альфа и ускоренному апоптозу на модели животных (Zhang D. et al. 2019). Более того, сверхэкспрессия CXCR4 в мезенхимальных стволовых клетках эффективно индуцирует немиогенез и ангиогенез в миокарде, подверженном некрозу (Zhang D. et al. 2019).

Фактор роста фибробластов

Содержание фактор роста фибробластов (FGF) в крови ассоциируется с ожирением, а также с тяжестью поражения коронарных артерии атеросклерозом и их оценка может быть информативной для прогнозирования риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (Khosravi F. et al. 2021). Кроме того, доклинические и клинические исследования показали, что экзогенное назначение FGF с целью стимуляции ангиогенеза при хронической ишемии миокарда,

продемонстрировали его роль в улучшении кровообращения миокарда и конечностей. В последнее время получены данные о том, что FGF21 участвует в регуляции метаболизма холестерина с множеством эффектов, которые в конечном итоге улучшают профиль липопротеинов, препятствует атерогенезу за счет улучшения функции эндотелия (Domouzoglou E.M. et al. 2015). Однако, было показано, что уровень FGF-21 в сыворотке крови во многих моделях изучения СН повышен, что, по-видимому, имеет компенсаторные механизмы (Planavila A. et al. 2017).

Адипоцитокينات

Висцеральная жировая ткань вырабатывает биологически активные вещества, адипоцитокينات, которые играют важную роль в липидном, углеводном и пуриновом обменах (Farkhondeh T. et al. 2020). Сердечно-сосудистые эффекты адипоцитокитинов включают прямое действие на органы-мишени и эффекты, возникающие в результате центральной стимуляции симпатической нервной системы (Karmazyn M., et al., 2008). Адипоцитокитины играют регуляторную роль в функционировании миокарда, участвуя в процессах метаболизма, гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозе клеток и изменениях в структуре и составе внеклеточного матрикса (Schram K., et al., 2008). Прямое участие адипоцитокитинов в регуляции процессов ремоделирования миокарда (матриксных металлопротеиназ, тканевых ингибиторов металлопротеиназ и коллагенов) было изучено как в исследованиях *in vitro*, так и *in vivo* (Karmazyn M. et al. 2008, Schram K. et al. 2008, Du Y. et al. 2020).

Влияние ключевых адипоцитокитинов – лептина и адипонектина 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 (Farooq R. et al. 2017, Вербовой А. с соавт. 2021).

Лептин является одним из наиболее изученных адипоцитокинов. Лептин – циркулирующий белок с молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот, продуцируемый преимущественно адипоцитами. Информационная РНК гена *ob*, ответственного за развитие ожирения, кодирует синтез лептина. При этом структура лептина гомологична фактору некроза опухоли- α , интерлейкину-6, гликопротеину 130 и другим представителям семейства цитокинов, что позволяет считать лептин цитокиноподобной субстанцией (Zieba D. et al. 2020). Известно пять изоформ рецепторов к лептину – Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Re (Bakshi A. et al. 2022). Растворимая изоформа рецепторов лептина циркулирует в сыворотке крови и выступает в роли лептин-связывающего белка. Описано, что у женщин данная изоформа рецептора экспрессируется в меньшей степени, чем у мужчин, что может объяснять более высокую концентрацию свободного лептина в сыворотке крови у женщин (Dornbush S. et al. 2020). Циркулирующий лептин участвует в регуляции энергетического гомеостаза и обмена веществ. При голодании его уровень значительно снижается, а при переедании – повышается (Zieba D. et al. 2020). На моделях с врожденным либо относительным дефицитом лептина было показано, что лептин также может регулировать нейроэндокринные и иммунные функции организма (Breslow M.J. et al. 1999).

В настоящее время общеизвестной является связь гиперлептинемии с ожирением (Liu W. et al. 2020). Лептин повышает концентрацию воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6, формируя инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию и, таким образом, увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа (Ghadge A.A. et al. 2019). Исследования на экспериментальных животных показали прямую связь между увеличением массы жировой ткани и атерогенезом, обусловленную провоспалительными и протромбогенными эффектами лептина (Sithu S.D. et al. 2017, Kumari R. et al. 2019). Лептин вносит вклад в развитие артериальной гипертензии, что может быть связано с его влиянием на эндотелий сосудов (Aizawa-Abe M. et al. 2000, Родионова Л. с соавт. 2015). Отмечена связь высоких уровней лептина с частотой пароксизмов у пациентов с фибрилляцией предсердий

(Ermakov S. et al. 2016). Обсуждается роль лептина в развитии инфаркта миокарда и его осложнений; высокий уровень лептина в плазме крови рассматривают как предиктор развития данной патологии независимо от индекса массы тела (Khafaji H.A.H. et al. 2012). Точно так же уровень лептина повышен у пациентов с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью (Schulze P.C. et al. 2003). Однако, некоторые исследования показывают кардиопротективный эффект лептина. Отмечено, что лептин повышает фагоцитарную активность макрофагов, а также стимулирует хемотаксис, что важно для формирования рубцовой зоны и активации репаративных процессов (Smith C.C. et al. 2011).

Обнаружение адипоцитов и рецепторов к лептину в миокарде желудочков человека позволило предположить, что лептин может обладать аутокринными и паракринными функциями (McGaffin K.R. et al. 2009). По данным ряда исследований лептин напрямую провоцирует гипертрофию кардиомиоцитов (Ху F.-P. et al. 2004, Madani S. et al. 2006). Показано прямое действие лептина, приводящее к изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), не зависящее от активации адренорецепторов (Haynes W. G. 2000). Лептин в низких дозах (0,1–30 мкг/кг) уменьшал ЧСС, а в высоких дозах (150–300 мкг/кг) имел двухфазный эффект (уменьшение ЧСС, а затем увеличение ЧСС). В изолированных миоцитах желудочков добавление лептина в перфузат (0,03–0,3 мкг/мл) обратимо увеличивало длительность потенциала действия (Lin Y.C. et al. 2015). Увеличение длительности потенциала действия на уровне 20% реполяризации также было показано при инкубации кардиомиоцитов левого предсердия кролика с лептином в высокой концентрации (100 нМ) (Lin Y.K. et al. 2013).

Относительно сократительной функции миоцитов показано, что инкубация кардиомиоцитов левого желудочка с лептином в высоких концентрациях (50, 100 нМ) в течение 60 минут уменьшает амплитуду сокращения и скорость укорочения/расслабления (Dong F. et al. 2006). Дозозависимый эффект лептина в течение 15 минут инкубации был обнаружен также в исследованиях M.W. Nickola и соавторов со снижением амплитуды сокращения и амплитуды изменения цитозольного кальция (Ca^{2+})_i в желудочковых кардиомиоцитах без изменения

времени достижения максимума сокращения (Nickola M.W. et al. 2000). В литературе практически отсутствуют данные о влиянии лептина на сократительную функцию предсердий. Одна работа показала отсутствие влияния лептина (60 нМ) на сократительную активность полоски миокарда предсердий (Chaban R. et al. 2019).

На сердцах крыс и кошек были обнаружены различия в содержании лептина в миокарде предсердий и желудочков с более высокой экспрессией мРНК лептина в предсердиях, чем в желудочках (Purdham D. M. et al. 2004, Fonfara S. et al. 2017). Также было показано, что различия содержания рецепторов к лептину между миокардом предсердий и желудочков зависят от пола (Purdham D. M. et al. 2004).

Анализ литературы позволяет предположить, что кардиомиоциты желудочков и предсердий обладают различной чувствительностью к лептину, причем эффект может зависеть от его действующей концентрации.

Для нормальной функции миокарда необходимо взаимодействие между кардиомиоцитами и остальными клетками миокарда, что особенно критично при ремоделировании миокарда при сердечных патологиях: инфаркте, гипертензии, миокардите, а также при гормональных нарушениях, таких как диабет, ожирение и тиреотоксикоз (Bakshi A. et al. 2022). Ремоделирование миокарда представляет собой структурно-функциональные изменения, которые возникают под действием патологического фактора и направлены на поддержание сократительной функции сердца. Ремоделирование затрагивает все уровни структурной организации сердца (Cameli M. et al. 2016, Farhad H. et al. 2017, Hinojar R. et al. 2019).

В ремоделировании миокарда принимает участие эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) (Antonopoulos A.S. et al. 2017), также показана связь ЭЖТ с рядом сердечно-сосудистых заболеваний (Antonopoulos A.S. et al. 2015, Greulich S. et al. 2012, Parisi V. et al. 2019). Одной из функций ЭЖТ является эндокринная. ЭЖТ синтезирует адипоцитокينات, которые играют важную роль в физиологии миокарда. К адипоцитокинам относится лептин, обладающий плеiotропным действием. Лептин секретируется и миокардом. Нарушение передачи сигнала лептина внутрь клетки связано с изменением метаболизма, накоплением липидов

(липотоксичность), апоптозом кардиомиоцитов и сердечной дисфункцией (Dong F. et al. 2006, Barouch L.A. et al. 2006, Dong F. et al. 2006, Zhao S. et al. 2021). Тканеспецифический нокаут рецептора лептина в миокарде мышей приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности (Hall M.E. et al. 2012).

Обнаружена прогипертрофическая роль лептина в миокарде (Tajmir P. et al. 2004, Smith C.C. et al. 2006, Gan X.T. et al. 2013, Kain D. et al. 2018). Показано, что лептин снижает сократимость миокарда, обладает проаритмогенным действием, но улучшает его сократительные характеристики при гипертрофии (Gómez-Hurtado N. et al. 2017). Сверхэкспрессия сердечного лептина при ишемии и реперфузии миокарда усиливает его ремоделирование (Kain D. et al. 2018, Zhao S. et al. 2021).

Лептин обладает множественным действием на клетку, запуская разные сигнальные каскады в кардиомиоците (AMPK и STAT-3 пути, кальцийневриновый путь). Активируя рапамициновый mTOR сигналинг, лептин способствует оксидативному поражению кардиомиоцита. Лептин усиливает продукцию NO в вентрикулярных кардиомиоцитах, что приводит к снижению сократимости и уменьшает кальциевый переход (Purdham D.M. et al. 2004). Показано, что лептин непосредственно влияет на сократительные характеристики кардиомиоцита, но на молекулярном уровне действие лептина не описано; неизвестно, как лептин влияет на кальциевую регуляцию актин-миозинового взаимодействия (Zhao S. et al. 2021).

Нарушение работы сердца ведёт к структурно-функциональным изменениям миокарда, то есть к ремоделированию миокарда, направленному на поддержание его насосной функции. Ремоделирование миокарда представляет собой сложный, развивающийся во времени процесс на всех уровнях структурной организации миокарда. В случае длительного действия повреждающего фактора ремоделирование ведет к развитию сердечной недостаточности. Ремоделирование миокарда регулируется рядом факторов, продукция многих из которых, в том числе адипоцитокинов (Abe Y. et al. 2017), находится под контролем эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) (Antonopoulos A.S. et al. 2017). Имеются клинические доказательства того, что количество ЭЖТ, ее расположение и эндокринная

активность влияют на ремоделирование миокарда, что имеет важное значение при развитии инфаркта миокарда и фибрилляции предсердий (Antonopoulos A.S. et al, 2015, 2017; Bell J.R. et al 2014, Bernasochi G.B. et al. 2017, Pabon M.A. et al. 2018, Leifheit-Nestler M. et al. 2013, Zhao S. et al. 2021). Роль местной продукции адипокинов в регуляции сокращения миокарда в настоящее время активно изучается, но при этом получено много противоречивых данных, и остается много вопросов о роли адипокинов, в том числе о роли лептина в реализации сократительной функции миокарда.

Высокая смертность от инфаркта миокарда обуславливает актуальность поиска способов уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда. Применение адипоцитокинов, в частности лептина, рассматривается как одно из перспективных направлений снижения ишемического повреждения миокарда (Gan X.T. et al. 2013, Gómez-Hurtado N. et al. 2017, Kain D. et al. 2018). Исследование эффектов лептина на молекулярные механизмы сократительной функции миокарда, включая её кальциевую регуляцию, является актуальной задачей физиологии. В основе сокращения миокарда лежит взаимодействие сократительного белка миозина с актином тонкой нити, которое осуществляется за счет энергии гидролиза АТФ и регулируется ионами кальция через тропонин-тропомиозиновую систему тонкой нити (Dornbush S. et al. 2022). Поэтому эти четыре белка саркомера кардиомиоцита и их взаимодействие являются основными объектами при изучении молекулярных механизмов сокращения. Функция этих белков регулируется фосфорилированием. Степень фосфорилирования белков саркомера меняется при патологических состояниях миокарда (Tajmir P. et al. 2004).

Помимо оценки уровня циркулирующего в крови лептина у пациентов с ИБС, важна также и оценка экспрессии его гена в разных видах жировой ткани. Изучение обмена лептина на различных этапах его биосинтеза позволит расширить представление о патогенезе ИБС, двигаясь в направлении персонализированного подхода к терапии и профилактике значимых заболеваний, особенно ИБС. Интерес и клиническую значимость представляет выявление генов, которые

воспроизводимо связаны с риском развития инфаркта миокарда и прогрессирования СН в больших полногеномных ассоциативных исследованиях. В настоящее время известно о более 10 доказанных аллелей, и их число продолжает расти (Gomez S. et al. 2011, Mazurek T. et al. 2014). Изучение роли лептина, проатерогенного адипоцитокина, на разных этапах его синтеза позволит расширить представление о патогенезе ИБС и разработать персонифицированный подход к профилактике и терапии ишемической болезни сердца и осложнений этого заболевания.

В противовес лептину адипонектин с его кардиопротективными свойствами регулирует энергетический гомеостаз, участвуя в метаболизме жирных кислот и глюкозы, обладает противовоспалительным и антиатерогенным эффектами (Landeo M.F. et al. 2019, Stevens V.L. et al. 2020). Адипонектин участвует в регуляции энергетического гомеостаза, метаболизме глюкозы и жирных кислот, обладает антиатерогенным и противовоспалительным эффектами (van Andel M. et al. 2018). Адипонектин обладает антиатеросклеротическими свойствами, ослабляя сосудистое воспаление, адгезию моноцитов, трансформацию макрофагов в пенистые клетки, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток (van Andel M. et al. 2018, Zhao S. et al. 2021). Однако, при ожирении, сахарном диабете и метаболическом синдроме наблюдают снижение концентрации адипонектина в крови (Li S. et al. 2009). Поскольку лептин и адипонектин, по-видимому, имеют противоположные эффекты, предполагается, что соотношение лептин / адипонектин может играть роль в ремоделировании миокарда и прогрессировании сердечной недостаточности (Hall M.E., et al., 2015; Hribal M.L., et al., 2014).

Циркулирующий белок адипонектин представлен в кровотоке в виде разнообразных молекулярных форм: тримеров, гексамеров и мультимеров. Нужно отметить, что мультимер или, как его еще называют, высокомолекулярный адипонектин (ВМАН), обладает наиболее выраженной биологической активностью (Zhao S. et al. 2021). Так, ВМАН принимает участие в подавлении окислительного стресса, стимулирует выработку оксида азота эндотелиальной NO-синтетазой клетках эндотелия, предупреждает развитие процессов хронического

воспаления. Снижение ВМАН в крови ассоциировано и зачастую определяется одновременно с резистентностью к инсулину и сопровождается высоким риском развития ССЗ (Elisha B. et al. 2010).

Действие адипонектина на клетки осуществляется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, представленными в двух вариантах: AdipoR1 и AdipoR2, экспрессирующиеся практически во всех типах клеток. Однако экспрессия рецептора AdipoR1 в основном представлена в сердечной и скелетной мышечной ткани, головном мозге, легких, печени и в лейкоцитах. Тогда как тип рецептора – AdipoR2 представлен в легких, в печени и в мышечной ткани (Yamauchi T. et al. 2003). Оба типа рецепторов адипонектина состоят из 7 трансмембранных доменов, гомологичных на 67%. С-концы данных белков-рецепторов направлены наружу клетки, N-концы повернуты внутрь клетки, что противоположно топологии G-белок-связанных рецепторов (Yamauchi T. et al. 2003). Рецепторы адипонектина относятся к семейству прогестероновых и адипонектиновых рецепторов (PAQR) (Holland W.L. et al. 2011). Гомология AdipoR1 и AdipoR2 с рецепторами, которые связываются с G-белками, не высокая (Yamauchi T. et al. 2003).

Помимо указанных выше типов рецепторов, адипонектин взаимодействует с клетками посредством белка адгезии Т-кадгерина, причем представители клеток с таким типом взаимодействия – это эндотелиоциты и клетки мышечной ткани (Hug C. et al. 2004). Адгезия белка Т-кадгерина к мембране клетки осуществляется при помощи гликозил-фосфатидилинозитольного якоря (Hug C. et al. 2004). В передаче сигнала от данного рецептора участвуют липидные микродомены клеточной мембраны (Балацкая М.Н. с соавт. 2016). Нужно отметить важную особенность того, что Т-кадгерин взаимодействует только с гексамерами и мультимерами адипонектина, не связываясь при этом с тримерами (Hug C. et al. 2004). Известны сайты связывания Т-кадгерина, которые участвуют во взаимодействии с белком адипонектином. Эти сайты состоят из пяти внеклеточных кадгериновых повторов и с адипонектином взаимодействуют домены EC1 и EC2, которые расположены на конце Т-кадгерина, которые также ответственны за межклеточную адгезию

(Fukuda S. et al. 2017). По мнению ряда авторов, одной из функций Т-кадгерина также является накопление адипонектина в тканях, где данный белок синтезируется в незначительном количестве или не синтезируется вообще, например, в аорте, поперечнополосатой мускулатуре и сердечной мышце (Denzel M.S. et al. 2010; Matsuda K. et al. 2015). Подтверждением этому могут служить данные о том, что у мышей нокаутных по гену Т-кадгерина, полностью нивелируются благоприятные эффекты адипонектина на реваскуляризацию тканей при моделировании ишемии миокарда (Parker-Duffen J.L. et al. 2013, Denzel M.S. et al. 2010), а также на торможение процесса формирования атеросклеротической бляшки у апоЕ-дефицитных мышей (Fujishima Y. et al. 2017).

Как показали многочисленные исследования, Т-кадгерин обладает аффинностью не только к адипонектину, но также и к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП) (Балацкая М.Н. с соавт. 2016). В экспериментах *in vitro* ЛПНП после связывания с Т-кадгеринем приводили к мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} , и были триггером миграции и пролиферации гладких миоцитов сосудов. Вместе с тем, адипонектин, конкурируя за связывание с Т-кадгеринем, подавляет Ca^{2+} -сигнализацию ЛПНП (Балацкая М.Н. с соавт. 2016). Именно с этим механизмом может быть связано то, что адипонектин косвенно инактивирует атерогенные ЛПНП, оказывая таким образом антиатерогенный эффект (Kakino A. et al. 2021). Таким образом, оба лиганда – адипонектин и ЛПНП, обладающие прямо противоположным влиянием на атерогенез, конкурируют за общий рецептор – Т-кадгерин (Kakino A. et al. 2021).

Однако клинические исследования показали совершенно неожиданные результаты: при наиболее высокой концентрации адипонектина в крови обнаруживали значимую связь с развитием инсулинорезистентности, со смертностью от всех причин, в том числе по причинам сердечно-сосудистых заболеваний, что получило свое название как “адипонектиновый парадокс” (Jang A.Y. et al. 2021, Kalkman H.O. 2021, Zhao S. et al. 2021). Патогенетические причины отсутствия протективного действия адипонектина при его высокой концентрации в крови до конца не ясны, как и проблема остаточного сердечно-сосудистого риска.

Изучение этих закономерностей является актуальной задачей для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на это, многие биологические эффекты и особенности адипонектина уже хорошо изучены, так, его концентрация в крови ниже у пациентов больных ожирением, а также зависит от пола и у женщин она значимо выше, чем у мужчин (Ramakrishnan N. et al. 2021), особенно это касается высокомолекулярных форм: содержание мультимеров адипонектина в плазме у женщин примерно в 3 раза выше, чем у мужчин (Waki H. et al. 2003).

Различия также связаны с ингибированием продукции адипонектина циркулирующим тестостероном у мужчин (Bottner A. et al. 2004). Уровень адипонектина в сыворотке крови значительно снижен у пациентов с висцеральным ожирением и состояниями, которые сопровождаются инсулинорезистентностью (Zhao S. et al. 2021, Su S.C. et al. 2021). Ряд исследований показали связь ожирения, диабета, атеросклероза и ряда воспалительных заболеваний со снижением концентрации общего адипонектина. Однако было показано, что ВМАН является более активной формой белка, особенно в отношении чувствительности к инсулину (Shirazi F.K.H. et al. 2021).

Клинические и эпидемиологические исследования продемонстрировали взаимосвязь между низкой концентрацией адипонектина и риском развития ИБС, инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и других сердечно-сосудистых нарушений при ожирении (Zhao S. et al. 2021, Su S.C. et al. 2021).

Есть данные о том, что в популяции практически здорового населения более старшей возрастной группы уровень адипонектина обратно пропорционален риску сердечно-сосудистых заболеваний (Cote M. et al. 2011). Описано также, что пациенты с низкой концентрацией адипонектина в крови на фоне ожирения имеют повышенный риск развития инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с высоким уровнем адипонектина, и эта связь сохраняется даже при контроле таких параметров как компенсация диабета, индекс массы тела, гликированный

гемоглобин, С-реактивный белок и атерогенные липопротеины (Pischon T. et al. 2004, Refaat H. et al. 2021).

Однако связь между концентрацией адипонектина в крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями противоречива, как было упомянуто выше. Так, по данным мета-анализа 24х проспективных исследований, связи между концентрацией адипонектина, частотой ИБС и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями не наблюдали и более того, высокий уровень циркулирующего адипонектина был связан с повышением риска рецидива ИБС и смертности от всех причин (Sook Lee E. et al. 2013). Результаты аналогичных исследований у мужчин и женщин были менее убедительными, демонстрируя отсутствие связи или слабую связь между уровнем адипонектина и сердечно-сосудистыми заболеваниями (Sattar N. et al. 2006, Jensen M.K. et al. 2014). В некоторой степени причиной этих противоречивых данных могут быть разнородная выборка пациентов, не учитывающая сопутствующее ожирение, избыточная корректировка уровней биологических маркеров при статистической обработке данных, а также особенности лабораторного этапа измерений мультимеров адипонектина (Jensen M.K. et al. 2014), поэтому дискуссии и противоречия о значении адипонектина в патогенезе ИБС, в том числе у больных ожирением, продолжают до настоящего времени.

До настоящего времени остается не изученным – в каком конкретно типе жировой ткани данный гормон синтезируется в наибольшем количестве и поддерживает основной пул адипонектина в крови. Поэтому, актуальны исследования, по изучению экспрессии гена *ADIPOQ* в различных типах и локализациях жировой ткани. Так, исследования экспрессии гена *ADIPOQ* у пациентов с ожирением, ИБС и СН в эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) остаются единичными в связи с трудностями получения материала для исследований. Ранее было показано, что уровень экспрессии мРНК гена адипонектина в эпикардиальном жире при метаболическом синдроме и ИБС значимо снижен, чем в общей популяции (Gormez S. et al. 2011, Du Y. et al. 2016). Описано также, что содержание общего адипонектина (ОАН) в ЭЖТ у больных с

ИБС значительно ниже, чем у обследованных без ИБС, а также значительно ниже у больных с ожирением, чем у обследованных с нормальным ИМТ (Jacobellis G. et al. 2005). Исследования содержания в различных типах жировой ткани при ИБС у больных с ожирением не проводились.

Известно, что адипонектин контролирует активность АМФ-киназы, поэтому изучение его роли и дозозависимого эффекта при ишемическом и реперфузионном повреждении миокарда до сих пор изучается и широко обсуждается в литературе. Активация АМФ-киназы – ключевой киназы адипонектина способствует защите кардиомиоцитов от ишемического и реперфузионного повреждения (Russell R.R. et al. 2004). Для определения роли АМФ-киназы при ишемии и реперфузии миокарда было исследовано большое количество моделей, основанных на инактивации этой киназы. Одним из эффектов активированной АМФ-киназы является фосфорилирование эндотелиальной синтазы оксида азота, которое сопровождается кардиопротекцией: уменьшение площади ишемического повреждения миокарда, сохранение энергетических ресурсов клетки и сократительной функции миокарда (Kim A.S. et al. 2011). Поэтому, одним из подходов к лечению больных ИБС, особенно, при остром повреждении миокарда в период инфаркта, является повышение активности АМФ-киназы.

В эксперименте с ишемией/реперфузией на изолированном сердце крыс добавление адипонектина в перфузат сопровождалось уменьшением размера инфаркта на 19% и улучшением сократительной функции миокарда (Gonon AT et al. 2008). Изучение эффектов адипонектина в эксперименте показало его роль в снижении риска формирования атеросклеротической бляшки (Katsiki N et al. 2017). Вместе с тем Eun Sook Lee с соавторами (2013) показали, что более высокий уровень циркулирующего адипонектина в крови не был ассоциирован со снижением риска развития инфаркта миокарда и снижением случаев сердечно-сосудистой смертности, что было описано выше как «адипонектиновый парадокс» (Sook Lee E. et al. 2013).

Известно, что концентрация адипонектина значительно ниже у людей с ожирением, в то время как уровень лептина положительно связан с увеличением

ИМТ и ожирением, свидетельствуя о дисбалансе адипоцитокинов у этих пациентов. Адипонектин в физиологической концентрации модулирует противовоспалительные реакции и апоптоз, предотвращая развитие ремоделирования миокарда (Liu Y. et al. 2019). Установлено, что снижение уровня адипонектина обуславливает развитие стойкой артериальной гипертензии через различные механизмы, включая РААС, гиперактивность симпатической нервной системы, эндотелиальную дисфункцию и нарушение натрийуреза (Peri-Okonny P.A. et al. 2017).

Гипоадипонектинемия, по-видимому, усиливает жесткость аорты у пациентов с первичной артериальной гипертензией (Landecho M.F. et al. 2019). Следовательно, можно было бы ожидать, что гипоадипонектинемия является важным звеном в артериальной гипертензии, связанной с ожирением, однако, похоже, что гипоадипонектинемия приводит к гипертензии и у лиц с дефицитом массы тела независимо от других факторов риска (Ebrahimi-Mamaeghani M., et al., 2015).

Физиологически, адипонектин повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышает продукцию NO (eNOS), стимулирует синтез простагландинов путем активации индуцибельной циклокигеназы-2, активирует аденозинмонофосфат, который в свою очередь влияет на протеинкиназу и ингибирует α -адренорецепторы, стимулирующие гипертрофию миокарда (Karmazyn M. et al. 2008, Wong C. et al. 2007, Smith C.C.T. et al. 2011). Исследования на животных показали, что дефицит адипонектина, наблюдаемый при ожирении, связан с более выраженным повреждением миокарда при ишемии, сердечной недостаточностью и гипертрофией кардиомиоцитов (Achari A.E. et al. 2017, Li P. et al. 2010, Hui X. et al. 2012). Описано, что и лептин в физиологической концентрации оказывает кардиопротективное действие на модели ишемии/реперфузии миокарда (Smith C.C. et al. 2006). Однако гиперлептинемия наоборот способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов, действуя как напрямую, через сложные клеточные сигнальные механизмы, так и косвенно, повышая системное артериальное давление и активность симпатической нервной системы (Chubenko E.A. et al. 2010,

Poetsch M.S. et al. 2020). Лептин оказывает отрицательный инотропный эффект на миокард, опосредованный через синтез оксида азота (Hall M.E. et al. 2015, Bairwa S.C. et al. 2016), но вместе с тем и регулирует сократительную способность сердца, метаболизм кардиомиоцитов и их размер, продукцию компонентов внеклеточного матрикса в миокарде (Kim H.S., et al., 2016).

Влияние лептина и адипонектина на миокард и проводящую систему сердца при ишемическом повреждении до конца не изучено, и требует проведения трансляционных исследований, имеющих прикладное клиническое значение для снижения инвалидизации и смертности больных ИБС (Cavalera M. et al. 2014). Актуальными и малоизученными остаются вопросы влияния различных концентраций лептина и адипонектина на показатели, определяющие прогноз и развитие осложнений при ИБС, такие как площадь ишемического повреждения при инфаркте миокарда и проаритмогенный эффект при ишемии/реперфузии миокарда (Kain D. et al. 2018).

Кроме ключевых и наиболее широко изучаемых адипокинов – лептина и адипонектина, известны и другие гормоны жировой ткани, такие, как, например, резистин, адипокин, участвующий в усилении воспаления и инсулинорезистентности, он также был связан с развитием сердечной недостаточности у больных с ожирением, инсулинорезистентностью и ишемической болезнью сердца (Landecho M.F., et al., 2019). Точная роль резистина в патологии ССС, механизмах участия при ишемии и реперфузии миокарда до конца не изучена. Тем не менее, известно, что резистин взаимосвязан с развитием инсулинорезистентности и дислипидемии, пролиферацией гладкомышечных клеток сосудов и неблагоприятным прогнозом при ИБС (Landecho M.F., et al., 2019; Muse E.D., et al., 2015).

Еще одним, но наименее изученным адипоцитокином, является апелин, продуцируемый и секретируемый не только адипоцитами. Экспрессия гена апелина обнаружена в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках, кроме того, он продуцируется в сердце, головном мозге, легких и почках (Mughal A. et al. 2018). Описано, что концентрация апелина в крови у больных с

дислипидемией значимо ниже, чем у здоровых обследованных (Sabry M.M. et al. 2019), а коррекция и снижение атерогенных ЛПНП (посредством статинов или изменения образа жизни) у пациентов с изолированной гиперхолестеринемией приводила к повышению циркулирующего апелина (Mughal A. et al. 2018). В исследованиях по изучению гиперхолестеринемии на моделях животных было высказано предположение, что апелин, препятствует атерогенезу, усиливаемому ангиотензином II (Mughal A. et al. 2018). Также сообщалось, что апелин предотвращает развитие аневризмы аорты в эксперименте у мышей, подавляя провоспалительную активность макрофагов, возможно, за счет активации хемокинов и ингибирования синтеза воспалительных цитокинов (January C.T. et al. 2014).

Также, согласно данным нескольких исследований, снижение уровня апелина в крови характерно как для пациентов с фибрилляцией предсердий (January C.T. et al. 2014), так и с хронической сердечной недостаточностью (Kosztin A. et al. 2017, Mughal A. et al. 2018). При моделировании сердечной недостаточности у животных было показано, что выработка сердечного апелина подавляется ангиотензином II, а также то, что данный эффект подавлялся назначением блокаторов ангиотензина I типа (Mughal A. et al. 2018). Однако увеличение экспрессии апелина в миокарде выявлено при сердечной недостаточности, вызванной ИБС. Таким образом, при СН экспрессия апелина в миокарде может быть, как снижаться, так и повышаться, но при этом концентрация апелина в крови у этих пациентов снижена (January C.T. et al. 2014, Mughal A. et al. 2018). Нужно отметить, что успешное использование вспомогательных устройств, выполняющих функцию левого желудочка и, таким образом, уменьшающих нагрузку на миокард левого желудочка, ассоциируется с усилением экспрессии апелина в кардиомиоцитах (January C.T. et al. 2014).

Сердечно-сосудистые эффекты других адипокинов при сопутствующем ожирении, таких как оментин-1; белок, связывающий жирные кислоты-4 (FABP-4); висфатин; хемерин и другие изучены гораздо хуже.

Микрорибонуклеиновые кислоты

Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) – это малые некодирующие РНК, состоящие в среднем из 22 нуклеотидов, которые участвуют в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов путём РНК-интерференции (Chen Y.T. et al. 2019). МикроРНК являются внутриклеточными тканеспецифичными молекулами, которые не подвержены разрушению ферментами РНКазами (Chen C. et al. 2017, Aonuma T. et al. 2022). Участие ряда этих молекул, в том числе, было показано в патофизиологических процессах, связанных с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности, включая фиброз, атерогенез, аритмогенез и гипертрофию миокарда (Chen Y.T. et al. 2019, Polyakova E.A. et al. 2020).

Традиционные факторы риска могут объяснить лишь 70% случаев ИБС, а в 30% случаев связи заболевания с известными факторами риска ИБС – нет. Кроме того, не всегда можно объяснить, почему одни пациенты при равных условиях имеют однососудистое поражение, в то время как у других выявляются стенозы двух и более коронарных артерий (Ding X.Q. et al. 2015, McPherson R. et al. 2016). Направленность на персонифицированный подход в современной медицине диктует необходимость поиска новых, высокочувствительных и специфичных факторов риска и неблагоприятного течения ИБС и ХСН при ожирении.

Известен ряд кандидатных генов, вовлеченных в этиопатогенез атеросклероза и сердечной недостаточности, но, вместе с тем, большое значение в возникновении и развитии этих заболеваний имеет влияние эпигенетических факторов, регулирующих экспрессию генов, среди которых – метилирование ДНК, модификация гистонов и РНК-интерференция (регуляция экспрессии генов на транскрипционном или посттранскрипционном уровнях при участии малых регуляторных некодирующих молекул РНК). Ряд молекул микроРНК был обнаружен в составе апоптозных телец, микровезкул, экзосом и липопротеинов, которые выполняют транспортную функцию, обеспечивая обмен генетической информацией между клетками (Kim Y.S. et al. 2018).

Установлено, что микроРНК высвобождаются в циркуляторное русло различными путями, включая активную секрецию, апоптоз или некроз. Так как ряд молекул микроРНК способны выделяться из клеток и поступать в жидкие среды организма, в том числе и в кровь, поэтому уровень их экспрессии доступен оценке в крови (Nishiguchi T. et al. 2015, Sonsöz M.R. et al. 2022). В частности, повышение уровня экспрессии микроРНК-1, микроРНК-133а и микроРНК-499 выявлено в крови больных острым коронарным синдромом. В настоящее время многие авторы рассматривают данные молекулы в качестве потенциальных чувствительных диагностических маркеров ИБС и СН (Федоров А.В. с соавт. 2012, Sayed A.S. et al. 2013, Nishiguchi T. et al. 2015, Sonsöz M.R. et al. 2022).

Установлено, что микроРНК принимают участие в патогенезе атеросклероза на всех его этапах, включая эндотелиальную дисфункцию (микроРНК-23, микроРНК-27а, микроРНК-130а, микроРНК-133а и др.), клеточную адгезию (микроРНК-27а/б, микроРНК-221 и др.), формирование и разрыв атеросклеротической бляшки (микроРНК-130а, микроРНК-221, микроРНК-144 и др.), хроническое воспаление, миграцию и активацию моноцитов в стенке сосудов (микроРНК-27а, микроРНК-203 и др.), образование липопротеинов (микроРНК-122, микроРНК-133аа/б и др.), активность тромбоцитов (микроРНК-27а, микроРНК-633 и др.), функцию гладкомышечных клеток (микроРНК-26, микроРНК-195 и др.), также принимают участие в электрическом ремоделировании миокарда (микроРНК-1, микроРНК-133а) (Cipollone F. et al. 2011, Papageorgiou N. et al. 2013, Zampetaki A. et al. 2013, Mirzaei H. et al. 2017, Tian C. et al. 2018).

Несколько циркулирующих микроРНК были протестированы для диагностических и прогностических целей как при острой, так и при хронической сердечной недостаточности (Gomes C.P.C., et al., 2020). В небольшой группе пациентов с хронической сердечной недостаточностью микроРНК-126 и микроРНК-508-5р были связаны с увеличением частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической и неишемической сердечной недостаточностью, соответственно (Qiang L. et al. 2013). Есть данные, полученные в эксперименте о том, что уровень циркулирующих микроРНК меняется в

зависимости от ответа на фармакологическое лечение СН (например, ингибиторами АПФ), и что микроРНК могут сами по себе представлять собой терапевтическую мишень (Ouyang S. et al. 2020).

Ряд микроРНК рассматривают в качестве маркеров при прогрессировании СН (Tijssen A.J. et al. 2010, Ellis K.L. et al. 2013, Corsten M.F. et al. 2010, Vegter E.L. et al. 2016). Показано, например, различие в экспрессии микроРНК-423-5p у пациентов с сердечной недостаточностью и здоровых людей из контрольной группы, а также у пациентов с отличными от СН причинами одышки. Также описаны различия в экспрессии циркулирующих микроРНК при острой сердечной недостаточности, включая низкие уровни микроРНК-103, микроРНК-142-3p, микроРНК-30b и микроРНК-342-3p и высокие уровни микроРНК-499 (Ovchinnikova E.S. et al. 2015). В плазме крови пациентов с гипертрофической кардиомиопатией без симптомов сердечной недостаточности было обнаружено повышение экспрессии микроРНК-29a, также ее гиперэкспрессия была ассоциирована с фиброзом миокарда и дисфункцией ЛЖ (Roncarati R., et al., 2014). Имеются данные о том, что экспрессия некоторых типов микроРНК у больных СН различается в зависимости от ФВЛЖ (Ellis K.L. et al. 2013, Corsten M.F. et al. 2010, Vegter E.L. et al. 2016, Ovchinnikova E.S. et al. 2015).

Тяжесть течения и неблагоприятный прогноз при ИБС в значительной степени обусловлены распространенностью поражения коронарных артерий. В последние годы появились работы, посвященные роли микроРНК в прогрессировании коронарного атеросклероза. Сведения о значении микроРНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий различной тяжести и распространенности при ожирении противоречивы (Cipollone F. et al. 2011, Parageorgiou N. et al. 2013, Sayed A.S. et al. 2013, Ding X.Q. et al. 2015).

Очевидно, что микроРНК вовлечены в каждую фазу развития атеросклеротической бляшки. Следовательно, вопрос, может ли определение уровня циркулирующих микроРНК в периферической крови, способствовать диагностике, оценке эффективности терапии или прогнозированию течения ИБС

при ожирении – сейчас широко обсуждается. Малоизученной в этом вопросе является микроРНК-203.

Среди большого числа описанных молекул РНК есть ряд малоизученных последовательностей, к которым относится микроРНК-203. Эта молекула контролирует ряд генов, ответственных за развитие воспалительных процессов и за механизмы фиброза миокарда. Описано также ее участие в онкогенезе (He Q. et al. 2017, Ge X. et al. 2019). По запросу microRNA-203 база данных PubMed предоставляет 186 публикаций, среди которых выделяются лишь две экспериментальные работы, посвященные роли микроРНК-203 в поражении сердца, выполненные на культурах кардиомиоцитов (He Q. et al. 2017, Li Y. et al. 2018). В литературе нет данных о взаимосвязи микроРНК-203 с выраженностью коронарного атеросклероза и ремоделирования миокарда при ИБС и СН у больных ожирением.

1.3. Эпикардальная жировая ткань как причина прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и ремоделирования миокарда

В патогенезе атеросклероза коронарных артерий, ИБС и ХСН как у больных ожирением, так и без ожирения активно обсуждается значение эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ). В данном разделе будут приведены данные об истории изучения роли ЭЖТ в развитии коронарного атеросклероза и ремоделирования миокарда, об анатомии, физиологии, патофизиологии жировой ткани, окружающей сердце; будут приведены методы оценки эпикардальной жировой ткани и клиническое значение избыточного накопления эпикардального жира.

1.3.1. История изучения эпикардальной жировой ткани

Ассоциация ожирения и внезапной смерти – наиболее тяжелого проявления патологии сердца, была известна с древних времен и иллюстрируется высказываниями Гиппократов: «Чрезмерно тучные люди проживают короткую

жизнь.» и «Внезапная смерть более часто встречается у тех, кто естественно толстый, чем худой.» (Chadwick J. et al. 1950). В 1733 г. выдающийся лондонский врач Джордж Чейн (англ. George Cheyne) в своей книге «Английская болезнь» («The English Malady») описал, что у погибших от сердечных болезней тучных пациентов сердце было окружено большим количеством жира (Cheyne J. 1818). Позднее свои наблюдения он опубликовал в сборнике трудов госпиталя Дублина, что имеет не только исторический интерес, но и представляет подробное описание ожирения сердца, а также первое описание случая дыхания Чейна-Стокса (Bedford E. 1972).

В последующую за временами Д. Чейна Викторианскую эпоху среди представителей высшего общества ожирение было настолько распространённой болезнью, что создавались клубы обеспеченных людей с этой патологией (Bedford E. 1972). Один из таких клубов ярко описан в романе Чарльза Диккенса «Посмертные записки Пиквикского клуба», опубликованном в 1837 году (Диккенс Ч. 1988). Известные английские врачи и анатомы времен правления королевы Виктории, такие как Джеймс Педжет (James Paget), Уильям Стокс (William Stokes), Ричард Квейн (Richard Quain), Джозеф Адамс (Joseph Adams) и другие в своих работах сообщали о чрезмерном количестве околосердечного жира у больных ожирением, что сопровождалось болезнями сердца (Bedford E. 1972, Smith H.L. et al. 1933).

Одним из первых крупных исследований, в котором упоминалось о возможной связи между «ожирением сердца» и нарушением структурных и функциональных показателей миокарда, стал труд Smith и Willius, опубликованный в 1933 году (Диккенс Ч. 1988). Авторы провели патологоанатомическое исследование 136 умерших пациентов с ожирением, предположив, что тяжесть поражения миокарда зависит от выраженности отложения жировой ткани вокруг сердца. Авторы описали прямую зависимость между массой сердца и массой тела пациентов, сообщили об избыточном отложении эпикардального жира, жировой инфильтрации миокарда и кальцинозе

коронарных артерий у больных ожирением, а также связали эти патологоанатомические изменения с дисфункцией сердца (Smith H.L. et al. 1933).

Особый интерес к изучению эпикардальной жировой ткани в XX веке и в текущем XXI веке обусловлен развитием смежных специальностей – гистологии, генетики, иммуногистохимии, кардиологии, кардиохирургии, функциональной и лучевой диагностики, о которых будет сказано ниже.

1.3.2. Анатомия эпикардальной жировой ткани

ЭЖТ, особая форма висцерального жира, депонированная вокруг сердца, которая состоит в основном из адипоцитов белой жировой ткани, а также содержит воспалительные, иммунные и мезенхимальные стволовые клетки (Villasante Fricke A.C. et al. 2019). ЭЖТ, как и брыжейка тонкой кишки и сальник происходят из спланхноплевральной мезодермы (Villasante Fricke A.C. et al. 2019).

Согласно данным Sacks с соавторами, адипоциты ЭЖТ, которые непосредственно прилежат к коронарным артериям, по генетическим маркерам соответствуют бурой жировой ткани (Sacks H. et al. 2013). В адипоцитах бурой жировой ткани имеется несколько небольших жировых капель и множество митохондрий. Клетки бурого жира содержат в составе цитохромов железо, придающее ей коричневое окрашивание. Бурая жировая ткань иннервируется симпатическими нервами и богата β_3 -адренорецепторами, прямая стимуляция которых обеспечивает производство тепла. Мутация гена, кодирующего β_3 -адренорецепторы, опосредует индуцированный катехоламинами термогенез в буром жире и может быть одной из причин увеличения количества ЭЖТ (Fraun K.N. 2003).

Белая жировая ткань, которая составляет основную массу ЭЖТ, по своим функциям отличается от бурого жира. Белая жировая ткань выполняет эндокринную функцию, обеспечивает депонирование энергии в виде триглицеридов, участвует в регуляции энергетического баланса, теплоизоляции и создании механической защиты вокруг органов в виде жировой прослойки (Wong

С.Х. et al. 2017). В отличие от депо белой висцеральной жировой ткани других локализаций, адипоциты ЭЖТ имеют меньший размер, большее количество клеток на 1 мм^3 и более высокие концентрации свободных жирных кислот, адипоцитокинов и иммунокомпетентных клеток (Iacobellis G. et al. 2003).

ЭЖТ располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда, и не имеет с сердечной мышцей разделяющей фасции (рисунок 1) (Wong C.X. et al. 2017).

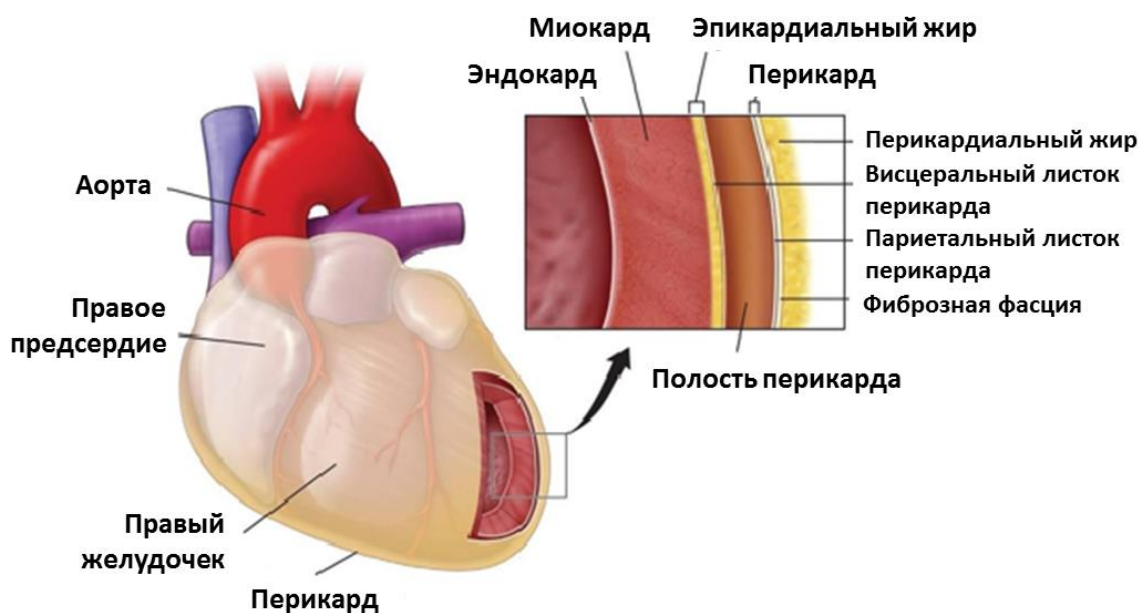


Рисунок 1 – Анатомия эпикардиальной жировой ткани (адаптировано, Nerlekar N. et al. 2018)

Следовательно, ЭЖТ непосредственно прилежит к миокарду, пронизывает его толщу, кровоснабжаясь общим микроциркуляторным руслом из системы коронарных артерий (Wong C.X. et al. 2017). В прилежащих к ЭЖТ слоях миокарда возможна инфильтрация сердечной мышцы адипоцитами и триглицеридами (Shirani J. et al. 1993, Shirani J. et al. 1995). Распределение жира на поверхности сердца происходит неравномерно, с преимущественным отложением в атриовентрикулярных, межжелудочковых бороздах и на поверхности свободной стенки правого желудочка (Iacobellis G. 2020). Кровоснабжение ЭЖТ

осуществляется ветвями коронарных артерий (Iacobellis G. 2020). Описанные выше анатомические особенности и общность кровоснабжения являются предпосылками к изучению свойств ЭЖТ, потенциально влияющих на риск развития ИБС и на прогноз пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Перикардиальная или, как ее еще называют, паракардиальная жировая ткань расположена на поверхности париетального листка перикарда с его внешней стороны. Между перикардиальным и медиастинальным (внутригрудным) жиром существует фасция. Отличается перикардиальный жир от ЭЖТ биохимическими свойствами и молекулярным составом (Villasante Fricke A.C. et al. 2019). В эмбриогенезе паракардиальный жир развивается из грудной мезенхимальной ткани, которая внутриутробно разделяется на перикард и переднюю грудную стенку. Кровоснабжение перикардиальной жировой ткани осуществляется перикардио-диафрагмальной артерией – ветвью внутренней грудной артерии, отходящей в свою очередь от подключичной артерии, то есть, в отличие от ЭЖТ, перикардиальная жировая ткань не имеет общего кровоснабжения с миокардом (Iacobellis G. 2020).

Внеперикардиальные слои жировой ткани, которые располагаются за пределами париетального листка перикарда, различными авторами называются по-разному: паракардиальный (Nelson A.J. et al. 2009), медиастинальный (Yun K.H. et al. 2009), перикардиальный (Rosito G.A. et al. 2008). В некоторых исследованиях жировые слои, окружающие сердце, обобщенно называют паракардиальным или перикардиальным жиром (Ding J. et al. 2009). В таблице 4. представлена общепринятая номенклатура жировой ткани, которая окружает сердце (Bertaso A.G. et al. 2013).

Таблица 4 – Номенклатура околосердечной жировой ткани

Жир	Характеристика
Эпикардиальный	Висцеральный жир, расположенный между эпикардом и висцеральным листком перикарда

Жир	Характеристика
Перикардиальный или паракардиальный	Висцеральный жир, расположенный на поверхности париетального листка перикарда
Медиастинальный	Внутригрудной висцеральный жир, расположенный в средостении
Периваскулярный	Висцеральный жир, расположенный вокруг сосудов
Эктопический	Отложения триглицеридов в клетках нежировой ткани, в частности в кардиомиоцитах

1.3.3. Физиология и патофизиология эпикардиальной жировой ткани

При отсутствии ожирения эпикардиальная жировая ткань выполняет ряд физиологических функций:

- обеспечивает механическую поддержку коронарных артерий, предохраняя их от деформации, вызванными артериальной пульсовой волной и сокращениями сердца (Nerlekar N. et al. 2018);
- обладает метаболической активностью, участвуя в обмене свободных жирных кислот, а также характеризуется повышенными липолитическими свойствами с β -адренергической активностью (Iacobellis G. 2015, Chechi K. et al. 2015, Ayton S.L. et al. 2022);
- является источником энергии при интенсивной работе миокарда, направляя свободные жирные кислоты в миокард, особенно при запуске ишемического каскада (Nerlekar N. et al. 2018);
- обладает уникальным свойством термогенеза, которое реализуется в условиях гипоксии или гипотермии в виде гиперэкспрессии термогенных генов, присущих бурой жировой ткани (Mikamo H. et al. 2018);
- стимулирует ангиогенез у пациентов с обструктивной ИБС, что проявляется развитием коллатерального кровообращения (Mikamo H. et al. 2018);

- секретирует оксид азота и адипоцитокينات: адипонектин, лептин, адренормедуллин, оментин-1, простациклин, которые оказывают антиатерогенное действие, а также регулируют тонус сосудов, сократимость и ремоделирование миокарда (Nerlekar N. et al. 2018) (таблица 5).

Таблица 5 – Кардиопротективные факторы, синтезируемые эпикардиальной жировой тканью

Факторы	Эффекты
Адипонектин	Эндотелий-независимая вазодилатация; АМФ-зависимое ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток сосудов; снижение адгезии моноцитов к эндотелию; активация локальной функции эндотелиальной NO-синтазы путем активации фосфорилирования и синтеза тетрагидробиоптерина; повышение чувствительности к инсулину
Адренормедуллин	Вазодилатация; подавление синтеза свободных кислородных радикалов
Лептин	В физиологической концентрации обеспечивает эндотелий-зависимую дилатацию артерий
Оксид азота	Эндотелий-зависимая вазодилатация
Оментин-1	Повышение чувствительности к инсулину
Простациклин	Подавление эндотелиальной дисфункции, вызванной ацетилхолином

Учитывая анатомическую близость ЭЖТ к коронарным артериям и отсутствие фасции, граничащей с миокардом, была выдвинута гипотеза о том, что между ЭЖТ и миокардом действует вазокринный механизм и адипоцитокينات поступают непосредственно в коронарное русло через адвентицию артерий и через vasa vasorum, участвуя, таким образом, в процессе атерогенеза (Iacobellis G. 2015). Кроме того, существует гипотеза о потенциальной паракринной активности ЭЖТ при атеросклерозе коронарных артерий (Iacobellis G. 2020).

Как показали многочисленные исследования, в ЭЖТ, наряду с кардиопротективными факторами, вырабатываются провоспалительные,

проатерогенные и профиброгенные цитокины (таблица 6). Дисбаланс синтеза адипоцитокинов может привести к нарушению функции миокарда и прогрессированию атеросклероза.

В частности, у больных ИБС в ЭЖТ повышен синтез медиаторов воспаления и уровень провоспалительных веществ в ЭЖТ выше, чем в подкожной жировой ткани и выше, чем в крови (Mazurek T. et al. 2003, Полякова Е.А. с соавт. 2019, Iacobellis G. 2020, Patel K.H.K. et al. 2022).

ЭЖТ играет активную роль в метаболизме миокарда, а увеличение объема эпикардального жира и его активности ведет к нарушению работы митохондрий. Как было упомянуто выше – эпикардальная жировая ткань, прилежащая к коронарным артериям, богата митохондриями и имеет генотип бурой жировой ткани (Mikamo H. et al. 2018). Митохондриальная дисфункция и связанное с ней нарушение метаболизма кардиомиоцитов приводят к систолической дисфункции миокарда у больных ожирением (Sacks H. et al. 2013).

Таблица 6 – Патогенетическое влияние факторов эпикардальной жировой ткани на миокард и коронарные артерии

Факторы	Эффекты
Активин-А	Ремоделирование и фиброз миокарда (Nerlekar N. et al. 2018), аритмогенез (Patel K.H.K. et al. 2022)
Ангиопоэтин-подобный белок 2	Хроническое воспаление в сосудистой стенке (Nerlekar N. et al. 2018)
Ангиотензин II	Вазоспазм, фиброз миокарда (Iacobellis G. et al. 2003)
Висфатин	Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов (Villasante Fricke A.C. et al. 2019)
Галектин-3	Фиброз миокарда (Wong C.X. et al. 2017), аритмогенез (Patel K.H.K. et al. 2022)
С3 компонент комплемента	Дифференцировка и миграция адвентициальных миофибробластов (Nerlekar N. et al. 2018)
ИЛ-6, MCP-1, PAI-1, sICAM-1, RANTES	Адгезия и миграция моноцитов в сосудистой стенке (Iacobellis G. et al. 2003)

Факторы	Эффекты
Лептин	Воздействие высоких концентраций лептина может стимулировать образование неоинтимы, воспаление и вазоспазм (Iacobellis G. 2020)
Резистин	Повышение проницаемости сосудов, воспаление, эндотелиальная дисфункция (Nerlekar N. et al. 2018)
Секреторная фосфолипаза A2	Стимулирует синтез провоспалительных адипокинов в ЭЖТ (Iacobellis G. et al. 2003, Bertaso A.G. et al. 2013)
ФНО-альфа	Вазоспазм (Nerlekar N. et al. 2018), аритмогенез (Patel K.H.K. et al. 2022)
VEGF	Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов (Villasante Fricke A.C. et al. 2019)
Хемерин	Вазоспазм (Nerlekar N. et al. 2018)

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1; PAI-1 – ингибитор активации плазминогена первого типа; sICAM-1 – растворимые молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; RANTES – регулятор активации экспрессии и секреции нормальных Т-клеток; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

Обсуждая вопрос дисбаланса адипоцитокинов в ЭЖТ, Iacobellis с соавторами показали, что адипонектин, обладающий противовоспалительным и антиатерогенным действием, экспрессируется в ЭЖТ у больных ИБС на 40% меньше, чем у обследованных без ИБС (Iacobellis G. et al. 2014).

Кроме того, при ИБС в ЭЖТ повышена экспрессия гормона-антагониста адипонектина, - резистина (Shuldier A. et al. 2001). Резистин снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, повышает уровни маркеров хронического воспаления, способствует высвобождению эндотелина-1, стимулирует синтез моноцитарного хемотаксического протеина-1 в эндотелиальных клетках и эндотелиальную дисфункцию (Shuldier A. et al. 2001). С этим согласуются данные о том, что у больных ИБС и у пациентов с хронической

сердечной недостаточностью в ЭЖТ выявлены более высокие концентрации белка хемотаксиса моноцитов-1, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, растворимого рецептора интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа (Iacobellis G. 2015). При изучении морфологии ЭЖТ описаны участки ее инфильтрации иммунными клетками, которые прилежат к стенкам коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, в частности с признаками нестабильности бляшки (Mazurek T. et al. 2003, Silaghi A. et al. 2007).

А. Omar с соавторами установили связь между объемом ЭЖТ и наличием атеросклеротической бляшки в артерии, прилежащей к участку с наибольшей толщиной эпикардального жира (Omar A. et al. 2014). Другое исследование, основанное на данных позитронно-эмиссионной томографии, выявило прямую связь между толщиной ЭЖТ и степенью стеноза коронарных артерий, уровнем тропонина сыворотки крови, частотой инфаркта миокарда (Mazurek T. et al. 2017). В исследовании ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction/Ischemia Using Computer Assisted Tomography) с помощью метода компьютерной томографии было проведено сравнение степени выраженности внутригрудных отложений жировой клетчатки (перикоронарные, эпикардальные, периаортальные и экстракардиальные) у больных с разной степенью коронарного атеросклероза. Установлено, что толщина перикоронарного жирового депо коррелирует как с уровнем воспалительных биомаркеров, так и с выраженностью коронарного атеросклероза, вне зависимости от ИМТ и других сердечно-сосудистых факторов риска, а большая толщина перикоронарного жира существенно повышает вероятность развития острого коронарного синдрома (Liu T. et al. 2017).

Большое количество эпикардального жира ассоциировано с развитием фибрилляции предсердий. Zhou с соавторами показали, что у больных ожирением избыточная инфильтрация предсердий жировой тканью повышает вероятность развития фибрилляции предсердий (Zhou M. et al. 2020). При избыточном количестве эпикардального жира адипоцитокينات ЭЖТ участвуют в ремоделировании миокарда, способствуя развитию фиброза, который, в свою очередь, ускоряет апоптоз кардиомиоцитов (Iacobellis G. 2020). В процессе

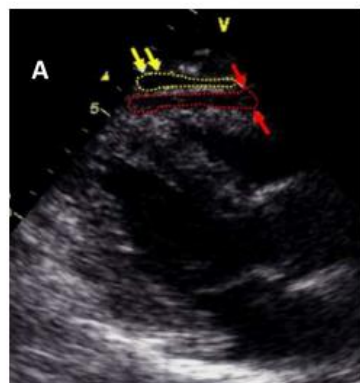
формирования фиброза миокарда ведущая роль принадлежит такому адипоцитокину как ангиотензин II, который в избытке секретируется клетками ЭЖТ. Фиброз может предшествовать развитию гипертрофии миокарда левого желудочка и нарушению диастолической функции миокарда. ЭЖТ также вносит вклад в развитие и прогрессирование фиброза предсердий, так как ЭЖТ окружает и предсердия (Iacobellis G. 2020, Zhou M. et al. 2020).

В литературе описан и системный проатерогенный эффект ЭЖТ: количество эпикардального жира коррелировало с субклиническим атеросклерозом сонных артерий (Cetin M. et al. 2013). Особое значение эпикардальная жировая ткань имеет в развитии и прогрессировании ИБС, что прежде всего обусловлено атерогенным эффектом эпикардального жира (Mahabadi A.A. et al. 2017, Wu Y. et al. 2017). Исходя из этого, существенное клиническое значение имеет оценка роли ЭЖТ в развитии клинических проявлений и осложнений ИБС: внезапной сердечной смерти, острого коронарного синдрома, возобновления клинических проявлений стенокардии напряжения после реваскуляризации миокарда или повышения функционального класса стенокардии напряжения, тромбоза шунта, тромбоза стента, рестеноза стента и сердечной недостаточности (Nagy E. et al. 2016, Mahabadi A.A. et al. 2017).

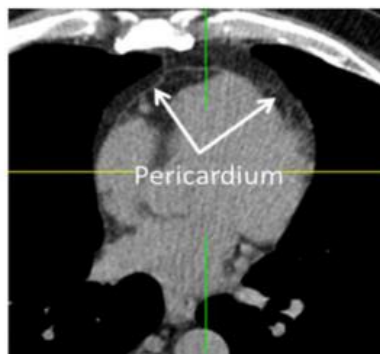
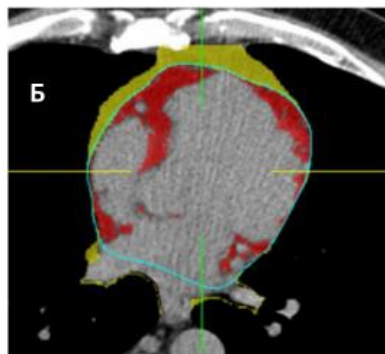
1.3.4. Способы оценки количества эпикардальной жировой ткани

«Золотым» стандартом оценки параметров ЭЖТ являются магнитно-резонансная томография и компьютерная томография сердца (Iacobellis G. et al. 2009, Sinha S.K. et al. 2016, Iacobellis G. 2020). Iacobellis с соавторами в 2003 г. впервые предложили исследовать ЭЖТ методом стандартной двумерной ЭХО-КГ (Iacobellis G. et al. 2003) – метод менее точный, но более доступный (рисунок 2).

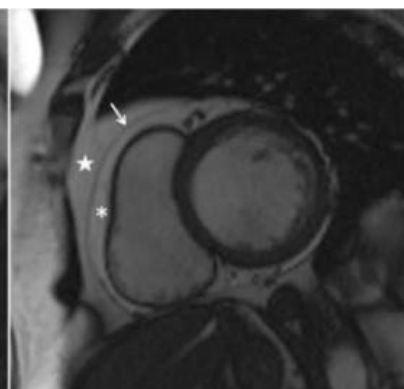
Толщина ЭЖТ варьирует от 1 мм до 23 мм (Корнева В.А. с соавт. 2015; Полякова Е.А. с соавт. 2017, 2019; Кошельская О.А. с соавт. 2019; Bertaso A.G. et al. 2013; Iacobellis G. 2020; Sinha S.K. et al. 2016).



А. Эхокардиография
Измерение проведено над свободной стенкой правого желудочка в конце систолы. ЭЖТ обозначена красными стрелками и пунктиром. Перикардиальный жир обозначен желтыми стрелками и пунктиром.



Б. Компьютерная томография сердца



В. Магнитно-резонансная томография сердца. Перикард обозначен стрелкой; * - ЭЖТ; ★ – перикардиальный жир

Рисунок 2 – Методы исследования эпикардиальной жировой ткани, А – эхокардиография; Б – компьютерная томография; В – магнитно-резонансная томография

Следует отметить, что в настоящее время отсутствует общепринятая норма толщины и объема эпикардиального жира и, кроме того, нет представления о том, какие показатели толщины ассоциированы с высоким сердечно-сосудистым риском (Полякова Е.А. с соавт. 2019, Iacobellis G. 2020, Liu Z. et al. 2019). Увеличение количества ЭЖТ выявлено у пациентов с метаболическим синдромом,

инсулинорезистентностью, ишемической болезнью сердца и субклиническим атеросклерозом (Iacobellis G. 2020). Так, описано, что толщина ЭЖТ более 9 мм с высокой вероятностью ассоциирована с инсулинорезистентностью (Otto С.М. 2017). У пациентов с метаболическим синдромом по мнению Liu с соавторами толщина эпикардального жира составляет более 6 мм (Liu Z. et al. 2019). При исследовании сердечно-сосудистого риска Iacobellis с соавторами толщина ЭЖТ у женщин с ожирением и избыточной массой тела составила 7,5 (6,0-15,0) мм, а у мужчин – 9,5 (7,0-20,0) мм (Iacobellis G. et al. 2009).

В другой работе Iacobellis с соавторами показали, что значение толщины ЭЖТ более 7 мм ассоциированы с признаками субклинического атеросклероза у женщин (Iacobellis G. 2016). Sinha и соавторы установили наличие значимых стенозов коронарных артерий у больных ИБС при толщине ЭЖТ более 4,5 мм (Sinha S.K. et al. 2016). Таким образом, в литературе отсутствует единое представление о толщине ЭЖТ, ассоциированной с ИБС. В связи с этим, исследования по определению порогового значения толщины ЭЖТ у больных ИБС актуальны. Для оценки толщины эпикардального жира используют различные области и анатомические ориентиры сердца (Полякова Е.А. с соавт. 2019, Bertaso A.G. et al. 2013, Wu Y. et al. 2017, Iacobellis G. 2020). Наиболее принятым считается измерение толщины эпикардального жира над свободной стенкой правого желудочка (Douglass E. et al. 2017), но, тем не менее, однозначного мнения и неопровержимого доказательства клинической значимости результатов оценки толщины именно в этой точке нет. Также не определено пороговое значение толщины ЭЖТ, ассоциированное с повышенным риском развития ИБС и тяжелым течением этого заболевания (Iacobellis G. 2020). Большинство авторов проводят оценку толщины ЭЖТ в систолу сердечного цикла, однако есть работы, где измерения выполнены в диастолу (Bertaso A.G. et al. 2013, Park J.S. et al. 2016). Еще одной причиной противоречивости данных является неоправданное завышение значений толщины ЭЖТ при проведении ультразвукового исследования из-за неточного разграничения эпикардальной и перикардальной жировой ткани (Davidovich D. et al. 2013). Обобщение данных различных исследований по оценке

связи ЭЖТ с показателями ремоделирования сердечно-сосудистой системы ограничено разнородностью используемых методов визуализации и оценки данных. Кроме того, в исследования по определению ЭЖТ включались больные с различным сердечно-сосудистым риском (Nagy E. et al. 2016, Sinha S.K. et al. 2016, Wu Y. et al. 2017.), пациенты с артериальной гипертензией, с ассоциированными клиническими состояниями, что затрудняет интерпретацию показателей ЭЖТ в качестве маркера неблагоприятного течения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности – ИБС.

Многие исследования, посвященные оценке взаимосвязи количества ЭЖТ с наличием субклинического и клинически значимого атеросклероза, являются поперечными (Корнева В.А. с соавт. 2015, Кошельская О.А. с соавт. 2019, Faroque S.M.O. et al. 2018). Именно исходя из этого существует необходимость проведения когортных исследований для определения количества ЭЖТ, которое может расцениваться в качестве самостоятельного фактора высокого сердечно-сосудистого риска.

Вышеописанные данные послужили основанием для проведения, в рамках данной работы, когортного исследования по изучению роли эпикардальной жировой ткани, оцененной ультразвуковым методом, в определении риска неблагоприятного течения ИБС в сочетании с ХСН у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда методом чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ).

ЭЖТ опосредует патофизиологические процессы, лежащие в основе сердечной недостаточности, регулируя адипогенез, ремоделирование миокарда, резистентность к инсулину, сердечный выброс и активность РААС. Более того, в ЭЖТ синтезируется широкий спектр адипокинов, адреномедуллина и микроРНК влияя на кардиомиоциты через паракринные, эндокринные и вазокринные пути (Song Y. et al. 2022). Тем не менее механизмы и роль ЭЖТ при сердечной недостаточности практически не описаны. Понимание механизмов регуляции ЭЖТ при сердечной недостаточности у больных ИБС при ожирении может привести к

новым терапевтическим мишеням и откроет новые стратегии лечения этих пациентов.

Заключение

Вторая декада XXI века для больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью, ознаменовалась значительным ростом частоты сопутствующего ожирения, существенными изменениями подходов в тактике ведения, персонализацией подходов в выборе терапии, что отразилось на прогнозе этих пациентов в развитых странах, но эти достижения менее заметны в странах с низким и средним уровнем дохода. Для разработки государственных программ по снижению инвалидизации и смертности в одной из самой широко представленной когорты больных, включающей значительную часть трудоспособного населения, то есть пациентов, больных ИБС и ожирением в сочетании со стабильной сердечной недостаточностью, необходимо создание и анализ современных популяционных исследований и регистров, которые позволят объективно оценить прогноз, лечение и его эффективность в реальной клинической практике.

Выявление предикторов, определяющих неблагоприятное течение и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС в сочетании со стабильной сердечной недостаточностью и ожирением в различные временные периоды, и их сравнительное изучение при долгосрочном наблюдении, является актуальной задачей в связи с тем, что в настоящее время отсутствуют убедительные данные о модификации факторов риска и прогноза в популяции с течением времени. Решение этой стратегической задачи возможно осуществить путем длительного проспективного наблюдения за клиническими исходами в однородной когорте больных ИБС в сочетании со стабильной сердечной недостаточностью и поэтапным многофакторным анализом, динамическим наблюдением и подробным изучением молекулярно-генетических и морфофункциональных особенностей патогенеза при сопутствующем ожирении. Обоснованием данной стратегии служит различие в наборе прогностически значимых факторов риска смерти и ССО при проведении краткосрочного и долгосрочного наблюдения, которое было

описано во Фремингемском исследовании, а именно, то, что наличие перенесенного ИМ при 20-летнем наблюдении не оказало влияния на выживаемость больных ИБС. Это также косвенно демонстрируют результаты исследования EPICOR (Росock S. et al. 2015), по данным которого сочетание и набор факторов риска смерти больных острым коронарным синдромом через 1 и 2 года после стационарного лечения значимо различался.

Риску развития ИБС и прогрессированию сопутствующей сердечной недостаточности в большей степени подвержены лица с абдоминальным ожирением, сочетающимся с гипергликемией, дислипидемией и артериальной гипертензией (Liberale L. С соавт., 2017). Вместе с тем, существующие модели прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний не являются оптимальными (Wang Z.J. с соавт., 2017). В связи с этим, использование новых маркеров сердечно-сосудистого риска позволит более точно определить вероятность возникновения, тяжелого течения ИБС и развития осложнений этого заболевания. Одним из таких независимых факторов риска может стать избыточное количество эпикардальной жировой ткани (Liu Z. С соавт., 2019).

Однако, универсальных способов прогнозирования риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца в сочетании со стабильной систолической сердечной недостаточностью и ожирением, основанных на клинико-anamnestических данных и результатах рутинных неинвазивных методов исследования, не существует. Разработка доступных практическому врачу простых способов определения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС, особенно со стабильной систолической сердечной недостаточностью является актуальной задачей, успешное решение которой позволит упростить выбор оптимальной тактики обследования, профилактики и лечения, направленного на улучшение прогноза жизни больного, и сокращение расходов на проведение неоправданных дорогостоящих методов обследования и лечения.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

Клиническое исследование проведено на базе кафедры терапии факультетской им. Г.Ф. Ланга с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Экспериментальное исследование проведено на базе Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке 3.



Рисунок 3 – Общий дизайн исследования

2.1. Клиническое исследование

2.1.1. Методика клинического исследования и характеристика обследованных групп

В клиническое исследование вошло 3217 человек, которые были последовательно включены в два этапа исследования: Этап I – наблюдательное проспективное исследование, Этап II – проспективное исследование по типу «случай-контроль» (рисунок 4).

Для решения поставленных задач обследованные были распределены на 4 исследуемые группы:

- **Группа I:** Проспективное, наблюдательное, когортное исследование с оценкой общепринятых (традиционных) факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных ИБС с сопутствующей ХСН I-IV ф.кл. по NYHA и оценкой основных конечных точек (2536 человек);
- **Группа II:** Исследование по типу «случай-контроль» с оценкой дополнительных («нетрадиционных») факторов сердечно-сосудистого риска и проспективным наблюдением больных ИБС с сопутствующей ХСН II-III ф.кл. по NYHA и оценкой суррогатных конечных точек (343 человек);
- **Группа сравнения I** без ИБС и ХСН (279 человек);
- **Группа сравнения II** без ИБС и ХСН выше II ф.кл. по NYHA, но, имеющие показания к оперативному лечению пороков клапанного аппарата сердца (59 человек).

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (10.09.2014 г., протокол №95). Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ИБС устанавливали клинически, подтверждали тестами с физической нагрузкой, коронарной ангиографией в соответствии с рекомендациями рабочей группы по реваскуляризации миокарда Европейского

общества кардиологов (ESC) (Knutti J. et al. 2020), Российскими клиническими рекомендациями (Бокерия Л.А. с соавт. 2016) и рекомендациями Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS) (Costa F. et al. 2015).

Определение стадии сердечной недостаточности проводили с учетом данных клинического обследования: наличие проявлений левожелудочковой, правожелудочковой или бивентрикулярной сердечной недостаточности и данных эхокардиографии. Диагноз устанавливали и классифицировали согласно действующим рекомендациям. Оценку функционального класса ХСН проводили в соответствии с клиническими рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества, основанными на функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) (Мареев В.Ю., 2017).

Описание исследуемых групп

Группа I

Наблюдательное исследование больных ИБС, осложненной ХСН I-IV ф.кл. (NYHA), с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска с проспективным наблюдением, включало 2536 пациентов (1637 мужчин и 899 женщин), составивших исследуемую группу.

В Группу I последовательно были отобраны, а затем включены все больные, поступавшие в стационар с диагнозами «ИБС и ХСН» и, которым по показаниям была выполнена КАГ, соответствующие критериям включения.

Критерии включения в исследование для группы I:

- возраст от 30 лет;
- ишемическая болезнь сердца более 1 года;
- стабильное течение хронической сердечной недостаточности I-IV ф.кл. (NYHA) не менее 3 месяцев до включения;
- выполнение коронарной ангиографии (КАГ) в течение референсной госпитализации;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

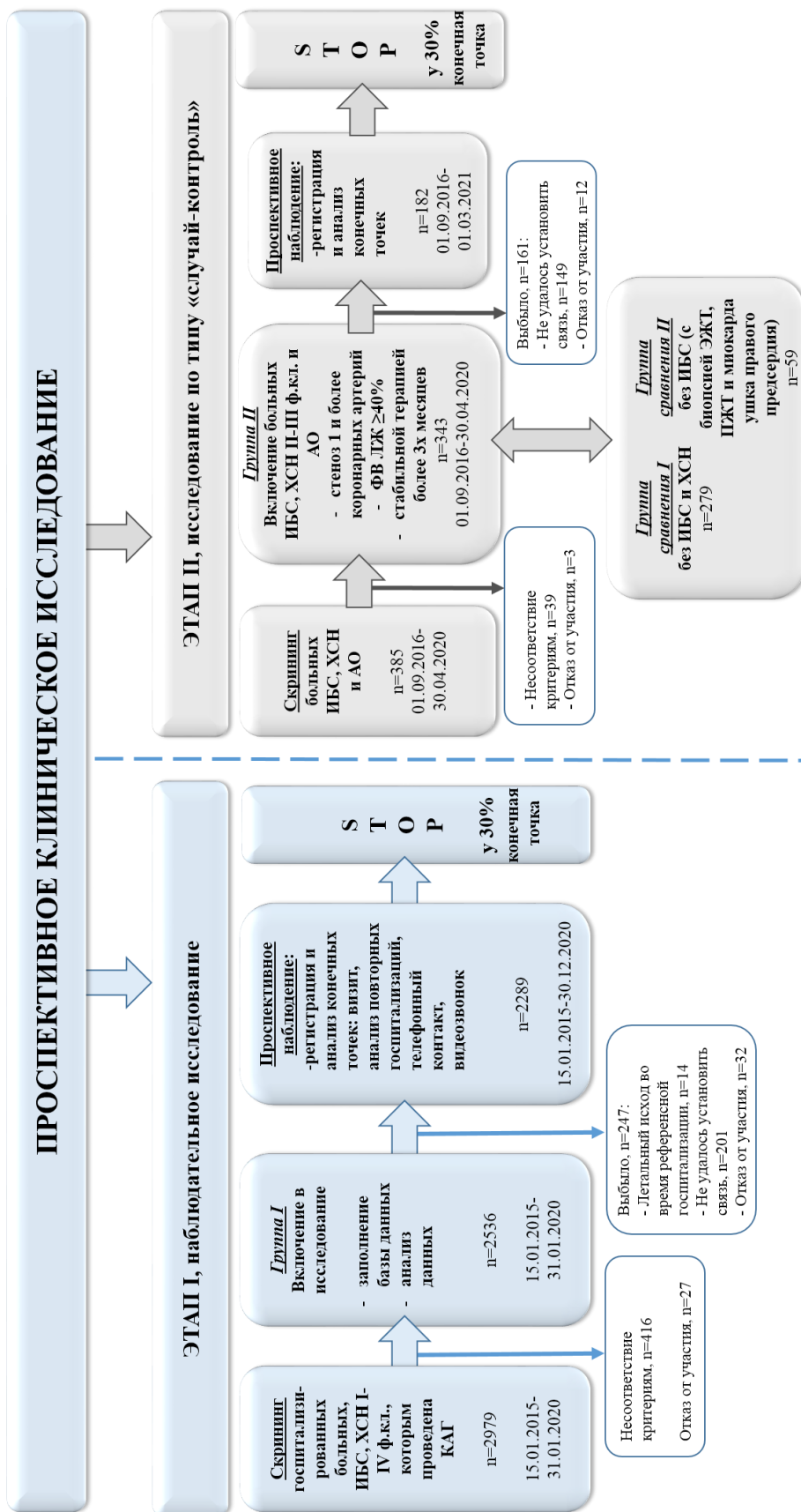


Рисунок 4 – Дизайн клинического исследования

Примечание: АО – абдоминальное ожирение, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КАГ – коронарная ангиография, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ФР – факторы риска, ХСН – хроническая сердечная недостаточность ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань

Четырехкомпонентная конечная точка – это неблагоприятные события, которые регистрировали в исследуемой группе I у больных ИБС и ХСН, которые были объединены понятием серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (СНССС), включающие такие состояния, как:

- смерть от всех причин;
- повторный инфаркт миокарда;
- прогрессирование сердечной недостаточности;
- внеплановая реваскуляризация миокарда.

В случае отсутствия какого-либо из исходов время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом.

Группа II

Проспективное исследование больных ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA), с абдоминальным ожирением по типу «случай-контроль» для оценки дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, включало 343 больных (198 мужчин и 145 женщин), составивших исследуемую группу II.

Критерии включения в исследование для группы II:

- возраст от 30 до 75 лет;
- стабильная ишемическая болезнь сердца не менее 1 года, без указаний на реваскуляризацию миокарда в течение года до включения;
- стабильное течение хронической сердечной недостаточности II-III ф.кл. (NYHA) не менее 3-х месяцев до включения;
- фракция выброса ЛЖ (Simpson) $\geq 40\%$;
- наличие гемодинамически значимого атеросклероза одной или более коронарных артерий, которое характеризовалось степенью стеноза более 60% для ствола левой коронарной артерии и более 70% – для других КА, требующего проведения плановой реваскуляризации миокарда;
- стандартная антиишемическая терапия и терапия сердечной недостаточности на протяжении не менее 3-х месяцев до включения;

- артериальное давление <130/80 мм рт.ст.;
- абдоминальное ожирение (IDF, 2005 г.);
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Многокомпонентная конечная точка – это события, которые регистрировали в группе II у больных ИБС и ХСН в сочетании с абдоминальным ожирением:

- случаи смерти от всех причин;
- случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (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 (КШ или ЧКВ);
- возобновление симптомов стенокардии;
- госпитализация по поводу ухудшения течения хронической сердечной недостаточности.

В случае отсутствия какого-либо из исходов время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом.

Группа сравнения I

Группу сравнения составили 279 обследованных без ИБС и ХСН (160 мужчин и 119 женщин).

Критерии включения в исследование для группы сравнения I:

- возраст от 18 до 75 лет;
- отсутствие ишемической болезни сердца;
- отсутствие хронической сердечной недостаточности;
- абдоминальное ожирение без нарушений гликемии натощак (<5,6 ммоль/л) и без дислипидемии (ОХ 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);

- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Группа сравнения II

Группу сравнения II составили 59 обследованных без ИБС, которые могли иметь проявления ХСН, но не выше II ф.кл. по NYHA, имеющие показания к оперативному лечению пороков клапанного аппарата сердца (32 мужчины и 27 женщин) с возможностью интраоперационной биопсии эпикардальной, подкожной жировой ткани и ушка правого предсердия. Данная группа была сформирована для проведения сравнительного анализа экспрессии генов, тканевого уровня белков и микроРНК в эпикардальном, подкожном жире и в миокарде ушка правого предсердия.

Критерии включения в исследование для группы сравнения II:

- возраст от 30 до 75 лет;
- отсутствие ишемической болезни сердца;
- абдоминальное ожирение без нарушений гликемии натощак ($<5,6$ ммоль/л) и без дислипидемии (ОХ 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 эпикардальной, 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-х месяцев;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

По основным характеристикам пациенты исследуемой группы II и групп сравнения I и II были сопоставимы и представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Основные характеристики пациентов исследуемой группы II и групп сравнения I и II

Показатель	Исследуемая группа больных II n=343 (1)	Группа сравнения I n=279 (2)	Группа сравнения II n=59 (3)	p
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±0,4 (20,7; 27,8)	24,7±0,4 (20,9; 28,2)	1-2=0,030 2-3=0,207 1-3=0,022
ОТ (мужчины), см	103,5 (93,0; 111,5)	97,5 (87,8; 108,3)	98,0 (88,6; 110,1)	1-2=0,042 2-3=0,416 1-3=0,044
ОТ (женщины), см	93,8 (84,1; 103,8)	88,6 (82,6; 97,4)	86,5 (81,8; 96,1)	1-2=0,028 2-3=0,538 1-3=0,021
АДс, мм рт.ст.	124 (116; 128)	128 (119; 136)	122 (114; 127)	0,618
АДД, мм рт.ст.	69 (62; 78)	72 (64; 76)	68 (61; 74)	0,496
ОХ, 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
ТГ, ммоль/л	1,6 (0,9; 2,5)	1,4 (1,3; 1,6)	1,3 (1,0; 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

Критерии не включения в исследование для всех исследуемых групп:

- семейная гиперхолестеринемия;

- вторичный характер ожирения;
- вторичная артериальная гипертензия;
- нецелевой показатель гликированного гемоглобина $\geq 7,5\%$ у больных с сахарным диабетом;
- клинически значимая хроническая обструктивная болезнь легких;
- злокачественное новообразование в анамнезе;
- хроническая болезнь почек более или равная 3А 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.

Все включенные в исследование пациенты были европеоидной расы, постоянно проживающие на территории различных регионов Российской Федерации.

Дизайн клинического исследования

Клиническое исследование патогенетических механизмов и прогностических факторов ССР при ИБС и ХСН при ожирении представлено двумя

исследуемыми группами, позволяющими провести проспективный анализ традиционных ФР и четырехкомпонентной конечной точки на большой когорте больных (Этап I), а также нетрадиционных ФР и многокомпонентной конечной точки в исследовании по типу «случай-контроль» (Этап II) (рисунок 4).

2.1.1.1. Этап I: Наблюдательное исследование больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA), с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска с проспективным наблюдением

Исследуемую группу I составили пациенты с подтвержденным диагнозом ИБС в сочетании с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ), промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ХСНпФВ) или низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) в соответствии с европейскими рекомендациями по диагностике и лечению острой и ХСН (Ponikowski P. et al. 2016), которым в течении референсной госпитализации проводили коронарную ангиографию (КАГ). В период с 15.01.2015 по 31.01.2020 было скринировано 2979 больных ИБС в сочетании с ХСН, из них не соответствовали критериям включения 416 человек и отказались от участия в исследовании – 27. Таким образом, соответствовали критериям и дали согласие на участие в исследовании 2536 пациентов, из них у 1009 больных установлен диагноз острого коронарного синдрома, у 1527 обследованных течение ИБС было стабильным.

При отборе больных в исследование во время референсной госпитализации проводили учет данных анамнеза, сопутствующих заболеваний, антропометрических показателей (окружность талии, рост, сухая масса тела, с расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) по формуле Кетле). Степень ожирения определяли по значению ИМТ согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (World Health Organization, 1999). Оценка наличия абдоминального ожирения проводилась с учетом рекомендаций Международной

Федерации Диабета (International Diabetes Federation, 2005), которому соответствует ОТ у мужчин ≥ 94 см и ОТ у женщин ≥ 80 см (Alberti K.G. et al. 2005). Проводили учет данных электрокардиографического исследования, эхокардиографического исследования, данных коронарной ангиографии, а также показателей сыворотки крови: липидного спектра, тропонина I, миоглобина, КФК-МВ, вч-СРБ, мочевой кислоты, уровня глюкозы плазмы крови. Проводили анализ способов реваскуляризации миокарда в период референсной госпитализации, а также лекарственной терапии при поступлении в стационар и при выписке.

В рамках данного когортного исследования проведено проспективное наблюдение за больными ИБС в сочетании с ХСН для регистрации и анализа четырехкомпонентной конечной точки (КТ4), представляющей собой одно из неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, объединенных понятием серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (СНССС), включающие такие состояния, как смерть от всех причин, повторный ИМ, прогрессирование сердечной недостаточности и внеплановую реваскуляризацию миокарда.

У части больных ИБС в сочетании с ХСН повторная госпитализация была вызвана необходимостью проведения планового ЧКВ со стентированием КА из-за общепринятого порядка повторного оформления квот на эндоваскулярное лечение при неполной первичной реваскуляризации. Случаи плановых госпитализаций не были ассоциированы с развитием ОКС или ухудшением течения ИБС, поэтому в анализ внеплановых реваскуляризаций не вошли и рассматривались в едином эпизоде лечения.

В проспективное наблюдения не вошли 247 человек: 14 пациентов по причине летального исхода во время референсной госпитализации, не удалось установить связь с 201 иногородним пациентом, а также отказались от участия в проспективном наблюдении 32 человека.

Наблюдение за когортой больных продолжалась до тех пор, пока по у 30% пациентов не наступила подтвержденная конечная точка, представляющая собой одно из СНССС. Таким образом, было зарегистрировано 727 случаев СНССС за период с 15.01.2015 г. по 30.12.2020 г. посредством телефонных контактов с

пациентами или их родственниками не реже 1 раза в 3 месяца, очных визитов или видеосвязи не реже 1 раза в 6-8 месяцев и анализа повторных госпитализаций в клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Время наступления СНССС составило от 3 недель до 70,5 месяцев, медиана – 16 месяцев (5,5; 34,5).

2.1.1.2. Этап II: Проспективное исследование больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA), с абдоминальным ожирением по типу «случай-контроль» для оценки дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска

На втором этапе исследования при формировании исследуемой группы II было отобрано 385 больных ИБС в сочетании с ХСН II-III ф.кл., из них не соответствовали критериям включения 39 человек и отказались от участия в исследовании – 3. Таким образом, группу II составили 343 больных ИБС и ХСН (198 мужчин и 145 женщин), которые были включены в исследование с 01.09.2016 по 30.04.2020 г.

Все больные ИБС и ХСН из группы II регулярно получали антиишемическую терапию и стандартную терапию сердечной недостаточности, которая включала в себя такие группы препаратов, как антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/сартаны, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, диуретики и иные препараты при наличии показаний в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями. Пациенты из группы сравнения I подобной лекарственной терапии не получали. Однако при наличии проявлений сердечной недостаточности у больных из группы сравнения II с пороками сердца проводили стандартную терапию сердечной недостаточности. Все пациенты из группы сравнения II имели стабильные показатели гемодинамики и были полностью компенсированы с точки зрения клинического течения сердечной недостаточности.

На втором этапе исследования у больных ИБС и ХСН из группы II и у обследованных из групп сравнения I и II без ИБС в сыворотке крови определяли

параметры клинического анализа крови (метод проточной цитофлуорометрии), стандартные параметры биохимического анализа крови. Также в сыворотке крови определяли концентрации лептина (ЛН), растворимого рецептора лептина (РРЛ), общего адипонектина (ОАН), высокомолекулярного адипонектина (ВМАН), рецептора ВМАН – Т-кадгерина, оментина-1 (ОМ-1), белка, связывающего жирные кислоты-4 (ФАВР-4), интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, инсулина, а также уровень экспрессии ряда микроРНК (микроРНК-27а, микро-РНК-133а, микроРНК-203). Уровень экспрессии микроРНК-27а, микро-РНК-133а, микроРНК-203 также определяли в миокарде правого предсердия. Также исследовали уровни экспрессии генов лептина и адипонектина с определением содержания белков – продуктов этих генов в подкожной и эпикардальной жировой ткани.

Кардиохирургическое лечение с возможностью выполнения биопсии подкожной жировой ткани, эпикардальной жировой ткани и миокарда ушка правого предсердия проведено 143 пациентам: 84 пациентам из исследуемой группы II, больным ИБС и ХСН в сочетании с абдоминальным ожирением (57 мужчинам и 27 женщинам), которым выполняли коронарное шунтирование (КШ) и 59 пациентам из группы сравнения II (32 мужчинам и 27 женщинам), оперированным по поводу клапанных пороков сердца, без атеросклеротического поражения коронарных артерий (по данным коронарной ангиографии) и без клинических признаков ИБС. В подтверждение забора указанных выше тканей проводили их гистологическое исследование. Фиксированные в жидком азоте образцы тканей заливались в парафин, изготовленные срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. После интраоперационного забора в жидкий азот, ткани ушка правого предсердия, образцы эпикардальной и подкожной жировой ткани хранили при температуре -80 °С в морозильной камере «Атлант» в течение не более 6 месяцев на основании общепринятых рекомендаций (Hazenberg В.Р.С. 2007) до момента их исследования на предмет экспрессии генов и белков лептина, адипонектина и микроРНК.

Примеры гистологических образцов:

1) Подкожный жир с выраженными адипоцитами, единичными сосудами и тонкими прослойками соединительной ткани. Окраска – гематоксилин и эозин, увеличение x200 (рисунок 5).

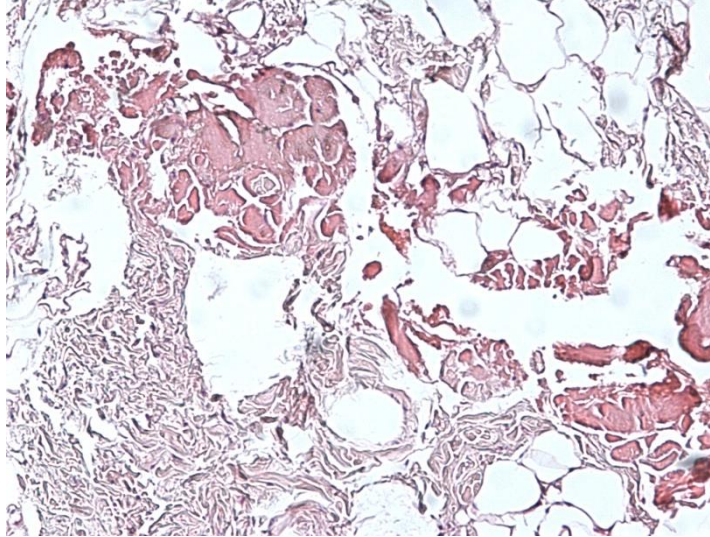


Рисунок 5 – Препарат подкожной жировой ткани, представленный мышечными волокнами с выраженными очагами жировой ткани

2) Препарат тканей ушка правого предсердия: мышечные волокна с мелкими очагами жировой ткани. Окраска – гематоксилин и эозин. Увеличение x200 (рисунок 6).

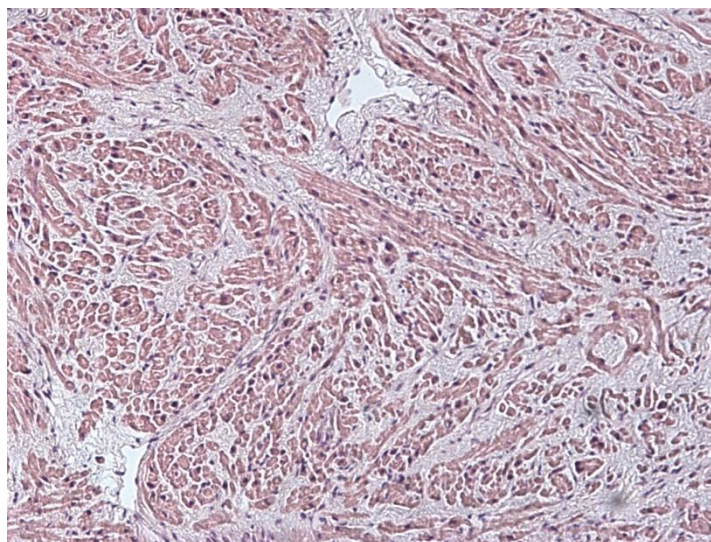


Рисунок 6 – Препарат тканей ушка правого предсердия, представленный мышечными волокнами с мелкими очагами жировой ткани

3) Препарат эпикардиальной жировой ткани представлен жировой тканью с небольшими соединительнотканными тяжами. Окраска – гематоксилин и эозин, увеличение $\times 200$ (рисунок 7).

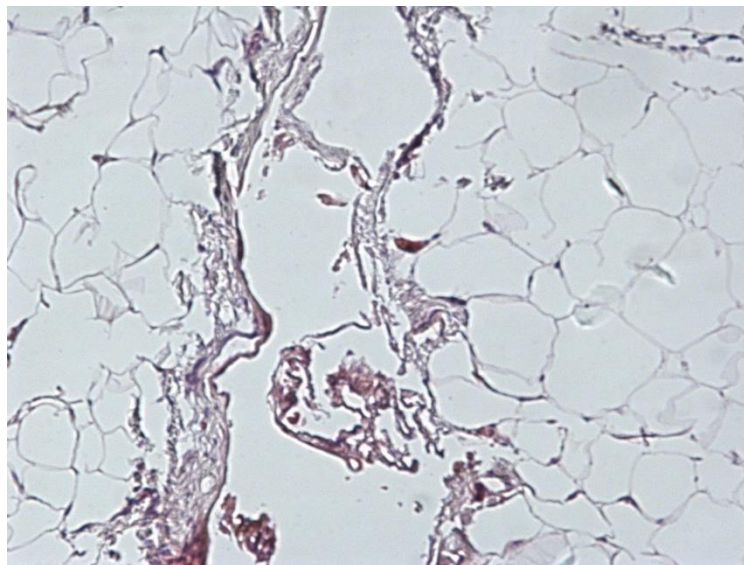


Рисунок 7 – Эпикардиальная жировая ткань с небольшими соединительнотканными тяжами

Также обследованным, вошедшим во второй этап исследования, проводили инструментальную диагностику: эхокардиография (ЭХО-КГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, компьютерная томография сердца, коронарная ангиография (КАГ).

Проспективное наблюдение за больными ИБС и ХСН в сочетании с АО из исследуемой группы II длилось до тех пор, пока по меньшей мере у 30% пациентов не наступила подтвержденная многокомпонентная конечная точка. Таким образом, было зарегистрировано 53 конечных точки за период с 01.09.2016 по 01.03.2021 г. Время наблюдения стравило от 1 до 54 месяцев, медиана наблюдения составила 21 месяц (8; 41).

В проспективном исследовании приняли участие 182 пациента, у которых была диагностирована клинически значимая ИБС, потребовавшая проведения реваскуляризации миокарда. ЧКВ (ангиопластика со стентированием) проведено 104 пациентам, медиана возраста этих больных составила 62 года (57; 69). КШ

выполнено 78 пациентам, медиана возраста этих больных составила 66 лет (58; 69,5). В проспективный анализ не вошел 161 пациент, так как в 149 случаях – это были иногородние пациенты, с которыми не удалось установить связь, а также 12 человек отказались от участия в данном наблюдении.

В течение 54 месяцев 1 раз в 3 месяца с пациентами или их родственниками устанавливались телефонные контакты или видеосвязь для оценки жалоб, соблюдения рекомендаций и регистрации неблагоприятных событий (в случае их наступления медицинская документация о событии предоставлялась больными или их родственниками в бумажном или электронном виде), раз в 6-8 месяцев пациентов вызывали в центр для контроля АД, ЭКГ, осмотра, оценки приверженности к терапии, предоставления медицинской документации в случае обращения за медицинской помощью между визитами/телефонными контактами, коррекции терапии и решения вопроса о повторной госпитализации при необходимости.

2.1.2. Методы клинического исследования

У всех больных изучен анамнез, проведен физикальный осмотр и лабораторно-инструментальная диагностика.

При сборе анамнеза уделяли особое внимание и регистрировали данные об отягощенной наследственности по ССЗ, наличии хронических интоксикаций (курение, хроническое употребление алкоголя более 3-х доз в сутки (Fihn S.D. et al. абдоминального ожирения, перенесенных инфарктах миокарда в анамнезе, функциональном классе ХСН, функциональном классе стенокардии напряжения, сахарном диабете, фибрилляции предсердий, ОНМК, ТИА, облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей, атеросклерозе других артериальных бассейнов.

Оценка антропометрических данных

Оценка антропометрических данных включала в себя измерение окружности талии (ОТ), роста, сухой массы тела с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) по формуле, предложенной А. J. L. Quetelet в 1835 году и утвержденной ВОЗ (индекс Кетле) (Мартиросов Э.Г. с соавт. 2006):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, м})^2} \quad (1)$$

В соответствии с классификацией ВОЗ, в норме ИМТ равен 18,5-24,9 кг/м². ИМТ 25,0-29,9 кг/м² свидетельствует об избыточной массе тела (ИЗМТ). ИМТ 30,0-34,9 кг/м² характеризует ожирение 1-й степени, ИМТ 35,0-39,9 кг/м² – ожирение 2-й степени, а ИМТ 40,0 кг/м² и более – ожирение 3-й степени.

Диагноз абдоминального ожирения был установлен с учетом рекомендаций Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation, 2005), которому соответствует ОТ у мужчин более или равная 94 см и ОТ у женщин более или равная 80 см (Alberti K.G. et al. 2005).

Измерение артериального давления

Измерение АД выполняли сфигмоманометром, прошедшим метрологическую поверку, с соблюдением правил измерения АД. Согласно рекомендациям российского и европейского кардиологического общества по лечению АГ диагноз гипертонической болезни (ГБ) устанавливался при регистрации уровня артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. после исключения вторичных причин АГ (Кобалава Ж.Д. с соавт. 2020, Unger T. et al. 2020).

2.1.2.1. Методика определения лабораторных показателей

Забор крови для исследований производили из локтевой вены в вакуумные пробирки в утренние часы, натощак, после 15-минутного отдыха с соблюдением

правил взятия крови на исследуемые параметры до проведения любых других процедур. После забора крови и стандартного преаналитического этапа подготовки образцов, сыворотку и плазму хранили в криобирках при температуре -80°C в морозильной камере «Атлант» в течение не более 6 месяцев на основании общепринятых рекомендаций до аналитического этапа исследования в лаборатории (Hazenberг В.Р.С. 2007). Все лабораторные исследования были выполнены на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Методика определения липидного состава, биохимического исследования крови, тропонина I, глюкозы и С-реактивного белка (высококчувствительным методом)

Стандартные биохимические показатели и липидный состав крови (ОХ, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП) были исследованы в сыворотке с использованием наборов ThermoFisher SCIENTIFIC на анализаторе Konelab фотометрическим методом.

Тропонин I в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Уровень глюкозы в крови определяли гексокиназным методом. С-реактивный белок был оценен высококчувствительным методом с помощью иммунотурбидиметрического анализа (Behring Nephelometer-BNA2, Siemens, США).

Методика определения уровня инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности и индекса функциональной активности β -клеток поджелудочной железы

Уровень инсулина определялся с помощью метода иммуноферментного анализа (DRG, США). Концентрация инсулина сыворотки крови натощак у здоровых людей, определяемая с использованием данного набора, варьирует от 1,9 до 23,0 мкМЕ/мл.

Степень резистентности тканей к инсулину оценивалась по малой модели гомеостаза – НОМА (homeostasis model assessment), предложенной D. Matthews et

al. (1985) с определением показателя HOMA-IR. HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности вычислялся по формуле: (инсулин натощак × глюкоза натощак) / 22,5. Нормальное значение этого показателя – менее 2,77.

Определение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (HOMA-FB) также проводилось по методу HOMA, предложенному D. Matthews et al. (1985), по формуле:

$$\text{HOMA-FB} = \frac{20 \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)}}{\text{гликемия натощак (ммоль/л)} - 3,5} \quad (2)$$

Нормальное значение этого показателя – более 20,0.

Методика определения клинического анализа крови

Параметры клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе (Abacus 5, Diatron, Россия).

Методика определения концентраций лептина, растворимого рецептора лептина, общего адипонектина, высокомолекулярного адипонектина, T-кадгерина, оментина-1, FABP-4, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-альфа в сыворотке крови

Концентрации лептина (ЛН), растворимого рецептора лептина (РРЛ), общего адипонектина (ОАН), высокомолекулярного адипонектина (ВМАН), T-кадгерина, оментина-1, FABP-4, интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Leptin ELISA» (DRG Diagnostics, США), «ELISA» (Abcam, Cambridge, Великобритания), «Human HMW Adiponectin 13 ELISA» (RAB1029, Sigma-Aldrich, Burlington, США), «Human Omentin-1 ELISA» (Biovendor, Германия), «Adipocyte FABP (FABP4) Human ELISA» (Biovendor, Германия), «Interleukin-6» (Biomendor, Германия), «TNF alpha Human ELISA»

(Thermo Fisher Scientific Services, США).

Также проводили расчет индекса свободного лептина, который представляет из себя отношение содержания лептина (нг/мл) к уровню растворимого рецептора лептина (нг/мл), умноженное на 100 (Hendarto A. et al. 2020). А также изучали соотношение лептин/адипонектин (Chen Y. et al. 2003).

Методика определения концентрации тканевого белка лептина и тканевого белка адипонектина в эпикардальной и в подкожной жировой ткани

Подготовка образцов для анализа концентрации белков состояла в гомогенизации замороженных фрагментов тканей в пробирках для центрифугирования объемом 2 мл с металлическими шариками с использованием лизата TissueLyser LT (QIAGEN, США). Выделение белка производили с использованием буфера (50 мМ трис-НСl, pH-7,6; 150 мМ NaCl; 5 мМ ЭДТА, pH-7,5; 100 мМ NaF; 1% дезоксихолат натрия; 1% Triton X). -100; 10% глицерин; PMSF (1 мМ); NaF (100 мМ), Na₄P₂O₇ • 10H₂O (10 мМ); Na₃VO₄ (1 мМ); коктейль с ингибиторами протеазы ROCHE cOmplete™ (Roche, США)), затем образцы центрифугировали при 14000 g/+4°C в течение 30 мин.

В полученных супернатантах определяли концентрации ЛН и ОАН методом иммуноферментного анализа (DRG, США).

2.1.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования

Методика определения уровней экспрессии генов лептина (ген *LEP*) и адипонектина (ген *ADIPOQ*) в эпикардальной и подкожной жировой ткани

Для подготовки рабочих образцов перед анализом концентрации белков замороженные фрагменты тканей эпикардальной и подкожной жировой ткани гомогенизировали в пробирках для центрифугирования объемом 2 мл с металлическими шариками с использованием лизата TissueLyser LT (QIAGEN, США). Выделение белка производили с использованием буфера (50 мМ трис-НСl,

pH-7,6; 150 mM NaCl; 5 mM ЭДТА, pH-7,5; 100 mM NaF; 1% дезоксихолат натрия; 1% Triton X). -100; 10% глицерин; PMSF (1 mM); NaF (100 mM), Na₄P₂O₇ • 10H₂O (10 mM); Na₃OV₄ (1 mM); коктейль с ингибиторами протеазы ROCHE cOmplete™ (Roche, США)), затем образцы центрифугировали при 14000 g/+4°C в течение 30 мин.

Для оценки уровня экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* на уровне мРНК использован метод количественной ПЦР в режиме реального времени. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и зондов для оценки уровня экспрессии генов *LEP* и *ADIPOQ* представлены в таблице 8.

Тотальная РНК выделена из биоптатов ЭЖТ и ПЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasy MiniKit (Qiagen, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. кДНК получена методом обратной транскрипции с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США) согласно условиям производителя, сразу после выделения РНК. Определение уровня мРНК гена лептина проводили методом количественной ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США) с использованием праймеров и зондов, разработанных в программе PrimerExpress.

Таблица 8 – Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов

Ген	Прямой (F) и обратный (R) праймеры и TaqMan® зонды
LEP (целевой ген)	F: 5`-ACACCAAAACCCTCATCAAGAC-3` R: 5`-CTTTCTGTTTGGAGGAGACTGACT-3` 5`-(FAM)ATTGTCACCAGGATCAATGACATTTCA-(BHQ1)-3`
ADIPOQ (целевой ген)	F: 5`-CCTGGTGAGAAGGGTGAGA-3` R: 5`-GGTTTCACCGATGTCTCCCT-3` 5`-(FAM)AGGAGATCCAGGTCTTATTGGT-(BHQ1)-3`
RPLPO (референсный ген)	F: 5`-GATCAGGGACATGTTGCTGG-3` R: 5`-GACTTCACATGGGGCAATGG-3` 5`-(ROX)CAATAAGGTGGCAGCTGCTGC-(BHQ2)-3`

Ген	Прямой (F) и обратный (R) праймеры и TaqMan® зонды
ACTB (референсный ген)	F: 5`-CGTGCTGCTGACCGAGG-3` R: 5`-ACAGCCTGGATAGCAACGTAC-3` 5`-(HEX)CCAACCGCGAGAGGATGACCCAGAT-(BHQ1)-3`

Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены в трех повторах, а нормирование экспрессии гена лептина выполнено по отношению к двум референсным генам – конститутивно экспрессирующимся в клетках генам «домашнего хозяйства» – *ACTB* и *RPLP0* по методу, описанному ранее (McCulloch R.S. et al. 2012).

Анализ метилирования гена *LEP* в эпикардальной и подкожной жировой ткани

Для анализа уровня метилирования регуляторной области гена *LEP* был использован метод пиросеквенирования модифицированной бисульфитом ДНК. Выделение геномной ДНК проводилось из 50 мг жировой ткани с помощью стандартной фенол-хлороформной экстракции с предварительной гомогенизацией образцов. Оценка концентрации и качества полученной ДНК проводилась с использованием спектрофотометра NanoDrop 8000 (Thermo Scientific; Waltham, MA). Бисульфитная обработка образцов ДНК (500 нг; отношение поглощения 260/280 нм >1,8) проводилась с использованием набора реагентов EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research Inc., США), согласно инструкции производителя. Праймеры для анализа двух локусов гена *LEP* приведены в таблице 9, расположение анализируемых локусов приведено на рисунке 8. Праймеры для локуса 1 были разработаны с помощью программного обеспечения MethPrimer Software (Li L.C. et al. 2002). Анализ локуса 2 выполнялся методом, описанным ранее (Houde A.A. et al. 2015). ПЦР-амплификация проводилась с 40–50 нг конвертированной ДНК с использованием двух единиц полимеразы Hot Start Taq DNA polymerase (Алкор-Био) и 0,2 мкМ прямого и обратного биотинилированного праймера в объеме 50 мкл. Программа амплификации: 95°C - 5 мин, далее 40

циклов (95°C - 30 сек, 58°C - 30 сек, 72°C - 30 сек), финальная элонгация при 72°C в течение 7 мин.

Для оценки уровня метилирования ДНК процент 5-метилцитозинов в исследуемых CpG сайтах (таблица 9) был определен методом пиросеквенирования на приборе PyroMark Q24 (Qiagen Inc., США) согласно инструкции производителя.

Введение биотиновой метки в один из праймеров было использовано для очистки одноцепочечных ампликонов от остальных компонентов реакционной смеси с помощью частиц стрептавидин-сефарозы и системы вакуумной пробоподготовки (PyroMark Q24 Vacuum Workstation, Qiagen Inc., США). Меченые биотином одноцепочечные ампликоны были подвергнуты пиросеквенированию с использованием 0,3 мкМ секвенирующего праймера. Процент метилирования ДНК в каждом исследуемом CpG сайте был рассчитан по соотношению высоты полученных на пирограмме пиков с помощью программного обеспечения PyroQ CpG Software (Qiagen Inc., США) (Li L.C. et al. 2002, Houde A.A. et al. 2015, Hjort L. et al. 2017).

Таблица 9 – Последовательности праймеров для анализа уровня метилирования ДНК в исследуемых локусах гена *LEP*

Локус	Положение CpG островка относительно сайта начала транскрипции (положение в геноме (GCRh37/hg19))	Последовательность праймеров
Локус 1	-467 (chr7:127,880,864) -457 (chr7:127,880,874) -454 (chr7:127,880,877) -448 (chr7:127,880,883) -441 (chr7:127,880,890) -436 (chr7:127,880,895)	Прямой: 5'-TTTTTAAATTTTGGGTTTTTTTGG-3' Обратный: 5'-biotin-AACCAACCCCTAAAAAATACTTC-3' Секвенирующий: 5'-TTTTTAAATTTTGGGTTTTTTTGG-3'
Локус 2	-1 (chr7:127,881,330) +9 (chr7:127,881,338)	Прямой: 5'-GGGGAGGGTAGGTATGGAG-3'

Локус	Положение CpG островка относительно сайта начала транскрипции (положение в геноме (GCRh37/hg19))	Последовательность праймеров
	+14 (chr7:127,881,344)	Обратный: 5'-biotin-CCCTACATCCCTCCTAACT-3' Секвенирующий: 5'-GGGTAGGTATGGAGT-3'

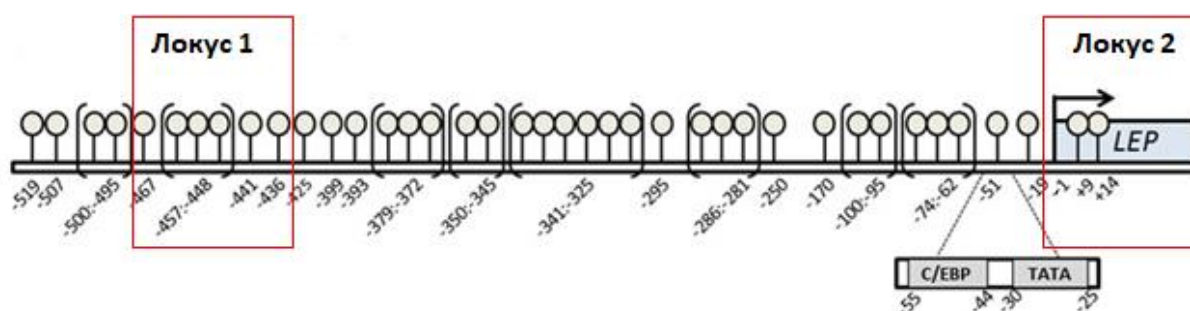


Рисунок 8 – Схематическое изображение промоторной области гена *LEP* с расположением CpG островков (3, с модификациями) и анализируемых в данном исследовании CpG островков

Методика определения уровней экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови и в кардиомиоцитах правого предсердия

Для подготовки рабочих образцов перед определением уровней экспрессии изучаемых микроРНК замороженные фрагменты правого предсердия гомогенизировали по методу, описанному в разделе 2.1.2.2.

Таблица 10 – Праймеры и нуклеотидные последовательности для микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203

Праймеры	Нуклеотидные последовательности
Для получения комплементарной ДНК	
микроРНК-27а	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtattcgactggatacgcgcgga

Праймеры	Нуклеотидные последовательности
микроРНК-133а	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtattcgactggatacgcacatttggtt
микроРНК-203	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtattcgactggatacgcacctagtg
U6	gtcgtatccagtgcagggtccgaggtattcgactggatacgcacaaaaatag
Для полимеразной цепной реакции	
микроРНК-27а «прямой»	gcccgcttcacagtggctaagtt
микроРНК-133а «прямой»	gcccgcagctggtaaaatggaac
микроРНК-203 «прямой»	gccggtgaaatgtttaggac
U6 «прямой»	gcgctcgtgaagcgctt
Общий «обратный»	gtgcagggtccgaggt

Для определения уровня экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови и в супернатанте ткани правого предсердия выделяли тотальную РНК стандартным фенол-хлороформным методом с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Москва). Далее проводили обратную транскрипцию по технологии StemLoop с праймерами, специфичными для микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 и референт малой РНК U6. Все праймеры были приобретены в фирме «Синтол» (Москва) (таблица 10). После этого выполняли ПЦР в реальном времени на приборе ДТЛайт («ДНК-Технология», Москва) с использованием набора «2,5× Реакционная смесь для проведения ПЦР в присутствии красителя EVA Green» по протоколам производителя («Синтол», Москва).

Полуколичественную оценку уровня микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу $2^{-\Delta Ct}$, применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК U6 (Епринцев А.Т. 2008).

2.1.2.3. Инструментальные методы исследования

Все инструментальные исследования были выполнены на базе клиник и подразделений ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Электрокардиография

Электрокардиографию выполняли известным методом с регистрацией 1-секундной ЭКГ в 12 отведениях аппаратами, прошедшими метрологическую поверку (Кобалава Ж.Д. с соавт. 2020).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий

Для определения показателя толщины комплекса интима-медиа (КИМ) производилось дуплексное исследование общих сонных артерий (ОСА) справа и слева с помощью ультразвука высокого разрешения на ультразвуковом сканере (ALOKA SSD – 3500, Россия). Исследование выполняли по стандартной методике в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием. Измерения выполнялись в режиме “offline” на изображениях исследуемых артерий. В продольном сечении измерялся комплекс интима-медиа на уровне бифуркации ОСА. КИМ оценивался на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, и рассчитывался как расстояние между двумя линиями интерфейса: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии (Lo J. et al. 2006). При наличии бляшки в зоне измерений анализ толщины интимы-медии выполнялся на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки. Скрининг на наличие бляшек выполнялся в экстракраниальных сегментах сонных артерий (ОСА, ее бифуркация, внутренняя сонная артерия, наружная сонная артерия). За бляшку при ультразвуковом исследовании принимали локальное утолщение стенки артерии, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного интимо-медиального комплекса, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизмененной стенки артерии и/или утолщение

КИМ более 1,3 мм (Alberti K.G. et al. 2005). Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2020), патологической считалась толщина КИМ сонных артерий более 0,9 мм или наличие бляшек.

Эхокардиографическое исследование с оценкой толщины эпикардальной жировой ткани

Стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭХО-КГ) было выполнено на ультразвуковом сканере экспертного класса (GE VIVID 7 Dimension, GE, США). Основные эхокардиографические показатели регистрировали фазированным матричным секторным датчиком M4S (Mitchell C. et al. 2019).

Толщину ЭЖТ оценивали в миллиметрах по среднему значению, полученному в трех сердечных циклах, проводя измерения в конце систолы в трех точках: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в предсердно-желудочковой борозде (Davidovich D. et al. 2013, Bertaso A.G. et al. 2013).

Компьютерная томография сердца

Компьютерная томография сердца (КТС) без введения контраста выполнена на компьютерном томографе (Optima CT660, GE, США). КТ выполняли в момент задержки дыхания на участке от бифуркации трахеи до диафрагмы, в кранио-каудальном направлении. Верхней границей сердца был отмечен срез, соответствующий месту среза легочной артерии. Анатомическим ориентиром нижней границы сердца, как правило, выбирали последний срез миокарда или самый последний срез с участком задней нисходящей артерии. Изображения создавали посредством спирального КТ-сканирования с ретроспективной ЭКГ-синхронизацией. Поскольку ЭЖТ является сжимаемой структурой, то для построения изображения использовали срезы, полученные в конце систолы, что позволило избежать искусственного уменьшения толщины эпикардального жира

в момент диастолы за счет его компрессии тканью миокарда (Shmilovich N. Et al. 2011, Bertaso A.G. et al. 2013).

При анализе данных КТ сердца измерения ЭЖТ в миллиметрах проводили в трех точках: над верхушкой сердца, над свободной стенкой правого желудочка и в предсердно-желудочковой борозде, а также оценивали объем эпикардального жира. Наиболее валидный показатель, отражающий количество эпикардального жира – объем ЭЖТ, измеренный при КТ сердца в см³ – именно с ним в нашей работе сравнивались значения остальных показателей, характеризующих ЭЖТ, как по данным КТ, так и ЭХО-КГ. Трудности оценки эпикардального жира методом КТ были связаны с высокой стоимостью и ограниченными показаниями к исследованию, поэтому число наблюдений, в которых использовался данный метод измерения ЭЖТ, составило 76 исследований (41 – у больных с ИБС и 35 – без ИБС).

Коронарная ангиография

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, выполняли селективную коронарную ангиографию (КАГ) на аппарате GE Innova 2100 (GE, США). Анестезиологическое пособие включало в себя внутривенное введение Sol. Fentanyl 0,005% - 2 мл. Чрескожная пункция правой лучевой артерии по методике Сельдингера осуществлялась под местной анестезией 1% раствором лидокаина, контроль места пункции осуществлялся мануальным способом, при необходимости правильность расположения проводника оценивалась рентгенологически с помощью введения рентгеноконтрастного вещества. После выполнения трансрадиального доступа и установки интродьюсера в правую лучевую артерию интраартериально вводилось Sol. Heparini 2500.

Для проведения селективной КАГ использовали интродьюсеры размером 6F и 7F, селективные катетеры Judkins и различные проводники. Диагностический катетер (Judkins Left) с помощью коронарного проводника проводили до восходящего отдела аорты, затем коронарный проводник удаляли. В передне-задней проекции дистальный кончик катетера устанавливали в устье левой коронарной артерии (ЛКА). После проведения рентгенографии левой коронарной

артерии в нескольких проекциях, с помощью коронарного проводника заменяли диагностический катетер Judkins Left на Judkins Right. В левой косой проекции (LAO 30) дистальный кончик катетера устанавливали в устье правой коронарной артерии (ПКА). Верное расположение катетера контролировали введением 1-2 мл рентгеноконтрастного вещества «Омнипак» 350 мг/мл (Nycomed, Швейцария), которое вводили в левую и правую коронарные артерии в объеме 6-10 мл со скоростью 3-4 мл/с ручным способом. Для достижения лучшей визуализации и получения объективных данных о состоянии коронарного русла, рентгенографию выполняли с записью шести стандартных проекций для бассейна ЛКА и двух проекций для ПКА (Scanlon P.J. et al. 1999). После окончания рентгенографии диагностический катетер удаляли с помощью коронарного проводника. После проведения КАГ интродьюсер удаляли, осуществляли гемостаз лучевой артерии с дальнейшим наложением давящей повязки и иммобилизацией в лучезапястном суставе на 12 ч. Диагностические процедуры рентгенэндоваскулярными хирургами проводились в присутствии анестезиологической бригады. В ходе исследования оценивали клиническое состояние пациента, мониторировали данные ЭКГ, АД, SaO₂, ЧДД. При необходимости интракоронарно вводили Sol. Nitroglycerini 1% 5 ml в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий (Maseri A. et al. 1990).

2.1.3. Статистический анализ клинических данных

В электронную базу данных, созданную в программе Excel, вносили все полученные анамнестические, физикальные, клинические, лабораторные, молекулярно-генетические, инструментальные данные, данные о лекарственной терапии (всего 246 переменных).

Статистический анализ данных проводился 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, или если вид распределений не анализировался, проводилось путем проверки статистической гипотезы о равенстве средних рангов с помощью критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). 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 (Scheffe).

При сравнении трех и более выборок по количественным признакам, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal–Wallis test). В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось попарное сравнение выборок при помощи апостериорного критерия Бонферрони (Bonferroni). Сравнение номинальных данных двух независимых групп проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона (Pearson's chi-squared test). 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 (Fisher's exact test). Также использовался метод построения классификационных деревьев.

Для определения размера эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) (в ретроспективных исследованиях). Если

95% ДИ для ОШ включает 1, то различия между группами по изучаемому признаку статистически не значимы.

Таблица 11 – Шкала Чеддока

Значения коэффициента корреляции r	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Для оценки связи между порядковыми и количественными признаками, распределение которых отличалось от нормального использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman's rank correlation coefficient/ Spearman's ρ). Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (таблица 11).

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 функции 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. Математическое моделирование для расчета индивидуального риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, с учетом изученных показателей пациента и определением прогностического индекса.

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% доверительным интервалом (95% ДИ) и уровнем статистической значимости (Гржибовский А.М. 2008, Гржибовский А.М. с соавт. 2016, 2017, Шарашова Е.Е. с соавт. 2017).

2.2. Экспериментальное сравнительное рандомизированное исследование механизмов патогенеза ишемического повреждения миокарда

В данном разделе будут описаны лабораторные методы моделирования и оснащение экспериментов по воспроизведению 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 инфаркта миокарда в эксперименте у крыс.

Экспериментальное исследование было проведено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» МЗ РФ в соответствии с политикой и требованиями Комиссии по контролю содержанию и использованию лабораторных животных (IACUC). Все протоколы и процедуры экспериментов на животных были рассмотрены и одобрены Комиссией по контролю содержания и использования лабораторных животных

Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова (06.02.2020 г., протокол № 20-01ПЗ#V1).

2.2.1. Изучение влияния гиперлептинемии на выраженность ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в остром эксперименте

Объектами исследования в остром эксперименте стали 30 особей крыс-самцов, стока Wistar. Как в остром, так и в хроническом эксперименте проводили блочную рандомизацию животных с применением компьютерного генератора случайных чисел. Этот метод позволил максимально учесть все факторы, способные привести к смещению результатов исследования, а также минимизировать влияние человеческого фактора.

Исследуемые группы:

Острый эксперимент – 3 группы животных:

1. Контроль без лептина
2. Перфузия лептина в дозе 1,0 нМ
3. Перфузия лептина в дозе 3,1 нМ

Острый эксперимент моделируется при перфузии изолированного сердца по протоколу глобальной ишемии – 30 минут и реперфузии – 120 минут. Несмотря на то, что методика перфузии изолированного сердца была предложена австрийским физиологом О. Лангендорфом в 1895 году (Langendorff O. 1895), она остается достаточно интенсивно используемым подходом для изучения ишемических и гипоксических состояний миокарда по сей день (Purdham D.M. et al. 2004). Животных наркотизировали изофлураном, одновременно с которым внутрибрюшинно вводили 500 ЕД гепарина. Грудную клетку вскрывали широким чрездиафрагмальным билатеральным разрезом, сердце быстро вырезали и помещали в модифицированный ледяной (4°C) раствор Кребса–Хенселейта с гепарином, содержащий (в mM): глюкозы – 11; NaCl – 118; KCl – 4,7; CaCl₂ – 1,5; MgSO₄ – 1,2; KН₂PO₄ – 1,2; NaHCO₃ – 25. До последнего времени подавляющим большинством исследователей, применяющих методику перфузии изолированного

сердца крысы, использовалась концентрация Ca^{2+} в перфузате около 2,5 mM. Действительно, именно такая концентрация Ca^{2+} упомянута в оригинальной работе Н. А. Krebs и К. Henseleit (1932), однако данная величина была основана на анализе содержания Ca^{2+} в цельной крови. При этом авторы не учитывали, что существенная доля Ca^{2+} в крови связана с белками, и лишь около половины находится в свободной ионизированной форме (Sutherland F. J. et al. 2003). Кристаллоидный безбелковый раствор, используемый для перфузии изолированного сердца, не содержит молекул, способных связывать Ca^{2+} , поэтому концентрация последнего оказывается избыточной, что приводит к постоянной инотропной стимуляции сердца. Именно этим мы обосновываем использование концентрации Ca^{2+} в 1,5 mM в наших экспериментах.

После остановки сердца его присоединяли к модифицированному аппарату Лангендорфа (Leiris J. et al. 1984) и осуществляли ретроградную перфузию через канюлю, введенную в аорту, раствором Кребса–Хенселейта под постоянным давлением гидростатического столба 80 мм рт. ст (рисунок 9).

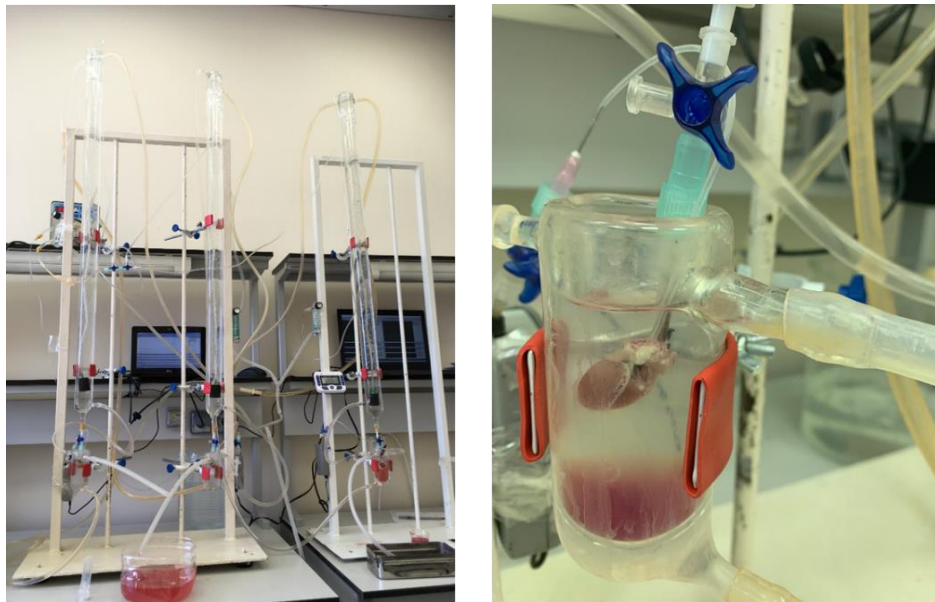


Рисунок 9 – Общий вид экспериментальной установки для перфузии изолированного сердца по методу Лангендорфа, применявшейся для изучения острых эффектов лептина при моделировании глобальной ишемии-реперфузии сердца

Использовали аортальную канюлю собственной конструкции с наличием поперечных насечек для облегчения фиксации аорты на нужном уровне. Температуру перфузионного раствора, насыщенного газовой смесью (карбогеном), содержащей 95% кислорода и 5% углекислого газа, поддерживали на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. рН раствора равнялось 7,3–7,4. В ходе эксперимента регистрировали давление в левом желудочке, по кривой которого программным методом вычисляли конечно-диастолическое, систолическое и пульсовое давление. Мониторинг давления в левом желудочке и ЧСС осуществляли с использованием программно-аппаратного комплекса PhysExp (ООО «Кардиопротект», Россия).

Давление в левом желудочке измеряли в изоволюмическом режиме путем введения в полость ЛЖ через митральное кольцо полиэтиленового баллона, заполненного физиологическим раствором и соединенного с датчиком давления (Вахтер, США). Датчик давления располагали на уровне сердца. В начале эксперимента камера заблаговременно откалиброванного датчика, связанная с внутрижелудочковым баллоном, имела сообщение с окружающей средой. Затем сообщение камеры датчика с окружающей средой прерывали, в результате чего регистрировалась низкоамплитудная исходная кривая давления в левом желудочке. Далее приступали к созданию «преднагрузки» путем медленного нагнетания в баллон жидкости с помощью шприцевого иньектора. При этом ориентировались на уровень конечно-диастолического давления (подачу жидкости прекращали по достижении КДД величины 10 мм рт. ст.) и уровень развиваемого сердцем систолического давления, которое в среднем достигало 110–120 мм рт. ст. при КДД 10 мм рт. ст. Величину коронарного кровотока измеряли путем сбора, оттекающего от сердца, перфузата в градуированный цилиндр и выражали в мл/мин. Для облегчения оттока перфузата из правого желудочка в начальном отделе легочной артерии делали небольшой надрез. Термин «коронарный кровоток» в данном случае используется условно, т. к. при перфузии изолированного сердца безэритроцитарным кристаллоидным раствором этот показатель эквивалентен объемной скорости протекания перфузионного раствора.

В сериях экспериментов, направленных на изучение роли ЛН, сердца перфузировали раствором, содержащим 1,0 нМ или 3,1 нМ этого белка (лептин для инфузии: recombinant rat leptin protein (R&D Systems, Миннеаполис, Миннесота, США). Сердца контрольной группы перфузировали только базовым раствором. В литературе описано два способа доставки препаратов к изолированному сердцу. Первый предполагает временное переключение сердца на перфузию раствором из другой перфузионной колонки, содержащим необходимую концентрацию исследуемого вещества и имеющим одинаковые с исходным раствором физико-химические свойства. Второй способ предусматривает инфузию исследуемого препарата в рукав тройника, расположенного непосредственно над аортальной канюлей, со скоростью, не превышающей 1/10 от скорости среднего коронарного кровотока.

Перфузия изолированного сердца лептином осуществлялась за счет использования второй перфузионной колонки, наполненной перфузатом, содержащим вышеописанные концентрации белка. Перфузия сердец раствором, содержащим лептин, осуществлялась в течение 60 минут, предшествующих 30-минутной глобальной ишемии.

После завершения подготовки препарата изолированного сердца (введения в полость ЛЖ баллона, создания «преднагрузки» и присоединения электродов для регистрации ЭКГ, формирования сложного узла) его помещали в термостатическую камеру. Стабилизация параметров работы сердца происходила в течение 20 минут, после чего осуществляли окклюзию ЛКА в течение 30 минут с последующей 120-минутной реперфузией.

Глобальную ишемию воспроизводили в течение 30 минут путем полного прекращения подачи перфузата к сердцу, после чего осуществляли 120-минутную реперфузию.

Использование критериев исключения в экспериментах на изолированном сердце позволяет лучше стандартизовать полученные результаты и делает возможным сравнение данных, полученных в разных лабораториях (Purdham D.M. et al. 2004). Критерии исключения представляют собой ряд ограничений,

касающихся качества проведения эксперимента и устанавливаемых экспериментатором заранее для отбраковки опытов, не отвечающих одному или нескольким критериям. В наших экспериментах, основываясь на данных литературы, мы использовали следующие критерии исключения:

1. Исходная частота сердечных сокращений менее 250 уд./мин.
2. Коронарный кровоток более 18 мл/мин либо менее 8 мл/мин.
3. Наличие значимых нарушений ритма в течение 5 минут перед началом регионарной ишемии.
4. Систолическое внутрижелудочковое давление менее 100 мм рт. ст. при величине конечнодиастолического более 10 мм рт. ст.

Параметры работы сердца оценивали в исходном состоянии (после 20 минут стабилизационного периода), перед длительной коронароокклюзией, на 5, 10, 15, 20, 25 и 30 минутах регионарной или глобальной ишемии, а также каждые 10 минут реперфузии.

После завершения 120-й минуты реперфузии 3 центральных среза сердца используют для оценки площади некроза миокарда при помощи окраски раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида по стандартной методике (Gabrielová E. et al. 2019).

2.2.2. Методы оценки роли хронического назначения лептина на метаболизм крыс, размер инфаркта, ритм сердца, маркеры воспаления и активность ключевых киназ внутриклеточных сигнальных путей адипоцитокинов в миокарде в условиях ишемии-реперфузии

Выбор животных для модели

В эксперименте были использованы крысы-самцы стока Wistar в возрасте 11–12 недель с массой 250–300 г. Массу тела оценивали перед всеми процедурами и на 8-й день эксперимента перед моделированием инфаркта миокарда. Крыс содержали в стандартных условиях в помещении с контролируемой влажностью (50–60%) и температурой (22–24 °C) с 12-часовым циклом свет-темнота (свет

включался в 8:00 утра). Все крысы были акклиматизированы в течение 2 недель перед экспериментами с неограниченным доступом к пище и воде. Все операции проводились под общей анестезией.

В данной серии экспериментов использовали 62 крыс-самцов стока Wistar. Четыре крысы были исключены из исследования досрочно: две крысы с летальным исходом во время инициации анестезии и две крысы с летальным исходом на первой минуте моделирования инфаркта миокарда. Таким образом, в окончательный анализ были включены данные по 58 крысам.

2.2.2.1. Лабораторная методика воспроизведения гиперлептинемии у крыс в группе животных, получающих лептин с помощью подкожной осмотической мини-помпы ALZET (модель 2ML1) в течении 8 суток

Разработан протокол имплантации осмотической мини-помпы под кожу крысы, который включал приготовление используемого для тестирования раствора лептина и контрольного носителя. Рекомбинантный крысиный лептин (уровень эндотоксина $<0,10$ МЕ на 1 мкг белка, R&D Systems, Минеаполис, МН, США) был восстановлен с концентрацией 1 мг/мл в стерильном носителе: 20 mM Tris-HCl, pH 8.0. с последующим созданием рабочего раствора лептина в концентрации 0,33 мкг/мл. В контрольной группе животных осмотические мини-помпы заряжали только раствором носителя, не содержащего лептин: 20 mM Tris-HCl, pH 8.0.

Заправку осмотической мини-помпы ALZET 2ML1 рабочим раствором лептина или носителем производили одним из растворов с помощью заводского зонда, входящего в комплект.

Анестезия крысы: первоначально крыс анестезировали в прозрачном акриловом боксе, с подачей 2,5-3,0% изофлурана. После индукции анестезии, продолжавшейся от 5 до 10 мин, крыс вынимали из бокса. Животному, находящемуся в положении на животе, продолжали подачу анестезии 1.5% Изофлураном для подачи через маску с помощью наркозного аппарата.

Непосредственно этапы подкожной имплантации осмотической помпы представлены на рисунке 10. Манипуляции производили в специализированной операционной с использованием укладки хирургических инструментов (описаны выше в разделе материалы и методы) для имплантации осмотической помпы под кожу холки крысы, предварительно выбривая шерсть с холки животного, с хирургической обработкой операционного поля антисептиком и ограничением его стерильными салфетками (рисунок 11).

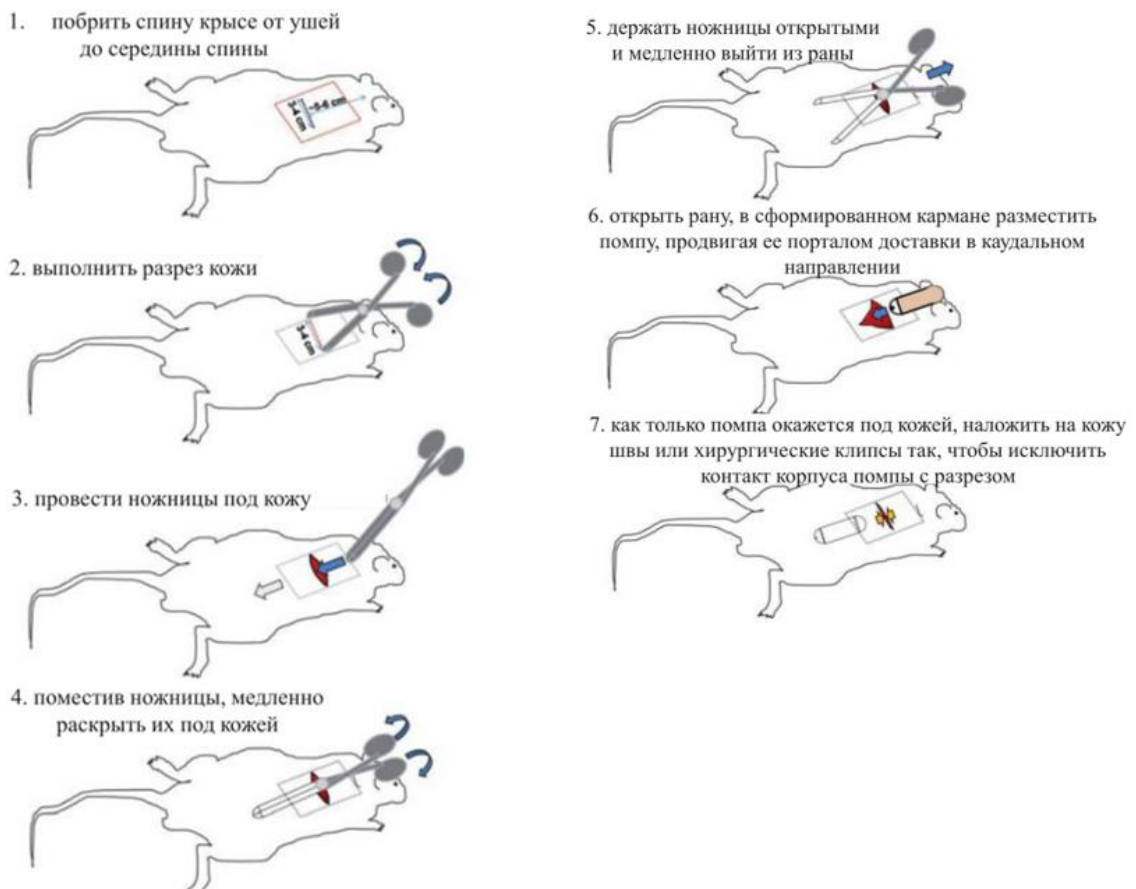


Рисунок 10 – Этапы имплантации осмотической мини-помпы под кожу крысы

После создания кожного разреза тупым способом формируется подкожный карман, в который помещается мини-помпа, заправленная препаратом, после чего формируется специальный кожный шов в виде складки, края которого не контактируют с поверхностью помпы (рисунок 11).

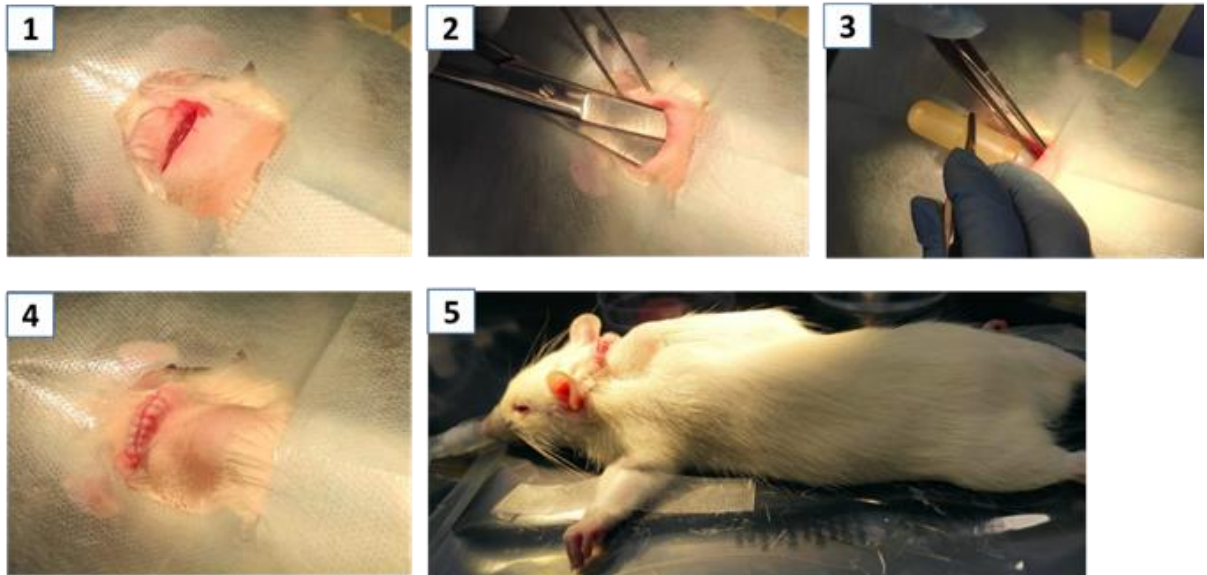


Рисунок 11 – Этапы имплантации осмотической помпы в хроническом эксперименте: 1 – подготовка операционного поля и создание кожного разреза; 2 – формирование подкожного кармана; 3 – мини-помпа помещается в подкожный карман; 4 – формируется специальный кожный шов в виде складки; 5 – общий вид животного после имплантации помпы под кожу холки

Также был произведен подбор условий содержания крыс после имплантации под кожу крысы осмотической мини-помпы ALZET 2ML1 для сохранения целостности зоны послеоперационного рубца и самого устройства. В ходе послеоперационного наблюдения за крысами наблюдали сложность, которая заключалась в повреждении животными друг друга в области послеоперационной раны, что завершалось несостоятельностью послеоперационного шва и потерей животным помпы. Решение описанной проблемы заключалось в индивидуальной рассадке животных после операции по имплантации мини-помпы. Таким образом, удалось добиться заживления раны и сохранения мини-помпы в установленной позиции – под кожей холки крысы.

Описание используемых препаратов

Рекомбинантный крысиный лептин (уровень эндотоксина $<0,10$ EU на 1 мкг белка по методу лизата амебоцитов *Limulus*) (R&D Systems, Миннеаполис,

Миннесота, США) был восстановлен в концентрации 1 мг/мл в стерильном носителе: 20 mM Tris-HCl, pH 8,0. Хроническое назначение лептина осуществлялось с помощью осмотической мини-помпы (модель 2ML1; ALZET, Купертино, Калифорния, США) с начальной концентрацией лептина 0,33 мкг/мкл и скоростью инфузии 10 мкл/час в течение 8 дней, согласно ранее описанному протоколу (Lamy E. et al. 2018).

JSI-124 (кукурбитацин I), специфический ингибитор JAK2 киназы, был приобретен у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США). Рабочий раствор JSI-124 1 мг/мл готовили в диметилсульфоксиде (ДМСО) (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США), хранили при -20°C и разбавляли 0,9% NaCl до концентрации 150 мкмоль/л. JSI-124 назначали внутривнутрибрюшинно в суточной дозе 1 мг/кг/сутки в течение 8 дней, как описано в более раннем исследовании (Yuan G. et al. 2015).

2.2.2.2. Методы инструментального исследования и способ моделирования инфаркта миокарда в эксперименте у крыс

Измерение параметров гемодинамики и мониторинг электрокардиографии

Частота сердечных сокращений, измерение артериального давления и регистрация ЭКГ были оценены на 8-е сутки от момента имплантации осмотической помпы, и регистрировались во время следующих этапов эксперимента: начало анестезии, в течении 1 часа до ишемии, во время лигирования левой коронарной артерии и до конца эксперимента. После проведения срединного разреза шеи правую сонную артерию канюлировали для непрерывного прямого измерения артериального давления. Сигналы сердечного ритма и артериального давления регистрировали с помощью компьютерной системы PhysExp Mini (ООО «Кардиопротект», Санкт-Петербург, Россия).

ЭКГ в трех отведениях регистрировали с помощью подкожных игольчатых электродов, прикрепленных к каждой конечности в положении лежа, с использованием системы сбора и анализа INCART (ООО «ИНКАРТ», Санкт-

Петербург, Россия). Количество аритмий определяли в соответствии с рекомендациями Ламбетской конвенции (Curtis M.J. et al. 2013).

Эхокардиография у крыс

Эхокардиографию (ЭХО-КГ) у крыс проводили на 8-й день эксперимента, перед моделированием инфаркта миокарда, под изофлурановой анестезией с использованием 1,5% изофлурана (Isoflurane Baxter, Baxter A/S Allerød, Дания) через маску. Морфологию и функцию сердца анализировали при частоте сердечных сокращений 400-450 ударов в минуту. Во время ЭХО-КГ проводили контроль ЭКГ для контроля частоты сердечных сокращений в пределах 400–450 ударов в минуту. Параметры ЭХО-КГ были измерены с использованием трассировки в М-режиме для парастернальных изображений по длинной и короткой оси. Каждое измерение проводили как минимум на трех сердечных циклах и вычисляли средние значения. Регистрировали следующие параметры: конечно-диастолическую толщину задней стенки левого желудочка (ED LVPW), конечно-диастолическую толщину межжелудочковой перегородки (ED IVS), конечно-диастолический диаметр левого желудочка (LV EDD) и фракцию укорочения левого желудочка (LV FS).

Предоперационная подготовка и моделирование инфаркта миокарда

Первоначально крыс анестезировали в прозрачном акриловом боксе с проточной подачей 2,5–3,0% изофлурана. После индукции анестезии, продолжавшейся от 5 до 10 мин., крыс вынимали из бокса и перемещали на управляемую анестезию 1,5% изофлураном, интубировали оротрахеально и механически вентилировали воздухом, обогащенным кислородом (FiO₂ 35%). Анестезию поддерживали до конца эксперимента, после чего проводили эвтаназию. Частоту дыхания регулировали для поддержания артериального рСО₂ в физиологических пределах. Температурный датчик (8,0 мм) вводили в прямую кишку для контроля температуры тела, которая поддерживалась в пределах нормотермии между 37,0 °С и 38,0 °С. Температуру тела крыс поддерживали с

помощью столика с подогревом и обратной связью (Physitemp Instruments Inc., Клифтон, Нью-Джерси, США).

После 30-минутного периода стабилизации гемодинамики выполняли левую боковую торакотомию, перикардотомию, далее под левой коронарной артерией была проведена шелковая нить 6-0. Концы нити пропущены через пропиленовую трубку, образуя петлю. Успешная коронарная окклюзия и начало инфаркта миокарда визуально подтверждались эпикардальным цианозом и подъемом сегмента ST на ЭКГ. Ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда моделировали путем 30-минутной окклюзии левой коронарной артерии с последующей 120-минутной реперфузией. Реперфузия подтверждалась депрессией сегмента ST на ЭКГ и появлением локальной гиперемии в области левого желудочка, которая ранее была цианотичной и бледной. В конце реперфузии внутриаортально вводили синьку Эванса, а затем проводили эвтаназию животного путем передозировки изофлурана.

Терминальный забор образцов в эксперименте

В конце эксперимента (на 8-й день) образцы крови из аорты (4 мл) собирали в пробирки, содержащие ЭДТА, и центрифугировали при 3000 g в течение 15 минут при температуре окружающей среды. Полученные супернатанты собирали и хранили при -80 °C до момента проведения лабораторных анализов. После эвтаназии базальную часть сердца быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80 °C. Верхушку сердца удаляли и фиксировали в 10% забуференном нейтральном формальдегиде (pH 7,4) в течение 1 дня и далее готовили образцы миокарда для гистологического исследования. Затем оставшийся миокард сердца окрашивали для измерения размеров зоны риска и некроза.

Измерение размера инфаркта и зоны риска в эксперименте

Непосредственно после получения, препараты сердца разрезали на поперечные срезы толщиной 2 мм. Срезы инкубировали при 37 °C в течение 20 мин в 1% растворе 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида. Затем срезы помещали в 10%

формальдегид на 10 мин. для увеличения контраста между окрашенной тканью темно-красного цвета и неокрашенной тканью. Затем проводили фотографирование срезов, и затем с использованием программы анализа изображений (ImageJ в комплекте с 64-битной Java 1.8.0_172) рассчитывали процент зоны риска (ЗР) и размер зоны инфаркта (ЗИ). ЗР выражали как процент от всего среза, а ЗИ выражали как процент от ЗР. Значения ЗР и ЗИ для каждого сердца были получены путем суммирования всех срезов и вычисления средних значений.

2.2.2.3. Дизайн и протокол хронического эксперимента

Животные были рандомизированы случайным образом (методом генерации случайных чисел) в одну из семи групп, показанных на рисунке 12:

- 1) Контрольная группа (КОН), $n = 8$: моделирование контрольного инфаркта миокарда (ИМ) согласно протоколу, описанному выше.
- 2) Группа ложнооперированных животных (ЛО), $n = 7$: торакотомия была выполнена без последующей перевязки левой коронарной артерии.
- 3) Группа с хроническим назначением лептина с использованием осмотической мини-помпы (ЛЕП), $n = 10$.
- 4) Контрольная группа с постоянным введением раствора, не содержащего лептин (20 мМ Трис-НСl, pH 8,0) с использованием осмотического мини-помпы (Трис-НСl), $n = 8$.
- 5) Группа с хроническим внутрибрюшинным назначением ингибитора JAK2/STAT3 JSI-124 (Кукурбитацин-I) (JSI-124), $n = 10$.
- 6) Контрольная группа с хроническим внутрибрюшинным назначением раствора, не содержащего JSI-124 (DMCO + NaCl) (DMCO), $n = 8$.
- 7) Группа с хроническим назначением лептина с использованием осмотической мини-помпы и внутрибрюшинным введением JSI-124 (ЛЕП+JSI-124), $n = 7$.

Группы животных были логически объединены в три последовательных экспериментальных серии: 1) эффекты лептина, 2) эффекты ингибитора JAK2/STAT3 и 3) эффекты ингибитора JAK2/STAT3 у животных, получающих

лептин. Эффекты лептина - влияние хронического назначения лептина на гемодинамические и метаболические параметры, маркеры воспаления и повреждение миокарда при ишемии-реперфузии (ИР) оценивали в четырех группах: крысы получали инфузию лептина (группа ЛЕП) или носителя (группа Трис-НСl), результаты сравнивали с контролем (группа КОН) и ложнооперированными животными (группа ЛО).

Эффекты ингибитора JAK2/STAT3 - влияние длительного назначения JSI-124 (ингибитор JAK2/STAT3) на гемодинамические и метаболические параметры, маркеры воспаления и ИР повреждение миокарда оценивали в четырех группах: крысы, получавшие внутрибрюшинную инфузию JSI-124 (группа JSI-124) или носитель (группа ДМСО), результаты сравнивали с контрольной (группа КОН) и ложнооперированными животными (группа SH).

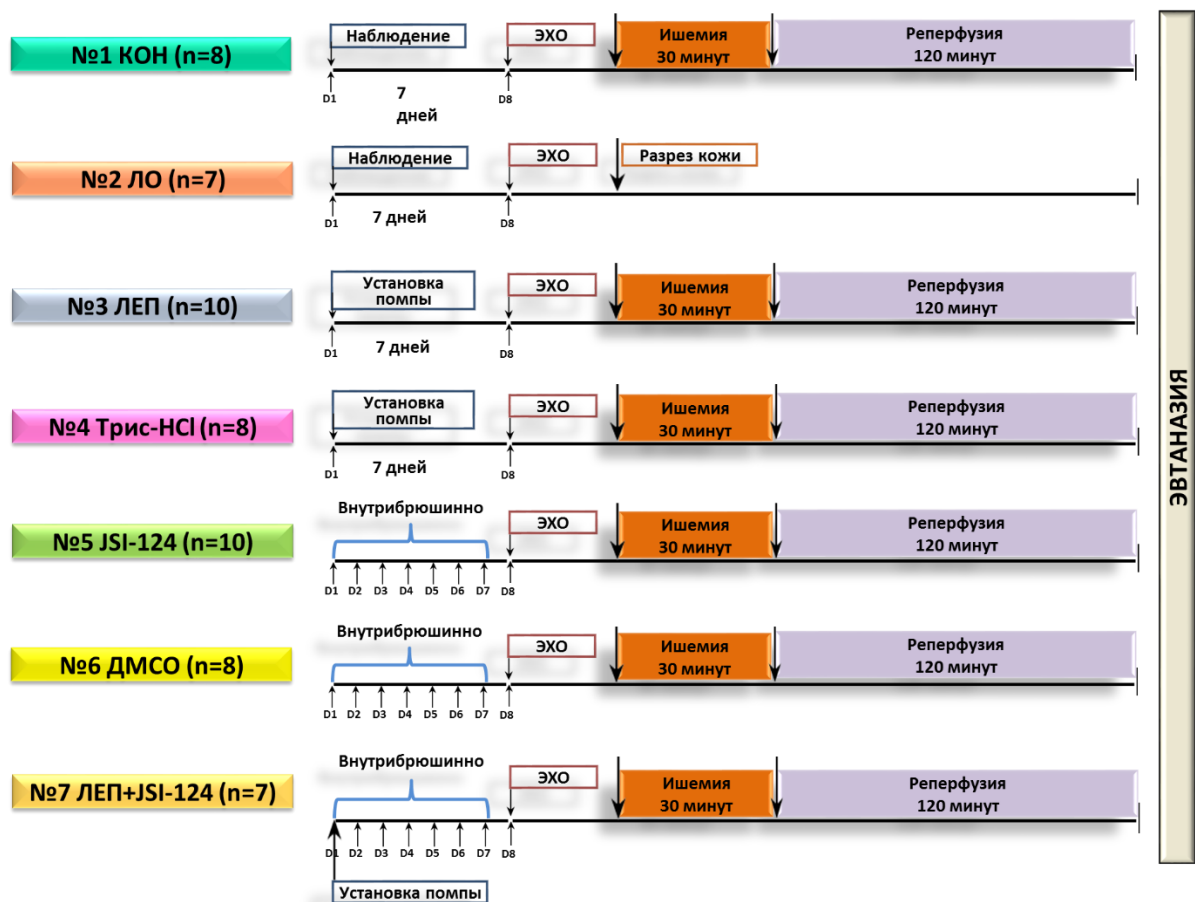


Рисунок 12 - Схема протоколов хронического эксперимента в каждой группе ЖИВОТНЫХ

Эффекты ингибитора JAK2/STAT3 у животных, получающих лептин - влияние лечения JSI-124 на вызванные лептином изменения гемодинамических и метаболических параметров, маркеров воспаления и ИР повреждение миокарда оценивали в трех группах: (1) группа с назначением лептина без JSI-124 (группа ЛЕП); (2) группа JSI-124: JSI-124 назначали внутривнутрибрюшинно без введения лептина (группа JSI-124); (3) группа с назначением лептина + JSI-124: JSI-124 вводили внутривнутрибрюшинно в сочетании с хроническим введением лептина через осмотическую помпу (группа ЛЕП+JSI-124).

Оценка концентрации лептина, тропонина I, FGF-21, провоспалительных цитокинов, глюкозы и параметров липидограммы в крови

Уровни лептина в плазме крови (Leptin Rat ELISA Kit; Thermo Fisher Scientific, Inc., Уолтем, Массачусетс, США), тропонина-I (Rat Cardiac Troponin I ELISA Kit (ab246529); Кембридж, Массачусетс, США), FGF-21 (RayBio® Mouse FGF-21 ELISA Kit; Peachtree Corners, GA, США), интерлейкина-6 (RayBio® Rat ИЛ-6 ELISA Kit; Peachtree Corners, GA, США) и ФНО-альфа (RayBio® Rat TNF-alpha ELISA Kit; Peachtree Corners, GA, США) измеряли, используя наборы ELISA, в соответствии с инструкциями производителя. Концентрацию глюкозы, общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов определяли стандартным методом с помощью наборов (Olvex Diagnosticum; Санкт-Петербург, Россия).

Морфологический анализ образцов миокарда в эксперименте

Образцы верхушек сердца фиксировали в 10% формалине, затем заливали парафином и разрезали на срезы толщиной 4 мкм. Срезы тканей окрашивали гематоксилин-эозином (ГЭ) и исследовали под световым микроскопом Nikon Nis-E (Nikon Corporation, Токуо, Япон). При 400-кратном увеличении микроскопа проводили морфометрическое исследование кардиомиоцитов с расчётом диаметра и площади поперечного сечения клеток, используя возможности программы NIS-

Elements BR (версия 4.3) (Nikon Corporation, Tokyo, Japan). Фотофиксацию срезов проводили с помощью камеры Nikon DS-Fi2 (Nikon Corporation, Tokyo, Japan).

Вестерн блот анализ

Замороженные фрагменты образцов ткани миокарда гомогенизировали в пробирках для центрифугирования объемом 2 мл с металлическими шариками с использованием лизата TissueLyser LT (QIAGEN, США). Выделение белка производили с использованием буфера (50 мМ трис-НСl, рН-7,6; 150 мМ NaCl; 5 мМ ЭДТА, рН-7,5; 100 мМ NaF; 1% дезоксихолат натрия; 1% Triton X). -100; 10% глицерин; PMSF (1 мМ); NaF (100 мМ), Na₄P₂O₇ • 10H₂O (10 мМ); Na₃VO₄ (1 мМ); коктейль с ингибиторами протеазы ROCHE cOmplete™ (Roche, США)), затем образцы центрифугировали при 14000 g/ + 4 °C в течение 30 мин.

В полученных супернатантах миокарда определяли активность общей и фосфорилированной форм киназ JAK2 и STAT3 с использованием набора для анализа бицинхониновой кислоты. Белки разделяли методом SDS-PAGE, переносили на нитроцеллюлозную мембрану и кондиционировали в течение ночи при + 4 °C следующими антителами: анти-STAT3 (SAB2104912, Sigma-Aldrich); антифосфо-STAT3 (pTyr705, SAB4300033, Sigma-Aldrich); анти-JAK2 (SAB4501600, Sigma-Aldrich) или анти-фосфо-JAK2 (Tyr1007 / 1008, 07-606, Sigma-Aldrich). Затем мембраны трижды промывали трисбуферным раствором и полисорбатом 20 и инкубировали со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена. Раствор с усиленной хемилюминесценцией использовали для визуализации полос иммунореактивного белка. Количественную оценку полос проводили с помощью программы ImageJ (США). Различия в концентрации белка оценивали после поправки на различия в загрузке белка, определяемые с помощью зондов β-актина (мышинные моноклональные антитела против β-актина, Sigma-Aldrich).

2.2.3. Статистический анализ экспериментальных данных

Материалы, использованные в данном исследовании, были статистически обработаны параметрическими и непараметрическими методами. Статистический анализ выполнялся с использованием возможностей программы SPSS, версия 27.0 (SPSS Inc., США)

Количественные показатели оценивали по нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. Комбинации количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). При сравнении нескольких выборок количественных данных с распределением, отличным от нормального, критерий Краскала-Уоллиса использовался как непараметрическая альтернатива однофакторному дисперсионному анализу.

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскала-Уоллиса превышало (ниже критического уровня – различия значимы) критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза. При сравнении более двух зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Бонферрони.

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:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n, \quad (3)$$

где y – результирующий количественный признак, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – константа.

Полученные регрессионные модели позволяют по заданным значениям фактора x находить теоретические значения результативного признака y .

Построение прогностической модели риска изучаемого исхода (биномиальный признак) от независимых переменных (качественные и количественные признаки) выполнялось с помощью бинарной логистической регрессии. Прогностическая модель представлена уравнением:

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n \quad (4)$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad (5)$$

где p – вероятность возникновения изучаемого исхода,

$x_1 \dots x_n$ – значения предикторов, измеренных в 1 и номинальной, порядковой или количественной шкале,

$a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – константа.

Отбор независимых переменных производился методом пошаговой отбора с использованием статистики Вальда (Wald's test). Оценкой качества логистической регрессии является показатель Найджелкерка.

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 $p < 0,05$ [Реброва О.Ю. 2000].

ГЛАВА 3. Проспективное, наблюдательное исследование с оценкой основных факторов сердечно-сосудистого риска у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

3.1. Общая характеристика больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

На первом этапе исследования были отобраны все пациенты с подтвержденным диагнозом ИБС в сочетании с ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ), промежуточной фракцией выброса левого желудочка (ХСНпФВ) и низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) (Ponikowski P. et al. 2016), которым в течении референсной госпитализации проводили коронарную ангиографию (КАГ). Таким образом, было включено 2536 больных ИБС в сочетании с ХСН в возрасте от 38 до 93 лет, медиана возраста была равна 64,0 года ($Q_1=57,0$; $Q_3=70,0$). Женщины были старше мужчин: медиана возраста женщин составила 68,0 лет ($Q_1=59,0$; $Q_3=72,0$), мужчин – 58,0 лет ($Q_1=55,0$; $Q_3=69,0$), $p=0,026$. Основные характеристики когорты больных, вошедших в базу данных на момент референсной госпитализации, представлены в таблице 12.

В изучаемой когорте больных преобладали мужчины – 64,5%, а также больные со стабильным течением ИБС – 60,2%. Среди пациентов, включенных в исследование, были распространены традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как артериальная гипертензия (87%), абдоминальное ожирение (по критериям IGF 2005) (86,9%), дислипидемия (84%), курение (34%), ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² (31%), сахарный диабет (12%).

Таблица 12 – Основные характеристики больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Показатель	n (%)	p
Пол		
Мужчины	1637 (64,5)	0,003
Женщины	899 (35,5)	
Тип ИБС		
Острый коронарный синдром	1009 (39,8)	0,031
Стабильное течение ИБС	1527 (60,2)	
Артериальная гипертензия		
Присутствует	2215 (87,3)	<0,001
Отсутствует	321 (12,7)	
Сахарный диабет тип 2		
Присутствует	305 (12,0)	<0,001
Отсутствует	2231 (88,0)	
Сахарный диабет тип 1		
Присутствует	88 (3,5)	<0,001
Отсутствует	2448 (96,5)	
Курение в настоящее время		
Курит	873 (34,4)	0,001
Не курит	1663 (65,6)	
Абдоминальное ожирение (критерии IDF, 2005)		
Присутствует	2204 (86,9)	<0,001
Отсутствует	332 (13,1)	
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)		
Присутствует	786 (31,0)	0,004
Отсутствует	1750 (69,0)	

Показатель	n (%)	p
Дислипидемия		
Присутствует	2125 (83,8)	<0,001
Отсутствует	411 (16,2)	
Инфаркт миокарда в анамнезе		
Присутствует	1067 (42,1)	0,003
Отсутствует	1469 (57,9)	
ЧКВ со стентированием КА в анамнезе		
Присутствует	254 (10,0)	<0,001
Отсутствует	2282 (90,0)	
ЧКВ без стентирования КА в анамнезе		
Присутствует	24 (0,9)	<0,001
Отсутствует	2512 (99,1)	
КШ в анамнезе		
Присутствует	96 (3,8)	<0,001
Отсутствует	2440 (96,2)	
Инсульт и/или ТИА в анамнезе		
Присутствует	53 (2,1)	<0,001
Отсутствует	2483 (97,9)	
ХСН \geq III ф.кл. по NYHA		
Присутствует	603 (23,8)	0,002
Отсутствует	1933 (76,2)	
ХСН зависимости от ФВЛЖ		
ХСНсФВ	1303 (51,4) ₁	<0,001
ХСНпФВ	774 (30,5) ₂	p ₁₋₂ =0,007
ХСНнФВ	459 (18,1) ₃	p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,065

По данным анамнеза у 42% пациентов были указания на перенесённый инфаркт миокарда, ОНМК и/или ТИА 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 по NYHA регистрировалась в 24% случаев, тогда как у 76% больных ИБС ХСН была описана на уровне I-II ф. кл. по NYHA.

Среди данной выборки чуть более 50% пациентов имели ХСНсФВ, 30,5% – ХСНпФВ и 18,1% - ХСНнФВ.

Таким образом, в структуре заболеваемости ИБС преобладали мужчины, которые по возрасту были моложе женщин. Широко были распространены факторы риска ССЗ, чаще – АГ и дислипидемия, реже – курение, ожирение и сахарный диабет. Также у 23,8% больных течение ИБС было осложнено развитием ХСН III ф. кл. и выше в соответствии с критериями NYHA, но несмотря на это, пациентов с промежуточной и низкой фракциями выброса ЛЖ при этом суммарно было 48,6%, что свидетельствует о разнице диагностических возможностей при использовании этих классификаций у больных ИБС в сочетании с ХСН.

Окружность талии, масса тела и индекс массы тела больных ИБС в сочетании с ХСН представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Масса тела и индекс массы тела больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Параметр	Me (Q₁; Q₃)
Масса тела, кг	80,2 (69,3; 103,0)
ИМТ, кг/м ²	27,2 (24,7; 31,3)
ОТ, см (мужчины)	107,5 (97,0; 118,5)
ОТ, см (женщины)	96,5 (86,0; 109,0)

Медиана ИМТ в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН находилась в

диапазоне избыточной массы тела, медиана ОТ в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН соответствовала АО, что является факторами сердечно-сосудистого риска. При этом, доля больных абдоминальным ожирением, установленным по величине ОТ была значительно больше, чем частота ожирения с ИМТ ≥ 30 кг/м²: 86,9% против 31,0%.

3.2. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Лабораторные показатели сыворотки крови когорты больных ИБС в сочетании с ХСН, включенных в базу данных на начало референсной госпитализации представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Лабораторные показатели сыворотки крови больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Показатель	Me (Q₁; Q₃)	Норма локальной лаборатории
Общий холестерин, ммоль/л	4,61 (3,90; 5,62)	3,10-5,20
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,72 (1,91; 3,61)	1,68-4,53
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,70 (0,52; 1,22)	0,60-1,10
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,43 (1,14; 1,73)	>1,55
Триглицериды, ммоль/л	1,54 (1,11; 2,14)	0,40-1,54
Коэффициент атерогенности	2,4 (1,7; 3,2)	<3,0
вч-СРБ, мг/л	3,93 (2,51; 7,93)	0,00-1,00
Глюкоза, ммоль/л	5,51 (5,00; 6,12)	3,90-6,10
Мочевая кислота, мкмоль/л	370,0 (300,0; 442,0)	155,0-428,0

Показатель	Me (Q₁; Q₃)	Норма локальной лаборатории
Тропонин I, нг/мл	0,0750 (0,0071; 0,3185)	0,0000-0,0340
Миоглобин, мкг/л	34,94 (22,22; 58,20)	0,00-70,00
КФК-МВ, Ед/л	2,23 (1,30; 6,12)	0,00-25,00

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 сердечно-сосудистого риска (Кухарчук В. В. с соавт. 2020). При обработке базы данных больных ИБС на момент референсной госпитализации выявлено повышение уровней общего холестерина и холестерина ХС ЛПНП; медиана концентрации холестерина ХС ЛПВП была выше 1,0 ммоль/л; медиана концентрации триглицеридов сыворотки крови не превышала 1,7 ммоль/л.

Медиана СРБ, оцененного высокочувствительным методом, соответствовала высокому сердечно-сосудистому риску, согласно рекомендациям Американской Ассоциации Кардиологов по применению вч-СРБ в клинической практике и здравоохранении (Peason T.A. et al. 2003).

Концентрации мочевой кислоты, миоглобина, КФК-МВ сыворотки крови и глюкозы плазмы крови находились в диапазоне общепринятой нормы.

Медиана тропонина I была выше нормы, что отражало процесс острого ишемического повреждения миокарда.

Таким образом, в изучаемой когорте больных ИБС в сочетании с ХСН лабораторные показатели липидного обмена и хронического воспаления, соответствовали высокому сердечно-сосудистому риску и недостаточному эффекту или отсутствию гиполипидемической терапии. 39,8% случаев ОКС в изучаемой выборке больных оказали влияние на повышение уровня тропонина I.

ЭКГ была выполнена всем больным в момент референсной госпитализации (таблица 15). ЭКГ, соответствующие норме, были зарегистрированы у 93 (3,7%) обследованных.

Таблица 15 – Параметры ЭКГ больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Показатель	n (%)
Синусовый ритм	2305 (90,9)
Синусовая брадикардия (ЧСС < 60 уд/мин)	474 (18,7)
Синусовая тахикардия (ЧСС > 90 уд/мин)	236 (9,3)
Аритмии наджелудочковые (кроме ФП)	218 (8,6)
Фибрилляция предсердий (в момент регистрации ЭКГ)	205 (8,1)
Аритмии желудочковые	261 (10,3)
Атрио-вентрикулярные блокады	165 (6,5)
Полная блокада левой ножки пучка Гиса ($QRS \geq 120$ мсек)	200 (7,9)
Полная блокада правой ножки пучка Гиса ($QRS \geq 120$ мсек)	351 (13,8)
Гипертрофия левого желудочка (в соответствии с Миннесотским кодом оценки ГЛЖ)	1945 (76,7)
Патологический зубец Q (рубцовые изменения)	923 (36,4)
Ишемические изменения сегмента ST и зубца T	1095 (43,2)

Синусовый ритм зарегистрирован у 91% больных. Синусовые брадикардия и тахикардия встречались в 19% и 9% случаев, зарегистрированных на ЭКГ, соответственно. Фибрилляция предсердий на момент снятия ЭКГ была зарегистрирована у 8% обследованных, остальные наджелудочковые нарушения ритма сердца составили 8,5%. Частота желудочковых аритмий составила 10% случаев. Частота нарушений проводимости была следующей: атриовентрикулярные блокады – 6,5%; полная блокада левой ножки пучка Гиса – 8%; полная блокада правой ножки пучка Гиса – 13,8%. ГЛЖ выявлялась в 77%

случаев. Рубцовые изменения на ЭКГ в виде патологического зубца Q выявлены у 36% больных. Изменения сегмента ST и зубца T ишемического характера были зарегистрированы у 43% пациентов.

Описанные изменения на ЭКГ в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН являются неблагоприятными и отражают наличие ОКС, перенесенного ИМ, а также длительное течение АГ с развитием ГЛЖ.

Основные показатели ЭХО-КГ, выполненной во время референсной госпитализации у больных ИБС в сочетании с ХСН, также были проанализированы, они представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Основные показатели ЭХО-КГ больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Параметр*	n (%)
ИММ ≥ 95 г/м ² у женщин и ≥ 115 г/м ² у мужчин	1945 (81,3)
Индекс объема предсердий ≥ 33 мл/м ²	1009 (39,8)
Индекс конечно-диастолического размера левого желудочка $\geq 3,5$ см/м ² у женщин и $\geq 3,6$ см/м ² у мужчин	502 (19,8)
ФВ ЛЖ $\geq 50\%$	1303 (51,4)
ФВ ЛЖ 40-49%	774 (30,5)
ФВ ЛЖ $<40\%$	459 (18,1)
Наличие зон нарушения локальной сократимости миокарда	1095 (43,2)
Недостаточность клапанов сердца $> II$ ст.	436 (17,2)
Стеноз клапанов сердца (одного или нескольких)	149 (5,9)
Давление в легочной артерии > 35 мм. рт. ст.	188 (7,4%)

Примечание: * – в соответствии с рекомендациями по количественной оценке структуры и функции камер сердца (Lang R.M. et al. 2006)

Увеличение ИММ, свидетельствующее о наличии ГЛЖ, обнаружено у 81% обследованных. Увеличение объема предсердий выявлено у 40% больных, в то время как индекс конечно-диастолического размера левого желудочка был повышен в 20% случаев. Снижение систолической функции миокарда ЛЖ в виде снижения фракции выброса ЛЖ менее 50% выявлено почти у половины обследованных. В 43% случаев выявляли зоны локального нарушения сократимости, как последствия ранее перенесенных случаев острого ишемического повреждения миокарда. Среди нарушений функции клапанного аппарата сердца (без уточнения причин поражения) чаще выявляли недостаточность – 17%, стенозы клапанов встречались почти в 3 раза реже – у 6% больных. Повышение давления в легочной артерии зарегистрировано с частотой 7,4%.

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, ХСН с промежуточной и низкой фракциями выброса ЛЖ.

3.3. Данные коронарной ангиографии и анализ случаев реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

На основании данных КАГ была проведена оценка распространенности поражения и степени стеноза коронарных артерий в когорте больных ИБС на момент референсной госпитализации (таблица 17). За стеноз коронарной артерии принимали любое сужение просвета сосуда $\geq 30\%$ от его нормального просвета.

Практически в половине случаев атеросклерозом была поражена ПМЖВ ЛКА, с несколько меньшей частотой выявлялись стенозы ПКА и ОВ ЛКА. Наряду с этим, большей степенью сужения просвета артерии также характеризовались ПМЖВ ЛКА и ПКА. С частотой от 11,0% до 16,6% выявляли стенозы ЗМЖВ ЛКА,

первой ДВ ЛКА, основного ствола ЛКА и ВТК ЛКА. Реже других стенозирующим атеросклерозом были поражены вторая ДВ ЛКА, ЗМЖВ ПКА и ВОК ПКА.

Таблица 17 – Распространенность и степень стеноза коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Артерия	Выявлен стеноз		Процент стеноза
	n	%	Me (Q ₁ ; Q ₃)
Основной ствол ЛКА	335	13,2	75,0 (40,0; 90,0)
ОВ ЛКА	814	32,1	80,0 (60,0; 95,0)
ЗМЖВ ЛКА	294	11,6	80,0 (60,0; 99,0)
ВТК ЛКА	421	16,6	80,0 (70,0; 90,0)
ПМЖВ ЛКА	1219	48,1	85,0 (70,0; 95,0)
Первая ДВ ЛКА	332	13,1	80,0 (70,0; 90,0)
Вторая ДВ ЛКА	41	1,6	80,0 (50,0; 90,0)
ПКА	1042	41,1	85,0 (70,0; 100,0)
ЗМЖВ ПКА	152	6,0	70,0 (60,0; 80,0)
ВОК ПКА	202	8,0	70,0 (55,0; 85,0)

Примечание: ВОК – ветвь острого края, ВТК – ветви тупого края, ДВ – диагональная ветвь, ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь, ЛКА – левая коронарная артерия, ОВ – огибающая ветвь, ПКА – правая коронарная артерия, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

При проведении анализа степени стеноза коронарных артерий по данным КАГ за гемодинамически значимый стеноз принимали сужение просвета главного ствола ЛКА >50% и >70% для других коронарных артерий (Neumann F.J. et al. 2019; Knuuti J. et al. 2020). Особенности кровоснабжения миокарда у больных ишемической болезнью сердца представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Особенности коронарного кровоснабжения миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) на момент референсной госпитализации

Характеристика	n (%)
Тип кровоснабжения миокарда	
Правый	2003 (79,0)
Левый	444 (17,5)
Сбалансированный	89 (3,5)
Наличие стенозов коронарных артерий	
Стенозы артерий, гемодинамически незначимые	472 (18,6)
Стенозы артерий, гемодинамически значимые, 1-2 артерии	1207 (47,6)
Стенозы артерий, гемодинамически значимые, 3 и более артерий	857 (33,8)
Поражение магистральных коронарных артерий	
Присутствует	1321 (52,1)
Отсутствует	1215 (47,9)

У 79% больных, включенных в регистр, коронарное кровоснабжение миокарда происходило по правому типу. У 17,5% обследованных наблюдали левый тип кровоснабжения миокарда. Сбалансированный тип был выявлен лишь у небольшой доли больных. Гемодинамически незначимые стенозы коронарных артерий, выявление которых не требовало проведения реваскуляризации миокарда, описаны у 18,6% больных, в остальных случаях стенозы были значимыми. Гемодинамически значимые стенозы 1-2^x коронарных артерий встречались на 14% чаще, чем многососудистое поражение. Атеросклероз магистральных коронарных артерий выявили у 52% обследованных. Случаи острой окклюзии коронарных артерий встречались в 19% наблюдений, а хронической окклюзии – в 21%.

Таким образом, у половины обследованных выявлен атеросклероз магистральных КА, а гемодинамически значимое сужение просвета артерий обнаружено у подавляющего большинства больных – в 80% случаев. Связанный с

высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений значимый многососудистый атеросклероз КА выявлен в 1/3 случаев.

В изучаемой когорте показания к реваскуляризации миокарда были определены у 2064 (81,4%) больных ИБС в сочетании с ХСН.

Среди всех случаев реваскуляризации миокарда, проведенных в референсную госпитализацию, 1109 (53,7%) вмешательств составили неотложные ЧКВ (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) с имплантацией внутрикоронарного стента; 499 (24,2%) случаев составило плановое КШ и 448 (21,7%) случаев – плановое ЧКВ (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) 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 (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) с имплантацией внутрикоронарного стента (рисунок 13).

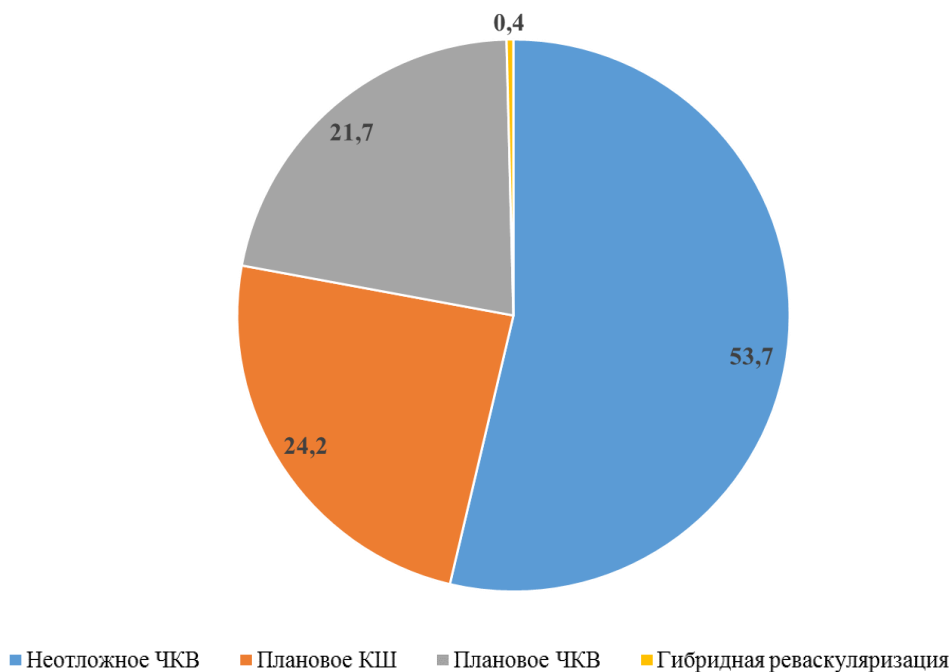


Рисунок 13 – Способы реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA) во время референсной госпитализации

При вмешательствах, сопровождающихся имплантацией внутрикоронарных стентов, в 1205 (77% от общего числа ЧКВ) случаях были использованы стенты с лекарственным покрытием. Нужно отметить, что количество установленных стентов было больше, чем количество случаев транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики, так как при протяженных стенозах имплантировали несколько стентов «конец в конец».

Таким образом, при реваскуляризации миокарда в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН в референсную госпитализацию чаще других выполняли неотложное ЧКВ. В большинстве случаев ЧКВ были установлены стенты с лекарственным покрытием.

3.4. Лекарственная терапия у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (НУНА) на момент референсной госпитализации

Анализ лекарственной терапии в когорте больных ИБС в сочетании с ХСН при поступлении в стационар в референсную госпитализацию и при выписке представлен в таблице 19.

При поступлении в стационар терапия основными группами антиишемических препаратов и препаратов для лечения сердечной недостаточности проводилась у небольшой доли больных и не соответствовала Российским клиническим рекомендациям по лечению ИБС и ХСН (Бокерия Л.А. и соавт. 2016, Мареев Ю.В. и соавт. 2017). Исходно терапию бета-адреноблокаторами получали 64% больных ИБС, иАПФ и/или сартанами – 56% пациентов, на прием дезагрегантов указали половина обследованных, гиполипидемическая терапия проводилась лишь в 34% случаев, петлевые диуретики получали 16,2%, а антагонисты альдостерона – лишь 14,6% обследованных. Анализ лекарственной терапии больных ИБС в сочетании с ХСН на момент выписки показал значимое увеличение частоты назначения основных групп препаратов для лечения ИБС и ХСН и вторичной профилактики ИБС по

сравнению с исходными данными.

Таблица 19 – Анализ лекарственной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (НУНА) на момент референсной госпитализации и при выписке из стационара

Группы препаратов	На момент госпитализации, n (%)	При выписке, n (%)	p
В-блокаторы	1623 (64,0)	2231(87,8)	0,002
иАПФ	1369 (53,7)	1927 (75,8)	0,018
Сартаны	76 (3,0)	482 (19,6)	0,024
Блокаторы кальциевых каналов (фенилалкиламины)	177 (6,7)	431 (17,1)	0,011
Блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридиновые)	380 (14,2)	734 (29,2)	0,039
Статины	835 (33,1)	2459 (96,7)	<0,001
Фибраты	12 (0,5)	15 (0,6)	0,832
Эзетимиб	24 (0,9)	202 (7,2)	0,027
Ацетилсалициловая кислота	1064 (42,5)	2308 (91,3)	<0,001
Клопидогрель	177 (6,9)	824 (32,5)	<0,001
Тикагрелор	51 (2,1)	325 (12,8)	<0,001
Антикоагулянты	178 (7,1)	254 (10,0)	0,088
Петлевые диуретики	406 (16,2)	1065 (41,7)	0,012
Антагонисты альдостерона	371 (14,6)	852 (33,6)	0,020
Нитраты	1114 (44,3)	533 (21,2)	0,015
Сердечные гликозиды	141 (5,6)	105 (4,2)	0,063

На момент референсной госпитализации среди 305 (12,0%) больных сахарным диабетом 2 типа контроль уровня гликемии диетой проводился в 34

(11,1%) случаев, производные сульфонилмочевины получали 109 (35,7%) человек, бигуаниды – 138 (44,9%), тиазолидиндионы – 21 (6,8%), инсулинотерапию получали 48 (15,7%) обследованных. Комбинированную сахароснижающую терапию получали 45 (14,8%) больных СД2.

Таким образом, на момент поступления в стационар больных ИБС в сочетании с ХСН терапия основными группами препаратов была недостаточной и не соответствовала национальным клиническим рекомендациям. Невысокая частота назначения статинов до референсного события объясняет нецелевой уровень ХС ЛПНП при поступлении в стационар: 2,72 ммоль/л (Q_1 – 1,91; Q_3 – 3,61) (таблица 14).

Госпитализация улучшила качество лечения больных ИБС в сочетании с ХСН. К моменту выписки значимо возросла доля больных, принимающих бета-адреноблокаторы, иАПФ и/или сартаны, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, эзетимиб, дезагреганты и диуретики. Частота приема фибратов и антикоагулянтов не изменилась. Значительно уменьшилась доля больных, принимающих к моменту выписки симптоматическую терапию нитратами. За счет более редкого назначения нитратов в период референсной госпитализации и отсутствия их влияния на уровень системного артериального давления возросла доля больных, получающих патогенетическую терапию бета-адреноблокаторами, иАПФ или сартанами.

3.5. Проспективный анализ серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

В когорте больных ИБС в сочетании с ХСН был проведен проспективный анализ основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, объединенных понятием серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (СНССС), включающим такие состояния, как смерть от всех причин, повторный ИМ,

прогрессирование сердечной недостаточности и повторную внеплановую реваскуляризацию миокарда. Проспективный анализ случаев СНССС проведен в период с 15.01.2015 г. по 30.12.2020 г., который осуществляли с помощью телефонных контактов не реже 1 раза в 3 месяца, очных визитов, видеозвонков и анализа повторных госпитализаций в клиники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. У части больных ИБС в сочетании с ХСН повторная госпитализация была вызвана необходимостью проведения планового ЧКВ со стентированием КА из-за общепринятого порядка повторного оформления квот на эндоваскулярное лечение при неполной первичной реваскуляризации. Случаи плановых госпитализаций не были ассоциированы с развитием ОКС или ухудшением течения ИБС, поэтому в анализ повторных внеплановых реваскуляризаций не вошли и рассматривались в едином эпизоде лечения.

Из проспективного анализа также были исключены 14 (0,7%) пациентов ИБС в сочетании с ХСН, у которых был зарегистрирован летальный исход во время референсной госпитализации: 11 (78,6%) случаев после неотложного ЧКВ со стентированием, 2 (14,3%) случая после планового КШ и 1 (7,1%) случай – после планового ЧКВ со стентированием. Также из анализа были исключены 233 (9%) пациента, связь с которыми в период проспективного наблюдения не удалось установить. Таким образом, из 2536 больных ИБС в сочетании с ХСН, включенных в регистр, анализ наступления СНССС был проведен среди 2289 больных, в число которых вошли 1860 больных после реваскуляризации миокарда (перенесшие КШ – 418 человек и Перенесшие ЧКВ со стентированием КА – 1442 человека). Время наступления СНССС составило от 3 недель до 70,5 месяцев, медиана – 16 месяцев (5,5; 34,5). Частота и время наступления отдельных компонентов СНССС представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Частота и время наступления серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

Компоненты СНССС	Число случаев, n (%)	Время наступления в месяцах, М (Q1; Q3)
Объединенное 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 сердечной недостаточности	101 (4,4)	19 (7; 50)
Внеплановая реваскуляризация миокарда	270 (11,8)	11 (4; 19)

Для поиска детерминант, оказывающих влияние на риск наступления конечных точек был проведен пошаговый логистический регрессионный анализ и были определены показатели, влияющие на риск объединенного СНССС. Для этого включение ковариант показателей проводили методом форсированного ввода. Оказалось, что к факторам, влияющим на риск объединенного СНССС относятся абдоминальное ожирение и возраст, не зависимо от факта и способа проведения реваскуляризации миокарда (таблица 21).

Таким образом, риск объединенного СНССС возрастал в 3,1 раза при наличии сопутствующего АО, а также, с увеличением возраста на 1 год возрастал в 2 раза. Для отдельных компонентов конечной точки, исключая внеплановую реваскуляризацию миокарда, таких закономерностей выявлено не было. В структуре СНССС чаще других была выявлена внеплановая реваскуляризация миокарда. Также, как и среди всех компонентов СНССС раньше других по времени наступала также внеплановая реваскуляризация миокарда.

В связи с этим был проведен анализ влияния способа реваскуляризации миокарда на долгосрочный прогноз наступления компонентов СНССС с учетом времени наблюдения.

Таблица 21 – Факторы, влияющие на риск объединенного серьезного нежелательного сердечно-сосудистого события у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

Фактор	В	Стандартная ошибка	χ^2 критерий	ОШ	ДИ	р
Абдоминальное ожирение (IDF, 2005)	0,195	0,035	14,872	3,140	1,269 – 5,124	0,001
Возраст	0,093	0,031	5,967	2,107	1,010 – 1,961	0,014

Примечание: В – коэффициент регрессии, ДИ – доверительный интервал

Для решения этой задачи была использована модель пропорционального риска Кокса с оценкой относительного риска (ОР). В референсную госпитализацию реваскуляризация миокарда была проведена 2064 больным ИБС в сочетании с ХСН, вошедшим в регистр, однако в проспективный анализ, по причинам, описанным выше, вошли 1860 случаев реваскуляризации миокарда (таблица 22).

Таким образом, риск развития объединенного СНССС был в 2,08 раза выше у больных ИБС в сочетании с ХСН, перенесших ЧКВ в качестве способа реваскуляризации миокарда по сравнению с больными, которым было выполнено КШ (95% ДИ 1,09-2,93). При этом на развитие отдельных компонентов СНССС способ реваскуляризации миокарда в обследованной когорте больных ИБС в сочетании с ХСН влияния не оказал.

Таблица 22 – Долгосрочный прогноз наступления серьезных нежелательных сердечно-сосудистых событий в зависимости от способа реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

Компоненты СНССС	КШ n=418	ЧКВ n=1442	ОР (95% ДИ)	p
Объединенное 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 сердечной недостаточности	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

Примечание: значения указаны в виде n (%), если не указано иное

3.6. Проспективный анализ причин повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

В связи с преобладанием в структуре СНССС повторной внеплановой реваскуляризация миокарда был проведен проспективный анализ случаев повторного инвазивного лечения ИБС, выполненного в период с 15.01.2015 г. по 30.12.2020 г. Как было описано в предыдущей части результатов (раздел 3.5.) из проспективного анализа исключены 14 (0,7%) пациентов ИБС в сочетании с ХСН, у которых был зарегистрирован летальный исход во время референсной госпитализации.

Таким образом, из 2050 больных ИБС в сочетании с ХСН, у которых в референсную госпитализацию выполняли реваскуляризацию миокарда, в

повторном лечении в связи с развитием нестабильного течения ИБС, а также ухудшением симптомов заболевания нуждались 270 пациентов (13,2%). Время наступления случая повторной внеплановой реваскуляризации миокарда составило от 4 недель до 68 месяцев, медиана – 11 месяцев (Q_1 – 4 месяца; Q_3 – 19 месяцев). Способом повторной внеплановой реваскуляризации миокарда во всех случаях была транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика с имплантацией стентов с лекарственным покрытием.

С использованием методов базисной статистики проведена оценка изучаемых показателей и их связи с необходимостью проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда. Факторы, которые имели статистическую значимость или были близки к значимым, представлены в таблице 23, связь остальных изучаемых показателей была незначимой.

На основании отобранных факторов была сформирована логистическая регрессионная модель, которая позволила рассчитать отношение шансов для оценки изолированного влияния изучаемых факторов на необходимость проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда.

В качестве количественной меры оценки влияния изучаемых факторов на необходимость проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда в бинарной логистической регрессии использовали отношение шансов (ОШ). Нескорректированные значения отношения шансов ($ОШ_{\text{нескорр.}}$) были получены в результате проведения однофакторного регрессионного анализа, который выполнялся отдельно для каждой независимой переменной.

В процессе данного этапа анализа оценивали влияние на исход каждого из рассматриваемых факторов в отдельности.

Таблица 23 – Факторы, которые потенциально могли влиять на риск внеплановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

Показатель	Внеплановая реваскуляризация не проводилась, n (%)	Проведена внеплановая реваскуляризация, n (%)	χ^2	p
Стеноз основного ствола ЛКА			6,532	0,011
есть стеноз	294 (82,2)	64 (17,8)	-	-
нет стеноза	1509 (89,1)	183 (10,9)	-	-
Стеноз ОВ ЛКА			20,901	<0,001
есть стеноз	584 (81,3)	134 (18,7)	-	-
нет стеноза	1215 (91,2)	117 (8,8)	-	-
Стеноз ПМЖВ ЛКА			4,930	0,026
есть стеноз	846 (84,6)	154 (15,4)	-	-
нет стеноза	941 (89,6)	109 (10,4)	-	-
Стеноз ПКА			9,851	0,002
есть стеноз	775 (84,3)	144 (15,7)	-	-
нет стеноза	1027 (90,7)	104 (9,3)	-	-
Тип коронарного кровоснабжения миокарда			10,868	0,004
Сбалансированный	57 (87,7)	8 (12,3)	-	-
Левый	364 (94,9)	19 (5,1)	-	-
Правый	1380 (86,1)	222 (13,9)	-	-
Коронарное шунтирование			7,762	0,005
Проведено	488 (98,2)	9 (1,8)	-	-
Не проведено	1422 (90,8)	131 (9,2)	-	-
Характеристика установленных стентов			4,221	0,050
С лекарственным покрытием	1116 (92,6)	89 (7,4)	-	-
Без покрытия	318 (88,4)	42 (11,6)	-	-
Гипертоническая болезнь			3,528	0,060

Показатель	Внеплановая реваскуляризация не проводилась, n (%)	Проведена внеплановая реваскуляризация, n (%)	χ^2	p
Присутствует	1542 (87,8)	216 (12,2)	-	-
Отсутствует	272 (93,2)	20 (6,8)	-	-
Курение			2,869	0,099
Курит	577 (89,2)	70 (10,8)	-	-
Не курит	1203 (85,7)	200 (14,3)	-	-
АО (IDF, 2005)			5,739	0,052
Присутствует	1601 (90,2)	157 (9,8)	-	-
Отсутствует	147 (88,5)	19 (11,5)	-	-
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)			12,121	<0,001
Присутствует	572 (83,9)	109 (16,1)	-	-
Отсутствует	1273 (92,9)	96 (7,1)	-	-
Лекарственная терапия основными антиишемическими препаратами * на момент оценки события			3,817	0,064
Присутствует	1601 (90,2)	157 (9,8)	-	-
Отсутствует	292 (86,0)	41 (14,0)	-	-

Примечание: * антиишемическая терапия включала факт регулярного приема пациентом таких групп препаратов как бета-адреноблокаторы (или в случае противопоказаний блокаторы медленных кальциевых каналов из класса фенилалкиламинов), иАПФ или сартаны, дезагреганты, статины

Скорректированные отношения шансов ($OШ_{\text{корр.}}$) рассчитывали в процессе многофакторного регрессионного анализа, в регрессионную модель независимые переменные вводили одновременно, методом форсированного ввода, и таким образом учитывалось их взаимовлияние и совокупное влияние на зависимую бинарную переменную – необходимость проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда. Результаты однофакторного и многофакторного бинарного регрессионного анализа связи между необходимостью проведения

повторной внеплановой реваскуляризации миокарда и возможными факторами риска данного исхода представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты однофакторного и многофакторного бинарного регрессионного анализа связи между необходимостью проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда и возможными факторами риска данного исхода у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ нескорр.	95% ДИ	р	ОШ _{скорр.}	95% ДИ	р
Стеноз основного ствола ЛКА						
есть стеноз	1,702	1,125-2,575	0,012	0,851	0,484-1,495	0,574
нет стеноза	референтная группа					
Стеноз ОВ ЛКА						
есть стеноз	2,251	1,586-3,194	<0,001	2,178	1,314-3,612	0,003
нет стеноза	референтная группа					
Стеноз ПМЖВ ЛКА						
есть стеноз	1,503	1,057-2,135	0,023	0,807	0,472-1,378	0,432
нет стеноза	референтная группа					
Стеноз ПКА						
есть стеноз	1,771	1,247-2,515	0,001	1,089	0,620-1,911	0,768
нет стеноза	референтная группа					
Тип кровоснабжения миокарда						
Правый	2,391	1,362-4,198	0,002	2,056	1,056-4,002	0,034
Левый и сбалансированный	референтная группа					
Коронарное шунтирование						
не проведено	1,644	0,993-3,151	0,045	1,798	0,663-2,154	0,074
Проведено	референтная группа					
Характеристика установленных стентов						
без лекарственного покрытия	1,823	1,061-2,171	0,049	0,792	0,377-1,326	0,458

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ нескорр.	95% ДИ	р	ОШ _{скорр.}	95% ДИ	р
с лекарственным покрытием	референтная группа					
Гипертоническая болезнь						
Присутствует	1,857	0,964-3,579	0,064	1,967	0,833-4,646	0,123
Отсутствует	референтная группа					
Курение						
Курит	0,650	0,394-1,073	0,092	0,666	0,400-1,110	0,119
не курит	референтная группа					
Абдоминальное ожирение (IDF, 2005)						
Присутствует	2,289	1,282-4,206	0,001	1,034	1,003-3,572	0,064
Отсутствует	референтная группа					
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)						
Присутствует	2,837	1,099-3,971	0,004	2,116	1,013-3,180	0,027
Отсутствует	референтная группа					

Таким образом, в результате скорректированного многомерного анализа было выявлено, что независимыми факторами (предикторами), ассоциированными с необходимостью проведения повторного внепланового коронарного вмешательства, являются стеноз ОВ ЛКА $\geq 30\%$ (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)).

Для оценки совокупной роли выявленных предикторов изучаемая популяция пациентов была ранжирована на 4 категории: наличие одновременно трех предикторов, наличие одновременно двух предикторов, наличие только одного из предикторов, отсутствие всех предикторов.

В анализ были включены 2050 наблюдений, из которых из которых три предиктора одновременно присутствовали у 318 пациентов (15,6%), два предиктора одновременно присутствовали у 515 пациентов (25,1%), один

предиктор – у 925 пациентов (45,1%) и предикторов не было выявлено у 292 пациентов (14,2%).

Результаты оценки влияния предикторов на шансы проведения повторного внепланового коронарного вмешательства представлены в таблице 25.

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 раз, в то время как наличие трех предикторов – в 7,2 раза.

Таблица 25 – Результаты многофакторного бинарного регрессионного анализа влияния факторов риска на шансы проведения повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сопутствующей хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. (NYHA)

Показатель	Многофакторный анализ		
	ОШ _{скорр.}	95% ДИ	P
Наличие одного из предикторов	3,322	1,515-7,286	0,003
Наличие одновременно двух предикторов	5,841	2,638-12,933	<0,001
Наличие одновременно трех предикторов	7,164	3,242-15,385	<0,001
Отсутствие предикторов	референтная группа		

Таким образом, было установлено, что при стенозе просвета ОВ ЛКА $\geq 30\%$ в сочетании с правым типом коронарного кровоснабжения у больных ожирением с ИМТ $\geq 30\text{кг/м}^2$ риск повторной внеплановой реваскуляризации миокарда в изучаемой когорте больных ИБС, возрастает в 7,2 раза. Полученное значение совокупной роли трех факторов у больных ИБС в сочетании с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда независимо от ее способа, может рассматриваться в качестве прогностического критерия риска повторной внеплановой

реваскуляризации миокарда.

Заключение

В структуре больных ИБС в сочетании с ХСН преобладали мужчины, которые по возрасту были моложе женщин. Из факторов риска ССЗ чаще встречались АГ, абдоминальное ожирение и дислипидемия, реже – курение, ожирение, оцененное по величине ИМТ, и сахарный диабет. Показатели липидного обмена и хронического воспаления у больных ИБС в сочетании с ХСН соответствовали высокому сердечно-сосудистому риску.

В 23,8% случаев течение ИБС было осложнено развитием ХСН III ф. кл. и выше (NYHA), однако, по данным ЭХО-КГ промежуточная и низкая фракции выброса ЛЖ выявлены с большей частотой – 48,6%, что свидетельствует о разнице диагностических возможностей при использовании этих классификаций ХСН у больных ИБС.

По данным коронарной ангиографии, значимый многососудистый атеросклероз КА, связанный с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, выявлен в 1/3 случаев.

Анализ лекарственного лечения больных ИБС в сочетании с ХСН основными группами антиангинальных препаратов и препаратов для лечения сердечной недостаточности показал, что при поступлении в стационар терапия была недостаточной и не соответствовала национальным клиническим рекомендациям.

Риск объединенного СНССС возрастал в 3,1 раза при наличии сопутствующего АО, оцененного по критериям IDF (2005 г.), а также, с увеличением возраста больных ИБС, осложненной ХСН, на 1 год возрастал в 2 раза.

Способ реваскуляризации миокарда оказал влияние на пятилетний риск развития объединенного СНССС, который у больных ИБС и ХСН, перенесших ЧКВ, был в 2,08 раза выше, чем после КШ. Способ реваскуляризации миокарда в обследованной когорте больных ИБС в сочетании с ХСН не оказал влияния на риск развития отдельных компонентов СНССС. Пятилетняя проспективная оценка основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий показала преобладание

в структуре СНССС повторной внеплановой реваскуляризации миокарда.

Риск повторной внеплановой реваскуляризации миокарда в изучаемой когорте больных ИБС в сочетании с ХСН возрастал в 7,2 раза при стенозе просвета ОВ ЛКА $\geq 30\%$ в сочетании с правым типом коронарного кровоснабжения у больных ожирением с ИМТ $\geq 30\text{кг/м}^2$. Полученное значение совокупной роли трех факторов у больных ИБС в сочетании с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда независимо от ее способа, может рассматриваться в качестве прогностического критерия риска повторной внеплановой реваскуляризации миокарда.

ГЛАВА 4. Проспективное исследование по типу «случай-контроль»: роль адипонектина и т-кадгерина в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда

4.1. Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови у мужчин и женщин из группы сравнения I без ССЗ значительно различалась и у мужчин была ниже, чем у женщин: 17,2 (9,1; 24,6) мкг/мл и 28,0 (19,6; 37,0) мкг/мл, соответственно ($p=0,008$). Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин из группы сравнения I без ССЗ была также значительно ниже, чем у женщин и составила 2,9 (1,9; 5,8) мкг/мл и 7,3 (2,9; 11,7) мкг/мл, соответственно ($p<0,001$) (таблица 26).

Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови в исследуемой группе больных II у мужчи, составила 10,5 (6,3; 19,3) мкг/мл, что значительно ниже, чем у мужчин без ССЗ ($p=0,002$). Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у больных ИБС и ХСН мужчин с АО из исследуемой группы II составила 1,9 (1,1; 3,2) мкг/мл, что значительно ниже, чем у мужчин без ССЗ ($p=0,019$). Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина у женщин с АО, больных ИБС и ХСН, была значительно ниже, чем у женщин без ССЗ и составила 20,7 (13,3; 30,8) мкг/мл и 2,8 (1,8; 4,3) мкг/мл, соответственно ($p=0,046$ и $p=0,001$, соответственно) (таблица 26).

Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением женщин,

перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), была значимо выше, чем у мужчин ($p=0,007$). Уровень высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови у больных женщин из исследуемой группы II значимо не различался по сравнению с мужчинами ($p=0,064$). Далее анализ показателей, относительно концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови, проводился с учетом пола исследуемых (таблица 26).

Таблица 26 – Концентрация общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и в группе сравнения I

Параметр	Больные ИБС, исследуемая группа II		Группа сравнения I без ССЗ		p	
	Мужчины n=198	Женщины n=145	Мужчины n=46	Женщины n=38	Муж- чины	Жен- щины
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 в сыворотке крови у мужчин и женщин из исследуемой группы II в зависимости от возраста представлена в таблице 27. При этом значимых различий выявлено не было.

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин и женщин из исследуемой группы II в зависимости от возраста представлена в таблице 28, значимых различий выявлено не было. Концентрация общего АН в сыворотке крови у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от ИМТ представлена в таблице 29, значимых различий выявлено не было.

Таблица 27 – Концентрация общего адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, различного возраста

Возрастные группы	Пол			
	п	Мужчины n=198	п	Женщин n=145
39-49 лет	36	9,6 (5,1; 16,0)	12	21,7 (15,1; 29,5)
50-59 лет	72	11,5 (7,0; 18,7)	41	19,8 (14,0; 28,9)
60 лет и более	90	10,0 (5,9; 19,5)	92	20,4 (13,9; 31,7)
p	0,350		0,441	

Таблица 28 – Концентрация высокомолекулярного адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, различного возраста

Возрастные группы	Пол			
	п	Мужчины n=198	п	Женщин n=145
39-49 лет	36	1,8 (0,8; 2,9)	12	2,9 (1,3; 3,9)
50-59 лет	72	1,7 (1,0; 3,7)	41	2,6 (1,0; 3,4)
60 лет и более	90	1,6 (1,1; 3,0)	92	2,6 (1,2; 4,1)
p	0,092		0,719	

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от ИМТ представлена в таблице 30, значимых различий выявлено не было. Концентрация общего АН в сыворотке крови у женщин из исследуемой группы II в зависимости от ИМТ представлена в таблице 31. У пациенток с

нормальным значением ИМТ концентрация общего АН в сыворотке крови была значимо выше, чем у обследованных с ожирением 3 степени ($p=0,041$).

Таблица 29 – Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

ИМТ	n	ОАН (мкг/мл)	p
<25,0 кг/м ²	34	10,2 (7,2; 18,4)	0,107
25,0-29,9 кг/м ²	89	10,3 (5,8; 19,9)	
30,0-34,9 кг/м ²	48	9,9 (6,3; 17,1)	
35,0-39,9 кг/м ²	27	8,0 (2,5; 13,5)	

Таблица 30 – Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

ИМТ	n	ВМАН (мкг/мл)	p
<25,0 кг/м ²	34	1,9 (1,2; 3,1)	0,195
25,0-29,9 кг/м ²	89	1,7 (0,9; 3,0)	
30,0-34,9 кг/м ²	48	1,5 (0,8; 2,9)	
35,0-39,9 кг/м ²	27	1,7 (1,2; 3,4)	

Концентрация высокомолекулярного АН в сыворотке крови у больных женщин из исследуемой группы II в зависимости от ИМТ представлена в таблице 32. У пациенток с нормальным значением ИМТ концентрация ВМАН в сыворотке крови была значимо выше, чем у обследованных с ожирением 3 степени ($p=0,022$).

Таблица 31 – Концентрация общего адипонектина в сыворотке крови у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

ИМТ	N	n	ОАН (мкг/мл)	p
<25,0 кг/м ²	1	19	25,8 (15,2; 34,5)	0,037
25,0-29,9 кг/м ²	2	31	22,9 (11,3; 30,6)	p ₁₋₂ =0,251
30,0-34,9 кг/м ²	3	51	19,7 (12,1; 29,1)	p ₁₋₃ =0,097 p ₁₋₄ =0,041
35,0-39,9 кг/м ²	4	44	11,8 (5,3; 16,3)	p ₂₋₃ =0,103 p ₂₋₄ =0,057 p ₃₋₄ =0,082

Таблица 32 – Концентрация высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

ИМТ	N	n	ВМАН (мкг/мл)	p
<25,0 кг/м ²	1	19	3,7 (1,9; 5,7)	0,025
25,0-29,9 кг/м ²	2	31	2,8 (2,1; 3,9)	p ₁₋₂ =0,086
30,0-34,9 кг/м ²	3	51	2,4 (2,0; 3,7)	p ₁₋₃ =0,060
35,0-39,9 кг/м ²	4	44	1,9 (1,1; 3,3)	p ₁₋₄ =0,022 p ₂₋₃ =0,483 p ₂₋₄ =0,063 p ₃₋₄ =0,118

Для оценки взаимосвязи клинико-anamнестических данных мужчин, больных

стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф. кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда из исследуемой группы II, с концентрацией общего АН сыворотки крови, показатели его концентрация были разделены на 3 группы (тертили) и проанализированы (таблица 33).

Так, у мужчин, из исследуемой группы II, более высокая концентрация ОАН в сыворотке крови сопровождалась более высокой частотой встречаемости ФП по сравнению с низкой и средней концентрациями ОАН, соответственно. При анализе остальных клиничко-анамнестических данных у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ОАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 33).

Таблица 33 – Клиничко-анамнестические данные у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня общего адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ОАН ≤7,57 мкг/мл n=78 (1 тертиль)	ОАН 7,57-11,19 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ОАН ≥11,20 мкг/мл n=59 (3 тертиль)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	27,3	25,0	23,3	0,586
Артериальная гипертензия, %	83,9	78,0	80,0	0,345
Сахарный диабет, %	27,3	22,0	18,7	0,096
Курение на момент госпитализации, %	13,6	12,0	13,3	0,198
Употребление алкоголя, %	9,3	10,0	9,8	0,588
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	17,3	15,0	14,1	0,068

Параметры	ОАН ≤7,57 мкг/мл n=78 (1 тертиль)	ОАН 7,57-11,19 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ОАН ≥11,20 мкг/мл n=59 (3 тертиль)	р
Фибрилляция предсердий, %	13,3	9,1	20,0	0,014 p ₁₋₂ =0,096 p ₂₋₃ =0,033 p ₁₋₃ =0,061
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	13,6	12,4	13,3	0,427

Изучение клинико-анамнестических данных у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II) также было проведено в зависимости от концентрации ВМАН в сыворотке крови, по тертилям (таблица 34).

Таблица 34 – Клинико-анамнестические показатели мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ВМАН <1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	ВМАН 1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ВМАН 2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	р
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	31,0	33,0	29,5	0,104
Артериальная гипертензия, %	73,3	81,0	76,4	0,091
Сахарный диабет, %	31,0	19,2	12,0	0,007 p ₁₋₂ =0,059 p ₂₋₃ =0,093

Параметры	ВМАН <1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	ВМАН 1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ВМАН 2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	p
				p ₁₋₃ =0,011
Курение на момент госпитализации, %	18,7	16,0	9,1	0,012 p ₁₋₂ =0,109 p ₂₋₃ =0,063 p ₁₋₃ =0,037
Употребление алкоголя, %	11,7	10,0	11,2	0,435
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	16,0	14,1	15,3	0,091
Фибрилляция предсердий, %	16,7	17,5	16,5	0,804
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	10,7	11,6	10,3	0,285

Так, у мужчин из исследуемой группы II более низкая концентрация ВМАН в сыворотке крови сопровождалась более высокой частотой встречаемости СД и ассоциировалась с курением. При анализе остальных клиничко-анамнестических данных в зависимости от уровня ВМАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 34).

Изучение клиничко-анамнестических данных у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, также было проведено в зависимости от концентрации ОАН в сыворотке крови, разделенной по тертилям (таблица 35).

Таблица 35 – Клинико-anamнестические данные женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня общего адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ОАН <10,98мкг/мл n=43 (1 тертиль)	ОАН 10,99 -25,24 мкг/мл n=63 (2 тертиль)	ОАН >25,25 мкг/мл n=39 (3 тертиль)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	32,2	31,1	36,7	0,630
Артериальная гипертензия, %	87,8	80,5	82,3	0,115
Сахарный диабет, %	34,4	15,2	18,0	0,004 p ₁₋₂ =0,018 p ₂₋₃ =0,172 p ₁₋₃ =0,009
Курение на момент госпитализации, %	6,1	7,5	6,0	0,208
Употребление алкоголя, %	11,1	10,3	12,0	0,175
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	16,7	15,6	14,4	0,338
Фибрилляция предсердий, %	6,1	7,5	8,5	0,095
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	7,5	8,3	7,2	0,310

Оценка клинико-anamнестических данных у женщин из исследуемой группы II показала, что при более низкой концентрации ОАН в сыворотке крови выявлено увеличение частоты встречаемости СД типа 2. При анализе остальных показателей значимых различий выявлено не было (таблица 35).

Изучение клинико-anamнестических данных у женщин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации ВМАН в сыворотке

крови, разделенной по тертилям (таблица 36).

Таблица 36 – Клинико-анамнестические данные женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ВМАН <1,86 мкг/мл n=47 (1 тертиль)	ВМАН 1,87-2,91 мкг/мл n=58 (2 тертиль)	ВМАН >2,92 мкг/мл n=40 (3 тертиль)	Р
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	36,5	38,5	37,3	0,269
Артериальная гипертензия, %	100,0	91,5	86,5	0,030 p ₁₋₂ =0,096 p ₂₋₃ =0,111 p ₁₋₃ =0,042
Сахарный диабет, %	21,4	26,1	22,7	0,275
Курение на момент госпитализации, %	6,5	7,4	6,8	0,241
Употребление алкоголя, %	11,0	12,5	11,3	0,171
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	15,2	17,5	15,4	0,177
Фибрилляция предсердий, %	5,1	5,4	9,5	0,035 p ₁₋₂ =0,825 p ₂₋₃ =0,042 p ₁₋₃ =0,039
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	7,2	7,4	8,2	0,280

Больные стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением женщины, перенесшие реваскуляризацию миокарда с более низкой концентрацией ВМАН в сыворотке крови имели более высокую частоту

встречаемости АГ, но, вместе с тем, более низкую частоту встречаемости ФП по сравнению с обследованными с более высокой концентрацией ВМАН в крови. При анализе остальных клинико-anamнестические данных у женщин, больных ИБС, в зависимости от уровня ВМАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 36).

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации ОАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 37).

Таблица 37 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня общего адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ОАН ≤7,57 мкг/мл n=78 (1 тертиль)	ОАН 7,57-11,19 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ОАН ≥11,20 мкг/мл n=59 (3 тертиль)	p
ФВЛЖ по Симпсон, %	60,0 (58,0; 63,0)	61,0 (57,5; 64,5)	46,0 (44,5; 49,0)	0,028 p ₁₋₂ =0,581 p ₂₋₃ =0,031 p ₁₋₃ =0,048
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	16,1	15,6	17,3	0,111
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	3,6	3,5	3,7	0,908
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	194,7 (161,7; 208,5)	165,0 (158,4; 179,7)	154,8 (138,7; 170,0)	0,004 p ₁₋₂ =0,031 p ₂₋₃ =0,185 p ₁₋₃ =0,009

Параметры	ОАН $\leq 7,57$ мкг/мл n=78 (1 тертиль)	ОАН 7,57-11,19 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ОАН $\geq 11,20$ мкг/мл n=59 (3 тертиль)	p
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	10,4 (5,3; 12,3)	9,6 (5,8; 10,8)	7,5 (4,2; 8,8)	0,007 p ₁₋₂ =0,298 p ₂₋₃ =0,074 p ₁₋₃ =0,015
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	8,7 (7,2; 11,0)	7,6 (6,4; 10,0)	6,9 (5,2; 9,8)	0,054
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	6,3 (4,5; 7,1)	5,6 (3,9; 6,8)	5,7 (3,6; 7,0)	0,146
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	4,5 (3,0; 6,5)	4,9 (3,8; 7,0)	4,4 (3,2; 6,8)	0,694
ТЗСЛЖ, мм	8,9 (8,0; 10,2)	9,2 (8,1; 10,6)	9,8 (8,5; 10,8)	0,473
ТМЖП, мм	10,9 (8,7; 11,6)	10,4 (8,9; 10,9)	9,8 (8,4; 11,8)	0,503
ИММ, г/м ²	111,5 (98,0; 127,0)	111,0 (102,0; 129,5)	106,5 (98,0; 117,0)	0,487
Индекс объема ЛП, мл/м ³	38,0 (34,7; 44,0)	40,0 (37,0; 46,0)	45,5 (39,5; 49,0)	0,029 p ₁₋₂ =0,254 p ₂₋₃ =0,072 p ₁₋₃ =0,038
Индекс объема ПП, мл/м ³	31,0 (29,0; 37,0)	30,5 (27,0; 36,5)	35,0 (29,0; 43,0)	0,193
Е/А	0,9 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6; 1,0)	0,8 (0,5; 0,8)	0,719
DT	231,0 (218,0; 243,0)	203,0 (181,5; 238,0)	195,5 (175,0; 227,0)	0,258
КИМ ОСА справа, мм	1,0 (0,8; 1,2)	1,2 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	0,189
КИМ ОСА слева, мм	1,0 (0,6; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	0,9 (0,8; 1,1)	0,461
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	93,3	79,4	64,5	0,041 p ₁₋₂ =0,089 p ₂₋₃ =0,164 p ₁₋₃ =0,036

У больных ИБС и ХСН мужчин с наиболее низкой концентрацией ОАН в сыворотке крови выявлены: наибольшие объем ЭЖТ и толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ; повышение ИММ ЛЖ, в подгруппе первого квартиля концентрации ОАН выявлена более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Однако, вместе с этим, снижение фракции выброса ЛЖ и увеличение индекса объема ЛП были выявлены у мужчин, больных ИБС, с наиболее высокой концентрацией ОАН в сыворотке крови. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ОАН в сыворотке крови значимых различий выявлено не было (таблица 37).

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации ВМАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 38).

Таблица 38 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ВМАН	ВМАН	ВМАН	p
	<1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	
ФВЛЖ по Симпсон, %	60,0 (58,5; 64,0)	62,0 (58,0; 64,5)	57,0 (48,0; 62,0)	0,073
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	16,3	17,5	15,4	0,144
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	4,0	3,7	4,5	0,452

Параметры	ВМАН <1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	ВМАН 1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ВМАН 2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	p
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	170,5 (153,1; 210,0)	185,0 (163,9; 191,5)	179,1 (144,2; 185,9)	0,516
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,7 (5,0; 11,6)	8,1 (4,3; 10,1)	7,8 (4,0; 9,0)	0,038 p ₁₋₂ =0,093 p ₂₋₃ =0,181 p ₁₋₃ =0,045
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	9,1 (6,9; 10,8)	7,9 (6,1; 10,1)	6,5 (4,2; 9,1)	0,021 p ₁₋₂ =0,062 p ₂₋₃ =0,090 p ₁₋₃ =0,033
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	5,9 (4,2; 7,0)	6,2 (4,0; 8,2)	5,8 (3,9; 6,7)	0,222
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	4,9 (3,6; 7,1)	4,6 (3,2; 7,0)	4,8 (3,7; 6,9)	0,697
ТЗСЛЖ, мм	9,9 (7,8; 11,0)	9,0 (7,4; 10,6)	9,7 (7,3; 10,9)	0,168
ТМЖП, мм	9,8 (8,5; 10,8)	10,1 (8,9; 10,9)	10,6 (8,8; 11,1)	0,358
ИММ, г/м ²	113,0 (99,0; 125,5)	101,5 (90,0; 109,5)	93,5 (87,5; 100,5)	0,017 p ₁₋₂ =0,118 p ₂₋₃ =0,083 p ₁₋₃ =0,026
Индекс объема ЛП, мл/м ³	39,0 (34,9; 42,5)	35,5 (30,0; 40,5)	32,5 (30,0; 37,0)	0,357
Индекс объема ПП, мл/м ³	34,0 (27,0; 41,0)	36,0 (31,5; 45,5)	35,0 (30,0; 40,0)	0,882
Е/А	0,8 (0,6; 0,9)	0,9 (0,7; 1,0)	1,4 (1,2; 1,7)	0,031 p ₁₋₂ =0,307 p ₂₋₃ =0,042 p ₁₋₃ =0,039
DT	250,0 (212,0; 275,5)	237,0 (208,0; 262,0)	229,0 (209,0; 250,5)	0,054

Параметры	ВМАН <1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	ВМАН 1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ВМАН 2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	p
КИМ ОСА справа, мм	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	0,319
КИМ ОСА слева, мм	1,0 (0,8; 1,2)	0,9 (0,7; 1,3)	0,9 (0,7; 1,0)	0,483
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	80,7	69,4	52,8	0,021 p ₁₋₂ =0,052 p ₂₋₃ =0,079 p ₁₋₃ =0,039

У больных ИБС и ХСН мужчин с АО при концентрации ВМАН <1,49 мкг/мл в сыворотке крови выявлены: наибольшая толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ и ЭХО-КТ; наиболее высокий ИММ ЛЖ, среднее значение которого превосходило общепринятую норму (Lang R.M. et al. 2006), а также признаки диастолической дисфункции левого желудочка (более низкое соотношение пиков E/A и DT) и более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ВМАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 38).

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин, больных ИБС, ХСН и АО, было проведено в зависимости от концентрации ОАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 39).

Женщины из исследуемой группы II с наиболее низкой концентрацией ОАН в сыворотке крови отличались более высоким ИММ ЛЖ, признаками диастолической дисфункции ЛЖ и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин в зависимости от уровня ОАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 39).

Таблица 39 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня общего адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ОАН <10,98 мкг/мл n=43 (1 тертиль)	ОАН 10,99 -25,24 мкг/мл n=63 (2 тертиль)	ОАН >25,25 мкг/мл n=39 (3 тертиль)	p
ФВЛЖ по Симпсон, %	61,0 (52,0; 67,0)	63,0 (51,0; 68,0)	53,0 (47,0; 61,0)	0,079
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	12,9	14,6	14,2	0,342
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	2,3	2,1	2,2	0,173
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	172,8 (131,6; 204,1)	167,6 (137,8; 194,3)	162,1 (128,5; 197,4)	0,117
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,5 (7,0; 12,3)	9,8 (8,8; 10,2)	8,0 (6,2; 10,1)	0,085
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	7,5 (4,9; 9,2)	7,8 (5,1; 9,7)	7,0 (3,8; 10,1)	0,613
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	6,0 (4,5; 8,0)	7,0 (5,1; 8,6)	6,4 (5,7; 7,0)	0,273
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	6,2 (4,0; 7,8)	5,6 (3,8; 6,9)	6,0 (5,2; 7,3)	0,307
ТЗСЛЖ, мм	11,3 (10,5; 12,0)	11,0 (9,6; 12,6)	10,4 (9,8; 11,0)	0,199
ТМЖП, мм	9,5 (8,0; 11,1)	10,5 (8,5; 12,0)	10,0 (9,3; 10,6)	0,078
ИММ, г/м ²	125,0 (100,5; 140,5)	111,0 (92,0; 123,0)	100,0 (85,5; 112,5)	0,016 p ₁₋₂ =0,082 p ₂₋₃ =0,099 p ₁₋₃ =0,028
Индекс объема ЛП, мл/м ³	38,0 (35,0; 42,0)	37,0 (33,0; 44,0)	37,0 (32,5; 47,0)	0,512

Параметры	ОАН <10,98 мкг/мл n=43 (1 тертиль)	ОАН 10,99 -25,24 мкг/мл n=63 (2 тертиль)	ОАН >25,25 мкг/мл n=39 (3 тертиль)	p
Индекс объема ПП, мл/м ³	31,0 (29,0; 35,0)	31,5 (25,5; 35,5)	29,5 (28,0; 33,0)	0,178
E/A	0,7 (0,6;0,8)	0,8 (0,7; 0,9)	1,6 (1,1; 2,1)	0,029 p ₁₋₂ =0,206 p ₂₋₃ =0,056 p ₁₋₃ =0,041
DT	269,5 (227,5; 303,5)	241,0 (219,0; 272,5)	184,5 (166,0; 214,0)	0,006 p ₁₋₂ =0,115 p ₂₋₃ =0,038 p ₁₋₃ =0,015
КИМ ОСА справа, мм	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 (0,8; 1,3)	1,0 (1,0; 1,0)	0,130
КИМ ОСА слева, мм	0,8 (0,7; 0,9)	1,1 (0,9; 1,4)	0,9 (0,7; 1,1)	0,059
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	87,5	66,7	22,2	0,002 p ₁₋₂ =0,427 p ₂₋₃ =0,024 p ₁₋₃ =0,008

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации ВМАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 40).

Больные ИБС, ХСН и АО женщины с наиболее низкой концентрацией ВМАН в сыворотке крови отличались более высоким ИММ ЛЖ, признаками диастолической дисфункции ЛЖ и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ВМАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 40).

Таблица 40 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ВМАН <1,86 мкг/мл n=47 (1 тертиль)	ВМАН 1,87-2,91 мкг/мл n=58 (2 тертиль)	ВМАН >2,92 мкг/мл n=40 (3 тертиль)	Р
ФВЛЖ по Симпсон, %	59,5 (51,0; 67,5)	54,0 (46,0; 63,0)	60,5 (56,0; 64,0)	0,180
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	12,6	12,5	13,7	0,687
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	1,8	2,4	2,3	0,219
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	198,0 (180,6; 209,5)	186,4 (148,0; 211,5)	169,4 (140,1; 199,3)	0,058
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	12,0 (10,6; 14,5)	9,8 (8,2; 10,5)	10,6 (8,8; 12,3)	0,083
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	10,8 (8,6; 12,9)	8,9 (7,0; 11,1)	9,2 (8,1; 10,5)	0,155
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	7,0 (6,1; 7,9)	5,8 (4,2; 7,1)	6,2 (5,2; 8,5)	0,103
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	6,4 (5,0; 7,7)	5,1 (4,0; 6,2)	6,9 (5,1; 7,9)	0,157
ТЗСЛЖ, мм	11,9 (9,2; 13,4)	10,5 (9,8; 12,0)	10,0 (9,1; 11,2)	0,223
ТМЖП, мм	10,0 (8,8; 12,3)	10,0 (8,5; 11,3)	10,1 (9,0; 10,9)	0,806
ИММ, г/м ²	117,0 (103,0; 129,0)	112,0 (96,0; 122,0)	98,0 (94,0; 111,0)	0,018 p ₁₋₂ =0,214 p ₂₋₃ =0,061 p ₁₋₃ =0,022

Параметры	ВМАН <1,86 мкг/мл n=47 (1 тертиль)	ВМАН 1,87-2,91 мкг/мл n=58 (2 тертиль)	ВМАН >2,92 мкг/мл n=40 (3 тертиль)	p
Индекс объема ЛПП, мл/м ³	36,0 (30,0; 42,5)	40,0 (34; 45,0)	34,5 (32,0; 37,0)	0,614
Индекс объема ПП, мл/м ³	32,5 (28,0; 37,0)	34,0 (28,0; 34,0)	27,0 (23,0; 31,0)	0,148
Е/А	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 (0,8; 1,2)	1,2 (0,9; 1,4)	0,009 p ₁₋₂ =0,094 p ₂₋₃ =0,061 p ₁₋₃ =0,030
DT	244,0 (201,0; 278,0)	179,0 (151,0; 217,0)	190,0 (165,0; 228,0)	0,005 p ₁₋₂ =0,017 p ₂₋₃ =0,175 p ₁₋₃ =0,043
КИМ ОСА справа, мм	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,0)	0,431
КИМ ОСА слева, мм	0,9 (0,8; 1,0)	1,0 (0,7; 1,2)	0,8 (0,7; 0,9)	0,440
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	83,3	69,0	52,5	0,033 p ₁₋₂ =0,085 p ₂₋₃ =0,069 p ₁₋₃ =0,039

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также гормонов жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II было изучено в зависимости от концентрации ОАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 41).

У мужчин из исследуемой группы II при наименьшей концентрации ОАН в сыворотке крови выявлены особенности липидного обмена, хронического воспаления и дисбаланса адипоцитокинов в виде более низкого уровня ХС ЛПВП, более высокого значения ВЧ-СРБ и ФНО-альфа в крови, более высокого индекса свободного лептина и более низкой концентрации ВМАН (таблица 41). При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и

сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ОАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 41).

Таблица 41 – Показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня общего адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ОАН ≤7,57 мкг/мл n=78 (1 тертиль)	ОАН 7,57-11,19 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ОАН ≥11,20 мкг/мл n=59 (3 тертиль)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (4,3; 6,7)	5,3 (4,2; 6,2)	5,7 (4,4; 6,5)	0,436
Мочевая кислота, ммоль/л	352,5 (309,0; 405,0)	370,0 (322,0; 400,0)	347,0 (321,0; 375,0)	0,697
Инсулин, мкМЕ/мл	15,9 (11,5; 20,3)	17,8 (14,8; 19,9)	13,7 (11,0; 17,6)	0,176
НОМА-IR	4,1 (3,2; 4,9)	4,2 (2,9; 5,0)	3,5 (2,8; 4,5)	0,079
НОМА-FB	132,2 (106,7; 150,0)	165,7 (143,5; 187,3)	129,6 (95,3; 158,5)	0,096
ОХ, ммоль/л	4,5 (3,7; 5,4)	4,5 (4,1; 5,6)	4,9 (3,4; 5,7)	0,803
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,8; 1,2)	1,3 (1,2; 1,6)	1,2 (1,1; 1,3)	0,035 p ₁₋₂ =0,047 p ₂₋₃ =0,099 p ₁₋₃ =0,038
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,0 (1,7; 2,8)	2,4 (1,7; 4,1)	2,2 (1,5; 3,3)	0,808
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,3; 2,2)	1,4 (1,2; 2,0)	1,2 (0,8; 2,2)	0,084
ВЧ-СРБ, мг/л	3,0 (2,0; 4,1)	3,2 (3,0; 5,9)	1,5 (1,1; 3,0)	0,020 p ₁₋₂ =0,161 p ₂₋₃ =0,023 p ₁₋₃ =0,030
Лептин, нг/мл	17,6 (12,4; 24,6)	14,0 (10,1; 19,7)	10,1 (7,2; 12,6)	0,070

Параметры	ОАН $\leq 7,57$ мкг/мл n=78 (1 тертиль)	ОАН 7,57-11,19 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ОАН $\geq 11,20$ мкг/мл n=59 (3 тертиль)	p
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	8,0 (7,2; 9,2)	8,1 (6,9; 9,7)	9,9 (7,7; 11,2)	0,139
Индекс свободного лептина	219,3 (145,1; 261,9)	179,9 (134,2; 237,3)	107,3 (53,3; 156,8)	0,017 p ₁₋₂ =0,225 p ₂₋₃ =0,036 p ₁₋₃ =0,029
ВМАН, мкг/мл	1,6 (0,9; 2,8)	2,1 (1,2; 3,0)	3,0 (2,1; 4,1)	0,001 p ₁₋₂ =0,045 p ₂₋₃ =0,459 p ₁₋₃ =0,001
Оментин-1, нг/мл	6,6 (4,1; 9,0)	10,4 (5,7; 16,3)	8,1 (6,1; 11,6)	0,055
ФАВР-4, нг/мл	68,6 (41,74 92,1)	74,0 (61,4; 86,6)	75,8 (55,3; 104,6)	0,461
Интерлейкин-6, пг/мл	5,5 (3,3; 7,2)	4,9 (3,3; 12,0)	5,1 (4,0; 11,7)	0,839
ФНО-альфа, нг/мл	74,5 (48,4; 98,6)	67,7 (12,0; 102,5)	32,1 (16,2; 63,8)	0,023 p ₁₋₂ =0,840 p ₂₋₃ =0,143 p ₁₋₃ =0,031
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	4,4 (3,1; 5,2)	3,5 (2,6; 5,1)	3,7 (3,0; 4,4)	0,642
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	2,1 (1,6; 2,5)	2,2 (2,0; 2,6)	2,2 (1,6; 2,5)	0,630
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,5; 0,7)	0,743
Моноциты, $\times 10^9$ /л	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,997

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также содержание гормонов жировой ткани у больных ИБС, ХСН и АО мужчин изучено в зависимости от концентрации ВМАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 42).

Таблица 42 – Показатели сыворотки крови, отражающие хроническое воспаление, липидный и углеводный обмен, гормоны жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ВМАН <1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	ВМАН 1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ВМАН 2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	р
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,5; 6,8)	5,3 (4,2; 6,8)	5,7 (4,8; 6,7)	0,543
Мочевая кислота, ммоль/л	360,0 (302,0; 415,0)	355,0 (300,0; 425,0)	352,0 (310,0; 380,0)	0,811
Инсулин, мкМЕ/мл	17,2 (13,6; 22,1)	17,7 (15,0; 21,8)	16,6 (12,2; 20,8)	0,221
НОМА-IR	4,1 (3,1; 4,8)	4,2 (3,2; 5,0)	4,2 (3,0; 5,2)	0,756
НОМА-FB	192,5 (135,9; 250,0)	196,8 (141,7; 247,3)	159,6 (124,0; 211,5)	0,113
ОХ, ммоль/л	4,0 (3,7; 5,2)	5,2 (4,5; 5,7)	5,2 (3,2; 5,5)	0,626
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 (1,0; 1,2)	1,2 (1,0; 1,3)	1,4 (1,2; 1,5)	0,027 p ₁₋₂ =0,061 p ₂₋₃ =0,095 p ₁₋₃ =0,030
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,0 (1,8; 3,2)	2,8 (2,0; 3,5)	1,5 (1,3; 2,9)	0,292
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,3; 2,1)	1,0 (0,8; 2,4)	1,3 (1,0; 1,5)	0,380
ВЧ-СРБ, мг/л	3,9 (1,0; 5,9)	3,0 (2,0; 3,5)	3,0 (1,4; 4,6)	0,032 p ₁₋₂ =0,037 p ₂₋₃ =0,851 p ₁₋₃ =0,034
Лептин, нг/мл	15,0 (9,3; 21,6)	12,9 (7,6; 18,0)	14,7 (8,5; 22,6)	0,245
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	7,1 (6,4; 7,8)	8,7 (7,8; 8,9)	10,5 (8,7; 12,0)	0,024 p ₁₋₂ =0,694 p ₂₋₃ =0,196 p ₁₋₃ =0,022

Параметры	ВМАН <1,49 мкг/мл n=85 (1 тертиль)	ВМАН 1,50-2,81 мкг/мл n=61 (2 тертиль)	ВМАН 2,82> мкг/мл n=52 (3 тертиль)	p
Индекс свободного лептина	210,4 (145,3; 257,6)	158,7 (113,5; 221,4)	151,7 (110,5; 215,4)	0,081
Оментин-1, нг/мл	6,6 (4,4; 10,8)	11,2 (8,1; 12,8)	12,5 (10,3; 13,6)	0,022 p ₁₋₂ =0,060 p ₂₋₃ =0,528 p ₁₋₃ =0,031
ФАВР-4, нг/мл	78,2 (61,7; 106,3)	84,0 (67,5; 109,2)	89,2 (75; 90,2)	0,694
Интерлейкин-6, пг/мл	9,3 (4,8; 12,0)	5,9 (4,1; 8,3)	5,2 (4,0; 11,7)	0,143
ФНО-альфа, нг/мл	94,8 (70,9; 128,6)	48,4 (38,2; 93,1)	44,6 (29,2; 80,4)	0,054
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	3,9 (3,0; 5,3)	4,1 (2,7; 6,2)	3,6 (3,1; 4,2)	0,769
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	2,3 (1,6; 2,6)	1,7 (1,5; 1,9)	2,4 (2,1; 2,9)	0,113
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,995
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,6 (0,5; 0,7)	0,6 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,7)	0,743

У мужчин из исследуемой группы II, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с наиболее низкой концентрацией ВМАН в сыворотке крови выявлены особенности липидного обмена, хронического воспаления и дисбаланса адипоцитокинов в виде более низкого уровня ХС ЛПВП и более высокого значения ВЧ-СРБ, а также более низкой концентрации РРЛ и оментина-1 (таблица 42). При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ВМАН

сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 42).

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также содержание гормонов жировой ткани у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, изучено в зависимости от концентрации ОАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 43).

Таблица 43 – Показатели сыворотки крови, отражающие хроническое воспаление, липидный и углеводный обмен, гормоны жировой ткани у женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня общего адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ОАН <10,98 мкг/мл n=43 (1 тертиль)	ОАН 10,99 -25,24 мкг/мл n=63 (2 тертиль)	ОАН >25,25 мкг/мл n=39 (3 тертиль)	р
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,1; 6,4)	5,4 (4,9; 6,1)	5,6 (4,2; 6,0)	0,402
Мочевая кислота, ммоль/л	428,0 (376,5; 445,0)	300,0 (238,5; 369,0)	334,0 (190,0; 370,0)	0,083
Инсулин, мкМЕ/мл	17,8 (12,5; 21,9)	15,1 (10,8; 19,7)	18,4 (13,4; 20,0)	0,292
НОМА-IR	4,9 (2,6; 6,3)	3,5 (2,2; 4,7)	4,6 (2,3; 5,1)	0,188
НОМА-FB	152,1 (105,2; 223,8)	157,9 (108,1; 118,9)	170,8 (122,3; 238,2)	0,119
ОХ, ммоль/л	4,5 (4,0; 4,9)	4,9 (3,8; 5,9)	4,5 (3,1; 5,4)	0,176
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,9; 1,3)	1,5 (1,2; 2,0)	1,5 (1,2; 1,7)	0,030 p ₁₋₂ =0,037 p ₂₋₃ =0,921 p ₁₋₃ =0,058
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 (1,9; 3,9)	3,3 (2,2; 4,5)	3,2 (2,2; 4,7)	0,414
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2; 1,8)	1,3 (1,0; 1,6)	1,9 (1,3; 2,3)	0,247
ВЧ-СРБ, мг/л	9,0 (4,6; 14,6)	3,5 (1,7; 5,0)	3,0 (2,0; 4,3)	0,008 p ₁₋₂ =0,017

Параметры	ОАН <10,98 мкг/мл n=43 (1 тертиль)	ОАН 10,99 -25,24 мкг/мл n=63 (2 тертиль)	ОАН >25,25 мкг/мл n=39 (3 тертиль)	p
				p ₂₋₃ =0,814 p ₁₋₃ =0,011
Лептин, нг/мл	25,0 (22,7; 46,2)	13,4 (8,9; 19,3)	15,0 (11,9; 18,2)	0,009 p ₁₋₂ =0,013 p ₂₋₃ =0,920 p ₁₋₃ =0,048
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	10,5 (8,2; 13,9)	10,3 (8,9; 12,7)	11,7 (9,6; 14,6)	0,653
Индекс свободного лептина	241,5 (193,4; 297,2)	135,6 (97,3; 177,3)	140,5 (101,7; 185,2)	0,049 p ₁₋₂ =0,053 p ₂₋₃ =0,937 p ₁₋₃ =0,065
ВМАН, мкг/мл	1,3 (0,5; 2,2)	2,0 (1,6; 2,7)	4,3 (3,0; 6,2)	0,028 p ₁₋₂ =0,274 p ₂₋₃ =0,092 p ₁₋₃ =0,025
Оментин-1, нг/мл	8,3 (6,3; 10,8)	12,0 (5,3; 16,4)	13,6 (8,1; 19,1)	0,024 p ₁₋₂ =0,083 p ₂₋₃ =0,749 p ₁₋₃ =0,033
ФАВР-4, нг/мл	125,7 (76,9; 227,9)	119,8 (85,7; 147,0)	83,2 (52,3; 131,2)	0,155
Интерлейкин-6, пг/мл	6,1 (4,1; 12,7)	5,5 (3,3; 6,4)	4,7 (3,6; 9,3)	0,191
ФНО-альфа, нг/мл	90,9 (77,4; 112,7)	25,4 (19,6; 65,3)	34,0 (13,9; 65,8)	0,005 p ₁₋₂ =0,014 p ₂₋₃ =0,805 p ₁₋₃ =0,041
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	3,4 (3,1; 5,0)	3,2 (3,0; 4,0)	3,5 (2,9; 6,1)	0,858
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	2,0 (1,6; 2,7)	1,9 (1,7; 2,3)	1,9 (1,6; 2,3)	0,942

Параметры	ОАН <10,98 мкг/мл n=43 (1 тертиль)	ОАН 10,99 -25,24 мкг/мл n=63 (2 тертиль)	ОАН >25,25 мкг/мл n=39 (3 тертиль)	p
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,5; 0,8)	0,6 (0,5; 0,7)	0,826
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,4; 0,7)	0,995

У женщин из исследуемой группы II с наименьшей концентрации ОАН в сыворотке крови выявлены особенности липидного обмена, хронического воспаления и дисбаланса адипоцитокинов в виде более низкого уровня ХС ЛПВП, более высокого значения вч-СРБ и ФНО-альфа в крови, более низкой концентрации ВМАН и оментина-1 (таблица 43). При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от уровня ОАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 43).

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также содержание гормонов жировой ткани у женщин из исследуемой группы II изучено в зависимости от концентрации ВМАН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 44).

У женщин из исследуемой группы II с концентрацией ВМАН менее 2,92 мкг/мл выявлено значимо более низкое содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови. При концентрации ВМАН у больных ИБС женщин менее <1,86 мкг/мл выявлена более высокая концентрация ИЛ-6 в крови (таблица 44). При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин в зависимости от уровня ВМАН сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 44).

Таблица 44 – Показатели сыворотки крови, отражающие хроническое воспаление, липидный и углеводный обмен, гормоны жировой ткани у женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови

Параметры	ВМАН <1,86 мкг/мл n=47 (1 тертиль)	ВМАН 1,87-2,91 мкг/мл n=58 (2 тертиль)	ВМАН >2,92 мкг/мл n=40 (3 тертиль)	p
Глюкоза, ммоль/л	6,3 (5,4; 6,5)	5,6 (4,4; 6,4)	5,6 (4,8; 5,9)	0,380
Мочевая кислота, ммоль/л	354,0 (290,0; 420,0)	368,0 (359,0; 419,0)	395,0 (330,0; 432)	0,845
Инсулин, мкМЕ/мл	16,6 (12,1; 22,0)	17,8 (13,4; 23,2)	16,9 (11,4; 22,7)	0,716
НОМА-IR	4,2 (2,5; 6,8)	4,4 (2,0; 6,3)	4,1 (2,1; 5,9)	0,627
НОМА-FB	119,5 (83,6; 165,5)	155,6 (108,4; 192,9)	160,2 (121,9; 209,5)	0,089
ОХ, ммоль/л	4,6 (3,8; 6,4)	4,4 (3,9; 4,9)	4,8 (4,0; 5,3)	0,290
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 (0,8; 1,5)	1,2 (1,0; 1,5)	1,6 (1,3; 1,8)	0,032 p ₁₋₂ =0,735 p ₂₋₃ =0,035 p ₁₋₃ =0,046
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 (1,9; 3,6)	2,3 (1,5; 2,9)	2,2 (1,4; 3,1)	0,686
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,0; 1,9)	1,8 (1,4; 2,3)	1,3 (0,9; 1,7)	0,308
ВЧ-СРБ, мг/л	3,0 (2,4; 3,9)	2,9 (2,2; 3,5)	3,2 (2,7; 3,8)	0,136
Лептин, нг/мл	31,0 (24,6; 44,1)	26,3 (19,5; 37,9)	21,2 (16,5; 32,3)	0,062
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	10,5 (8,6; 12,4)	11,8 (9,1; 13,8)	10,6 (9,0; 12,2)	0,434
Индекс свободного лептина	288,1 (224,7; 345,8)	218,6 (161,0; 289,3)	208,6 (167,7; 263,4)	0,108
Оментин-1, нг/мл	7,8 (6,1; 9,9)	7,4 (5,9; 8,3)	9,6 (4,4; 13,9)	0,142
ФАВР-4, нг/мл	119,8 (97,2; 141,7)	108,5 (72,9; 134,7)	115,3 (91,6; 152,2)	0,541

Параметры	ВМАН <1,86 мкг/мл n=47 (1 тертиль)	ВМАН 1,87-2,91 мкг/мл n=58 (2 тертиль)	ВМАН >2,92 мкг/мл n=40 (3 тертиль)	p
Интерлейкин-6, пг/мл	19,0 (11,6; 29,3)	7,1 (4,8; 10,2)	5,5 (3,7; 8,5)	0,014 p ₁₋₂ =0,025 p ₂₋₃ =0,381 p ₁₋₃ =0,018
ФНО-альфа, нг/мл	45,8 (31,8; 59,5)	32,7 (20,2; 47,5)	22,8 (13,6; 32,1)	0,089
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	4,7 (3,4; 5,6)	4,6 (3,2; 6,4)	4,3 (3,2; 5,1)	0,823
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	1,6 (1,0; 1,9)	1,9 (1,6; 2,4)	1,8 (1,4; 2,1)	0,299
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	0,6 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)	0,739
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,5 (0,4; 0,7)	0,5 (0,4; 0,6)	0,6 (0,4; 0,7)	0,809

Концентрация ОАН в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда была изучена в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза по данным КАГ, а именно, у больных с гемодинамически значимыми стенозами 1-2^x, 3^x и более коронарных артерий и в группе сравнения без ИБС (таблица 45).

Как у мужчин, так и у женщин из исследуемой группы II концентрация ОАН в сыворотке крови была значимо ниже, чем у обследованных из группы сравнения I без ССЗ (таблица 45). Однако, концентрация ОАН в сыворотке крови у обследованных со стенозами 1-2х коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами 3х и более коронарных артерий значимо не различалась как у мужчин, так и у женщин. Вместе с тем, концентрация ОАН у мужчин была ниже, чем у женщин, независимо от числа пораженных КА (таблица 45).

Таблица 45 – Концентрация общего адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозом 1-2^х, 3^х и более коронарных артерий и в группе сравнения

Исследуемые группы	N	n	Мужчины	p	N	n	Женщины	p
Группа сравнения без ИБС	1	46	17,2 (9,1; 24,6)	1-2=0,002 1-3=0,027 1-4=0,001 3-4=0,064	5	38	28,0 (19,6; 37,0)	5-6=0,046
ИБС, все стенозы	2	198	10,5 (6,3; 19,3)		6	145	20,7 (13,3; 30,8)	5-7=0,163 5-8=0,014
ИБС, стеноз 1-2 ^х коронарных артерий >70%	3	86	11,5 (5,9; 21,4)		7	78	23,7 (15,5; 32,4)	7-8=0,097 1-5=0,008 2-6=0,007
ИБС, стеноз 3 ^х и более коронарных артерий >70%	4	112	9,1 (5,1; 16,8)		8	67	18,1 (9,8; 25,9)	3-7=0,002 4-8=0,005

Примечание: N – номер группы для анализа различий; n – количество больных

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у больных ИБС, ХСН и АО была также изучена в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, оцененного по данным КАГ, то есть у больных со значимыми стенозами 1-2^х, 3^х и более коронарных артерий и в группе сравнения без ССЗ (таблица 46).

Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, ХСН и АО, концентрация ВМАН в сыворотке крови была значимо ниже, чем у обследованных из группы сравнения без ССЗ (таблица 46). Вместе с этим, концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин из исследуемой группы II со стенозами 3^х и более коронарных артерий была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами 1-2^х коронарных артерий, но данного различия у женщин не наблюдали. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами 1-2^х коронарных артерий не различалась, но среди больных из исследуемой группы II со стенозами 3^х и более коронарных артерий была значимо ниже у мужчин, чем у женщин (таблица 46).

Таблица 46 – Концентрация высокомолекулярного адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови у больных из исследуемой группы II со стенозом 1-2^x, 3^x и более коронарных артерий и в группе сравнения I

Исследуемые группы		n	Мужчины	p		n	Женщины	p
Группа сравнения I без ССЗ	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
ИБС, все стенозы	2	198	1,9 (1,1; 3,2)		6	145	2,8 (1,8; 4,3)	
ИБС, стеноз 1-2 ^x коронарных артерий >70%	3	86	2,1 (1,4; 3,5)		7	78	3,1 (2,0; 4,3)	
ИБС, стеноз 3 ^x и более коронарных артерий >70%	4	112	1,2 (0,7; 1,8)		8	67	2,2 (1,7; 3,7)	

При проведении – проспективного анализа, в который вошло 182 больных ИБС, была изучена частота наступления многокомпонентной конечной точки в зависимости от исходных концентраций общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови.

В проспективном когортном исследовании время наблюдения за больными из исследуемой группы II составило от 1 до 54 месяцев, медиана наблюдения составила 21 месяц (8; 41). Многокомпонентная КТ включала в себя наступление следующих неблагоприятных событий: случаи смерти от всех причин; случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (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 (КШ или ЧКВ); возобновление симптомов

стенокардии; госпитализация по поводу ухудшения течения хронической сердечной недостаточности. В случае отсутствия какого-либо из интересующих исходов время наблюдения за пациентами определялось датой последнего контакта. Таким образом, было зарегистрировано 53 конечных точки (таблица 47).

Таблица 47 – Структура многокомпонентной конечной точки в исследуемой группе II

Конечная точка	n (%)	Время наступления в месяцах, 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)
ОКС	8 (15,1)	10 (4; 21)
Возобновление симптомов стенокардии	19 (35,8)	11 (6; 25)
Госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН	3 (5,7)	14 (4; 19)
Нефатальный инсульт	1 (1,9)	10
Повторная экстренная реваскуляризация миокарда	10 (18,9)	10 (6; 18)

Анализ показал, что у больных из исследуемой группы II с зарегистрированной многокомпонентной КТ исходные концентрации ОАН 7,5 (5,1; 10,4) мкг/мл и ВМАН 2,1 (1,2; 3,2) мкг/мл в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных, не имеющих зарегистрированных КТ: 11,6 (7,3; 23,3) мкг/мл и 6,3 (2,7; 10,8) мкг/мл, соответственно ($p=0,006$ и $p=0,008$, ОАН и ВМАН, соответственно) независимо от пола. Анализ данных показал, что риск развития многокомпонентной КТ у мужчин из исследуемой группы II зависит от концентрации ВМАН в сыворотке крови и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл

риск развития КТ увеличивается в 7,1 раза (ОШ=7,1 ДИ 95% 0,3-2,4; $p=0,001$). Чувствительность способа составляет 88,4%, специфичность - 90,3%. Подобной закономерности для больных ИБС женщин выявлено не было.

Ниже приведены клинические примеры, которые подтверждают способ определения риска развития многокомпонентной конечной точки с помощью оценки концентрации ВМАН у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), по которому при уровне ВМАН $<1,1$ мкг/мл, риск наступления неблагоприятного события значимо повышен.

Пример №1. Пациент Н., 57 лет. Диагноз исходно: ИБС: ОКС без подъема сегмента ST, КАГ: стеноз ПМЖА в средней трети 90%, ЧКВ со стентированием средней трети ПМЖА. Концентрация ВМАН в сыворотке крови исходно составила 0,7 мкг/мл (т.е. менее 1,1 мкг/мл). На 18 месяце наблюдения зафиксирована конечная точка: возобновление симптомов стенокардии. Таким образом, с помощью предлагаемого способа было установлено, что у пациента имел место высокий риск развития конечной точки, который и реализовался на 18 месяце наблюдения.

Пример №2. Пациент В., 49 лет. Диагноз исходно: ИБС: ОКС с подъемом сегмента ST, КАГ: стеноз ОА в проксимальной трети 85%, ЧКВ со стентированием ОА в проксимальной трети. Концентрация ВМАН в сыворотке крови исходно составила 2,1 мкг/мл (т.е. более 1,1 мкг/мл). К 54 месяцу проспективного наблюдения конечных точек зарегистрировано не было. Таким образом, с помощью предлагаемого способа было установлено, что исходно пациент не имел риска развития конечной точки, что и наблюдали в данном клиническом случае.

Таким образом, концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови была значимо ниже у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), чем у обследованных из группы сравнения I без ССЗ как у мужчин, так и у женщин и

не зависела от возраста обследованных. При этом, концентрация ОАН у мужчин была значимо ниже, чем у женщин как у больных, так и у обследованных без ССЗ. Вместе с тем, концентрация ВМАН у мужчин была значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ИБС.

У больных ИБС, ХСН и АО мужчин зависимости концентрации ОАН и ВМАН в сыворотке крови от ИМТ выявлено не было. Хотя, у женщин с нормальным значением ИМТ концентрация ОАН и ВМАН в сыворотке крови была значимо выше, чем у пациенток с ожирением III степени.

У мужчин из исследуемой группы II более высокая концентрация ОАН в сыворотке крови ассоциировалась с более высокой частотой встречаемости ФП по сравнению с низкой и средней концентрациями ОАН.

У мужчин из исследуемой группы II более низкая концентрация ВМАН в сыворотке крови сопровождалась более высокой частотой встречаемости СД и ассоциировалась со статусом курения.

При оценке клинико-anamнестических данных у женщин из исследуемой группы II при более низкой концентрации ОАН в сыворотке крови выявлено увеличение частоты встречаемости СД.

Женщины из исследуемой группы II с более низкой концентрацией ВМАН в сыворотке крови имели более низкую частоту встречаемости ФП.

У мужчин из исследуемой группы II с наиболее низкой концентрацией ОАН в сыворотке крови выявлены: наибольшие объем ЭЖТ и толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ; повышение ИММ, в подгруппе первого квартиля концентрации ОАН выявлена более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Однако, вместе с этим, снижение фракции выброса ЛЖ и увеличение индекса объема ЛП были выявлены у мужчин, больных ИБС, ХСН и АО с наиболее высокой концентрацией ОАН в сыворотке крови.

У мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), при концентрации ВМАН менее $<1,49$ мкг/мл в сыворотке

крови выявлены: наибольшая толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ и ЭХО-КГ; наиболее высокий ИММ, среднее значение которого превосходило общепринятую норму, а также признаки диастолической дисфункции левого желудочка и более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях.

Женщины, больные стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесшие реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), с наиболее низкой концентрацией ОАН в сыворотке крови отличались более высоким ИММ, признаками диастолической дисфункции ЛЖ и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях.

Женщины из исследуемой группы II с наиболее низкой концентрацией ВМАН в сыворотке крови отличались более высоким ИММ, признаками диастолической дисфункции ЛЖ и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях.

У мужчин из исследуемой группы II при наименьшей концентрации ОАН в сыворотке крови выявлены атерогенные изменения липидного спектра крови, признаки хронического воспаления и дисбаланса адипоцитокинов в виде более низкого уровня ХС ЛПВП, более высокого значения ВЧ-СРБ и ФНО-альфа в крови, более высокого индекса свободного лептина и более низкой концентрации ВМАН.

У мужчин из исследуемой группы II с наиболее низкой концентрацией ВМАН в сыворотке крови выявлены особенности липидного обмена, хронического воспаления и дисбаланса адипоцитокинов в виде более низкого уровня ХС ЛПВП и более высокого значения ВЧ-СРБ, а также более низкой концентрации РРЛ и оментина-1.

У женщин из исследуемой группы II с наименьшей концентрацией ОАН в сыворотке крови выявлены особенности липидного обмена, хронического воспаления и дисбаланса адипоцитокинов в виде более низкого уровня ХС ЛПВП, более высокого значения ВЧ-СРБ и ФНО-альфа в крови, более низкой

концентрации ВМАН и оментина-1.

У женщин из исследуемой группы II с концентрацией ВМАН менее 2,92 мкг/мл выявлено значимо более низкое содержание ХС ЛПВП в сыворотке крови. А при концентрации ВМАН у женщин, больных ИБС, менее <1,86 мкг/мл выявлена более высокая концентрация ИЛ-6 в крови.

Концентрация ОАН в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), со стенозами 1-2х коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами 3х и более коронарных артерий значимо не различалась как у мужчин, так и у женщин. Вместе с этим, концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин со стенозами 3х и более коронарных артерий была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами 1-2х коронарных артерий, однако данного различия у женщин не наблюдали. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами 1-2х коронарных артерий не различалась, но среди больных ИБС со стенозами 3х и более коронарных артерий была значимо ниже у мужчин, чем у женщин.

Риск развития многокомпонентной КТ у мужчин из исследуемой группы II зависит от концентрации ВМАН в сыворотке крови и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл риск развития КТ увеличивается в 7,1 раза.

При проспективном анализе (средняя длительность наблюдения составила 41 месяц) больных из исследуемой группы II с зарегистрированной КТ концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных ИБС, у которых КТ не наступила.

Таким образом, у мужчин и женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, содержание ОАН и ВМАН в крови значимо ниже, чем у обследованных без ССЗ, не зависимо от возраста.

Концентрация ОАН у мужчин значимо ниже, чем у женщин не зависимо от

наличия ИБС. Концентрация ВМАН у мужчин значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ССЗ.

Концентрация ВМАН в сыворотке крови у больных ИБС мужчин из исследуемой группы II со стенозами 3х и более коронарных артерий значимо ниже, чем при стенозах 1-2х коронарных артерий и значимо ниже у мужчин, чем у женщин.

Риск развития многокомпонентной КТ у мужчин из исследуемой группы II увеличивается в 7,1 раза при концентрации ВМАН в сыворотке крови менее 1,1 мкг/мл.

Значимо более низкие концентрации ОАН и ВМАН в проспективном исследовании у мужчин и женщин из исследуемой группы II ассоциируются с увеличением частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

4.2. Концентрация Т-кадгерина (рецептора высокомолекулярного адипонектина) в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин и женщин без ССЗ из группы сравнения I значимо не различалась и составила 43,2 (33,3; 51,0) пг/мл и 37,7 (24,5; 59,5) пг/мл, соответственно ($p=0,178$).

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у больных ИБС, ХСН и АО мужчин составила 18,6 (10,6; 45,5) пг/мл, что значимо ниже, чем у мужчин без ССЗ (43,2 (33,3; 51,0) пг/мл, $p=0,020$). Женщины из исследуемой группы II имели уровень Т-кадгерина сыворотки крови 25,7 (8,0; 36,6) пг/мл, что значимо ниже, по сравнению с женщинами без ССЗ: 37,7 (24,5; 59,5) пг/мл, соответственно ($p=0,017$). Уровень Т-кадгерина в сыворотке крови у больных ИБС женщин из исследуемой

группы II был значимо выше, чем у мужчин ($p=0,014$). Учитывая это различие, далее анализ данных проводили в зависимости от пола исследуемых.

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови в зависимости от возраста мужчин и женщин из исследуемой группы II не различалась (таблица 48).

Таблица 48 – Концентрация Т-кадгерина (пг/мл) в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, различного возраста

Возраст, лет	n	Мужчины	p	n	Женщины	p
<49	36	21,3 (12,6; 45,8)	0,481	12	27,1 (9,2; 34,5)	0,608
>50	68	17,7 (10,9; 44,3)		60	24,5 (8,0; 37,2)	

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от ИМТ представлена в таблице 49, так при ИМТ более 25 кг/м² концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови была значимо ниже, чем у больных с нормальным ИМТ.

Таблица 49 – Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

№	ИМТ	n	Уровень Т-кадгерина, пг/мл	p
1	<25 кг/м ²	26	39,0 (21,7; 59,5)	p=0,010
2	25-29,9 кг/м ²	41	17,0 (8,8; 33,0)	p ₁₋₂ =0,018
3	≥30 кг/м ²	37	16,0 (10,2; 41,0)	p ₁₋₃ =0,024 p ₂₋₃ =0,829

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у больных ИБС женщин в зависимости от ИМТ представлена в таблице 50, значимых различий выявлено не было.

Таблица 50 – Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

№	ИМТ	n	Уровень Т-кадгерина, пг/мл	p
1	<25 кг/м ²	15	27,4 (7,9; 38,1)	p= 0,481
2	25-29,9 кг/м ²	30	25,7 (8,0; 36,6)	
3	≥ 30 кг/м ²	27	21,0 (6,9; 33,5)	

Для оценки взаимосвязи клинико-anamнестических данных больных из исследуемой группы II с концентрацией Т-кадгерина сыворотки крови, показатели его концентрации были разделены на тертили (таблица 51).

Таблица 51 – Клинико-anamнестические данные мужчин из исследуемой группы II в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови

Параметры	Т-кадгерин <10,1 пг/мл n=45 (1 тертиль)	Т-кадгерин 10,1- 31,0 пг/мл n=38 (2 тертиль)	Т-кадгерин >31,1 пг/мл n=21 (3 тертиль)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	32,1	19,4	28,3	0,092
Артериальная гипертензия, %	98,3	92,5	85,7	0,217
Сахарный диабет, %	21,1	19,4	18,3	0,168

Параметры	Т-кадгерин <10,1 пг/мл n=45 (1 тертиль)	Т-кадгерин 10,1- 31,0 пг/мл n=38 (2 тертиль)	Т-кадгерин >31,1 пг/мл n=21 (3 тертиль)	р
Курение на момент госпитализации, %	14,0	13,3	13,7	0,792
Употребление алкоголя, %	9,0	8,1	9,4	0,812
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	16,4	15,0	15,3	0,706
Фибрилляция предсердий, %	14,4	12,0	14,8	0,835
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	11,6	10,2	12,0	0,726

Изучение клинико-anamнестических данных женщин из исследуемой группы II также было проведено в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови, разделенной по тертилям (таблица 52), значимых различий выявлено не было.

Таблица 52 – Клинико-anamнестические данные женщин из исследуемой группы II в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови

	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8- 34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	р
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	29,0	24,3%	21,4	0,132
Артериальная гипертензия, %	85,7	82,0	83,7	0,350
Сахарный диабет, %	22,9	24,3	28,6	0,497

	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8- 34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	р
Курение на момент госпитализации, %	8,6	7,3	8,0	0,311
Употребление алкоголя, %	11,3	9,6	10,8	0,130
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	15,1	17,1	16,5	0,093
Фибрилляция предсердий, %	5,2	6,6	5,9	0,110
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	6,7	6,6	7,3	0,793

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 53). При этом значимых различий выявлено не было.

Таблица 53 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня Т-кадгерина в сыворотке крови

Параметры	Т-кадгерин <10,1 пг/мл n=45 (1 тертиль)	Т-кадгерин 10,1-31,0 пг/мл n=38 (2 тертиль)	Т-кадгерин >31,1 пг/мл n=21 (3 тертиль)	р
ФВЛЖ по Симпсон, %	59,5 (57,0; 63,0)	58,5 (49,5; 64,0)	57,5 (51,0; 63,0)	0,672
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	14,1	13,1	14,4	0,689

Параметры	Т-кадгерин <10,1 пг/мл n=45 (1 тертиль)	Т-кадгерин 10,1-31,0 пг/мл n=38 (2 тертиль)	Т-кадгерин >31,1 пг/мл n=21 (3 тертиль)	Р
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	3,5	4,2	2,8	0,293
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	164,6 (128,2; 184,6)	171,6 (139,7; 193,1)	168,0 (119,8; 171,7)	0,516
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	7,9 (6,4; 8,5)	7,2 (5,8; 8,2)	8,6 (6,3; 9,2)	0,425
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	9,5 (7,5; 10,9)	7,8 (5,8; 9,4)	10,1 (8,4; 12,0)	0,265
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	6,4 (4,8; 7,7)	5,9 (4,6; 6,2)	6,3 (4,0; 7,2)	0,774
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	4,8 (3,5; 6,1)	4,8 (3,6; 6,8)	6,0 (5,1; 7,5)	0,225
ТЗСЛЖ, мм	10,2 (9,1; 12,0)	9,7 (8,3; 10,9)	12,0 (11,1; 12,9)	0,506
ТМЖП, мм	11,5 (10,3; 12,0)	10,8 (10,0; 11,5)	11,2 (10,0; 12,5)	0,559
ИММ, г/м ²	114,5 (100,0; 131,0)	111,5 (99,0; 134,0)	101,5 (90,0; 109,5)	0,582
Индекс объема ЛП, мл/м ³	44,5 (36,0; 52,0)	39,0 (35,0; 41,0)	37,5 (33,5; 42,5)	0,327
Индекс объема ПП, мл/м ³	30,0 (23,5; 37,0)	32,5 (27,0; 38,0)	33,0 (30,0; 36,0)	0,791
Е/А	0,9 (0,6; 1,0)	0,8 (0,6; 1,2)	0,9 (0,7; 1,1)	0,680
DT	239,0 (211,5; 262,0)	224,5 (199,5; 240,0)	247,0 (201,0; 294,0)	0,477
КИМ ОСА справа, мм	0,8 (0,7; 1,0)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,2)	0,684
КИМ ОСА слева, мм	0,9 (0,8; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	0,770
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	75,0	77,8	68,9	0,630

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и

сосудов у женщин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 54). При этом значимых различий выявлено не было.

Таблица 54 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин из исследуемой группы II в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови

Параметры	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8- 34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	р
ФВЛЖ по Симпсон, %	54,0 (50,0; 61,0)	56,0 (51,5; 60,0)	51,0 (48,5; 59,0)	0,153
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	13,3	12,8	13,6	0,316
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	2,0	1,9	2,1	0,927
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	186,1 (138,2; 211,8)	170,6 (141,4; 192,7)	180,3 (164,8; 214,3)	0,180
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,2 (8,5; 9,9)	9,0 (8,5; 9,9)	9,4 (8,0; 11,3)	0,337
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	7,5 (4,5; 9,7)	7,8 (4,9; 10,0)	7,5 (4,9; 10,1)	0,817
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	6,9 (6,1; 7,0)	7,4 (6,6; 8,2)	5,9 (5,2; 6,8)	0,413
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	5,8 (3,8; 6,9)	6,1 (5,2; 7,3)	6,4 (5,1; 7,6)	0,157
ТЗСЛЖ, мм	10,5 (10,0; 11,8)	10,0 (9,4; 11,5)	10,9 (9,9; 12,1)	0,702
ТМЖП, мм	10,0 (9,2; 11,5)	10,8 (9,7; 11,7)	9,7 (9,0; 10,4)	0,419
ИММ, г/м ²	114,5 (95,0; 125,0)	106,0 (88,0; 133,0)	109,0 (91,0; 120,0)	0,117

Параметры	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8- 34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	p
Индекс объема ЛП, мл/м ³	38,0 (34,0; 42,0)	39,0 (33,0; 48,0)	37,0 (31,0; 47,0)	0,840
Индекс объема ПП, мл/м ³	31,5 (28,0; 38,0)	32,0 (28,0; 37,0)	32,5 (29,0; 36,5)	0,724
Е/А	0,8 (0,6; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,907
ДТ	216,5 (190,0; 243,0)	269,5 (227,5; 303,5)	252,0 (219,5; 323,5)	0,084
КИМ ОСА справа, мм	1,0 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	0,8 (0,7; 0,9)	0,077
КИМ ОСА слева, мм	0,8 (0,7; 0,9)	1,0 (0,9; 1,2)	0,8 (0,6; 0,9)	0,108
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	42,9	57,1	53,3	0,326

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также гормонов жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II было изучено в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 55). У мужчин из исследуемой группы II 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.

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также гормонов жировой ткани у женщин из исследуемой группы II изучено в зависимости от концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 56). У женщин из исследуемой группы II с концентрацией Т-кадгерина $\leq 34,5$ пг/мл в сыворотке крови концентрации ОАН и ВМАН были значимо ниже, чем у обследованных с концентрацией Т-кадгерина $> 34,6$ пг/мл. У женщин, больных ИБС, ХСН и АО с концентрацией Т-кадгерина $\leq 12,7$ пг/мл в сыворотке крови концентрация ХС

ЛПВП была значимо ниже, а уровень FАВР-4 был значимо выше, чем у женщин из исследуемой группы II с концентрацией Т-кадгерина более 34,6 пг/мл.

Таблица 55 – Показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня Т-кадгерина в сыворотке крови

Параметры	Т-кадгерин <10,1 пг/мл n=45 (1 тертиль)	Т-кадгерин 10,1-31,0 пг/мл n=38 (2 тертиль)	Т-кадгерин >31,1 пг/мл n=21 (3 тертиль)	Р
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9; 5,7)	5,7 (5,4; 6,1)	5,5 (5,2; 5,9)	0,065
Мочевая кислота, ммоль/л	370,0 (327,5; 410,0)	347,0 (311,0; 376,0)	370,0 (304,0; 438,0)	0,189
Инсулин, мкМЕ/мл	15,1 (10,5; 20,3)	15,9 (11,9; 18,8)	14,6 (9,7; 17,9)	0,410
НОМА-IR	3,4 (2,0; 5,1)	4,1 (3,3; 5,7)	3,6 (2,2; 4,8)	0,199
НОМА-FB	167,2 (122,0; 195,2)	149,6 (115,9; 174,1)	138,9 (111,8; 169,3)	0,051
ОХ, ммоль/л	5,0 (3,3; 5,7)	4,5 (3,5; 4,9)	4,5 (3,6; 4,8)	0,121
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 (0,7; 1,1)	1,1 (0,8; 1,4)	1,3 (1,1; 1,4)	0,004 p ₁₋₂ =0,205 p ₁₋₃ =0,007 p ₂₋₃ =0,192
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6 (1,9; 3,9)	2,7 (1,3; 3,0)	2,4 (1,6; 3,1)	0,092
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,3; 2,3)	1,5 (1,2; 2,3)	1,3 (1,0; 2,0)	0,201
ВЧ-СРБ, мг/л	2,8 (2,1; 3,6)	3,0 (2,0; 4,3)	3,1 (1,9; 5,0)	0,174
Лептин, нг/мл	16,2 (11,4; 21,2)	12,6 (8,2; 18,4)	15,1 (9,8; 22,7)	0,092
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	8,0 (6,8; 10,4)	8,6 (7,5; 10,4)	9,1 (7,9; 10,1)	0,110
Индекс свободного лептина	205,3 (175,7; 234,3)	153,4 (126,8; 206,7)	175,1 (141,0; 221,9)	0,082

Параметры	Т-кадгерин <10,1 пг/мл n=45 (1 тертиль)	Т-кадгерин 10,1-31,0 пг/мл n=38 (2 тертиль)	Т-кадгерин >31,1 пг/мл n=21 (3 тертиль)	р
Адипонектин, нг/мл	7,4 (5,5; 9,9)	12,9 (6,7; 18,2)	16,7 (12,3; 24,4)	0,002 p ₁₋₂ =0,144 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,174
ВМАН, мкг/мл	1,5 (0,8; 2,6)	2,6 (0,9; 4,5)	3,7 (2,8; 5,6)	0,022 p ₁₋₂ =0,396 p ₁₋₃ =0,034 p ₂₋₃ =0,181
Оментин-1, нг/мл	6,5 (4,0; 10,9)	7,2 (5,3; 11,8)	8,7 (6,8; 10,4)	0,142
ФАВР-4, нг/мл	78,1 (57,5; 94,0)	73,3 (67,74; 100,1)	67,5 (53,7; 90,2)	0,791
Интерлейкин-6, пг/мл	5,6 (3,5; 7,2)	4,5 (3,0; 11,7)	4,8 (3,3; 5,0)	0,645
ФНО-альфа, нг/мл	60,0 (26,3; 89,9)	63,8 (44,6; 90,9)	48,4 (30,5; 65,8)	0,073
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	3,4 (2,7; 5,5)	4,4 (3,5; 5,3)	3,9 (3,4; 6,0)	0,245
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	2,2 (1,9; 2,6)	2,2 (1,6; 2,5)	2,0 (1,6; 2,5)	0,594
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	1,5 (1,2; 2,3)	2,1 (1,6; 3,0)	2,0 (1,6; 3,0)	0,165
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,6 (0,4; 0,7)	0,7 (0,5; 0,9)	0,6 (0,5; 0,8)	0,472

Таблица 56 – Показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня Т-кадгерина в сыворотке крови

Параметры	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8-34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	р
Глюкоза,	5,7 (5,3; 6,3)	5,6 (5,4; 5,8)	5,6 (5,2; 6,1)	0,722

Параметры	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8-34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	р
ммоль/л				
Мочевая кислота, ммоль/л	312,0 (270,0; 359,0)	394,0 (350,0; 420,0)	298,0 (283,0; 426,0)	0,210
Инсулин, мкМЕ/мл	14,8 (9,2; 19,2)	15,1 (10,1; 21,8)	16,6 (11,4; 22,5)	0,137
НОМА-IR	3,7 (1,4; 5,3)	3,9 (1,8; 6,3)	4,2 (2,3; 6,6)	0,260
НОМА-FB	136,9 (91,7; 195,3)	148,9 (96,3; 204,6)	157,2 (103,6; 220,7)	0,278
ОХ, ммоль/л	4,9 (4,0; 6,8)	4,6 (4,1; 5,8)	4,5 (3,8; 6,3)	0,156
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	1,2 (1,0; 1,4)	0,015 p ₁₋₂ =0,205 p ₁₋₃ =0,027 p ₂₋₃ =0,352
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3 (2,3; 4,6)	2,4 (2,0; 3,7)	2,3 (2,0; 3,4)	0,188
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,4; 2,5)	1,3 (1,0; 1,8)	1,6 (1,3; 1,8)	0,385
ВЧ-СРБ, мг/л	4,0 (3,3; 6,1)	3,4 (2,0; 5,5)	3,7 (2,5; 4,8)	0,295
Лептин, нг/мл	22,3 (15,1; 32,4)	19,4 (10,4; 26,7)	17,9 (13,7; 25,0)	0,089
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	10,5 (9,6; 13,3)	10,6 (8,8; 11,8)	11,7 (9,4; 13,8)	0,831
Индекс свободного лептина	216,9 (172,7; 242,7)	194,5 (153,3; 230,7)	175,2 (124,0; 234,5)	0,670
ОАН, нг/мл	9,3 (5,3; 12,7)	16,4 (10,2; 28,2)	48,6 (28,7; 64,0)	0,007 p ₁₋₂ =0,396 p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,021
ВМАН, нг/мл	2,0 (1,3; 3,5)	1,9 (1,1; 3,6)	4,6 (2,6; 5,8)	0,011 p ₁₋₂ =0,216 p ₁₋₃ =0,027 p ₂₋₃ =0,018
Оментин-1, нг/мл	10,7 (4,4; 17,8)	8,6 (5,1; 14,0)	11,9 (7,1; 19,0)	0,098

Параметры	Т-кадгерин <12,7 пг/мл n=21 (1 тертиль)	Т-кадгерин 12,8-34,5 пг/мл n=32 (2 тертиль)	Т-кадгерин >34,6 пг/мл n=19 (3 тертиль)	р
ФАВР-4, нг/мл	232,2 (189,4 279,0)	125,7 (100,1; 164,6)	71,7 (50,8; 98,9)	0,008 p ₁₋₂ =0,064 p ₁₋₃ =0,012 p ₂₋₃ =0,071
Интерлейкин-6, пг/мл	6,1 (5,2; 6,6)	5,5 (4,1; 7,8)	3,0 (1,9; 4,2)	0,177
ФНО-альфа, нг/мл	39,2 (21,4; 48,8)	45,4 (23,9; 62,5)	41,7 (20,8; 70,9)	0,690
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	4,1 (3,8; 4,7)	2,9 (2,2; 3,2)	3,4 (3,0; 4,1)	0,141
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	1,9 (1,7; 2,1)	2,0 (1,8; 2,4)	2,1 (1,7; 2,6)	0,557
Соотношение нейтрофилы/лимфоци ты	2,2 (1,9; 2,4)	1,6 (1,1; 2,5)	1,8 (1,6; 2,2)	0,122
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,4; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,654

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин и женщин из исследуемой группы II была изучена в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза по данным КАГ: у больных с гемодинамически значимыми стенозами 1-2х, 3х и более коронарных артерий, а также в группе сравнения I без ССЗ (таблица 57). Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, ХСН и АО концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови была значимо ниже, чем у обследованных из группы сравнения I без ССЗ (таблица 57). Вместе с тем, концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин со стенозами 1-2х коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами 3х и более коронарных артерий значимо не различалась, однако у женщин со стенозами 3х и более коронарных артерий была значимо ниже, чем у женщин со стенозами 1-2х коронарных артерий. Также, концентрация Т-кадгерина у мужчин со стенозами 1-2х коронарных артерий была ниже, чем у женщин (таблица 57).

Таблица 57 – Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у больных из исследуемой группы II со стенозом 1-2^х, 3^х и более коронарных артерий и в группе сравнения I

Исследуемые группы	N	n	Т-кадгерин (пг/мл), мужчины	p	N	n	Т-кадгерин (пг/мл), женщины	p
Группа сравнения I	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
ИБС, все стенозы	2	104	18,6 (10,6; 45,5)		6	72	25,7 (8,0; 36,6)	p ₅₋₆ =0,017 p ₂₋₆ =0,014
ИБС, стеноз 1-2х коронарных артерий >70%	3	43	23,2 (12,0; 50,0)		7	44	31,3 (10,1; 43,0)	p ₅₋₇ =0,185 p ₅₋₈ =0,004 p ₇₋₈ =0,032
ИБС, стеноз 3х и более коронарных артерий >70%	4	61	17,8 (10,0; 37,0)		8	28	23,0 (6,3; 33,3)	p ₃₋₇ =0,039 p ₄₋₈ =0,075

Анализ частоты наступления многокомпонентной конечной точки в зависимости от исходной концентрации Т-кадгерина в сыворотке крови показал, что у больных ИБС с зарегистрированной КТ концентрация Т-кадгерина была значимо ниже, чем у больных ИБС без указаний на наступление КТ (16,2 (6,1; 38,1) и 23,0 (11,2; 45,5), соответственно, p=0,004).

Таким образом, у мужчин и женщин, больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови значимо ниже, чем у обследованных без ССЗ. А, также у мужчин из исследуемой группы II значимо ниже, чем у женщин.

У мужчин из исследуемой группы II с ИМТ более 25 кг/м² концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови была значимо ниже, чем у больных с нормальным ИМТ.

У мужчин из исследуемой группы II 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 из исследуемой группы II 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 из исследуемой группы II с концентрацией Т-кадгерина менее или равной 12,7 пг/мл в сыворотке крови концентрация ХС ЛПВП была значимо ниже, а уровень FАВР-4 был значимо выше, чем у женщин, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина более 34,6 пг/мл.

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин из исследуемой группы II со стенозами 1-2х коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами 3х и более коронарных артерий значимо не различалась, однако у женщин со стенозами 3х и более коронарных артерий была значимо ниже, чем у женщин со стенозами 1-2х коронарных артерий. Также, концентрация Т-кадгерина у мужчин со стенозами 1-2х коронарных артерий была ниже, чем у женщин.

Установлено, что у больных из исследуемой группы II с зарегистрированной многокомпонентной КТ концентрация Т-кадгерина была значимо ниже, чем у больных ИБС без указаний на наступление КТ.

4.3. Экспрессия гена адипонектина (*ADIPOQ*) в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у больных ИБС, ХСН и АО мужчин и женщин из исследуемой группы II представлена на рисунке 14. Так, изучаемая экспрессия в исследуемых группах значимо не различалась и составила 2,8 (1,4; 3,3) и 2,3 (1,6; 2,8), соответственно ($p=0,624$). Также не выявлено различий экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у мужчин и женщин из группы сравнения II, которая составила 3,9 (2,8; 4,7) и 2,9 (1,9; 3,5), соответственно ($p=0,061$). У больных

ИБС, ХСН и АО мужчин экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ была значимо ниже, чем у мужчин без ИБС из группы сравнения II ($p=0,041$), чего не наблюдали у женщин ($p=0,304$).

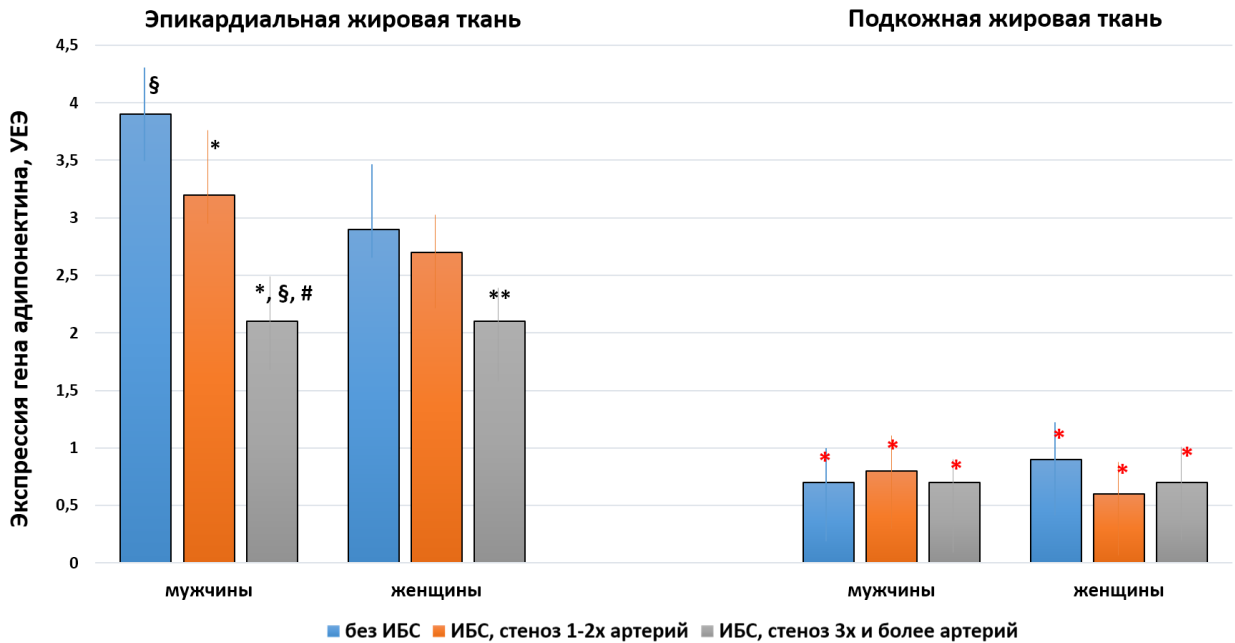


Рисунок 14 – Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у мужчин и женщин больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, со стенозом 1-2^х, 3^х и более коронарных артерий и в группе сравнения II без ишемической болезни сердца

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; * – 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

Уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II мужчин и женщин не различался (0,8 (0,6; 1,1) и 0,7 (0,6;

0,8), соответственно; $p=0,749$). У мужчин и женщин из группы сравнения II также различий в экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ не было (0,7 (0,4; 1,4) и 0,9 (0,7; 1,1), соответственно $p=0,096$). Уровень экспрессии этого гена в ПЖТ у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II и в группе сравнения II без ИБС не различалась, как у мужчин ($p=0,881$), так и у женщин ($p=0,895$).

Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II, при многососудистом поражении коронарных артерий был ниже, чем у пациентов со стенозами 1-2х коронарных артерий (2,1 (1,2; 2,8) и 3,2 (1,9; 4,0), соответственно; $p=0,003$). У женщин, больных ИБС, ХСН и АО, из исследуемой группы II подобного различия не наблюдали. Так, при стенозах 1-2х коронарных артерий уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ составил 2,7 (1,8; 3,0), а при стенозах 3х и более коронарных артерий составил 2,1 (1,5; 2,7) ($p=0,094$).

Экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ у мужчин, больных ИБС, ХСН и АО, из исследуемой группы II при стенозе 1-2х коронарных артерий и с многососудистым поражением коронарных артерий не различалась (0,8 (0,6; 1,1) и 0,7 (0,6; 1,1), соответственно; $p=0,870$). У женщин со стенозом 1-2х коронарных артерий и при многососудистом поражении КА уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ также не различался и составил 0,6 (0,5; 0,8) и 0,7 (0,6; 0,8), соответственно ($p=0,911$).

Таким образом, у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ была значимо ниже, чем у мужчин без ИБС из группы сравнения II, чего не наблюдали у женщин.

Уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, не различался и был сходным с экспрессией у обследованных без ИБС.

Экспрессия гена *ADIPOQ* была значимо выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ как у мужчин, так и у женщин, не зависимо от наличия ИБС.

Уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию

миокарда, при многососудистом поражении коронарных артерий был ниже, чем у пациентов со стенозами 1-2х коронарных артерий. У женщин подобного различия не наблюдали.

Экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ у мужчин и женщин из исследуемой группы II не различалась в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий.

4.4. Концентрация белка адипонектина общего в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Гендерные различия уровня ОАН в крови являются причиной отдельного анализа данных содержания этого белка у мужчин и женщин в эпикардальной и подкожной жировой ткани. Вестерн блот анализ показал, что содержание белка ОАН в ЭЖТ и ПЖТ у мужчин было значимо ниже, чем у женщин, независимо от наличия ИБС, кроме уровня ОАН в ПЖТ у обследованных без ИБС из группы сравнения II (таблица 58).

Концентрация белка ОАН в ПЖТ у мужчин, больных ИБС, из исследуемой группы II была значимо ниже, чем у мужчин из группы сравнения II без ИБС ($p=0,018$), чего не было выявлено у женщин ($p=0,403$) (таблица 58). Концентрация белка ОАН в ЭЖТ у больных из исследуемой группы II мужчин и женщин была сходной по сравнению с обследованными без ИБС из группы сравнения II ($p=0,875$ и $p=0,217$, соответственно) (таблица 58).

Уровень белка ОАН в ЭЖТ был значимо выше, чем в ПЖТ независимо от пола и наличия ИБС (таблица 58).

Содержание белка ОАН, как и экспрессия гена *ADIPOQ*, в ЭЖТ мужчин при многососудистом поражении коронарных артерий было ниже, чем у пациентов со стенозами 1-2х коронарных артерий (0,9 (0,5; 1,8) мкг/мл и 1,8 (1,4; 2,2) мкг/мл, соответственно; $p=0,018$). У женщин подобного различия не наблюдали. Так, при

стенозах 1-2х коронарных артерий у женщин уровень белка ОАН в ЭЖТ составил 2,7 (1,6; 3,5) мкг/мл, а при стенозах 3х и более коронарных артерий 2,9 (1,9; 3,9) мкг/мл ($p=0,271$).

Таблица 58 – Концентрация белка адипонектина общего в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и в группе сравнения II

Параметры		n	ЭЖТ	ПЖТ	p
			ОАН, мкг/мл	ОАН, мкг/мл	
ИБС+	мужчины	39	2,0 (1,1; 2,7)	0,4 (0,2; 0,7)	<0,001
	женщины	27	2,9 (1,7; 3,7)	0,8 (0,6; 0,9)	<0,001
	p			0,037	0,002
ИБС-	мужчины	32	1,9 (1,3; 2,2)	0,7 (0,5; 1,0)	0,009
	женщины	27	3,3 (1,8; 3,9)	0,6 (0,5; 0,8)	<0,001
	p			0,021	0,394

Примечание: ИБС + – больные из исследуемой группы II, ИБС- – обследованные из группы сравнения II

Белок ОАН в ПЖТ у мужчин при стенозе 1-2х коронарных артерий и с многососудистым поражением коронарных артерий содержался в сходной концентрации (0,4 (0,3; 0,7) мкг/мл и 0,3 (0,2; 0,8) мкг/мл, соответственно; $p=0,914$), так же, как и у женщин со стенозом 1-2х коронарных артерий и при многососудистом поражении КА уровень белка ОАН в ПЖТ не различался и составил 0,7 (0,5; 0,8) мкг/мл и 0,9 (0,7; 1,0) мкг/мл, соответственно ($p=0,792$).

Заключение

Таким образом на основании анализа данных, описанных в данной главе и

представляющих собой результаты собственного исследования, можно сделать выводы о том, что у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, концентрация ОАН, ВМАН и его рецептора Т-кадгерина в сыворотке крови значимо ниже, чем у обследованных без ИБС из группы сравнения II, независимо от возраста, ИМТ и у мужчин от ОТ.

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 ПЖТ не зависела от пола и наличия ИБС. Экспрессия гена адипонектина в ЭЖТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда была низкой и наименьшей при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий.

Уровень белка ОАН в ЭЖТ был значимо выше, чем в ПЖТ у мужчин и женщин независимо от наличия ИБС. Концентрация белка ОАН в ПЖТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была значимо ниже, чем у мужчин без ИБС из группы сравнения II. Содержание белка ОАН в ЭЖТ у мужчин было значимо ниже, чем у женщин, независимо от наличия ИБС. Содержание белка ОАН в ЭЖТ у мужчин при многососудистом поражении коронарных артерий было ниже, чем при стенозе 1-2х коронарных артерий.

Концентрации ОАН и Т-кадгерина в сыворотке крови у мужчин значимо ниже, чем у женщин, независимо от наличия ИБС. Концентрация ВМАН у мужчин значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ИБС из группы сравнения II.

Снижение концентрации ВМАН у мужчин, ОАН у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ассоциировались с увеличением частоты встречаемости СД типа 2.

Частота встречаемости ФП у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, нарастала при

увеличении концентрации ОАН в крови у мужчин и ВМАН в крови у женщин. Также увеличение концентрации ОАН в крови у мужчин из исследуемой группы II ассоциировалось с увлечением индекса объема ЛП, а также сопровождалось значимо более низкой фракцией выброса ЛЖ.

Ремоделирование сердца и сосудов у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, связано со снижением концентраций ОАН и ВМАН, что проявляется увеличением ИММ, повышением частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях, увеличением объема и толщины ЭЖТ, диастолической дисфункцией ЛЖ.

Хроническое воспаление и дислипидемия у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ассоциированы со снижением концентраций ОАН, ВМАН и его рецептора Т-кадгерина в сыворотке крови.

У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 3х и более коронарных артерий концентрация ВМАН в сыворотке крови значимо ниже у мужчин, уровень Т-кадгерина значимо ниже у женщин, чем у обследованных со стенозами 1-2х коронарных артерий.

Риск развития многокомпонентной КТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, увеличивался в 7,1 раза при концентрации ВМАН в сыворотке крови менее 1,1 мкг/мл. У больных из исследуемой группы II с зарегистрированной КТ концентрация Т-кадгерина была значимо ниже, чем обследованных без указаний на наступление КТ.

Значимо более низкие концентрации ОАН и ВМАН в проспективном исследовании у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ассоциируются с увеличением частоты наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

ГЛАВА 5. Проспективное исследование по типу «случай-контроль»: роль лептина и растворимого рецептора лептина в патогенезе стабильной ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) при абдоминальном ожирении у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда

5.1. Концентрация лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда (исследуемая группа II), значительно различалась и составила 19,8 (11,4; 27,1) нг/мл и 31,1 (22,8; 43,0) нг/мл ($p < 0,001$), соответственно, что значительно выше, чем уровень лептина сыворотки крови у обследованных из группы сравнения I без ССЗ (таблица 59). Уровень лептина сыворотки крови у мужчин и женщин из группы сравнения I составил 14,1 (5,3; 19,2) нг/мл и 26,5 (17,6; 34,2) нг/мл, соответственно ($p < 0,001$). Наши данные об уровне лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин согласуются со значениями этого показателя, представленными в литературе (Sattar N. et al. 2009, Poetsch M.S. 2020). Далее анализ изучаемых показателей проводился в зависимости от пола исследуемых.

Концентрация ЛН в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была изучена в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, а именно у больных с гемодинамически значимыми стенозами 1-2х, 3х и более коронарных артерий, а также в группе сравнения I без ССЗ (таблица 59). Так, было выявлено, что как у мужчин, так и у женщин поражение трех и более КА

атеросклерозом ассоциируется со значимо более высокой концентрацией лептина в сыворотке крови.

Таблица 59 – Концентрация лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 1-2х, 3х и более коронарных артерий и в группе сравнения I

Исследуемые группы	N	n	Лептин (нг/мл), мужчины	p	N	n	Лептин (нг/мл), женщины	p
Группа сравнения I без ССЗ	1	46	14,1 (5,3; 19,2)	1-2 =0,004 1-3=0,054 1-4 =0,003 3-4 =0,029	5	38	26,5 (17,6; 34,2)	5-6 <0,001
ИБС, все стенозы	2	198	19,8 (11,4; 27,1)		6	145	31,1 (22,8; 43,0)	5-7 =0,024 5-8 <0,001
ИБС, стеноз 1-2 ^х коронарных артерий >70%	3	86	16,9 (8,8; 21,2)		7	78	25,2 (23,5; 40,7)	7-8 =0,035 1-5 <0,001 2-6 <0,001
ИБС, стеноз 3 ^х и более коронарных артерий >70%	4	112	22,3 (15,1; 31,7)		8	67	37,4 (32,1; 54,8)	3-7 <0,001 4-8 <0,001

Концентрация лептина в сыворотке крови у больных из исследуемой группы II в зависимости от возраста представлена в таблице 60. Обращает внимание нарастание концентрации лептина в сыворотке крови по мере увеличения возраста обследованных, со значимым нарастанием концентрации у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда. Среди женщин разных возрастных групп уровень лептина в сыворотке крови значимо не различался (таблица 60).

Таблица 60 – Концентрация лептина (нг/мл) в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, различного возраста

Возрастные группы		Лептин (нг/мл)			
		n	Мужчины n=198	n	Женщин n=145
39-49 лет	1	36	13,8 (8,9; 18,1)	12	26,0 (17,3; 34,7)
50-59 лет	2	72	19,9 (12,4; 26,1)	41	30,1 (23,7; 39,6)
60 лет и более	3	90	26,1 (14,0; 34,8)	92	35,0 (24,4; 47,9)
p		0,026 p ₁₋₂ =0,035 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,039		0,075	

Для оценки взаимосвязи клинико-anamнестических данных мужчин из исследуемй группы больных II с концентрацией лептина сыворотки крови, показатели его концентрации были разделены на 3 группы (тертили) и проанализированы (таблица 61).

При анализе клинико-anamнестические данные у мужчин, больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II, в зависимости от уровня лептина сыворотки крови значимых различий выявлено не было (таблица 61).

Изучение клинико-anamнестических данных женщин из исследуемой группы II также было проведено в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 62).

При оценке клинико-anamнестических данных у больных ИБС женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня лептина сыворотки крови выявлено увеличение частоты встречаемости СД типа 2 при концентрации ЛН \geq 19,7 нг/мл в крови. При анализе остальных показателей значимых различий выявлено не было (таблица 62).

Таблица 61 – Клинико-anamнестические показатели мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от уровня лептина сыворотки крови

Показатели	Лептин <10,4 нг/мл n=88 (1 тертиль)	Лептин 10,4-21,0 нг/мл n=81 (2 тертиль)	Лептин >21,0 нг/мл n=96 (3 тертиль)	р
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	21,8	23,5	22,5	0,729
Артериальная гипертензия, %	79,3	80,4	83,0	0,397
Сахарный диабет, %	19,4	22,4	21,3	0,729
Курение на момент госпитализации, %	13,3	11,8	12,5	0,803
Употребление алкоголя, %	12,6	10,9	12,8	0,683
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	15,8	16,2	17,0	0,528
Фибрилляция предсердий, %	12,9	17,6	12,5	0,893
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	9,7	11,8	10,5	0,615

Таблица 62 – Клинико-анамнестические показатели женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от уровня лептина сыворотки крови

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	38,5	35,7	38,5	0,985
Артериальная гипертензия, %	82,4	85,7	86,1	0,142
Сахарный диабет, %	15,4	23,6	30,8	0,037 p ₁₋₂ =0,086 p ₂₋₃ =0,040 p ₁₋₃ <0,001
Курение на момент госпитализации, %	6,0	7,1	6,1	0,833
Употребление алкоголя, %	13,1	11,4	13,4	0,903
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	18,5	13,9	14,8	0,207
Фибрилляция предсердий, %	6,4	7,1	7,7	0,732
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	8,3	7,0	8,1	0,715

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, было проведено в зависимости от концентрации ЛН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 63).

Таблица 63 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от уровня лептина сыворотки крови

Показатели	Лептин <10,4 нг/мл n=88 (1 тертиль)	Лептин 10,4-21,0 нг/мл n=81 (2 тертиль)	Лептин >21,0 нг/мл n=96 (3 тертиль)	p
ФВЛЖ по Симпсон, %	62,0 (59,0; 64,5)	59,0 (54,0; 65,0)	56,0 (48,0; 63,5)	0,081
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	18,5	14,3	15,0	0,229
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	3,0	4,5	3,5	0,861
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	143,0 (116,7; 169,4)	186,4 (152,8; 199,9)	162,6 (143,3; 179,8)	0,058
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,0 (7,2; 11,0)	9,1 (7,4; 10,3)	12,0 (9,0; 14,0)	0,026 p ₁₋₂ =0,294 p ₂₋₃ =0,033 p ₁₋₃ =0,028
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	7,1 (5,0; 9,1)	7,6 (5,5; 9,7)	7,8 (5,6; 9,3)	0,895
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	4,9 (3,3; 6,8)	5,1 (4,7; 7,2)	6,0 (5,0; 7,8)	0,065
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	4,4 (2,5; 5,9)	4,6 (3,4; 6,3)	4,7 (2,3; 6,1)	0,721
ТЗСЛЖ, мм	8,5 (7,0; 9,0)	8,5 (7,3; 9,1)	8,4 (7,0; 9,2)	0,787

Показатели	Лептин <10,4 нг/мл n=88 (1 тертиль)	Лептин 10,4-21,0 нг/мл n=81 (2 тертиль)	Лептин >21,0 нг/мл n=96 (3 тертиль)	p
ТМЖП, мм	10,1 (9,0; 11,5)	10,2 (9,3;11,0)	9,8 (9,1;11,1)	0,850
ИММ, г/м ²	107,0 (96,5; 115,0)	111,0 (98,0; 121,0)	117,0 (109,5; 127,5)	0,027 p ₁₋₂ =0,092 p ₂₋₃ =0,173 p ₁₋₃ =0,017
Индекс объема ЛП, мл/м ³	34,0 (31,5; 36,5)	37,5 (35,0; 44,0)	44,0 (34,7; 53,0)	0,035 p ₁₋₂ =0,129 p ₂₋₃ =0,073 p ₁₋₃ =0,008
Индекс объема ПП, мл/м ³	23,0 (20,5; 30,5)	32,0 (24,0; 41,0)	33,0 (27,0; 37,0)	0,721
Е/А	0,9 (0,6; 0,9)	0,8 (0,6; 0,9)	1,1 (0,8; 1,2)	0,096
DT	200,5 (190,0; 207,0)	219,0 (203,0; 237,0)	237,5 (218,0; 243,0)	0,061
КИМ ОСА справа, мм	1,0 (0,7; 1,3)	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,8; 1,2)	0,877
КИМ ОСА слева, мм	1,2 (1,0; 1,2)	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	0,647
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	62,5	64,7	84,2	0,029 p ₁₋₂ =0,741 p ₂₋₃ =0,035 p ₁₋₃ =0,019

У больных ИБС, ХСН и АО мужчин из исследуемой группы II с наиболее высокой концентрацией ЛН в сыворотке крови выявлены: наибольшая толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ; повышение ИММ ЛЖ, среднее значение которого было выше общепринятой нормы (Lang R.M. et al. 2006); в подгруппе третьего квартиля концентрации ЛН в сыворотке крови индекс объема ЛП был значимо наиболее высоким также, как и более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. При анализе других показателей структурного и

функционального состояния сердца и сосудов в этой группе обследованных, в зависимости от уровня лептина в сыворотке крови значимых различий выявлено не было (таблица 63).

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у больных ИБС женщин также было проведено в зависимости от концентрации ЛН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 64).

Таблица 64 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от уровня лептина сыворотки крови

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	p
ФВЛЖ по Симпсон, %	60,0 (54,0; 65,0)	58,0 (50,0; 66,0)	54,0 (47,0; 61,0)	0,061
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	14,0	16,4	9,1	0,098
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	2,0	2,0	2,5	0,961
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	163,2 (145,9; 189,5)	142,1 (123,01; 168,6)	181,9 (158,4; 206,5)	0,301
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,2 (5,5; 10,5)	8,7 (8,0; 9,8)	11,3 (10,4; 12,3)	0,190
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	6,8 (5,0; 8,4)	7,0 (5,5; 11,0)	9,5 (7,5; 12,0)	0,069
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	5,8 (5,0; 7,4)	6,9 (4,5; 7,2)	7,1 (6,2; 7,3)	0,767

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	p
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	5,0 (3,2; 7,0)	6,0 (5,0; 6,5)	6,5 (6,0; 7,5)	0,652
ТЗСЛЖ, мм	9,9 (9,2; 10,8)	11,25 (10,2; 12,6)	12,0 (9,4; 14,5)	0,291
ТМЖП, мм	10,5 (9,1; 12,0)	10,0 (9,9; 10,8)	9,6 (9,1; 10,1)	0,687
ИММ, г/м ²	96,0 (95,0; 112,0)	110,0 (109,5; 118,0)	119,5 (104,5; 129,0)	0,018 p ₁₋₂ =0,401 p ₂₋₃ =0,195 p ₁₋₃ =0,012
Индекс объема ЛП, мл/м ³	34,0 (32,0; 40,0)	36,0 (29,0; 43,0)	38,0 (34,5; 46,0)	0,440
Индекс объема ПП, мл/м ³	29,0 (25,5; 34,0)	33,0 (30,0; 38,0)	30,0 (24,0; 34,5)	0,339
Е/А	1,8 (1,1; 2,2)	1,1 (0,8; 1,4)	0,7 (0,6; 0,8)	0,035 p ₁₋₂ =0,060 p ₂₋₃ =0,041 p ₁₋₃ =0,022
DT	190,0 (178,0; 206,0)	210,0 (198,0; 226,0)	252,5 (216,5; 283,5)	0,019 p ₁₋₂ =0,107 p ₂₋₃ =0,014 p ₁₋₃ =0,007
КИМ ОСА справа, мм	1,05 (0,90; 1,35)	0,95 (0,80; 1,05)	0,85 (0,75; 0,95)	0,348
КИМ ОСА слева, мм	1,00 (0,85; 1,25)	0,80 (0,70; 0,95)	0,85 (0,75; 1,05)	0,124
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	53,8	58,3	88,9	0,203

У больных ИБС, ХСН и АО женщин из группы сравнения II с концентрацией ЛН в сыворотке крови >40,8 нг/мл выявлено повышение ИММ, а также при концентрации ЛН в сыворотке крови $\geq 19,7$ нг/мл наблюдались признаки

диастолической дисфункции левого желудочка. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов в данной группе больных значимых различий выявлено не было (таблица 64).

Значения показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также уровень гормонов жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II изучены в зависимости от концентрации ЛН в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 65).

Таблица 65 – Антропометрические параметры, уровень артериального давления, показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови

Показатели	Лептин <10,4 нг/мл n=88 (1 тертиль)	Лептин 10,4-21,0 нг/мл n=81 (2 тертиль)	Лептин >21,0 нг/мл n=96 (3 тертиль)	p
Возраст, лет	60,0 (54,0; 64,0)	66,2 (62,0; 68,0)	64,5 (52,5; 68,5)	0,070
ИМТ, кг/м ²	27,1 (25,5; 30,0)	29,8 (25,0; 31,4)	31,8 (29,2; 34,4)	0,020 p ₁₋₂ =0,709 p ₁₋₃ =0,011 p ₂₋₃ =0,091
ОТ, см	97,0 (95,5; 100,5)	99,0 (96,0; 104,0)	106,5 (101,0; 113,5)	0,035 p ₁₋₂ =0,261 p ₁₋₃ =0,025 p ₂₋₃ =0,083
АДс, мм рт ст.	132,0 (121,0; 137,0)	130,0 (120,0; 135,0)	132,0 (128,0; 136,0)	0,418
АДд, мм рт ст.	80,0 (71,0; 86,0)	81,0 (69,0; 87,0)	82,5 (76,0; 86,0)	0,126
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0; 6,1)	5,3 (5,0; 6,8)	6,1 (5,7;6,9)	0,135

Показатели	Лептин <10,4 нг/мл n=88 (1 тертиль)	Лептин 10,4-21,0 нг/мл n=81 (2 тертиль)	Лептин >21,0 нг/мл n=96 (3 тертиль)	p
Мочевая кислота, ммоль/л	360,0 (314,0; 400,0)	343,5 (310,0; 370,0)	391,0 (335,0; 439,0)	0,093
Инсулин, мкМЕ/мл	15,5 (13,8; 18,4)	15,9 (14,4; 20,7)	24,6 (15,8; 37,9)	0,017 p ₁₋₂ =0,762 p ₁₋₃ =0,020 p ₂₋₃ =0,031
НОМА-IR	3,6 (2,7; 4,1)	3,8 (2,6; 4,7)	6,8 (5,2; 8,1)	0,005 p ₁₋₂ =0,817 p ₁₋₃ =0,019 p ₂₋₃ =0,028
НОМА-FB	147,8 (120,7; 177,2)	144,7 (126,4; 186,6)	173,5 (133,6; 190,9)	0,061
ОХ, ммоль/л	4,5 (3,6; 5,8)	4,4 (3,9; 5,5)	5,1 (3,1; 5,6)	0,892
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0; 1,5)	1,3 (1,0; 1,6)	1,3 (1,2; 1,5)	0,823
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,3 (1,5; 4,1)	1,9 (1,7; 2,8)	2,9 (1,8; 5,3)	0,072
ТГ, ммоль/л	1,4 (0,7; 2,3)	1,8 (0,9; 2,5)	1,7 (0,8; 3,1)	0,196
ВЧ-СРБ, мг/л	2,9 (2,3; 4,2)	3,0 (1,5; 5,2)	3,2 (1,7; 5,8)	0,064
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	12,0 (7,2; 14,1)	7,8 (4,2; 10,9)	7,0 (4,1; 9,7)	0,011 p ₁₋₂ =0,017 p ₁₋₃ =0,012 p ₂₋₃ =0,877
Индекс свободного лептина	39,7 (28,7; 57,3)	116,7 (81,0; 132,6)	231,9 (215,0; 257,0)	<0,001 p ₁₋₂ =0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,087
Адипонектин, нг/мл	10,5 (5,2; 17,4)	8,8 (4,7; 15,0)	6,4 (3,3; 11,2)	0,018 p ₁₋₂ =0,081 p ₁₋₃ =0,026

Показатели	Лептин <10,4 нг/мл n=88 (1 тертиль)	Лептин 10,4-21,0 нг/мл n=81 (2 тертиль)	Лептин >21,0 нг/мл n=96 (3 тертиль)	p
				p ₂₋₃ =0,087
ВМАН, нг/мл	2,3 (0,9; 3,4)	1,6 (0,7; 3,0)	1,0 (0,6; 1,4)	0,026 p ₁₋₂ =0,207 p ₁₋₃ =0,033 p ₂₋₃ =0,195
Соотношение лептин/адипонект ин	0,9 (0,5; 1,4)	1,8 (0,9; 2,9)	3,2 (1,7; 4,7)	<0,001 p ₁₋₂ =0,298 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,002
Оментин-1, нг/мл	6,9 (4,6; 9,8)	9,1 (7,1; 11,4)	8,4 (4,0; 12,4)	0,239
ФАВР-4, нг/мл	67,5 (53,5; 82,7)	82,0 (61,3; 97,8)	86,1 (71,2; 119,7)	0,033 p ₁₋₂ =0,065 p ₁₋₃ =0,037 p ₂₋₃ =0,257
Интерлейкин-6, пг/мл	4,9 (3,3; 7,0)	5,7 (3,0; 8,9)	9,8 (4,8; 12,2)	0,041 p ₁₋₂ =0,159 p ₁₋₃ =0,043 p ₂₋₃ =0,085
ФНО-альфа, нг/мл	63,8 (19,6; 94,8)	35,0 (18,1; 64,8)	61,9 (45,5; 97,0)	0,059
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	4,0 (2,7; 5,2)	3,6 (2,9; 4,5)	4,4 (3,3; 5,8)	0,483
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	2,4 (1,9; 2,7)	2,2 (1,9; 2,4)	1,9 (1,3; 2,2)	0,172
Соотношение нейтрофилы/лимф оциты	0,5 (0,5; 0,6)	0,5 (0,5; 0,6)	0,6 (0,6; 0,7)	0,111
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,6 (0,5; 0,7)	0,5 (0,5; 0,7)	0,7 (0,5; 0,9)	0,562

При оценке антропометрических параметров, показателей сыворотки крови, отражающих хроническое воспаление, липидный и углеводный обмен, гормоны

жировой ткани у мужчин из исследуемой группы II в зависимости от уровня ЛН сыворотки крови было установлено, что у пациентов в группе с наиболее высоким уровнем лептина значение показателей ИМТ и ОТ было выше, чем у больных ИБС с наиболее низким уровнем ЛН сыворотки крови (таблица 65). Также при концентрации ЛН в крови более 21,0 нг/мл отмечен более высокий уровень индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

Значимое снижение концентрации РРЛ выявлено у пациентов мужского пола при концентрации ЛН в сыворотке в крови более 10,4 нм/мл. Наибольшая концентрация ЛН в сыворотке крови сопровождалась значимо наименьшим уровнем АН и ВМАН в крови. Закономерно наблюдалась значимость увеличения индекса свободного лептина и соотношения лептин/адипонектин по мере нарастания концентрации лептина сыворотки крови. Наибольшее содержание ЛН в сыворотке в крови у больных ИБС, ХСН и АО мужчин ассоциировалось с повышением концентрации факторов хронического воспаления: FАВР-4 и ИЛ-6 по сравнению с теми больными, которые имели наименьший уровень ЛН в сыворотке крови (таблица 65).

Таблица 66 – Антропометрические параметры, уровень артериального давления, показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у женщин из исследуемой группы II в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	р
Возраст, лет	71,0 (65,0; 76,0)	64,5 (59,0; 70,0)	66,0 (62,0; 70,0)	0,183
ИМТ, кг/м ²	25,8 (22,1; 27,0)	27,9 (23,7; 30,0)	33,2 (30,5; 39,5)	<0,001 p ₁₋₂ =0,534 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,029

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	p
ОТ, см	86,0 (83,1; 90,5)	94,5 (90,3; 98,0)	102,0 (96,0; 115,0)	0,002 p ₁₋₂ =0,260 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,189
АДс, мм рт ст.	130,0 (115,0; 137,0)	131,0 (120,0; 134,0)	132,0 (121,0; 136,0)	0,375
АДд, мм рт ст.	80,0 (75,0; 83,0)	82,5 (80,0; 85,0)	80, (69,0; 8,0)	0,138
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (4,9; 5,8)	6,1 (5,1; 6,4)	5,8 (5,5; 6,1)	0,153
Мочевая кислота, ммоль/л	294,0 (232,0; 328,0)	270,0 (220,0; 347,5)	314,0 (284,0; 363,0)	0,176
Инсулин, мкМЕ/мл	15,2 (11,3; 18,6)	17,8 (12,6; 23,4)	29,4 (18,9; 34,0)	0,002 p ₁₋₂ =0,117 p ₁₋₃ =0,003 p ₂₋₃ =0,059
НОМА-IR	3,4 (2,4; 4,6)	4,6 (3,7; 5,6)	6,9 (5,5; 8,0)	0,009 p ₁₋₂ =0,074 p ₁₋₃ =0,025 p ₂₋₃ =0,101
НОМА-FB	142,2 (116,4; 179,2)	134,7 (104,3; 186,9)	192,1 (145,8; 221,1)	0,054
ОХ, ммоль/л	4,3 (3,6; 4,9)	4,6 (4,1; 5,1)	4,8 (4,3; 6,9)	0,266
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,9 (2,1; 3,4)	2,5 (2,2; 3,6)	2,0 (1,6; 2,9)	0,072
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,9 (1,4; 2,3)	1,8 (1,7; 2,9)	1,7 (1,3; 2,8)	0,335
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,1; 2,6)	1,4 (0,8; 2,1)	1,9 (1,0; 2,4)	0,150
ВЧ-СРБ, мг/л	2,8 (1,2; 5,5)	3,2 (1,9; 5,4)	4,3 (2,5; 6,1)	0,068
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	14,7 (9,9; 16,1)	8,7 (6,5; 11,6)	8,0 (5,6; 11,1)	0,028 p ₁₋₂ =0,034 p ₁₋₃ =0,027

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	p
				p ₂₋₃ =0,297
Индекс свободного лептина	101,7 (52,2; 136,9)	181,7 (135,6; 240,6)	473,5 (351,4; 525,5)	<0,001 p ₁₋₂ =0,049 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,006
Адипонектин, нг/мл	28,7 (19,6; 39,8)	19,9 (23,3; 34,0)	14,1 (13,1; 33,5)	0,002 p ₁₋₂ =0,060 p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,074
ВМАН, нг/мл	3,1 (2,1; 4,0)	2,9 (1,7; 4,6)	2,2 (1,1; 3,6)	0,058
Соотношение лептин/ адипонектин	0,4 (0,2; 0,9)	1,7 (0,6; 3,4)	2,9 (1,8; 4,7)	<0,001 p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ =0,088
Оментин-1, нг/мл	15,4 (4,4; 21,8)	9,8 (2,4; 15,8)	7,1 (2,1; 12,7)	0,053
ФАВР-4, нг/мл	85,9 (70,4; 116,2)	107,5 (90,0; 129,4)	136,29 (97,8; 167,9)	0,056
Интерлейкин-6, пг/мл	3,4 (1,5; 7,5)	4,7 (2,6; 8,4)	11,3 (6,4; 14,6)	0,038 p ₁₋₂ =0,517 p ₁₋₃ =0,041 p ₂₋₃ =0,048
ФНО-альфа, нг/мл	26,3 (14,0; 35,6)	27,3 (15,8; 38,6)	61,9 (34,6; 98,1)	0,007 p ₁₋₂ =0,899 p ₁₋₃ =0,015 p ₂₋₃ =0,020
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	3,3 (2,9; 4,0)	4,6 (3,2; 5,7)	4,61 (3,4; 5,6)	0,347
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	1,8 (1,7; 2,5)	1,7 (1,3; 2,6)	1,9 (1,6; 2,2)	0,669
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	0,6 (0,5; 0,6)	0,6 (0,6; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)	0,094

Показатели	Лептин <19,7 нг/мл n=62 (1 тертиль)	Лептин 19,7-40,8 нг/мл n=63 (2 тертиль)	Лептин >40,8 нг/мл n=75 (3 тертиль)	p
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,5 (0,4; 0,6)	0,5 (0,3; 0,6)	0,5 (0,4;0,7)	0,913

При оценке антропометрических параметров, показателей сыворотки крови, отражающих хроническое воспаление, липидный и углеводный обмен, гормоны жировой ткани у больных ИБС, ХСН и АО женщин из исследуемой группы II в зависимости от уровня лептина сыворотки было установлено, что у пациенток с наиболее высоким уровнем лептина крови значение показателей ИМТ и ОТ было выше, чем у женщин, больных ИБС с наиболее низким уровнем лептина крови (таблица 66). Одновременно с этим при наибольшей концентраций ЛН в сыворотке крови выявлен более высокий уровень инсулина сыворотки крови, медиана которого превышала общепринятую норму, что может соответствовать инсулинорезистентности, и наиболее высокий индекс НОМА-IR. Концентрация РРЛ в сыворотке крови была значимо ниже у пациенток с концентрацией ЛН в крови более 19,7 нг/мл и, соответственно, индекс свободного лептина был значимо более высоким по мере увеличения концентрации ЛН в крови, что отражает развитие лептинорезистентности у больных ожирением и высоким уровнем ЛН в крови. Наибольшая концентрация ЛН в сыворотке крови сопровождалась значимо наименьшим уровнем АН в крови. Закономерно наблюдалась и значимость увеличения соотношения лептин/адипонектин по мере нарастания концентрации лептина сыворотки крови у женщин из исследуемой группы II. Концентрация ЛН в сыворотке в крови более 40,8 нг/мл у женщин ассоциировалась с повышением концентрации факторов хронического воспаления - ИЛ-6 и ФНО-альфа в сыворотке крови (таблица 66).

С целью выявления потенциальных факторов риска развития многокомпонентной конечной точки у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда с

многососудистым поражением КА, за который принимали гемодинамически значимое сужение КА в трех и более артерий, проведен линейный регрессионный анализ. Значимость предикторов определяли при одномерном анализе путем форсированного ввода, далее они были введены в пошаговую многомерную регрессионную модель для определения независимых предикторов развития многокомпонентной конечной точки (таблица 67).

Таблица 67 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска наступления многокомпонентной конечной точки у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда с многососудистым коронарным атеросклерозом

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Возраст						
<50 лет	Референтная группа					
≥50 лет	3,98	1,42-8,11	0,001	3,14	1,08-7,14	0,018
ИМТ						
<30 кг/м ²	Референтная группа					
≥30 кг/м ²	4,61	1,76-9,95	0,014	6,11	3,40-11,42	0,004
Наличие сахарного диабета						
Есть	2,25	1,86-3,99	0,028	0,77	0,12-2,29	0,220
Нет	Референтная группа					
ФВ ЛЖ (Simpson)						
<50 %	2,93	1,61-4,92	0,018	1,05	0,37-3,15	0,638
≥50 %	Референтная группа					
Артериальная гипертензия						

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Кокса			Кокса		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Есть	1,71	1,03-4,55	0,072	1,99	0,72-8,01	0,094
Нет	Референтная группа					
Толщина ЭЖТ в ПЖБ $\geq 8,46$ мм						
Нет	Референтная группа					
Есть	1,78	0,81-4,95	0,065	7,52	2,04-14,31	0,011
ВМАН (мужчины)						
$\geq 1,7$ мкг/мл	Референтная группа					
$< 1,7$ мкг/мл	0,99	0,81-1,69	0,085	1,91	1,04-3,26	0,025
ВМАН (женщины)						
$\geq 2,8$ мкг/мл	Референтная группа					
$< 2,8$ мкг/мл	0,17	0,09-1,21	0,012	0,13	0,04-1,71	0,138
Лептин (мужчины)						
$< 19,5$ нг/мл	Референтная группа					
$\geq 19,5$ нг/мл	1,88	0,99-5,64	0,073	3,74	1,72-11,60	0,001
Лептин (женщины)						
$< 30,2$ нг/мл	Референтная группа					
$\geq 30,2$ нг/мл	2,84	1,01-6,97	0,031	3,53	5,16-29,08	0,003
ХС ЛПНП						
$< 1,4$ ммоль/л	Референтная группа					
$\geq 1,4$ ммоль/л	0,48	0,27-0,93	0,005	0,63	0,15-1,67	0,106
Экспрессия мРНК <i>LEP</i> в ЭЖТ (мужчины)						
$< 2,2$ УЕЭ	Референтная группа					
$\geq 2,2$ УЕЭ	1,01	0,31-2,25	0,098	5,47	2,81-8,09	0,033
Экспрессия мРНК <i>LEP</i> в ЭЖТ (женщины)						
$< 0,9$ УЕЭ	Референтная группа					
$\geq 0,9$ УЕЭ	0,291	0,28-0,81	0,007	0,31	0,09-1,90	0,217

По данным многомерного регрессионного анализа на риск наступления многокомпонентной конечной точки у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда с многососудистым коронарным атеросклерозом влияли: утолщение ЭЖТ $\geq 8,46$ мм повышало риск в 7,5 раз; ИМТ ≥ 30 кг/м² риск возрастал в 6,1 раз; увеличение экспрессии мРНК *LEP* в ЭЖТ $\geq 2,2$ УЕЭ повышало риск в 5,5 раз; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл сопровождалась повышением риска в 3,7 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у женщин $\geq 30,2$ нг/мл сопровождалась повышением 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.

Анализ частоты наступления многокомпонентной конечной точки в зависимости от исходной концентрации лептина в сыворотке крови показал, что у больных ИБС с зарегистрированной КТ концентрация лептина была значимо выше, чем у больных ИБС без КТ: 25,0 (19,3; 39,5) и 14,2 (9,6; 21,4), соответственно $p=0,024$.

С целью определения порогового значения концентрации лептина в сыворотке крови, при котором повышается риск возникновения многокомпонентной КТ, проведен ROC-анализ.

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения комбинированной конечной точки и значения функции лептина у больных из исследуемой группы II без разделения по полу составила $0,618 \pm 0,039$ с 95% ДИ: 0,522-0,715 (таблица 68).

Таблица 68 – Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения многокомпонентной конечной точки и значения функции лептина у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,618	0,039	0,024	0,522	0,715

ROC-кривая представлена на рисунке 15.

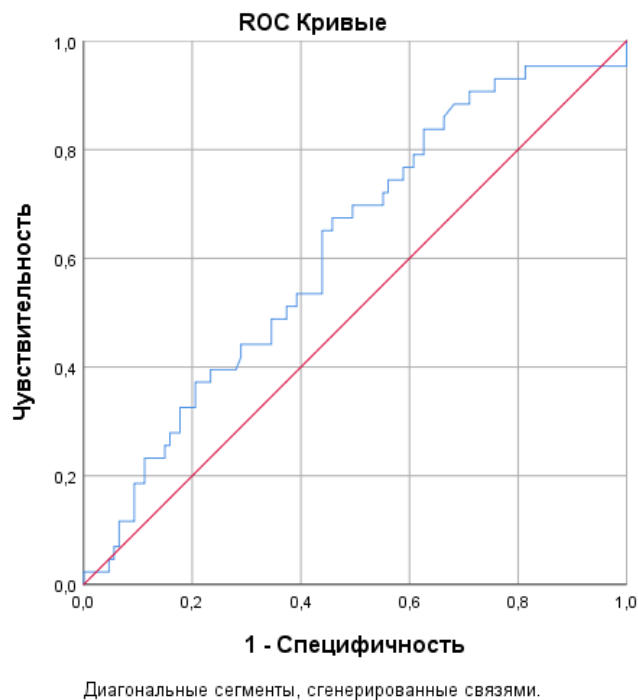


Рисунок 15 – ROC-кривая прогностической модели взаимосвязи возникновения многокомпонентной конечной точки и значения функции лептина у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 13,02. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наступления КТ у больного. Чувствительность и специфичность метода составили 85,8% и 86,1% соответственно.

Координаты кривой и переменные результата проверки предсказанной вероятности для мужчин из исследуемой группы больных II представлены в таблице 69.

Таблица 69 – Координаты кривой. Переменные результата проверки: лептин, нг/мл у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Верно, если больше или равно^a	Чувствительность	Специфичность
-0,34700	1,000	1,000
0,71050	0,977	1,000
0,83500	0,953	1,000
...
13,01800	0,858	0,139
13,21000	0,835	0,139
12,41300	0,821	0,139
...
74,57050	0,023	0,009
89,00600	0,023	0,000
99,30000	0,000	0,000

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения многокомпонентной конечной точки отдельно у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда и значения функции лептина составила $0,550 \pm 0,042$ с 95% ДИ: 0,410-0,691 (таблица 70).

Таблица 70 – Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения многокомпонентной конечной точки и значения функции лептина у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,550	0,042	0,482	0,410	0,691

ROC-кривая представлена на рисунке 16.

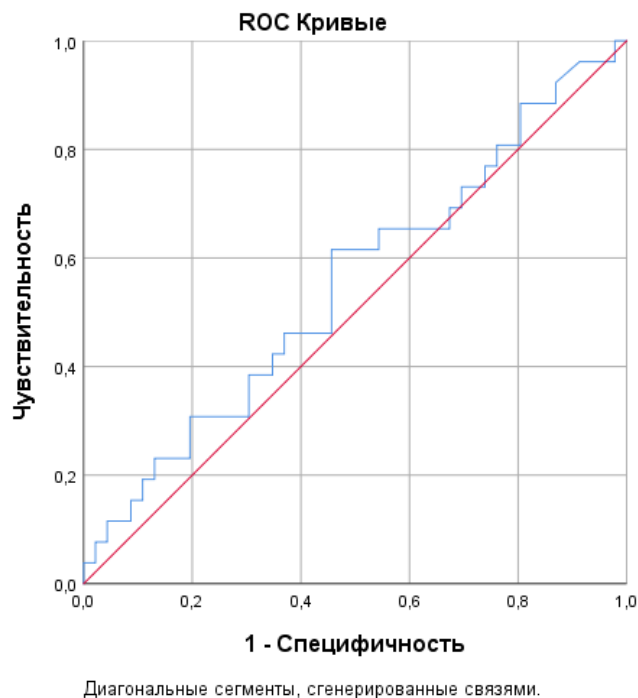


Рисунок 16 – ROC-кривая прогностической модели взаимосвязи возникновения многокомпонентной конечной точки и значения функции лептина у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 12,8. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наступления КТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда. Чувствительность и специфичность метода составили 83,8% и 84,3% соответственно.

Координаты кривой и переменные результата проверки предсказанной вероятности представлены в таблице 71.

Таблица 71 – Координаты кривой. Переменные результата проверки: лептин, нг/мл у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Верно, если больше или равно^a	Чувствительность	Специфичность
4,1000	1,000	1,000
5,2200	1,000	0,978
5,5075	0,962	0,978
...
12,8130	0,838	0,157
13,0180	0,800	0,157
13,7050	0,787	0,157
...
33,2050	0,038	0,022
38,8000	0,038	0,000
40,5000	0,000	0,000

Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения многокомпонентной конечной точки отдельно у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда и значения функции лептина составила $0,660 \pm 0,028$ с 95% ДИ: 0,410-0,910 (таблица 72).

Таблица 72 – Площадь под ROC-кривой соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения многокомпонентной конечной точки и значения функции лептина у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,660	0,028	0,212	0,410	0,910

ROC-кривая представлена на рисунке 17.

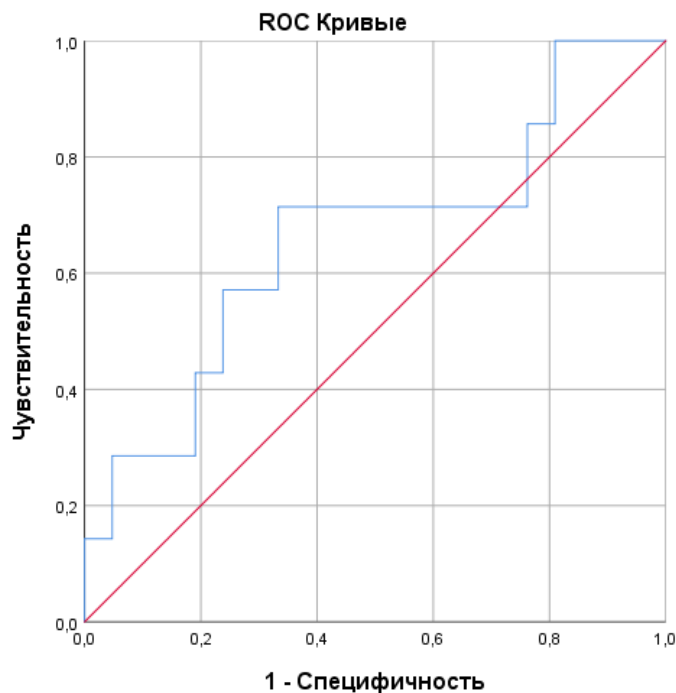


Рисунок 17 – ROC-кривая прогностической модели взаимосвязи возникновения многокомпонентной конечной точки и значения функции лептина у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 20,8. Значения функции, равные или превышающие данное значение соответствовали прогнозу наступления КТ у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда. Чувствительность и специфичность метода составили 81,4% и 78,5% соответственно.

Координаты кривой и переменные результата проверки предсказанной вероятности представлены в таблице 73.

Таблица 73 – Координаты кривой. Переменные результата проверки: лептин, нг/мл у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением перенесших реваскуляризацию миокарда

Верно, если больше или равно^a	Чувствительность	Специфичность
5,3930	1,000	1,000
7,6515	1,000	0,952
9,1050	1,000	0,905
...
20,8080	0,814	0,215
22,1630	0,571	0,215
19,5500	0,514	0,210
...
33,5500	0,143	0,048
37,5105	0,143	0,000
40,6210	0,000	0,000

Таким образом, концентрация ЛН сыворотки крови у женщин значимо выше, чем у мужчин, а также в группе больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, значимо выше, чем в группе сравнения I без ИБС при отсутствии различий по частоте ожирения между

группами.

Больные с многососудистым поражением КА атеросклерозом отличаются с более высокой концентрацией лептина в сыворотке крови по сравнению с обследованными с атеросклерозом 1-2х коронарных артерий, не зависимо от пола.

У мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, выявлено нарастание концентрации лептина сыворотки крови по мере увеличения возраста, чего не наблюдалось у женщин.

У женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, гиперлептинемия ассоциировалась с увеличением частоты встречаемости СД типа 2 при концентрации ЛН более или равной 19,7 нг/мл в крови.

У мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, с наиболее высокой концентрацией ЛН в сыворотке крови выявлено увеличение ИММ ЛЖ, среднее значение которого превосходило общепринятую норму. Также при анализе структурно-функциональных показателей сердца и сосудов у мужчин этой группы, с наиболее высокой концентрацией лептина сыворотки крови значимо были связаны наибольшая толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ сердца; увеличение индекса объема ЛП, а также более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Тогда как у женщин с концентрацией ЛН в сыворотке крови более или равной 19,7 нг/мл наблюдались только признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Не зависимо от пола, гиперлептинемия у больных из исследуемой группы II ассоциировалась с повышением ИМТ и ОТ, а также более высоким уровнем индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

Повышение уровня ЛН в сыворотке в крови ассоциировалось со снижением концентрации РРЛ у пациентов из исследуемой группы II не зависимо от пола с закономерным увеличением индекса свободного лептина и соотношения лептин/адипонектин. Наибольшая концентрация ЛН в сыворотке крови

сопровождалась значимо наименьшим уровнем АН в крови у пациентов обоего пола, а также снижением концентрации ВМАН у мужчин. Гиперлептинемия у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ассоциировалась с увеличением концентрации факторов хронического воспаления: FАВР-4 и ИЛ-6 у мужчин, и ИЛ-6 и ФНО-альфа у женщин. Также у женщин с наибольшей концентрацией ЛН в сыворотке крови отмечена гиперинсулинемия, что может соответствовать развитию у них инсулинорезистентности.

По данным многомерного регрессионного анализа на риск наступления многокомпонентной конечной точки у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда и многососудистым коронарным атеросклерозом влияли: утолщение ЭЖТ более 8,46 мм повышало риск в 7,5 раз; ИМТ ≥ 30 кг/м² риск возрастал в 6,1 раз; увеличение экспрессии мРНК *LEP* в ЭЖТ $\geq 2,2$ УЕЭ повышало риск в 5,5 раз; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл сопровождалась повышением риска в 3,7 раза; концентрация лептина в сыворотке крови у женщин $\geq 30,2$ нг/мл сопровождалась повышением 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.

Пациенты данной группы с зарегистрированной многокомпонентной комбинированной конечной точкой имели значимо более высокую концентрацию лептина в сыворотке, чем больные ИБС без КТ. Пороговое значение концентрации лептина в сыворотке крови у больных, соответствующее прогнозу наступления многокомпонентной КТ было равным или превышающим 13,02 нг/мл во всей выборке обследованных, равным или превышающим 12,8 нг/мл у мужчин и равным или превышающим 20,8 нг/мл у женщин.

5.2. Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Концентрация растворимого рецептора лептина (РРЛ) в сыворотке крови у мужчин из группы сравнения I без ССЗ была ниже, чем у женщин и составила 12,0 (11,0; 13,1) нг/мл и 15,1 (13,1; 19,5) нг/мл, соответственно ($p=0,007$).

Концентрация растворимого рецептора лептина сыворотки крови у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была также ниже, чем у женщин и составила 8,3 (7,2; 9,8) нг/мл и 11,1 (8,9; 12,8) нг/мл, соответственно ($p<0,001$).

Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была ниже, чем у мужчин без ССЗ ($p<0,001$). Женщины, страдающие ИБС, также имели меньший уровень растворимого рецептора лептина сыворотки крови по сравнению с женщинами без ИБС ($p<0,001$).

Далее анализ показателей, относительно концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, проводился отдельно у мужчин и женщин. Так, уровень РРЛ в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, разных возрастных групп значимо не различался (таблица 74).

Уровень РРЛ так же, как и уровень его лиганда-лептина в сыворотке крови у мужчин из исследуемой группы II значимо различался в зависимости от индекса массы тела (ИМТ). Так, наибольшая концентрация РРЛ и наименьшая концентрация лептина в сыворотке крови были выявлены у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, с нормальным ИМТ. Тогда как у мужчин с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) концентрация РРЛ была наименьшей, а концентрация

лептина в сыворотке крови – наибольшей. Индекс свободного лептина значимо нарастал с увеличением ИМТ (таблица 75).

Таблица 74 – Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, различного возраста

Возраст, лет	n	РРЛ, нг/мл мужчины	p	n	РРЛ, нг/мл женщины	p
<50	43	8,1 (7,6; 8,9)	1,0	29	13,6 (9,4; 17,8)	0,503
≥50	222	8,3 (7,0; 9,7)		171	11,1 (8,9; 12,8)	

Таблица 75 – Концентрации лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различными показателями индекса массы тела

N	ИМТ, кг/м ²	n	РРЛ, нг/мл	Лептин, нг/мл	Индекс свободного лептина
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			0,031 p ₁₋₂ =0,028 p ₂₋₃ =0,049 p ₁₋₃ =0,024	0,025 p ₁₋₂ =0,017 p ₂₋₃ =0,059 p ₁₋₃ =0,012	0,002 p ₁₋₂ =0,031 p ₂₋₃ =0,011 p ₁₋₃ <0,001

Концентрации лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови у больных ИБС, ХСН и АО женщин из исследуемой группы II в зависимости от ИМТ также, как и у мужчин значительно различались. Так, наибольшая концентрация РРЛ и наименьшая концентрация лептина в сыворотке крови были выявлены у женщин с нормальным ИМТ. Тогда как у женщин с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) концентрация РРЛ была наименьшей, а концентрация лептина в сыворотке крови – наибольшей. Также, как и у мужчин у женщин из исследуемой группы II индекс свободного лептина был значительно выше при более высоких значениях ИМТ (таблица 76).

Таблица 76 – Концентрации лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию, миокарда с различными показателями индекса массы тела

N	ИМТ, кг/м²	n	РРЛ, нг/мл	Лептин, нг/мл	Индекс свободного лептина
1	<25	45	13,8 (11,7; 14,7)	14,2 (12,2; 17,9)	102,9 (63,8; 140,1)
2	25-29,9	71	11,2 (9,2; 12,4)	18,5 (12,5; 23,85)	165,1 (111,5; 218,3)
3	≥ 30	84	9,4 (8,7; 11,1)	44,5 (26,7; 61,0)	473,4 (391,7; 580,3)
p			0,041 p ₁₋₂ = 0,062 p ₂₋₃ =0,051 p ₁₋₃ =0,037	0,007 p ₁₋₂ = 0,049 p ₂₋₃ =0,004 p ₁₋₃ <0,001	0,004 p ₁₋₂ =0,019 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ <0,001

При проведении корреляционного анализа выявлен ряд значимых связей между уровнем РРЛ и изучаемыми показателями у мужчин и женщин из исследуемой группы II.

У мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, выявлен ряд связей между уровнем РРЛ и следующими показателями: заметная обратная связь с лептином сыворотки крови ($r = -0,520$, $p = 0,021$); умеренная обратная связь с возрастом ($r = -0,349$, $p = 0,011$); умеренная обратная связь с массой тела ($r = -0,326$, $p = 0,018$); заметная обратная связь с ОТ ($r = -0,537$, $p < 0,001$); умеренная обратная связь с ИМТ ($r = -0,431$, $p = 0,001$); высокая прямая связь с рецептором ВМАН Т-кадгерином сыворотки крови ($r = 0,799$, $p = 0,014$).

Также и у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, выявлен ряд связей между уровнем РРЛ и следующими показателями: заметная обратная связь с лептином сыворотки крови ($r = -0,617$, $p = 0,018$); заметная обратная связь с уровнем инсулина ($r = -0,549$, $p = 0,015$) и индексом НОМА ($r = -0,621$, $p = 0,009$); умеренная обратная связь с возрастом ($r = -0,466$, $p = 0,002$); заметная обратная связь с массой тела ($r = -0,537$, $p < 0,001$); умеренная обратная связь с ОТ ($r = -0,486$, $p < 0,001$); заметная обратная связь с ИМТ ($r = -0,628$, $p < 0,001$); заметная обратная связь со средней толщиной КИМ ОСА ($r = -0,669$, $p = 0,014$); высокая обратная связь с FАВР-4 сыворотки крови ($r = -0,731$, $p = 0,003$); высокая прямая связь с оментин-1 сыворотки крови ($r = 0,747$, $p = 0,016$).

Индекс свободного лептина у мужчин заметно и прямо коррелировал с САД ($r = 0,617$; $p = 0,012$) и холестерином ЛПНП сыворотки крови ($r = 0,594$, $p = 0,027$), а также с ОТ ($r = 0,622$, $p < 0,001$).

У больных ИБС женщин индекс свободного лептина прямо коррелировал с ОТ, сила связи умеренная ($r = 0,486$, $p = 0,014$) и с высокой силой связи с индексом НОМА-IR ($r = 0,768$, $p < 0,001$).

Таким образом, концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ниже, чем у обследованных без ССЗ, а также ниже у мужчин, чем у женщин. Снижение концентрации РРЛ, наблюдаемое

при увеличении ИМТ как у мужчин, так и у женщин с АО, может являться причиной лептинорезистентности.

У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, увеличение жировой массы тела, выражаемое в более высоких показателях ИМТ и ОТ, а значит и наличие ожирения ассоциировалось с более низкими показателями РРЛ в сыворотке крови и более высоким индексом свободного лептина. 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 у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Расчетный индекс свободного лептина может быть использован для объективной оценки лептинорезистентности у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, вне зависимости от пола и наличия ожирения.

Для оценки взаимосвязи содержания РРЛ в сыворотке крови с клинико-анамнестическими данными, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, были разделены на 3 группы (тертили) по концентрации в крови данного показателя (таблица 77).

Изучение клинико-анамнестических данных женщин из исследуемой группы II также было проведено в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 78). Так, в зависимости от концентрации РРЛ в сыворотке крови у женщин выявлено различие по частоте встречаемости отягощенной наследственности по ССЗ: наибольшая их доля находилась во втором тертиле концентрации РРЛ.

Таблица 77 – Клинико-anamнестические данные мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл n=94 (1 тертиль)	РРЛ 7,6-9,3 нг/мл n=85 (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл n=86 (3 тертиль)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	22,2	23,5	29,4	0,874
Артериальная гипертензия, %	94,4	88,2	88,2	0,770
Сахарный диабет, %	22,2	35,3	21,8	0,264
Курение на момент госпитализации, %	33,3	23,5	15,9	0,133
Употребление алкоголя, %	11,1	19,4	17,6	0,382
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	13,3	13,5	17,1	0,350
Фибрилляция предсердий, %	94,4	70,6	88,2	0,210
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	11,1	14,8	11,0	0,348

Также, в подгруппе первого тертиля концентрации РРЛ, то есть при его концентрации менее 7,5 нг/мл было значимо больше женщин, больных ИБС, ХСН и АО с сахарным диабетом, чем в подгруппах второго и третьего тертилей РРЛ с более высокой концентрацией РРЛ в сыворотке крови. Наименьшая частота сахарного диабета была выявлена у женщин с наибольшей концентрацией РРЛ. При анализе остальных показателей значимых различий выявлено не было (таблица 78).

Таблица 78 – Клинико-anamнестические данные женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Показатель	РРЛ <10,2 нг/мл n=81 (1 тертиль)	РРЛ 10,3-12,3 нг/мл n=60 (2 тертиль)	РРЛ >12,4 нг/мл n=59 (3 тертиль)	p
Отягощенная наследственность по ССЗ, %	35,7	66,7	14,3	0,022 p ₁₋₂ =0,051 p ₂₋₃ =0,018 p ₁₋₃ =0,093
Артериальная гипертензия, %	72,9	65,0	62,9	0,937
Сахарный диабет, %	42,9	25,0	7,1	0,017 p ₁₋₂ =0,011 p ₂₋₃ =0,037 p ₁₋₃ <0,001
Курение на момент госпитализации, %	10,4	9,3	8,0	0,863
Употребление алкоголя, %	8,6	6,7	8,4	0,964
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	35,7	25,0	29,3	0,616
Фибрилляция предсердий, %	15,7	11,7	12,9	0,799
ОНМК или ТИА в анамнезе, %	7,1	8,4	6,2	0,771

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин из исследуемой группы II было проведено в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, разделенной на

тертили (таблица 79). У больных ИБС, ХСН и АО мужчин с более низкой концентрацией РРЛ в сыворотке крови обращают на себя внимание значимо более высокие показатели объема ЭЖТ (по данным КТ сердца), толщины ЭЖТ в ПЖБ (по данным ЭХО-КГ), а также более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов значимых различий выявлено не было (таблица 79).

Таблица 79 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл n=94 (1 тертиль)	РРЛ 7,6-9,3 нг/мл n=85 (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл n=86 (3 тертиль)	р
ФВЛЖ по Симпсон, %	53,5 (49,0; 64,0)	61,0 (58,0; 65,0)	58,0 (56,0; 65,0)	0,134
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	12,4	16,8	15,7	0,481
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	3,9	5,9	3,4	0,181
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	187,9 (146,2; 219,3)	180,5 (163,0; 198,0)	131,5 (128,7; 155,9)	0,030 p ₁₋₂ =0,427 p ₂₋₃ =0,019 p ₁₋₃ =0,012
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,8 (6,1; 11,7)	10,1 (6,8; 11,1)	10,0 (5,6; 9,9)	0,056

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл n=94 (1 тертиль)	РРЛ 7,6-9,3 нг/мл n=85 (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл n=86 (3 тертиль)	р
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	10,4 (6,9; 13,9)	8,2 (5,3; 10,7)	6,4 (4,3; 8,5)	0,046 p ₁₋₂ =0,099 p ₂₋₃ =0,062 p ₁₋₃ =0,037
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	7,2 (4,6; 9,4)	6,0 (5,5; 7,5)	5,8 (3,9; 7,7)	0,128
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	7,8 (5,2; 10,4)	6,2 (4,2; 8,1)	6,4 (4,3; 8,5)	0,262
ТЗСЛЖ, мм	11,0 (10,0; 12,0)	12,0 (11,0; 13,0)	10,9 (9,8; 12,8)	0,649
ТМЖП, мм	11,0 (10,0; 12,0)	12,0 (11,5; 12,5)	10,1 (8,9; 11,9)	0,286
ИММ, г/м ²	117,5 (109,0; 131,0)	111,5 (98,0; 122,0)	100,0 (99,0; 119,0)	0,411
Индекс объема ЛП, мл/м ³	44,0 (33,0; 51,0)	37,0 (34,0; 41,0)	38,5 (35,0; 48,0)	0,570
Индекс объема ПП, мл/м ³	33,0 (28,0; 43,0)	32,0 (24,0; 38,5)	31,0 (25,0; 36,5)	0,695
Е/А	0,9 (0,7; 1,1)	0,7 (0,5; 0,9)	0,8 (0,6; 0,9)	0,387
DT	231,0 (218,0; 244,0)	201,0 (188,5; 213,0)	219,0 (198,5; 239,0)	0,144
КИМ ОСА справа, мм	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	0,7 (0,7; 0,9)	0,052
КИМ ОСА слева, мм	1,0 (0,9; 1,1)	1,0 (0,8; 1,2)	0,8 (0,6; 0,9)	0,098
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	94,0	70,6	66,7	0,042 p ₁₋₂ =0,052 p ₂₋₃ =0,129 p ₁₋₃ =0,022

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин было проведено в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 80). У больных ИБС, ХСН и АО женщин с концентрацией РРЛ в сыворотке крови менее

10,2 нг/мл выявлен больший объем ЭЖТ по данным КТ, чем у пациенток с концентрацией РРЛ более 10,3 нг/мл. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов значимых различий выявлено не было (таблица 80).

Таблица 80 – Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Показатель	РРЛ <10,2 нг/мл n=81 (1 тертиль)	РРЛ 10,3-12,3 нг/мл n=60 (2 тертиль)	РРЛ >12,4 нг/мл n=59 (3 тертиль)	Р
ФВЛЖ по Симпсон, %	50,5 (43,0; 62,0)	62,0 (56,5; 66,5)	52,0 (43,4; 60,6)	0,131
Зоны нарушения сократимости (акинезия, гипокинезия), % от числа больных в группе	16,7	13,1	15,4	0,654
Аневризма ЛЖ, % от числа больных в группе	2,0	1,0	3,0	0,271
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	179,8 (153,9; 181,8)	159,3 (153,9; 162,6)	132,5 (128,3; 136,7)	0,029 p ₁₋₂ =0,057 p ₂₋₃ =0,041 p ₁₋₃ =0,011
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,0 (8,7; 10,3)	6,6 (5,5; 8,7)	6,2 (5,1; 7,3)	0,071
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм	9,4 (6,4; 13,4)	7,1 (4,8; 9,4)	5,9 (4,0; 7,8)	0,063

Показатель	РРЛ <10,2 нг/мл n=81 (1 тертиль)	РРЛ 10,3-12,3 нг/мл n=60 (2 тертиль)	РРЛ >12,4 нг/мл n=59 (3 тертиль)	р
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	6,9 (6,6; 7,2)	6,2 (4,9; 7,7)	5,2 (4,5; 7,1)	0,104
Толщина ЭЖТ над ПЖ (ЭХО-КГ), мм	7,0 (4,7; 9,3)	6,5 (4,4; 8,6)	5,5 (3,7; 7,3)	0,085
ТЗСЛЖ, мм	10,8 (9,8; 12,9)	10,0 (9,2; 11,0)	10,0 (9,4; 11,0)	0,376
ТМЖП, мм	10,1 (9,5; 11,6)	10,0 (9,2; 10,2)	10,0 (9,4; 11,0)	0,662
ИММ, г/м ²	119,5 (96,0; 133,0)	110,0 (95,0; 116,0)	112,0 (104,0; 125,0)	0,379
Индекс объема ЛП, мл/м ³	38,0 (35,0; 45,5)	37,0 (34,0; 45,0)	33,0 (31,0; 41,0)	0,324
Индекс объема ПП, мл/м ³	30,0 (24,0; 32,0)	37,0 (32,5; 37,5)	28,0 (27,5; 38,5)	0,186
Е/А	1,0 (0,6; 1,3)	0,8 (0,8; 0,9)	0,7 (0,7; 0,8)	0,086
DT	231,0 (184,5; 373,0)	219,0 (237,0; 345,0)	201,0 (198,0; 226,0)	0,084
КИМ ОСА справа, мм	0,9 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 0,9)	0,8 (0,8; 1,2)	0,842
КИМ ОСА слева, мм	1,0 (0,6; 1,27)	0,9 (0,8; 1,0)	0,8 (0,8; 0,8)	0,447
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	61,5	71,4	64,3	0,906

Показатели сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также гормоны жировой ткани у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, изучены в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 81). Так, обследованные с более низкой концентрацией РРЛ в сыворотке крови (менее 7,5 нг/мл) имели значимые различия показателей углеводного обмена,

которые выражались в более высокой концентрации глюкозы и инсулина в сыворотке крови, более высоком индексе НОМА-IR, чем при уровне РРЛ более 9,4 нг/мл. Также пациентам мужского пола, выделенным в первый тертиль по уровню концентрации РРЛ, были свойственны более высокий уровень лептина сыворотки крови и соотношения лептин/адипонектин сыворотки крови. Особенностью пациентов-мужчин с уровнем РРЛ в сыворотке крови менее 7,5 нг/мл было и более высокое содержание интерлейкина-6 (таблица 81).

Таблица 81 – Показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у мужчин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл n=94 (1 тертиль)	РРЛ 7,6-9,3 нг/мл n=85 (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл n=86 (3 тертиль)	р
Глюкоза, ммоль/л	6,9 (4,6; 9,2)	5,3 (5,0; 6,2)	5,3 (4,9; 5,8)	0,035 p ₁₋₂ =0,031 p ₂₋₃ =0,378 p ₁₋₃ =0,037
Мочевая кислота, мкмоль/л	360,0 (314,0; 390,0)	370,0 (337,5; 400,0)	346,0 (320,0; 410,0)	0,163
Инсулин, мкМЕ/мл	17,0 (11,4; 22,6)	10,4 (6,7; 13,8)	5,5 (2,6; 9,0)	0,020 p ₁₋₂ =0,051 p ₂₋₃ =0,058 p ₁₋₃ =0,017
НОМА-IR	4,8 (3,1; 5,4)	2,4 (1,8; 3,1)	1,3 (0,9; 2,0)	0,039 p ₁₋₂ =0,057 p ₂₋₃ =0,065 p ₁₋₃ =0,012

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл n=94 (1 тертиль)	РРЛ 7,6-9,3 нг/мл n=85 (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл n=86 (3 тертиль)	p
НОМА-FB	108,6 (86,9; 127,2)	118,7 (84,0; 137,1)	86,6 (64,6; 119,0)	0,081
ОХ, ммоль/л	4,9 (3,6; 5,3)	5,0 (3,1; 6,1)	4,5 (4,1; 5,5)	0,703
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,1; 1,46)	1,1 (1,2; 1,36)	1,17 (1,16; 1,58)	0,215
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 (1,37; 3,26)	2,42 (1,9; 3,3)	2,4 (1,9; 3,3)	0,786
ТГ, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,6)	1,9 (1,25; 2,6)	1,62 (0,99; 2,25)	0,173
ВЧ-СРБ, мг/л	3,0 (2,0; 5,2)	3,0 (1,5; 3,0)	3,0 (1,2; 3,2)	0,636
Лептин, нг/мл	19,7 (11,7; 26,8)	14,7 (8,1; 18,3)	13,1 (7,5; 16,3)	0,027 p ₁₋₂ =0,019 p ₂₋₃ =0,195 p ₁₋₃ =0,017
Адипонектин, нг/мл	8,9 (5,9; 17,0)	8,7 (6,9; 22,1)	8,9 (7,37; 18,5)	0,746
ВМАН, нг/мл	1,2 (0,35; 1,5)	2,4 (1,5; 3,9)	2,0 (1,14; 2,4)	0,055
Соотношение лептин/адипонектин кровь	1,4 (0,9; 1,9)	0,5 (0,2; 0,9)	0,5 (0,2; 0,7)	0,060
Оментин-1, нг/мл	6,7 (3,8; 9,8)	7,3 (4,4; 10,8)	7,7 (6,1; 11,3)	0,164
ФАВР-4, нг/мл	80,1 (63,2; 106,3)	71,8 (60,9; 100,7)	70,0 (49,2; 110,3)	0,085
Интерлейкин-6, пг/мл	7,0 (4,9; 11,0)	4,6 (3,5; 5,7)	4,2 (2,7; 5,5)	0,035 p ₁₋₂ =0,059 p ₂₋₃ =0,517 p ₁₋₃ =0,011
ФНО-альфа, нг/мл	50,3 (33,0; 77,35)	65,7 (4,1; 94,7)	50,35 (2,5; 87,9)	0,388
Нейтрофилы, x10 ⁹ /л	3,5 (2,9; 4,7)	4,2 (3,1; 5,4)	3,7 (2,9; 4,5)	0,506
Лимфоциты, x10 ⁹ /л	2,4 (2,0; 2,8)	2,1 (1,8; 2,4)	2,3 (2,0; 2,6)	0,166
Соотношение нейтрофилы/ лимфоциты	0,4 (0,5; 0,5)	0,5 (0,5; 0,6)	0,5 (0,4; 0,5)	0,182
Моноциты, x10 ⁹ /л	0,5 (0,4; 0,5)	0,6 (0,4; 0,7)	0,62 (0,5; 0,7)	0,643

Значения показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также уровни гормонов жировой ткани у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, изучены в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, разделенной на тертили (таблица 82). Так, обследованные с более низкой концентрацией РРЛ в сыворотке крови (менее 10,2 нг/мл) имели значимо более высокий уровень инсулина сыворотки крови, более высокий индекс НОМА-IR, показатель которого в данном исследовании составил 3,2 (1,7; 5,5), что соответствует наличию инсулинорезистентности, а также в первом тертиле был более высокий индекс и НОМА-FB, чем при уровне РРЛ более 10,3 нг/мл. Также пациентам женского пола с концентрацией РРЛ менее 12,3 нг/мл, был свойственен более высокий уровень лептина сыворотки. Особенностью женщин, больных ИБС, с уровнем РРЛ в сыворотке крови менее 10,2 нг/мл было и более высокое содержание маркеров хронического воспаления, таких как ВЧ-СРБ и ФНО-альфа. Также у женщин из исследуемой группы II с наиболее высокой концентрацией РРЛ выявлен значимо более высокий уровень антиатерогенного адипокина – оментина-1 в сыворотке крови и, вместе с тем более низкая концентрация проатерогенного маркера – FABP-4 (таблица 82).

Учитывая полученные выше данные, была исследована концентрация РРЛ в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и в группе сравнения I без ССЗ. Концентрация РРЛ в сыворотке крови у мужчин из группы сравнения I без ИБС была значимо ниже, чем у женщин. Концентрация РРЛ сыворотки крови у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была также значимо ниже, чем у женщин. Концентрация РРЛ в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, была ниже, чем у мужчин без ИБС.

Таблица 82 – Показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у женщин, больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Показатель	РРЛ <10,2 нг/мл n=81 (1 тертиль)	РРЛ 10,3-12,3 нг/мл n=60 (2 тертиль)	РРЛ >12,4 нг/мл n=59 (3 тертиль)	Р
Глюкоза, ммоль/л	6,6 (4,3; 8,9)	5,9 (5,2; 6,7)	5,6 (5,4; 6,1)	0,052
Мочевая кислота, мкмоль/л	359,0 (328,0; 420,0)	298,5 (230,0; 393,5)	391,0 (238,5; 428,0)	0,721
Инсулин, мкМЕ/мл	14,4 (7,4; 22,6)	7,3 (4,3; 8,4)	7,8 (6,5; 8,6)	0,017 1-2=0,004 2-3=0,755 1-3=0,005
НОМА-IR	3,2 (1,7; 5,5)	1,8 (1,1; 2,1)	1,8 (1,6; 2,2)	0,031 1-2=0,020 2-3=0,896 1-3=0,021
НОМА-FB	92,9 (59,0; 125,8)	69,5 (34,2; 79,2)	74,3 (49,4; 99,5)	0,034 1-2=0,013 2-3=0,087 1-3=0,028
ОХ, ммоль/л	4,5 (4,2; 4,7)	4,6 (4,0; 6,6)	4,6 (4,4; 7,6)	0,685
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	1,2 (1,2; 1,7)	0,852
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 (2,0; 4,4)	2,1 (2,0; 4,4)	2,6 (2,3; 3,2)	0,571
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,2; 1,6)	2,0 (1,1; 2,3)	1,6 (1,3; 2,0)	0,410
ВЧ-СРБ, мг/л	10,2 (3,7; 20,6)	4,8 (3,0; 8,5)	3,0 (2,0; 3,9)	0,025 1-2=0,038 2-3=0,419 1-3=0,006

Показатель	РРЛ <10,2 нг/мл n=81 (1 тертиль)	РРЛ 10,3-12,3 нг/мл n=60 (2 тертиль)	РРЛ >12,4 нг/мл n=59 (3 тертиль)	р
Лептин, нг/мл	31,7 (13,4; 48,2)	25,8 (16,7; 38,9)	18,8 (12,5; 23,7)	0,029 1-2=0,078 2-3=0,091 1-3=0,010
Адипонектин, нг/мл	23,1 (11,3; 27,5)	30,8 (10,8; 47,8)	29,3 (19,7; 39,1)	0,089
ВМАН, нг/мл	2,4 (1,7; 3,6)	3,9 (1,9; 4,9)	2,1 (1,6; 2,9)	0,135
Соотношение лептин/ адипонектин, кровь	1,4 (1,1; 4,7)	0,8 (0,5; 2,3)	0,7 (0,5; 0,9)	0,102
Оментин-1, нг/мл	6,4 (3,4; 7,6)	10,9 (9,4; 18,0)	14,3 (10,7; 19,2)	0,014 1-2=0,057 2-3=0,084 1-3=0,007
ФАВР-4, нг/мл	165,7 (100,0; 232,2)	143,7 (107,2; 303,3)	71,5 (51,2; 107,8)	0,019 1-2=0,067 2-3=0,017 1-3=0,012
Интерлейкин-6, пг/мл	5,8 (5,4; 18,7)	5,4 (3,5; 8,5)	3,8 (2,2; 6,1)	0,069
ФНО-альфа, нг/мл	86,2 (12,7; 140,9)	46,5 (19,0; 93,8)	25,4 (13,9; 94,7)	0,021 1-2=0,035 2-3=0,067 1-3=0,003
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,0 (3,4; 5,9)	4,8 (3,4; 5,6)	3,4 (2,9; 5,1)	0,322
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,9 (1,7; 2,1)	1,9 (1,6; 2,3)	1,8 (1,5; 2,6)	0,947
Соотношение нейтрофилы/ лимфоциты	0,6 (0,6; 0,8)	0,6 (0,6; 0,7)	0,6 (0,5; 0,7)	0,602
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,5 (0,5; 0,6)	0,7 (0,4; 0,8)	0,5 (0,5; 0,6)	0,291

Женщины, страдающие ИБС, также имели меньший уровень РРЛ сыворотки крови по сравнению с женщинами без ИБС. Как у мужчин, так и у женщин,

больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, различий по концентрации РРЛ в зависимости от количества пораженных атеросклерозом КА не было (таблица 83).

Таблица 83 – Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 1-2х, 3х и более коронарных артерий и в группе сравнения I

Группы	N	n	РРЛ, нг/мл мужчины	p	N	n	РРЛ, нг/мл женщины	p
Группа сравнения I без ИБС	1	46	12,9 (11,2; 16,1)	1-2=0,002	6	38	14,9 (12,3; 17,9)	6-7=0,002 1-6=0,009
ИБС, все стенозы	2	198	8,4 (7,4; 9,9)		7	145	11,2 (9,0; 12,9)	2-7<0,001
Группа сравнения I без ИБС	3	46	12,9 (11,2; 16,1)	3-4=0,003 4-5=0,927 3-5=0,002	8	38	14,9 (12,3; 17,9)	8-9=0,002
ИБС, стеноз 1-2 ^x коронарных артерий >70%	4	86	8,8 (7,3; 10,1)		9	78	11,3 (10,3; 13,9)	9-10=0,943 8-10=0,002 4-9=0,001
ИБС, стеноз 3 ^x и более коронарных артерий >70%	5	112	8,2 (7,4; 9,6)		10	67	10,5 (8,9; 12,6)	5-10=0,015

Анализ частоты наступления многокомпонентной конечной точки в зависимости от исходной концентрации РРЛ в сыворотке крови показал, что у больных из исследуемой группы II с зарегистрированной КТ концентрация РРЛ значимо не отличалась от уровня концентрации РРЛ у больных ИБС без КТ как у мужчин, так и у женщин: у мужчин 8,5 (7,2; 10,4) нг/мл и 8,5 (7,4; 10,7) нг/мл, соответственно (p=0,939); у женщин 13,6 (11,5; 16,4) нг/мл и 13,9 (11,6; 16,6) нг/мл, соответственно (p=0,901).

Таким образом, при концентрации РРЛ в сыворотке крови менее 7,5 нг/мл (I тертиль) у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, объем ЭЖТ (по данным компьютерной томографии сердца) был значимо больше, с более выраженной толщиной ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ) и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Одновременно с этим при более низком содержании РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС мужчин были также выявлены более высокие концентрации глюкозы, инсулина, интерлейкина-6, лептина сыворотки крови, соотношения лептин/адипонектин сыворотки крови и более высокий индекс НОМА-IR.

В то же время, у женщин с концентрацией РРЛ менее 10,2 нг/мл (I тертиль) выявлена наибольшая частота встречаемости СД2 и выявлен наибольший объем ЭЖТ (по данным компьютерной томографии сердца), тогда как у пациенток с концентрацией РРЛ в сыворотке крови $>12,4$ нг/мл частота СД2 была наименьшей. Также женщины с концентрацией РРЛ менее 10,2 нг/мл отличались более высоким уровнем ВЧ-СРБ, ФНО-альфа, FАВР-4, инсулина сыворотки крови и инсулинорезистентностью. Женщинам, с концентрацией РРЛ менее II тертиля ($\leq 12,3$ нг/мл), был свойственен более высокий уровень лептина сыворотки. Также у женщин с наиболее высокой концентрацией РРЛ в крови, уровень антиатерогенного адипоцитокина – оментина-1 в сыворотке крови был значимо выше.

У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, различий по концентрации РРЛ в зависимости от количества пораженных атеросклерозом КА и частоты наступления комбинированной конечной точки не было, не зависимо от пола.

Полученные данные позволили вычислить индивидуальный прогностический индекс риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл., после реваскуляризации миокарда по формуле:

$$F = -0,401 \cdot P1 + 1,799 \cdot P2 + 0,411 \cdot P3 + 0,116 \cdot P4 + 0,164 \cdot P5 + 1,051 \cdot P6 - 6,899, \quad (6)$$

где F – индекс прогноза;

P1 – наличие общего ожирения: если ИМТ < 30 кг/м², то P1=0; если ИМТ ≥ 30 кг/м², то P1=1;

P2 – лептин сыворотки крови у мужчин $\geq 12,8$ нг/мл и у женщин $\geq 20,8$ нг/мл, если да, то P2=1; если нет, то P2=0;

P3 – высокомолекулярный адипонектин сыворотки крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл и у женщин $< 2,0$ мкг/мл, если да, то P3=1; если нет, то P3=0;

P4 – интерлейкин-6 в сыворотке крови (пг/мл);

P5 – инсулин в сыворотке крови (мкМЕ/мл);

P6 – ХС ЛПНП в сыворотке крови (ммоль/л);

Const = -6,889.

При значении индекса индивидуального прогноза $F > 0$, 4х-летний риск неблагоприятного события высокий; при $F \leq 0$ – 4х-летний риск неблагоприятного сердечно-сосудистого события отсутствует.

5.3. Экспрессия гена лептина (*LEP*) в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была выше, чем у женщин ($2,40 \pm 0,04$ и $0,94 \pm 0,02$, соответственно; $p=0,012$), такая же закономерность выявлена у мужчин и женщин из группы сравнения II без ИБС ($1,31 \pm 0,02$ и $0,42 \pm 0,02$, соответственно; $p=0,005$) (рисунок 18, таблица 84).

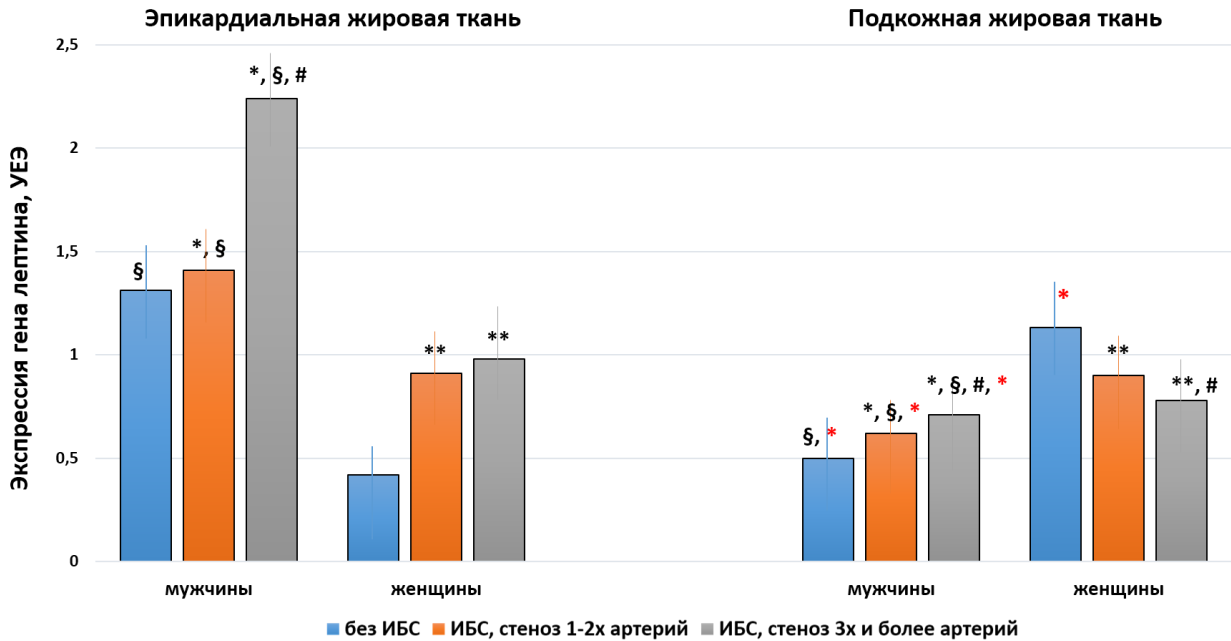


Рисунок 18 – Экспрессия гена лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у мужчин и женщин больных ИБС, ХСН и АО со стенозом 1-2х, 3х и более коронарных артерий и в группе сравнения без ИБС

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; * – 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

Уровень мРНК гена *LEP* в ПЖТ у мужчин был ниже, чем у женщин во всех обследованных группах (рис. 5.1.3.1.). Вместе с тем, у мужчин, больных ИБС, ХСН и АО, уровень экспрессии гена *LEP* в ПЖТ был выше, чем у мужчин из группы сравнения II без ИБС ($0,67 \pm 0,02$ и $0,50 \pm 0,01$, соответственно; $p = 0,029$). У больных ИБС женщин, экспрессия этого гена в ПЖТ была ниже, чем в группе сравнения II ($0,85 \pm 0,02$ и $1,13 \pm 0,02$, соответственно, $p = 0,002$) (таблица 5.1.3.1.).

Таблица 84 – Экспрессия гена лептина (условные единицы экспрессии) адипоцитами подкожной жировой клетчатки у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 1-2^x, 3^x и более коронарных артерий и в группе сравнения II

Группы	N	n	Мужчины	p	N	n	Женщины	p
Группа сравнения II	1	32	0,50±0,01	1-2=0,029	5	27	1,13±0,02	5-6=0,002
Больные ИБС	2	39	0,67±0,02	1-3=0,027	6	27	0,85±0,02	5-7=0,035
Стеноз 1-2 ^x коронарных артерий >70%	3	17	0,62±0,01	1-4=0,018 3-4=0,041	7	11	0,90±0,02	5-8=0,021 7-8=0,006
Стеноз 3 ^x и более коронарных артерий >70%	4	22	0,71±0,01		8	16	0,78±0,01	1-5<0,001 2-6=0,026 3-7=0,009 4-8=0,037

Обращает на себя внимание различный уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ и ПЖТ. Так, у мужчин независимо от наличия ИБС экспрессия гена лептина в ЭЖТ была значительно выше, чем в ПЖТ (рисунок 18). У женщин из группы сравнения II экспрессия изучаемого гена в ПЖТ была выше, чем в ЭЖТ (1,13±0,02 и 0,42±0,04, p=0,005). Однако, у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, экспрессия гена *LEP* была выше в ЭЖТ, чем в ПЖТ (0,94±0,02 и 0,85±0,02, соответственно, p=0,038).

Экспрессия гена *LEP* в ПЖТ у мужчин из исследуемой группы II с многососудистым поражением коронарных артерий была выше, чем при стенозе 1-2^x коронарных артерий (0,71±0,01 и 0,62±0,01, соответственно, p=0,041). Тогда как у женщин со стенозом 1-2^x коронарных артерий уровень мРНК гена *LEP* в ПЖТ был выше, чем при многососудистом поражении (0,90±0,02 и 0,78±0,01, соответственно; p=0,006).

Особенностью экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ стал её более высокий уровень у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО,

перенесших реваскуляризацию миокарда. У мужчин с многососудистым поражением коронарных артерий ($2,24 \pm 0,04$), этот показатель был выше, чем у женщин ($0,98 \pm 0,02$) (рисунок 18). У больных ИБС женщин экспрессия гена *LEP* в ЭЖТ была выше, чем у женщин без коронарного атеросклероза из группы сравнения II ($0,94 \pm 0,02$ и $0,42 \pm 0,02$, соответственно; $p=0,003$). У пациенток с многососудистым поражением коронарных артерий и при поражении 1-2^х артерий этот показатель значимо не отличался ($0,98 \pm 0,02$ и $0,91 \pm 0,02$, $p=0,172$) (рисунок 18, таблица 85).

Таблица 85 – Экспрессия гена лептина (условные единицы экспрессии) адипоцитами эпикардиальной жировой клетчатки у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 1-2^х, 3^х и более коронарных артерий и в группе сравнения II

Группы	N	n	Мужчины	p	N	n	Женщины	p
Группа сравнения II	1	32	$1,31 \pm 0,03$	$1-2=0,035$ $1-3=0,052$	5	27	$0,42 \pm 0,02$	$5-6=0,003$ $5-7=0,032$
Больные ИБС	2	39	$2,40 \pm 0,04$	$1-4=0,022$	6	27	$0,94 \pm 0,02$	$5-8=0,040$
Стеноз 1-2 ^х коронарных артерий >70%	3	17	$1,41 \pm 0,02$	$3-4=0,013$	7	11	$0,91 \pm 0,02$	$7-8=0,172$ $1-5=0,005$
Стеноз 3 ^х и более коронарных артерий >70%	4	22	$2,24 \pm 0,03$		8	16	$0,98 \pm 0,02$	$2-6=0,012$ $3-7 < 0,05$ $4-8 < 0,05$

Сопоставление экспрессии гена лептина в подкожной и эпикардиальной жировой тканях у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда и в группе сравнения II выявило следующие закономерности. Наиболее значимо экспрессия гена лептина в подкожной жировой клетчатке проявляется у женщин без поражения коронарных артерий ($1,13 \pm 0,02$ УЕЭ) по сравнению с эпикардиальной жировой тканью

($0,42 \pm 0,02$ УЕЭ, $p=0,008$). В то время как биосинтез лептина у мужчин по данным исследования преобладал в одном из видов висцеральной жировой ткани – эпикардиальной, вне зависимости от поражения коронарных артерий. Так, в группе сравнения II без ИБС у мужчин эти показатели значимо отличались для подкожной и эпикардиальной жировой тканей: $0,50 \pm 0,01$ и $1,31 \pm 0,03$ УЕЭ ($p=0,002$), соответственно. Такое же значимое различие выявлено и у мужчин больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II при сравнении соответствующих групп.

Проведение корреляционного анализа выявило ряд прямых и обратных зависимостей между степенью экспрессии гена лептина в подкожной и эпикардиальной жировой тканях и изучаемыми показателями у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда (таблицы 86-87).

При проведении корреляционного анализа экспрессии гена лептина в подкожной жировой клетчатке у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, были выявлены положительные взаимосвязи с уровнем глюкозы сыворотки крови; у мужчин – с окружностью талии; у женщин – с концентрацией фибриногена. Обратные зависимости были выявлены у пациентов обоих полов с толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, что ранее было описано в литературе (Iozzo et al. 2009). У женщин обратная связь была также выявлена с уровнем СРБ, что согласуется с данными литературы о пациентах, получающих терапию статинами (J-H. Park et al. 2010).

При проведении корреляционного анализа экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин были выявлены положительные взаимосвязи со стенозом левой и правой коронарных артерий, диастолическим артериальным давлением. У женщин обратная связь была выявлена с уровнем СРБ.

Таким образом, выявлены гендерные особенности экспрессии гена лептина: у женщин по сравнению с мужчинами экспрессия гена лептина была выше в подкожной жировой ткани. У мужчин по сравнению с женщинами экспрессия гена лептина преобладала в эпикардиальной жировой ткани.

Таблица 86 – Корреляционные взаимосвязи экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани с показателями метаболических нарушений у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Параметр	Коэффициент корреляции	p	Параметр	Коэффициент корреляции	p
Мужчины			Женщины		
Глюкоза	0,305	0,043	Глюкоза	0,350	0,043
Толщина МЖП	-0,579	0,024	Толщина МЖП	-0,986	0,0001
Толщина задней стенки левого желудочка	-0,491	0,045	Толщина задней стенки левого желудочка	-0,703	0,048
ОТ	0,374	0,047	СРБ	-0,336	0,034
-	-	-	Фибриноген	0,653	0,05

Таблица 87 – Корреляционные взаимосвязи экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани с показателями метаболических нарушений у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Параметр	Коэффициент корреляции	p	Параметр	Коэффициент корреляции	p
Мужчины			Женщины		
Стеноз ЛКА > 60%	0,360	0,024	СРБ	-0,583	0,05
Стеноз ПКА > 70%	0,372	0,020	-	-	-
Диастолическое АД	0,342	0,029	-	-	-

У мужчин независимо от наличия ИБС, экспрессия гена лептина была выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной. У женщин без ИБС экспрессия гена *LEP* в подкожной жировой ткани была выше, чем в эпикардиальной. Однако,

у больных стабильной ИБС женщин, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, экспрессия гена *LEP* была выше в эпикардальной жировой ткани, чем в подкожной.

Экспрессия гена лептина в подкожной жировой ткани у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была выше, чем у мужчин без ИБС с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. У женщин выявлена другая закономерность: максимальный уровень экспрессии гена лептина в подкожной жировой ткани наблюдали у пациенток без ИБС, а минимальный уровень – у женщин с многососудистым поражением коронарных артерий. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, была выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий.

5.4. Концентрация белка лептина в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Гендерные различия синтеза лептина являются причиной отдельного анализа данных содержания этого белка у мужчин и женщин в эпикардальной и подкожной жировой ткани. Иммуноферментный анализ показал сходную тенденцию, что и результаты ПЦР гена *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ в том, что концентрация белка лептина у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была значимо выше, чем в группе сравнения II без ИБС, как в ЭЖТ, так и в ПЖТ, как у мужчин, так и у женщин (таблица 88).

Таблица 88 – Концентрация белка лептина в эпикардиальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, и в группе сравнения II

Параметр		n	ЭЖТ	ПЖТ	p
			лептин, нг/мл	лептин, нг/мл	
ИБС+	мужчины	39	11,9 (7,8; 19,3)	19,0 (12,7; 29,2)	0,017
	женщины	27	8,4 (4,2; 15,9)	37,0 (24,2; 45,1)	<0,001
	p			0,009	<0,001
ИБС-	мужчины	32	7,4 (3,8; 11,1)	12,6 (8,3; 20,7)	0,033
	женщины	27	3,8 (0,9; 6,2)	32,5 (23,8; 39,8)	<0,001
	p			0,006	<0,001

Примечание: ИБС + – больные из исследуемой группы II, ИБС- – обследованные из группы сравнения II

Концентрация белка лептина в ПЖТ и ЭЖТ у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, с различным количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий с гемодинамически значимыми стенозами представлена в таблицах 89 и 90, соответственно. Различий в концентрации лептина в ПЖТ у больных с различным числом пораженных артерий не было как среди мужчин, так и среди женщин (таблица 89). Однако содержание лептина в ЭЖТ было значимо выше у пациентов обоих полов со стенозами 3х и более КА, чем у пациентов со стенозами 1-2х КА (таблица 90).

Таблица 89 – Концентрация белка лептина (нг/мл) в подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 1-2^x, 3^x и более коронарных артерий

Исследуемые группы	N	n	Мужчины	p	N	n	Женщины	p
Стеноз 1-2 ^x коронарных артерий >70%	1	17	15,7 (10,7; 20,4)	p ₁₋₂ =0,063	3	11	38,8 (26,4; 47,5)	p ₃₋₄ =0,258 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₄ =0,017
Стеноз 3 ^x и более коронарных артерий >70%	2	22	21,9 (13,1; 28,5)		4	16	35,2 (27,0; 43,6)	

Таблица 90 – Концентрация белка лептина (нг/мл) в эпикардиальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 1-2^x, 3^x и более коронарных артерий

Исследуемые группы	N	n	Мужчины	p	N	n	Женщины	p
Стеноз 1-2 ^x коронарных артерий >70%	1	17	5,7 (2,8; 12,7)	p ₁₋₂ =0,007	3	11	6,4 (2,6; 10,3)	p ₃₋₄ =0,029 p ₁₋₃ =0,181 p ₂₋₄ =0,025
Стеноз 3 ^x и более коронарных артерий >70%	2	22	16,3 (9,1; 21,3)		4	16	10,1 (7,3; 16,0)	

Таким образом, концентрация белка лептина в ЭЖТ и в ПЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, выше, чем у обследованных без ИБС. Содержание белка лептина в ЭЖТ выше у больных ИБС со стенозами 3х и более КА, чем у пациентов со стенозами 1-2х КА. Уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ может стать новым фактором риска многососудистого атеросклероза коронарных артерий, который проявляется значимым стенозом 3х и более коронарных артерий (таблица 67).

5.5. Тканеспецифичный паттерн метилирования ДНК регуляторной области гена *LEP* в эпикардальной и подкожной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Уровень метилирования регуляторной области гена *LEP* в ЭЖТ был выше, чем в ПЖТ, как у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда (22% и 15%, $p=0,0018$), так и у обследованных без ИБС из группы сравнения II (17% и 14%, $p=0,015$) (рисунок 19). Уровень метилирования гена *LEP* в ЭЖТ был выше у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, чем у обследованных без ИБС (22% и 17%, $p=0,003$) (рисунок 19). Уровень метилирования гена *LEP* в ПЖТ у больных ИБС, ХСН и АО и у обследованных без ИБС не различался (15% и 14%, $p=0,573$) (рисунок 19).

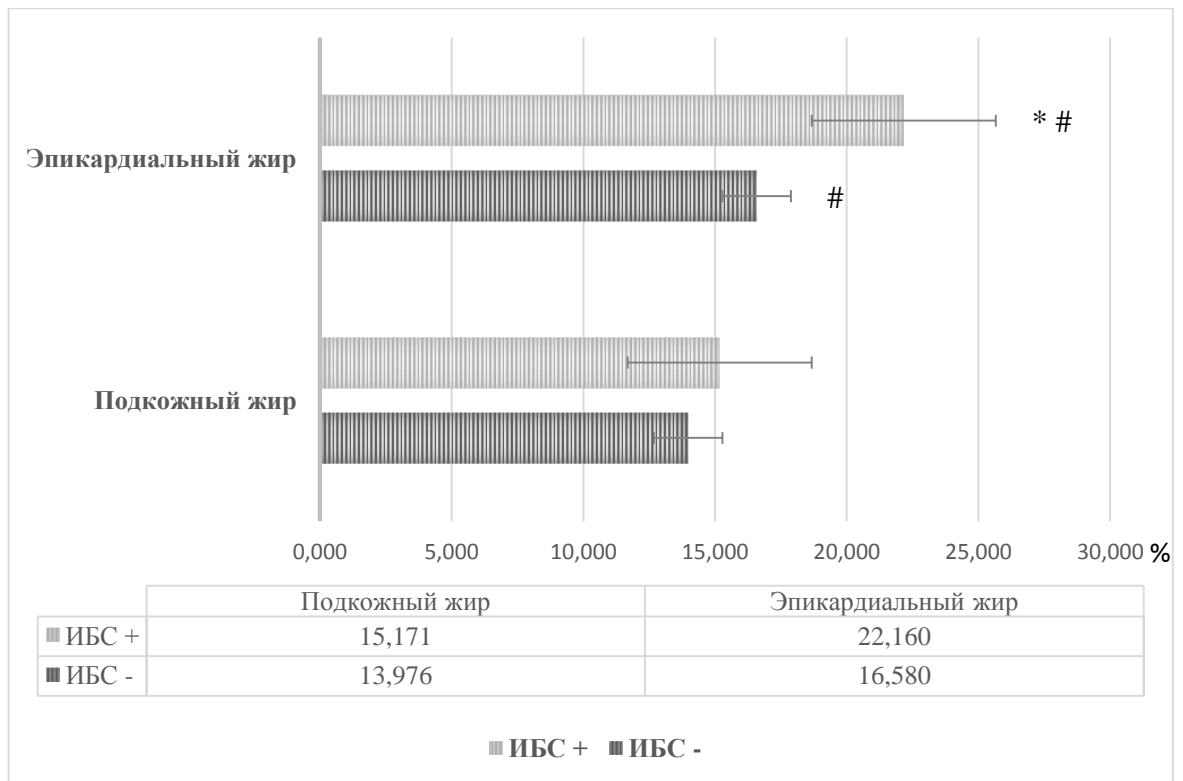


Рисунок 19 – Средние значения метилирования ДНК гена *LEP* в эпикардиальной и подкожной жировой ткани

Примечание: «ИБС+» – больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда; «ИБС-» – пациенты без ИБС из группы сравнения II; * – значимость различий с группой сравнения II, $p < 0,05$; # – значимость различий попарно у больных с ИБС и без ИБС в ЭЖТ и ПЖТ, $p < 0,05$

Таким образом, при анализе тканеспецифичного паттерна метилирования ДНК регуляторной области гена *LEP* оказалось, что уровень метилирования регуляторной области данного гена преобладает у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, в эпикардиальной жировой ткани.

Заключение

Таким образом на основании анализа данных, описанных в данной главе и

представляющих собой результаты собственного исследования, можно сделать выводы о том, что у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, концентрация ЛН в сыворотке крови значимо выше, чем у обследованных без ИБС, независимо от возраста и величины ИМТ и ОТ у мужчин. По мере увеличения возраста мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, нарастала концентрация лептина в сыворотке крови.

У женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, экспрессия гена лептина преобладает в ЭЖТ. Тогда как у женщин без ИБС экспрессия гена лептина преобладала в подкожной жировой ткани. Однако, у мужчин экспрессия гена лептина в большей степени представлена в эпикардиальной жировой ткани независимо от наличия ИБС, но в подкожной жировой ткани у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, экспрессия выше, чем у обследованных без ИБС с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе коронарных артерий. Повышенное содержания белка лептина в ЭЖТ и в ПЖТ у мужчин и женщин ассоциировано с наличием ИБС. Многососудистый атеросклероз КА у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, связан с повышением содержания белка лептина в ЭЖТ, по сравнению со стенозами 1-2х КА, о чем свидетельствует повышение уровня метилирования регуляторной области гена *LEP*, преобладающего у больных ишемической болезнью сердца в эпикардиальной жировой ткани.

Концентрации ЛН и РРЛ в сыворотке крови у мужчин значимо ниже, чем у женщин, независимо от наличия ИБС.

Снижение концентрации РРЛ у женщин, а также гиперлептинемия у женщин, больных ИБС, ассоциировались с увеличением частоты встречаемости СД типа 2.

Увеличение концентрации ЛН в крови у мужчин, больных стабильной ИБС,

осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ассоциировалось с увлечением индекса объема ЛП, увлечением концентрации ОАН в крови и снижением фракции выброса ЛЖ.

Ремоделирование сердца и сосудов у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, связано со снижением концентраций РРЛ и гиперлептинемией, что проявляется увеличением ИММ, повышением частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях, увеличением объема и толщины ЭЖТ, диастолической дисфункцией ЛЖ.

Хроническое воспаление и дислипидемия у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, ассоциированы с гиперлептинемией и снижением концентраций РРЛ и оментина -1 в сыворотке крови. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ассоциированы со снижением уровня РРЛ в сыворотке крови независимо от пола больных и с гиперлептинемией только у женщин.

У мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами 3х и более коронарных артерий концентрация ЛН значительно выше, чем при стенозах 1-2х коронарных артерий. При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа независимым предиктором тяжести гемодинамически значимого атеросклероза КА было увеличение ОТ, за которым по мере убывания следовали более высокий уровень холестерина ЛПНП, низкий уровень ОАН в сыворотке крови, пожилой возраст, более высокий уровень ЛН сыворотки крови, ОКС в анамнезе и перенесенный ИМ независимо от пола больных ИБС.

Риск наступления многокомпонентной КТ у больных повышался при пороговом значении концентрации лептина в сыворотке крови, равной или превышающей 13,02 нг/мл во всей выборке обследованных, равной или превышающей 12,8 нг/мл у мужчин и равной или превышающей 20,8 нг/мл у женщин.

У больных 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, повышая риск в 7,5 раз; ИМТ ≥ 30 кг/м², повышая риск в 6,1 раз; увеличение экспрессии мРНК гена лептина в ЭЖТ $\geq 2,2$ УЕЭ у мужчин, повышая риск в 5,5 раз; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл, повышая риск 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, повышая риск в 3,1 раза; ВМАН в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл, повышая риск в 1,9 раза.

Полученные данные позволяют спрогнозировать четырехлетний индивидуальный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл., после реваскуляризации миокарда, что дает возможность проводить своевременную профилактику осложнений.

ГЛАВА 6. Механизмы влияния и эффекты лептина на липидный и углеводный обмен, маркеры воспаления, структурно-функциональные показатели сердца, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда при моделировании инфаркта в эксперименте у крыс

6.1. Результаты проведенных экспериментов по разработке лабораторной методики воспроизведения модели гиперлептинемии у крыс

Методика моделирования гиперлептинемии (проведено 20 экспериментов):

- Один из них был неудачным, когда животное погибло при индукции анестезии.
- В четырех экспериментах наблюдали повреждение животными друг друга в области послеоперационной раны, что завершалось несостоятельностью послеоперационного шва и потерей животным помпы.
- В остальных пятнадцати экспериментах удалось завершить наблюдение за животными в течении 7 дней с последующим повторным наркозом на 8-е сутки, терминальным забором крови из параорбитального синуса (4 мл в пробирку с ЭДТА) и последующей эвтаназией (передозировка изофлурана, 5% в течение 5 минут).
- В плазме крови всех животных, получающих хроническое назначение лептина с помощью осмотической мини-помпы, иммуноферментным анализом определена гиперлептинемия по сравнению с животными, получающими только носитель: $0,378 \pm 0,061$ нг/мл и $0,006 \pm 0,001$ нг/мл, соответственно, $p < 0,001$.

6.2. Влияние кратковременного назначения лептина на ишемическое и реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы в остром эксперименте

Добавление в перфузат лептина в концентрации 1.0 нМ привело к значимому уменьшению зоны некроза миокарда по сравнению с контрольной группой (рисунок 20).

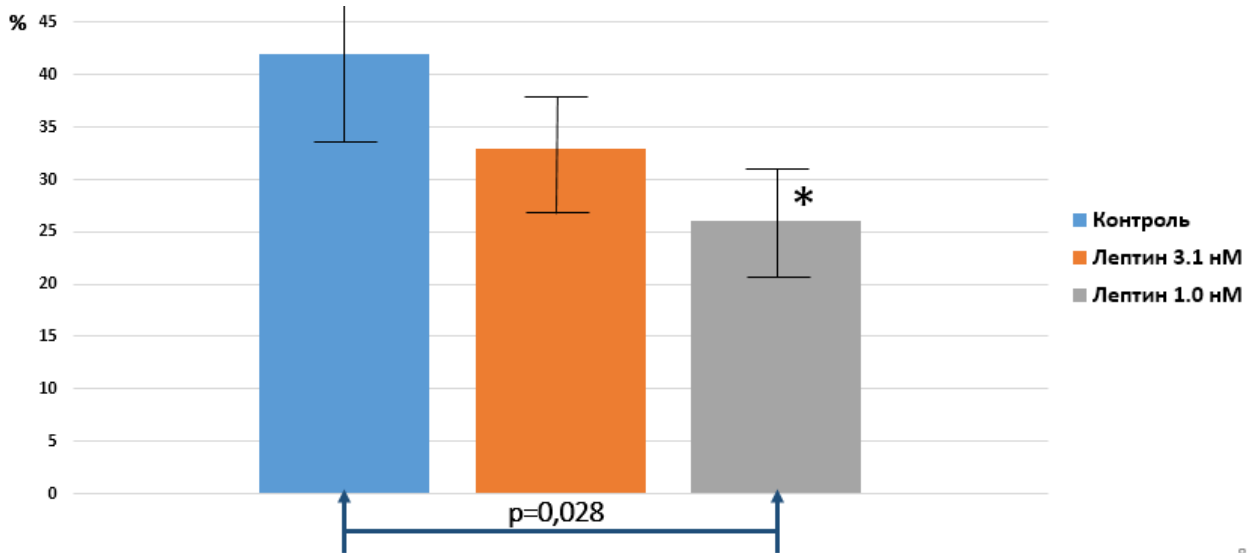


Рисунок 20 – Влияние лептина на размер зоны некроза миокарда при моделировании ишемии/реперфузии в остром эксперименте на изолированном сердце

Примечание: * – $p=0,018$

Добавление лептина в перфузат в остром эксперименте сопровождалось дозозависимым снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и было значимо ниже в исследуемой группе с концентрацией лептина в растворе 3,1 нМ по сравнению с контролем ($p=0,007$), рисунок 21.

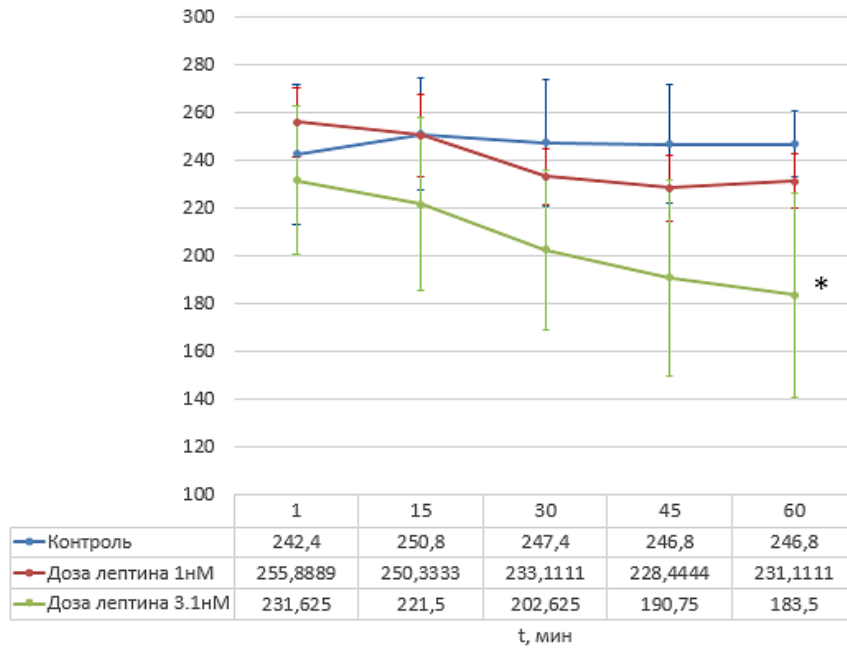
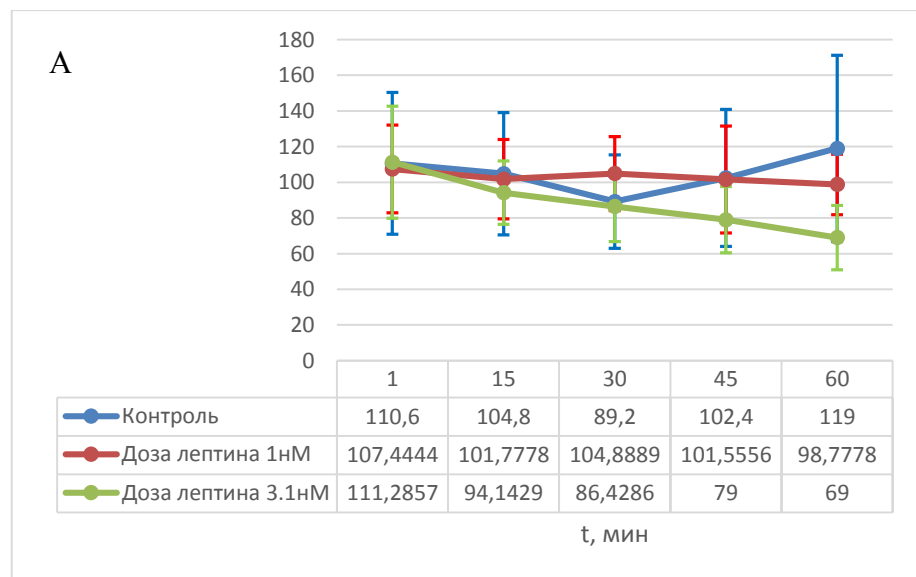


Рисунок 21. Динамика ЧСС в ходе эксперимента

Примечание: * - $p=0,007$ в сравнении с контролем

Добавление лептина в различных концентрациях в перфузат в остром эксперименте не влияло на уровни систолического, диастолического и пульсового давления в левом желудочке по сравнению с контрольной группой ($p>0,05$), рисунок 22.



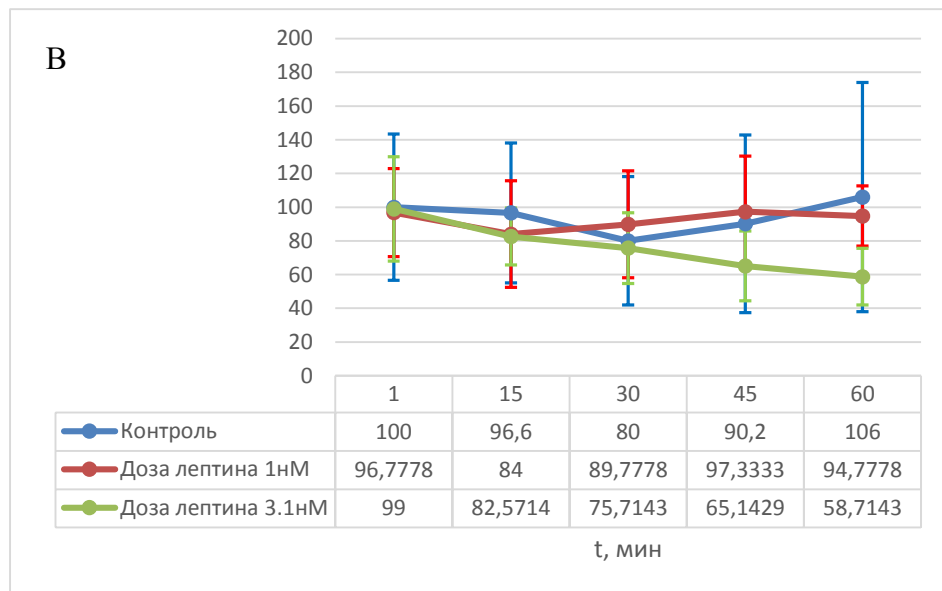
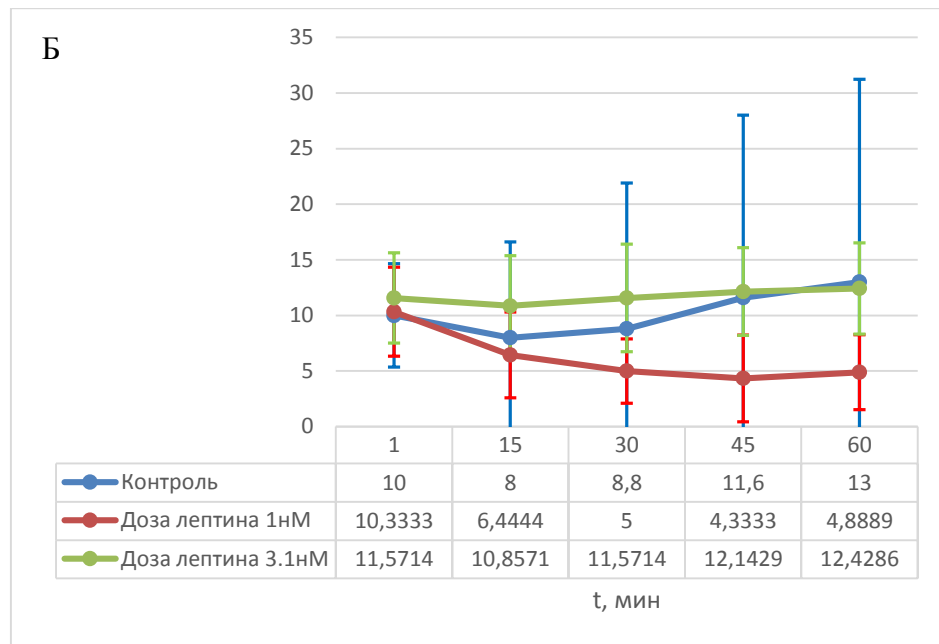


Рисунок 22 – Динамика систолического (А), диастолического (Б) и пульсового (В) давления в левом желудочке в ходе эксперимента на изолированном сердце крысы

6.3. Кардиоспецифичные, провоспалительные и метаболические эффекты лептина и роль его внутриклеточных сигнальных путей в при хроническом назначении лептина в эксперименте у крыс

6.3.1. Влияние хронического назначения лептина на гемодинамические параметры, ишемическое/реперфузионное повреждение миокарда в эксперименте у крыс

Хроническое подкожное назначение лептина (в концентрации 0,33 мкг/мкл и скорости инфузии 10 мкл/час в течение 8 дней) оказало влияние на гемодинамические и метаболические параметры, маркеры воспаления и степень повреждения миокарда при моделировании инфаркта миокарда у крыс.

В этой экспериментальной серии были проанализированы следующие четыре группы животных: группу ЛЕП с хроническим назначением лептина сравнивали с группами КОН, ЛО и Трис-НСI. К восьмому дню эксперимента масса тела животных значительно увеличилась во всех группах по сравнению с исходным уровнем (таблица 91).

Таблица 91 – Динамика массы тела крыс в хроническом эксперименте

Группы		n	Исходная масса (гр)	Масса на 8 сутки (гр)	p
1	КОН	8	293,0 (263,0; 295,0)	302,0 (270,5; 302,0)	0,010
2	ЛО	7	273,0 (262,0; 279,0)	281,0 (268,5; 288,5)	0,018
3	ЛЕП	10	279,0 (270,0; 296,0)	267,0 (260,0; 281,0)	0,005
4	Трис-НСI	8	291,0 (266,0; 295,5)	295,5 (274,5; 303,0)	0,017
5	JSI-124	10	289,0 (258,0; 297,0)	301,0 (267,0; 308,0)	0,017
6	ДМСO	8	279,0 (270,5; 295,0)	288,0 (276,5; 303,5)	0,005
7	ЛЕП+JSI-124	7	286,0 (278,0; 289,0)	275,0 (266,5; 281,5)	0,011
p			0,787	0,046	-

Примечание: КОН – контрольная группа; ЛО – ложнооперированные животные; ЛЕП – группа с подкожным назначением лептина через осмотическую помпу; Трис-НСI – группа с подкожным назначением раствора, не содержащего лептин

через осмотическую помпу; JSI-124 – внутрибрюшинное назначение JSI-124; ДМСО – внутрибрюшинное назначение раствора, не содержащего JSI-124; ЛЕП+JSI-124 – одновременное назначение лептина и JSI-124

Межгрупповых различий по массе тела исходно и в конце эксперимента не было. Более того, на восьмые сутки эксперимента не было различий между группами КОН, ЛО, ЛЕП и Трис-НСI по уровням среднего артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) до моделирования ишемии, а также между группами КОН, ЛЕП и Трис-НСI во время ишемии и реперфузии (таблицы 92-93). Среднее АД увеличилось исходно в группе ЛЕП по сравнению с КОН ($p=0,003$). Кроме того, в конце ишемии ЧСС была выше в группе ЛЕП, чем в группе КОН ($p=0,006$).

Таблица 92 – Показатели среднего артериального давления (мм рт.ст.) во всех исследуемых группах крыс при моделировании ишемии и реперфузии миокарда

N	Группа	n	Исходно	Ишемия		Реперфузия		p	
				5 мин	30 мин	60 мин	120 мин		
			1	2	3	4	5		
1	КОН	8	114,5 (108,5; 119,5)	69,0 (65,5; 71,0)	81,5 (78,0; 87,0)	58,0 (54,0; 64,0)	66,0 (60,5; 70,5)	<0,001 1-2=0,012 1-3=1,000 1-4<0,001 1-5=0,002	2-3=0,481 2-4=1,000 2-5=1,000 3-4=0,016 3-5=0,143 4-5=1,000
2	ЛО	7	119,0 (115,0; 122,0)	-	-	-	-	-	
3	ЛЕП	10	129,0 (127,0; 132,0)	69,5 (64,0; 76,5)	76,5 (71,0; 78,0)	60,0 (54,0; 62,0)	67,0 (61,0; 71,0)	<0,001 1-2=0,030 1-3=0,196	2-3=1,000 2-4=0,196 2-5=1,000

N	Группа	n	Исходно	Ишемия		Реперфузия		p	
				5 мин	30 мин	60 мин	120 мин		
			1	2	3	4	5		
								1-4<0,001 1-5=0,004	3-4=0,030 3-5=1,000 4-5=0,771
4	Трис-НСI	8	120,5 (117,5; 121,5)	71,0 (64,0; 76,5)	79,5 (75,5; 84,0)	54,0 (50,5; 60,5)	69,0 (64,5; 71,0)	<0,001 1-2=0,034 1-3=1,000 1-4<0,001 1-5=0,009	2-3=1,000 2-4=0,481 2-5=1,000 3-4=0,007 3-5=0,690 4-5=1,000
5	JSI-124	10	107,0 (99,0; 125,0)	69,0 (67,0; 78,0)	72,5 (69,0; 81,0)	56,0 (54,0; 58,0)	67,0 (64,0; 71,0)	<0,001 1-2=0,109 1-3=0,237 1-4<0,001 1-5=0,001	2-3=1,000 2-4=0,030 2-5=1,000 3-4=0,011 3-5=1,000 4-5=0,897
6	ДМСО	8	118,5 (113,5; 122,0)	72,5 (65,0; 76,5)	76,0 (72,0; 80,5)	55,5 (50,5; 61,5)	68,5 (61,0; 72,5)	0,001 1-2=0,057 1-3=0,820 1-4<0,001 1-5=0,007 2-3=1,000	2-4=0,481 2-5=1,000 3-4=0,027 3-5=0,969 4-5=1,000
7	ЛЕП+J SI-124	7	106,0 (103,0; 120,0)	79,0 (73,5; 79,0)	75,0 (72,5; 77,5)	58,0 (53,5; 60,0)	65,0 (60,5; 69,5)	<0,001 1-2=1,000 1-3=0,225 1-4<0,001 1-5=0,003	2-3=1,000 2-4=0,041 2-5=0,346 3-4=0,346 3-5=1,000 4-5=1,000
	p		0,001 p ₁₋₃ =0,003 p ₃₋₅ =0,001 p ₃₋₇ =0,004	0,2	0,021	0,816	0,993		

Примечание: КОН, контрольная группа; ЛО, ложнооперированные животные; ЛЕП, группа с подкожным назначением лептина через осмотическую помпу; ТРИС-NCL, группа с подкожным назначением раствора, не содержащего лептин через осмотическую помпу; JSI-124, внутрибрюшинное назначение JSI-124; ДМСО, внутрибрюшинное назначение раствора, не содержащего JSI-124; ЛЕП+JSI-124, одновременное назначение лептина и JSI-124. Значения выражены в виде медианы и межквартильного диапазона. n=7-10 животных в каждой группе.

Таблица 93 – Показатели частоты сердечных сокращений (ударов в минуту) во всех исследуемых группах крыс при моделировании ишемии и реперфузии миокарда

N	Группа	n	Исходно	Ишемия		Реперфузия		p	
				5 мин	30 мин	60 мин	120 мин		
			1	2	3	4	5		
1	КОН	8	379,2 (346,8; 388,3)	348,0 (342,0; 352,0)	310,0 (306,0; 324,0)	318,0 (196,5; 338,0)	307,0 (303,0; 314,5)	<0,001 1-2=1,000 1-3=0,114 1-4=0,016 1-5=0,005	2-3=0,269 2-4=0,044 2-5=0,016 3-4=1,000 3-5=1,000 4-5=1,000
2	ЛО	7	366,7 (364,5; 376,3)	-	-	-	-	-	-
3	ЛЕП	10	371,5 (365,0; 389,7)	372,0 (355,0; 384,0)	360,0 (342,0; 384,0)	334,5 (324,0; 348,0)	302,0 (290,0; 308,0)	<0,001 1-2=1,000 1-3=1,000 1-4=0,058 1-5<0,001	2-3=1,000 2-4=0,771 2-5=0,003 3-4=1,000 3-5=0,024 4-5=0,660

N	Группа	n	Исходно	Ишемия		Реперфузия		p	
				5 мин	30 мин	60 мин	120 мин		
				1	2	3	4		
4	Трис-НСI	8	376,3 (364,3; 387,3)	348,0 (344,0; 360,0)	326,0 (306,0; 344,0)	349,0 (309,0; 357,0)	305,0 (290,54 313,0)	<0,001 1-2=1,000 1-3=0,020 1-4=0,269 1-5=0,001	2-3=0,177 2-4=1,000 2-5=0,016 3-4=1,000 3-5=1,000 4-5=0,969
5	JSI-124	10	384,5 (384,0; 385,7)	378,0 (366,0; 402,0)	357,0 (340,0; 366,0)	311,5 (304,0; 322,0)	304,5 (290,0; 308,0)	<0,001 1-2=1,000 1-3=0,477 1-4=0,001 1-5<0,001	2-3=1,000 2-4=0,007 2-5<0,001 3-4=0,477 3-5=0,047 4-5=1,000
6	ДМСО	8	376,0 (371,3; 392,5)	344,0 (324,5; 361,0)	330,0 (322,0; 342,0)	318,0 (303,5; 320,0)	304,5 (289,0; 311,0)	<0,001 1-2=0,690 1-3=0,177 1-4=0,001 1-5<0,001	2-3=1,000 2-4=0,481 2-5=0,044 3-4=1,000 3-5=0,219 4-5=1,000
7	ЛЕП+J SI-124	7	389,7 (379,2; 396,5)	372,0 (366,0; 390,0)	378,0 (363,5; 390,0)	320,0 (312,0; 325,0)	297,0 (293,0; 306,0)	<0,001 1-2=1,000 1-3=1,000 1-4=0,041 1-5=0,002	2-3=1,000 2-4=0,112 2-5=0,007 3-4=0,280 3-5=0,023 4-5=1,000
	p		0,18	0,005	<0,001 1-3=0,006 1-5=0,008 1-7<0,001 4-7=0,008	0,069	0,702		

Ишемия миокарда сопровождалась значимым снижением среднего АД во всех группах по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). На 60-й минуте и в конце реперфузии ЧСС и среднее АД значительно снизились во всех семи экспериментальных группах по сравнению с исходным уровнем. Это снижение можно объяснить сердечной дисфункцией в остром периоде инфаркта миокарда.

Оценка морфологии и функции сердца была основана на нескольких эхокардиографических параметрах (таблица 94).

Таблица 94 – Эхокардиографические показатели функция левого желудочка во всех группах крыс на 8-е сутки эксперимента

Группы		n	ED LVPW (мм)	ED IVS (мм)	LV EDD (мм)	LV ES (%)
1	КОН	8	1,3 (1,2; 1,5)	1,0 (1,0; 1,1)	6,1 (6,1; 6,4)	67,3 (65,9; 68,9)
2	ЛО	7	1,5 (1,4; 1,6)	1,4 (1,3; 1,5)	6,4 (6,3; 6,5)	68,3 (66,4; 69,0)
3	ЛЕП	10	2,1 (2,0; 2,3)	1,9 (1,9; 2,0)	7,2 (7,0; 7,6)	69,5 (66,1; 71,7)
4	Трис-НСI	8	1,5 (1,3; 1,6)	1,4 (1,3; 1,5)	6,5 (6,2; 6,6)	70,9 (67,8; 72,0)
5	JSI-124	10	1,3 (1,1; ,4)	0,9 (0,9; 0,9)	6,2 (6,0; 6,3)	70,5 (66,4; 71,4)
6	ДМСO	8	1,3 (1,2; 1,4)	0,9 (0,9; 1,2)	6,4 (6,2; 6,5)	68,6 (66,3; 71,3)
7	ЛЕП+JSI-124	7	2,1 (2,0; 2,2)	2,0 (1,9; 2,0)	7,2 (7,0; 7,3)	71,3 (69,7; 72,5)
	p		<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₃₋₅ =0,001 p ₃₋₆ =0,001 p ₄₋₇ =0,004 p ₅₋₇ =0,002 p ₆₋₇ =0,008	<0,001 p ₁₋₃ =0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₇ =0,004 p ₅₋₇ <0,001 p ₆₋₇ =0,001	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ =0,014 p ₄₋₇ =0,003 p ₅₋₇ <0,001	0,020 p ₁₋₃ =0,041

Примечание: КОН, контрольная группа; ЛО, ложнооперированные животные; ЛЕП, группа с подкожным назначением лептина через осмотическую помпу; Трис-НСI, группа с подкожным назначением раствора, не содержащего лептин через осмотическую помпу; JSI-124, внутрибрюшинное назначение JSI-124; ДМСO, внутрибрюшинное назначение раствора, не содержащего JSI-124;

ЛЕП+JSI-124, одновременное назначение лептина и JSI-124; ED LVPW, конечнодиастолическая толщина задней стенки левого желудочка; ED IVS, конечнодиастолическая толщина межжелудочковой перегородки; LV EDD конечнодиастолический размер левого желудочка; LV FS, фракция укорочения левого желудочка. Значения выражены в виде медианы и межквартильного диапазона. n=7-10 животных в каждой группе

Анализ эхокардиографических параметров выявил развитие гипертрофии, включая дилатацию и значительное снижение функции левого желудочка (ЛЖ), у животных, получавших лептин, по сравнению с группами крыс КОН, ЛО и Трис-НС1 (таблица 94). По сравнению с контролем, крысы с гиперлептинемией имели увеличение конечнодиастолической толщины задней стенки левого желудочка ($p=0,001$) и межжелудочковой перегородки ($p=0,001$) и конечнодиастолический размер ЛЖ ($p<0,001$). Данные изменения ЛЖ значимо повлияли на систолическую функцию ЛЖ, в частности, фракция укорочения левого желудочка (LV FS) была значительно выше ($p=0,041$) у животных, получавших лептин, по сравнению с КОН. Не было различий в данных эхокардиографии между группами ЛО и Трис-НС1 по сравнению с КОН.

Кроме того, было проанализировано количество эпизодов ишемических желудочковых аритмий (рисунок 24). У крыс, получавших лептин, их было значительно больше, чем в группах КОН и Трис-НС1 ($p=0,034$ и $p=0,019$, соответственно).

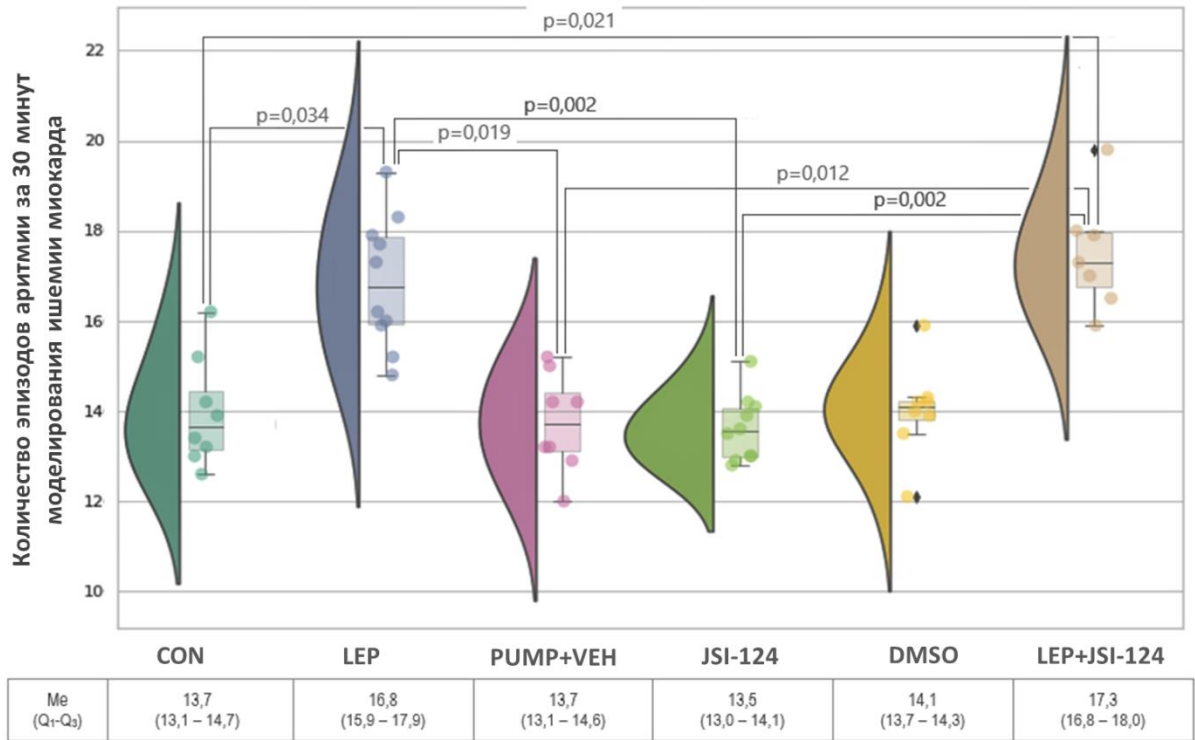


Рисунок 24 – Количество эпизодов желудочковых аритмий за 30 минут моделирования ишемии миокарда (на 8-е сутки эксперимента) во всех группах ЖИВОТНЫХ

Достоверность модели хронической гиперлептинемии подтверждена значительным повышением уровней лептина в плазме крови в группе ЛЕП по сравнению с группой КОН. По сравнению с КОН у крыс, получавших лептин, выявлены более высокие уровни общего холестерина и ХС ЛПНП в плазме крови (таблица 95), а также тропонина-I, ИЛ-6, ФНО-альфа и более низкие уровни FGF-21 в плазме крови (таблица 96). Положительная корреляционная связь с высокой степенью значимости установлена между размером ИМ и уровнем тропонина-I в крови ($r=0,913$, $p<0,001$).

Однако уровни глюкозы в крови, ХС ЛПВП и триглицеридов существенно не различались между группами ЛЕП и КОН. Не было различий в показателях плазмы крови между группами ЛО и ТРИС-НСЛ по сравнению с группой КОН, за исключением группы ЛО в отношении тропонина I (таблицы 95-96).

Таблица 95 – Показатели плазмы крови во всех исследуемых группах крыс

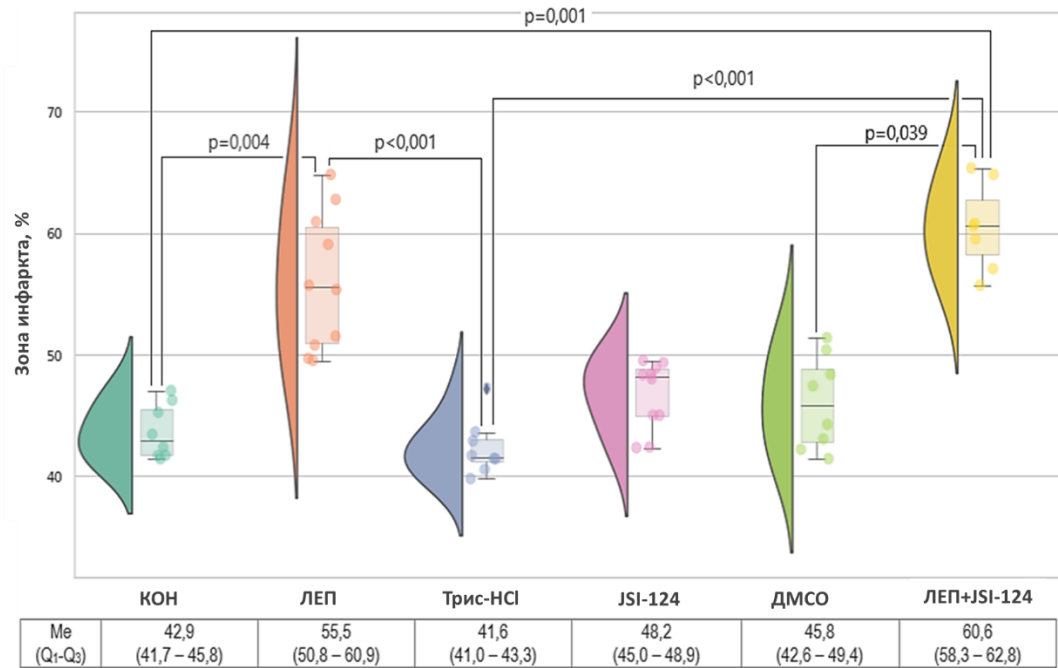
Группа		n	Глюкоза (ммоль/л)	Холестерин общий (ммоль/л)	ХС ЛПВП (ммоль/л)	ХС ЛПНП (ммоль/л)	Триглице- риды (ммоль/л)
1	КОН	8	4,7 (4,5; 5,0)	4,3 (4,1; 4,5)	1,3 (1,2; 1,4)	2,5 (2,3; 2,9)	1,2 (1,1; 1,3)
2	ЛО	7	5,0 (4,6; 5,3)	4,4 (4,0; 4,6)	1,4 (1,3; 1,7)	3,0 (2,3; 3,1)	1,2 (1,1; 1,2)
3	ЛЕП	10	4,9 (4,7; 5,1)	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	<0,001 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	<0,001 p ₁₋₃ =0,008 p ₃₋₄ =0,012 p ₃₋₅ <0,001 p ₃₋₆ =0,027	<0,001 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 96 – Тропонин I, адипокины и цитокины в плазме крови во всех исследуемых группах крыс

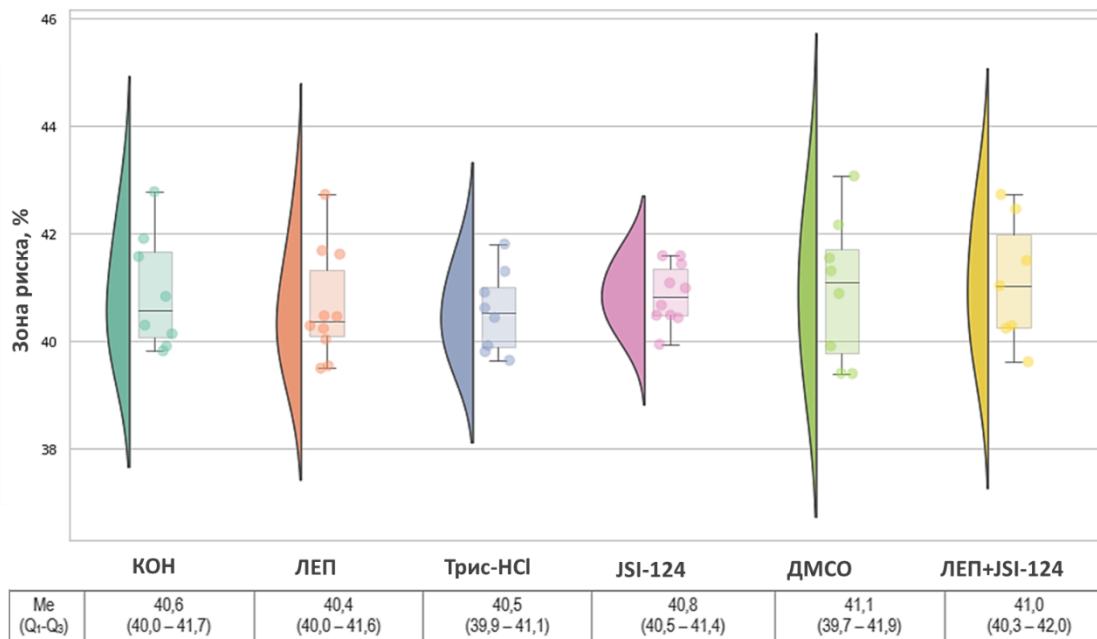
Группа		n	Тропонин-I (нг/мл)	Лептин (нг/мл)	FGF-21 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО- альфа (пг/мл)
1	КОН	8	42,0 (39,0; 47,0)	3,2 (3,0; 3,8)	20,1 (15,0; 31,5)	9,8 (9,5; 11,8)	68,8 (61,2; 73,6)
2	ЛО	7	2,1 (1,5; 3,1)	3,5 (3,2; 3,7)	32,4 (24,6; 35,7)	13,9 (9,6; 15,9)	64,8 (54,9; 73,1)
3	ЛЕП	10	84,5 (79,0; 87,0)	70,2 (65,0; 71,6)	6,6 (3,3; 7,8)	24,9 (20,8;29,9)	182,0 (164,7; 234,9)

Группа		n	Тропонин-I (нг/мл)	Лептин (нг/мл)	FGF-21 (пг/мл)	ИЛ-6 (пг/мл)	ФНО- альфа (пг/мл)
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+JS I-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		<0,001 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	<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	<0,001 p ₂₋₃ =0,003 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	<0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,023 p ₃₋₄ <0,001 p ₃₋₅ =0,003 p ₃₋₆ =0,011	<0,001 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

Размер инфаркта миокарда и зона риска показаны на рисунке 25. Размер инфаркта у крыс с гиперлептинемией был больше, чем у крыс из группы КОН ($p=0,004$) ($p<0,001$) (рисунок 25А). Межгрупповых различий по площади зоны риска выявлено не было (рисунок 25В).



А



В

Рисунок 25 – Размер инфаркта миокарда (А) выражается как процент от площади, подверженной риску, и зоны риска (В), выраженный как процент от размера левого желудочка после 30 минут ишемии с последующими 120 минутами реперфузии в каждой группе

6.3.2. Блокада внутриклеточного киназного пути лептина как способ влияния на гемодинамические, метаболические показатели, хроническое воспаление и степень повреждения миокарда при моделировании ишемии и реперфузии в эксперименте у крыс

Длительное ингибирование JAK2/STAT3 с помощью ежедневного назначения JSI-124 (в дозе 1 мг/кг/сут в течение 8 дней внутрибрюшинно) не оказало влияния на гемодинамические и метаболические параметры, маркеры воспаления и степень повреждения миокарда у крыс при моделировании инфаркта миокарда.

В этой экспериментальной серии были проанализированы следующие четыре группы животных: группа JSI-124 с длительным внутрибрюшинным введением JSI-124 (ингибитор JAK2/STAT3) сравнивалась с группами КОН, ЛО и ДМСО.

Исходно между группами КОН, ЛО, JSI-124 и ДМСО не было различий по уровню артериального давления и частоте сердечных сокращений. Также не было различий по параметрам гемодинамики во время моделирования ишемии и реперфузии миокарда между группами КОН, JSI-124 и ДМСО (таблицы 92-93). Однако в группе крыс, которым внутрибрюшинно назначали JSI-124, частота сердечных сокращений в конце периода ишемии была выше, чем в группе КОН ($p=0,008$) (таблица 93).

Ингибирование JAK2/STAT3 не влияло на структурно-функциональные показатели сердца у крыс, оцененные методом эхокардиографии. Параметры в исследуемых группах не различались (таблица 94).

Кроме того, было обнаружено, что введение JSI-124 существенно не изменило частоту ишемических аритмий по сравнению с назначением плацебо, то есть ДМСО ($p>0,05$, рисунок 24).

Введение JSI-124 не вызвало изменений концентрации метаболических показателей в крови (таблицы 95-96); единственным исключением было значимое снижение концентрации триглицеридов в крови по сравнению с группой КОН ($p=0,002$) (таблица 94).

Размеры зоны инфаркта (рисунок 25А) и зоны риска (рисунок 25В) у крыс, которым в течении 8 суток назначали блокатор внутриклеточного киназного пути – JSI-124, значимо не отличались от контрольных групп животных ($p>0,05$).

6.3.3. Возможности подавления негативных эффектов гиперлептинемии путем блокады ключевой внутриклеточной киназы JAK2/STAT3 при моделировании инфаркта миокарда у крыс

В данной серии экспериментов были проанализированы следующие три группы животных: ЛЕП, JSI-124 и ЛЕП+JSI-124.

Как было показано ранее, хроническое подкожное назначение лептина оказывало негативное влияние на показатели гемодинамики, метаболизма, маркеры воспаления и усугубляло ишемическое повреждение миокарда. В связи с этим был разработан протокол исследования для изучения возможного подавления негативных эффектов лептина путем ингибиторного влияния JSI-124 на JAK2/STAT3 киназный путь. Поскольку сообщалось, что сигнальный путь JAK/STAT участвует в ряде метаболических и сердечно-сосудистых функций (Kilgore R. et al. 2012), JSI-124 без применения лептина также влияет на кондиционирование сердца, что подтверждается результатами предыдущей серии экспериментов. Основываясь на этих результатах, был проведен эксперимент с одновременным назначением лептина и JSI-124, чтобы определить, может ли блокирование сигнального пути JAK2/STAT3 предотвратить вызванные лептином нарушения.

Никаких различий массы тела между группами ЛЕП, JSI-124 и ЛЕП + JSI-124 не наблюдали как исходно, так и в конце эксперимента (таблица 91).

Точно так же не было различий в частоте сердечных сокращений во время ишемии и реперфузии между группами (таблица 93). Однако ингибирование JAK2/STAT3 киназного пути привело к снижению исходного среднего артериального давления в группе крыс, получавших только JSI-124, по сравнению с животными, которым был назначен лептин ($p=0,001$) и в группе животных с

одновременным введением лептина и JSI-124 по сравнению с группой ЛЕП ($p=0,004$) (таблица 92).

Между группами ЛЕП и ЛЕП+JSI-124 не было различий в частоте ишемических аритмий (рисунок 24). Однако блокада JAK2/STAT3 без одновременного назначения лептина привела к снижению частоты ишемических аритмий по сравнению с крысами, получавшими лептин и JSI-124, а также с животными, получавшими только лептин.

Согласно данным ЭХО-КГ, в группах ЛЕП и ЛЕП+JSI-124 показатели ED LVPW, ED IVS и LV EDD были значимо больше, чем у животных, получавших только JSI-124 (таблица 94).

Анализ изучаемых показателей в плазме крови выявил несколько существенных отличий. Введение JSI-124 по сравнению с крысами, получавшими лептин и ЛЕП+JSI-124 сопровождалось значительным снижением общего холестерина (таблица 95) и лептина (таблица 96). Также были выявлены различия между группами ЛЕП и JSI-124. Наименьшие концентрации ХС ЛПНП и триглицеридов (таблица 95), а также тропонина-I и ИЛ-6 (таблица 96) наблюдались в группе JSI-124 по сравнению с данными животных других групп. Животные, у которых был блокирован внутриклеточный сигнальный путь JAK2/STAT3, имели значимо более высокую концентрацию FGF-21 в плазме по сравнению с крысами из групп ЛЕП и ЛЕП+JSI-124 (таблица 96).

Размер зон инфаркта и риска среди крыс из групп ЛЕП, JSI-124 и ЛЕП+JSI-124 значимо не различались ($p>0,05$) (рисунок 25).

В совокупности, полученные результаты показали, что блокирование пути JAK2/STAT3 приводит к подавлению негативных эффектов лептина, сопровождающихся восстановлением параметров гемодинамики, снижением общего холестерина, но не является достаточным для предотвращения ишемического повреждения миокарда.

6.3.4. Роль хронической гиперлептинемии в увеличении площади некроза миокарда при моделировании ишемии/реперфузии в эксперименте у крыс (пострегрессионный анализ)

По данным эксперимента проведен пострегрессионный анализ роли исследуемых показателей на размер инфаркта миокарда и зоны риска. В результате анализа данных получена положительная корреляция с высокой степенью значимости между размером инфаркта и уровнем лептина в крови ($r=0,830$, $p<0,001$). В полученной модели уровень лептина определял размер инфаркта на 68,9% ($R^2 = 0,689$).

Наблюдаемая зависимость описана следующим уравнением:

$$Y_{\text{infarct size}} = 44,281 + 0,193 * X_{\text{leptin}}, \quad (7)$$

где $Y_{\text{infarct size}}$ – размер зоны инфаркта миокарда (%) and 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 инфаркта миокарда 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 ($p<0,001$) свидетельствуют о «нормальном» распределении остатков, поэтому применение регрессионной модели возможно.

Эта закономерность была обнаружена только для концентраций лептина в плазме крови в зависимости от размера инфаркта миокарда.

6.3.5. Роль хронической гиперлептинемии в развитии гипертрофии кардиомиоцитов в эксперименте у крыс

Размер кардиомиоцитов верхушки сердца оценивали в поле зрения с помощью световой микроскопии (рисунок 26). Исследование проведено в четырех разных группах животных: КОН, ЛЕП, JSI-124 и ЛЕП+JSI-124, среди которых не наблюдали значительных межгрупповых различий по диаметру клеток: $12,3 \pm 0,1$ мкм, $13,7 \pm 0,2$ мкм, $12,7 \pm 0,2$ мкм и $13,1 \pm 0,2$ мкм ($p > 0,05$). Однако площадь поперечного сечения кардиомиоцитов у крыс из группы ЛЕП ($324,7 \pm 36,7$ мкм²) и группы ЛЕП+JSI-124 ($336,2 \pm 38,3$ мкм²) была значимо больше, чем в группе КОН ($262 \pm 33,8$ мкм²) ($p < 0,01$) и значимо больше, чем в группе JSI-124 ($277 \pm 38,1$ мкм²) ($p < 0,01$). Площадь поперечного сечения кардиомиоцитов не различалась между группами JSI-124 ($277 \pm 38,1$ мкм²) и КОН ($p > 0,05$).

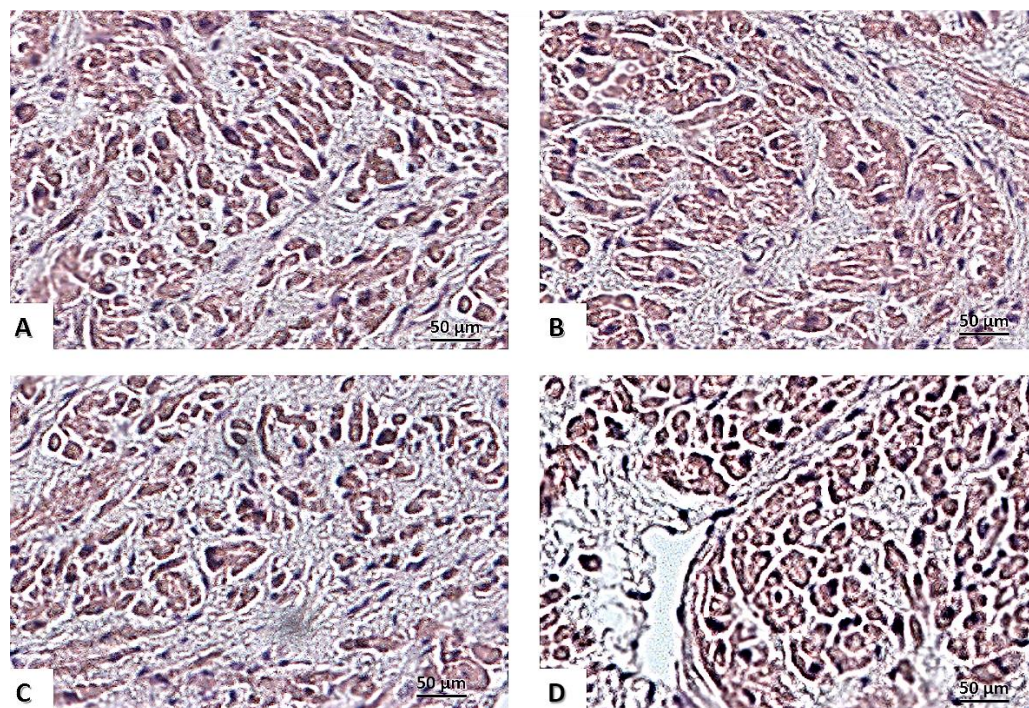


Рисунок 26 – Окрашивание миокарда гематоксилин-эозином. Масштабная линейка, 50 мкм ($\times 400$), (A) контрольная группа; (B) группа с хроническим введением лептина; (C) группа с хроническим введением ингибитора JAK2/STAT3 – JSI-124; (D) группа с хроническим введением лептина и JSI-124

6.3.6. Активность внутриклеточного киназного пути лептина JAK2/STAT3 в кардиомиоцитах при хронической гиперлептинемии в эксперименте у крыс

Анализ потенциального влияния лептина на передачу сигналов JAK2/STAT3 проводили с помощью анализа фосфорилирования JAK2 и STAT3 в группах ЛО, КОН, ЛЕП и ЛЕП + JSI-124 с помощью вестерн-блоттинга.

В группе ЛО экспрессия фосфорилированных JAK2 (pJAK2) и STAT3 (pSTAT3) была слабой, тогда как их экспрессия была увеличена в группах КОН и ЛЕП (рисунок 27А). У крыс, которым назначали лептин, экспрессия pJAK2 и pSTAT3 была значимо подавлена путем одновременного назначения JSI-124 (рисунок 27А).

После стандартизации уровней pJAK2 и pSTAT3 до значений группы ЛО, экспрессия белка pJAK2 была выше, чем общего JAK2 в группах КОН и ЛЕП (рисунок 27В). Однако уровень pJAK2 был значительно снижен в группе JSI-124 по сравнению с группой ЛЕП ($p < 0,01$, рисунок 27В), что свидетельствует о значительном ингибиторном эффекте JSI-124. Более того, соотношение pSTAT3/STAT3 – каскада JAK2 – также было выше в группах КОН и ЛЕП, чем в группе ЛО (рисунок 27В). Уровень pSTAT3 снижался при назначении JSI-124 у крыс, получавших лептин ($p < 0,01$, рисунок 4.3.6.1.В). Эти результаты предполагают, что восьмидневная гиперлептинемия индуцирует активацию JAK2/STAT3, а ежедневное внутрибрюшинное введение JSI-124 (1 мг/кг/день) с 1-го по 8-й день крысам, получавшим лептин, снижает фосфорилирование JAK2 и STAT3.

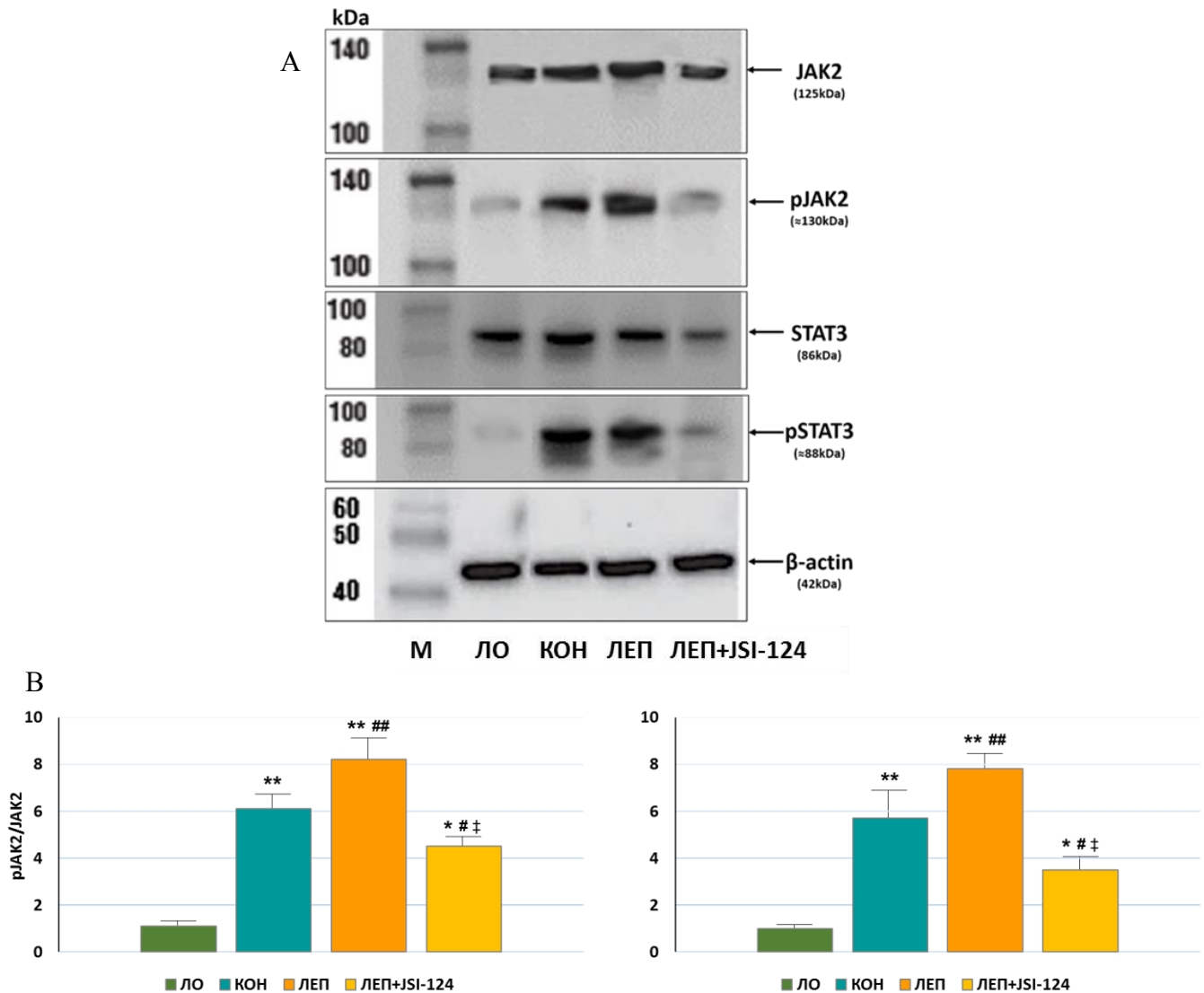


Рисунок 27 – Вестерн-блоттинг общих и фосфорилированных киназ JAK2 и STAT3 в кардиомиоцитах крыс после моделирования ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, проведенный в группах ЛО, КОН, ЛЕП, ЛЕП + JSI-124 и в образце с маркером молекулярного веса белков (М), (А) Типичные полосы вестерн-блоттинга, демонстрирующие экспрессию JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3 и β -актина, (В) Гистограмма с соотношениями величин экспрессии киназ p-JAK2/JAK2 и p-STAT3/STAT3 после нормализации с данным группы ЛО

Примечание: * $p < 0,01$, ** $p < 0,001$ по сравнению с ЛО; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ по сравнению с КОН; ‡ $p < 0,01$ ЛЕП по сравнению с ЛЕП+JSI-124.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных экспериментов сформулированы выводы о том, что лептин оказывает кардиоспецифичное влияние и в концентрации 1,0 нМ способствует снижению выраженности повреждения миокарда при ишемии и реперфузии в остром эксперименте на изолированном сердце. Вместе с тем, острое назначение лептина сопровождается снижением частоты сердечных сокращений, но не влияет на показатели систолического, диастолического и пульсового давления в левом желудочке.

Хроническая гиперлептинемия ассоциируется с системным воспалением и усилением ишемического и реперфузионного повреждения миокарда крыс. Эти эффекты сопровождаются активацией JAK2/STAT3 внутриклеточного сигнального пути, но фармакологическая блокада данного пути с помощью JSI-124 не приводит к отмене увеличения размера инфаркта и повышения уровней маркеров воспаления под влиянием гиперлептинемии.

Хроническая гиперлептинемия в эксперименте у крыс вызывает повышение среднего артериального давления и ЧСС, гипертрофию и ремоделирование миокарда, увеличение площади инфаркта миокарда, нарушение функции левого желудочка, повышение частоты ишемических аритмий, развитие дислипидемии и системной воспалительной реакции.

ГЛАВА 7. Способы оценки эпикардальной жировой ткани и ее влияние на прогноз у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

7.1. Общая характеристика обследованных, которым проводилась оценка параметров эпикардальной жировой ткани

В исследование вошли 182 больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда из числа пациентов исследуемой группы II (132 мужчины и 50 женщин) с медианой возраста 56,8 года (53; 65). В группу сравнения вошли 279 пациентов без ИБС и ХСН из группы сравнения I (160 мужчин и 119 женщин), с медианой возраста 49,0 лет (41,0; 54,0). Больные разных групп были сопоставимы по возрасту ($p=0,064$), таблица 97.

Таблица 97 – Основные показатели больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и обследованных из группы сравнения, вошедших в исследование эпикардальной жировой ткани

Характеристика		ИБС+ n=182	ИБС- n=279	Значение критерия	p
Возраст, лет Me (Q1; Q3)		54,0 (48,0; 62,0)	49,0 (41,0; 54,0)	$z=-4,63$	0,084
Пол, n (%)	Мужчины	132 (72,5)	160 (57,3)	$\chi^2=1,768$	0,148
	Женщины	50 (27,5)	119 (42,7)		
ИМТ, кг/м ²	Мужчины	28,1 (25,0; 33,5)	26,5 (22,9; 28,6)	$z=-9,193$	0,031
	Женщины	27,2 (22,1; 30,7)	25,7 (23,2; 28,9)	$z=-8,378$	0,045
ОТ, см	Мужчины	102,4 (92,7; 110,1)	97,5 (87,8; 108,3)	$z=-1,880$	0,045

Характеристика	ИБС+ n=182	ИБС- n=279	Значение критерия	p
Женщины	93,1 (85,2; 102,5)	88,6 (82,6; 97,4)	z=-2,356	0,037

Примечание: ИБС+ – больные ИБС; ИБС- – больные без ИБС; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии

Для определения возможного влияния общего содержания жировой ткани на количество ЭЖТ были проанализированы антропометрические показатели, характеризующие наличие ожирения (таблица 97).

Так ОТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда и вошедших в исследование ЭЖТ, составила 102,4 (92,7; 110,1) см, а у женщин – 93,1 (85,2; 102,5) см ($p=0,020$). ИМТ у больных мужчин и женщин значимо не различался (28,1 (25,0; 33,5) $\text{кг}/\text{м}^2$ и 27,2 (22,1; 30,7) $\text{кг}/\text{м}^2$, соответственно; $p=0,875$).

Значения показателей ОТ и ИМТ у обследованных из группы сравнения I были ниже показателей пациентов больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, так, в группе сравнения I у мужчин ОТ составила 97,5 (87,8; 108,3) см ($p=0,045$), а у женщин – 88,6 (82,6; 97,4) см ($p=0,037$) несмотря на то, что обследованные из группы сравнения также имели АО. ИМТ у мужчин и женщин из группы сравнения I также не отличался (26,5 (22,9; 28,6) $\text{кг}/\text{м}^2$ и 25,7 (23,2; 28,9) $\text{кг}/\text{м}^2$, соответственно; $p=0,347$), но был ниже, чем в исследуемой группе больных ($p=0,031$ и $p=0,045$, соответственно).

7.2. Поперечное исследование оценки количества эпикардиальной жировой ткани у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и у обследованных без ишемической болезни сердца с помощью эхокардиографии и компьютерной томографии

Для оценки количества ЭЖТ были использованы два визуализирующих метода исследования – ЭХО-КГ и компьютерная томография сердца. Наиболее валидным показателем, отражающим содержание ЭЖТ, является объем данной ткани, измеряемый с помощью КТС и выражаемый в см³. Именно с ним сравнивались значения остальных изучаемых показателей.

Данные анализа корреляционных связей между объемом ЭЖТ, оцененным с помощью КТ сердца и антропометрическими показателями, характеризующими наличие ожирения, представлены в таблице 98.

Таким образом, объем ЭЖТ, оцененный методом КТС, был ассоциирован с ОТ и с ИМТ у обследованных из группы сравнения I, в то время как у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда связь выявлена только между объемом ЭЖТ и ИМТ.

При анализе параметров ЭЖТ, оцененной с помощью КТС, у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, медиана объема ЭЖТ составила 167,0 см³ (128,9; 196,2), а у обследованных из группы сравнения I 89,1 см³ (62,7; 102,7) ($z = -7,060$, $p < 0,001$). Таким образом, у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II объем ЭЖТ, по данным КТС, был значимо больше, чем у обследованных без ИБС.

Таблица 98 – Результаты корреляционного анализа связи объема эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии и антропометрических показателей, характеризующих наличие ожирения у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и у обследованных из группы сравнения I

Параметры		n	r	p
ОТ	ИБС (+)	41	0,476	0,081
	ИБС (-)	35	0,397	0,028
ИМТ	ИБС (+)	41	0,796	0,011
	ИБС (-)	35	0,598	<0,001

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС; ИБС (-) – больные без ИБС; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии

Квартильная диаграмма объема ЭЖТ по данным КТС у обследованных с ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II и у обследованных без ИБС представлена на рисунке 28.

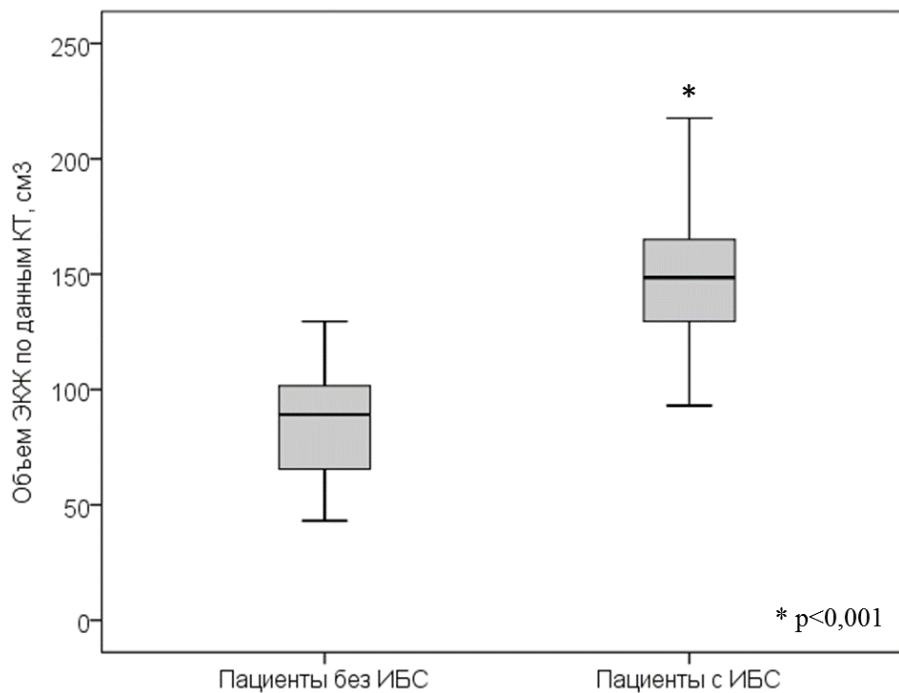


Рисунок 28 – Квартильная диаграмма объема эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и у обследованных из группы сравнения I

Корреляционный анализ объема ЭЖТ был также проведен с учетом возраста и пола обследованных. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 99, а также на рисунках 29 и 30.

Таблица 99 – Результаты корреляционного анализа связи объема эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца и возраста у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и у обследованных из группы сравнения I

Параметры		n	r	p
Без учета пола и наличия ИБС		76	0,482	<0,001
С учетом пола больных ИБС	Мужчины	52	0,376	0,006
	Женщины	24	0,579	0,003
С учетом наличия ИБС	ИБС (+)	41	0,697	<0,001
	ИБС (-)	35	0,340	0,046

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС; ИБС (-) – больные без ИБС

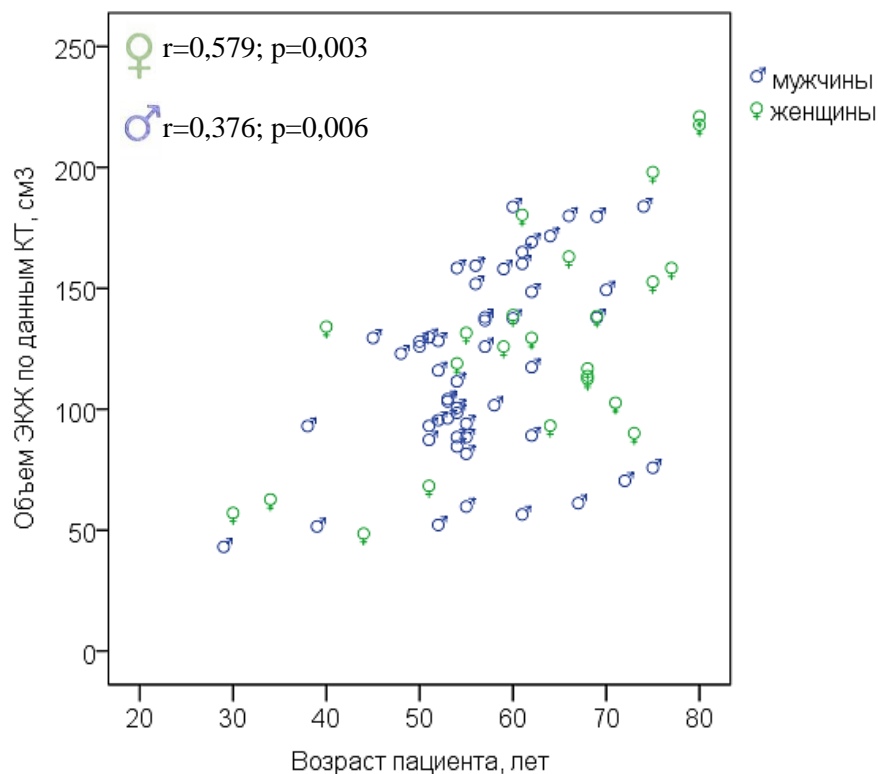


Рисунок 29 – Скаттерограмма связи объема эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца и возраста у больных из исследуемой группы II, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от пола

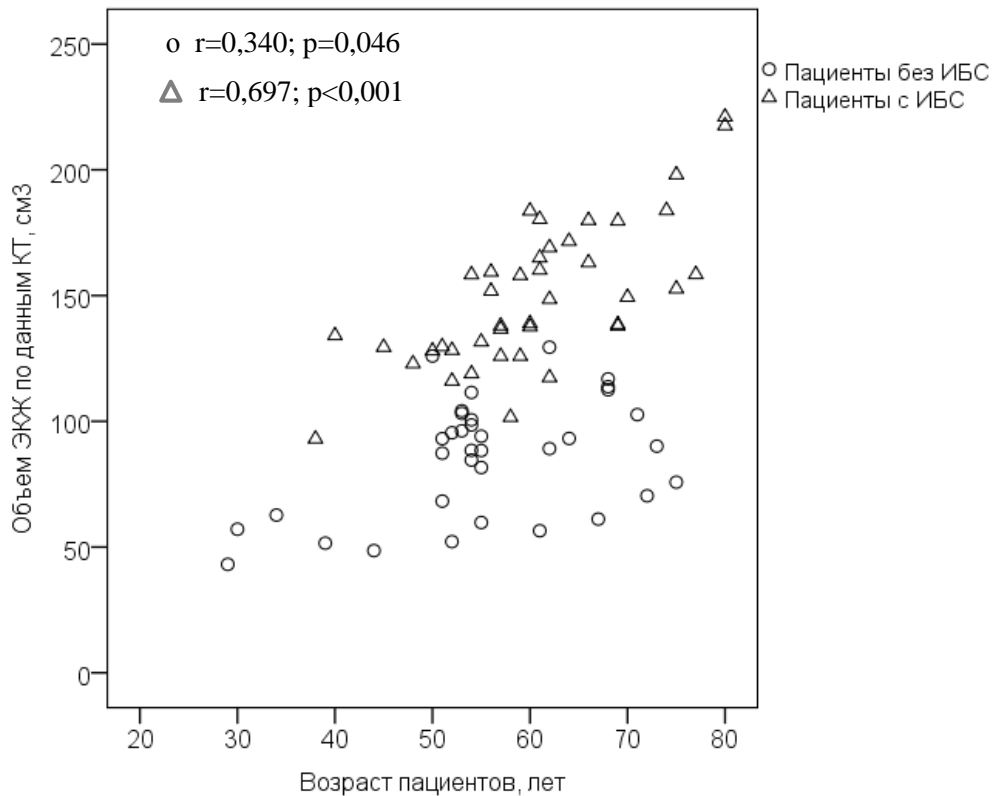


Рисунок 30 – Скаттерограмма связи объема эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца и возраста у больных из исследуемой группы II, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от пола и у обследованных из группы сравнения I без ишемической болезни сердца

Из представленных данных следует то, что объем ЭЖТ (по данным КТС) статистически значимо связан с возрастом обследованных, как у больных ИБС и обследованных без ИБС, так и в подгруппах мужчин и женщин, причем сила связи была наибольшей у женщин и у больных ИБС.

Выявленные статистически значимые различия потребовали проведения корректировки результатов сравнения объема ЭЖТ по данным КТС с учетом возраста и пола больных ИБС. Данные различия были учтены при выполнении множественной линейной регрессии. В регрессионной модели зависимой переменной являлся объем ЭЖТ по данным КТС, а независимыми переменными в модели являлись наличие у пациента ИБС (переменная-предиктор), а также возраст и пол обследованных групп (переменные-конфаундеры).

Результаты множественного линейного регрессионного анализа представлены в таблице 100.

Таблица 100 – Результаты множественного линейного регрессионного анализа связи между объемом эпикардальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца и наличием ишемической болезни сердца с учетом возраста и пола обследованных

Параметры	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	В (95% ДИ)	р	В скорр. (95% ДИ)	р
Наличие ИБС	63,8 (51,8; 75,8)	<0,001	56,7 (46,6; 66,8)	<0,001
Возраст	2,1 (1,3; 2,8)	<0,001	1,4 (1,0; 1,9)	<0,001
Пол	11,3 (-8,9; 31,5)	0,270	3,6 (-7,2; 14,4)	0,509

Многофакторная модель была статистически значимой, объясняла 74% вариабельности объема ЭЖТ ($R^2=0,743$). Также, по результатам множественного линейного регрессионного анализа было выявлено, что у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, объем ЭЖТ был в среднем на 56,7 см³ (95% ДИ от 46,6 см³ до 66,8 см³) больше, чем у пациентов без коронарной патологии из группы сравнения I.

Результаты множественного линейного регрессионного анализа показали, что у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II увеличение возраста на 1 год ассоциируется с увеличением объема ЭЖТ на 1,4 см³ (95% ДИ от 1,0 см³ до 1,9 см³). У обследованных без ИБС такой закономерности выявлено не было.

Количество обследованных, у которых объем ЭЖТ измерялся методом КТС, было ограниченным, так как рутинное выполнение томографии грудной клетки для оценки объема ЭЖТ. В связи с этим, был выполнен поиск показателей ЭХО-КГ, которые могли бы быть использованы как альтернатива КТС и имели бы сходную с оценкой объема ЭЖТ диагностическую ценность.

С связи с этим, у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II и обследованных без ИБС их группы сравнения I проведено сопоставление результатов измерения толщины ЭЖТ методами КТС и ЭХО-КГ в трех анатомических точках (таблица 101).

Таблица 101 – Толщина эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии и эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда и у обследованных из группы сравнения I

Наличие ИБС	Толщина ЭЖТ	Метод измерения	Me (Q1; Q3)	Z	p
ИБС (+) (n=41)	Над верхушкой сердца	КТС	6,0 (5,0; 7,0)	-4,553	<0,001
		ЭХО-КГ	2,9 (2,0; 3,6)		
	Над ПЖ	КТС	6,0 (5,0; 7,0)	-2,511	0,01
		ЭХО-КГ	4,9 (3,8; 6,5)		
	Над ПЖБ	КТС	12,0 (9,0; 15,0)	-4,586	<0,001
		ЭХО-КГ	7,6 (5,5; 9,7)		
ИБС (-) (n=35)	Над верхушкой сердца	КТС	6,3 (5,0; 7,0)	-3,850	<0,001
		ЭХО-КГ	2,0 (1,5; 2,9)		
	Над ПЖ	КТС	6,0 (5,0; 6,5)	-3,605	<0,001
		ЭХО-КГ	2,6 (1,9; 3,0)		
	Над ПЖБ	КТС	9,5 (7,3; 13,4)	-3,473	0,001
		ЭХО-КГ	3,5 (2,1; 4,0)		

Примечание: ИБС (+) – больные ИБС, ИБС (-) – больные без ИБС, КТС – компьютерная томография сердца, ПЖ – правый желудочек, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ЭХО-КГ – эхокардиография

Таким образом, при использовании метода ЭХО-КГ значения толщины ЭЖТ во всех трех точках измерения оказались статистически значимо ниже, чем по данным КТС, независимо от наличия или отсутствия ИБС.

Квартильные диаграммы значений толщины ЭЖТ в трех точках, измеренных двумя визуализирующими методами, у обследованных из группы сравнения I без ИБС и у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда представлены на рисунках 31 и 32, соответственно.

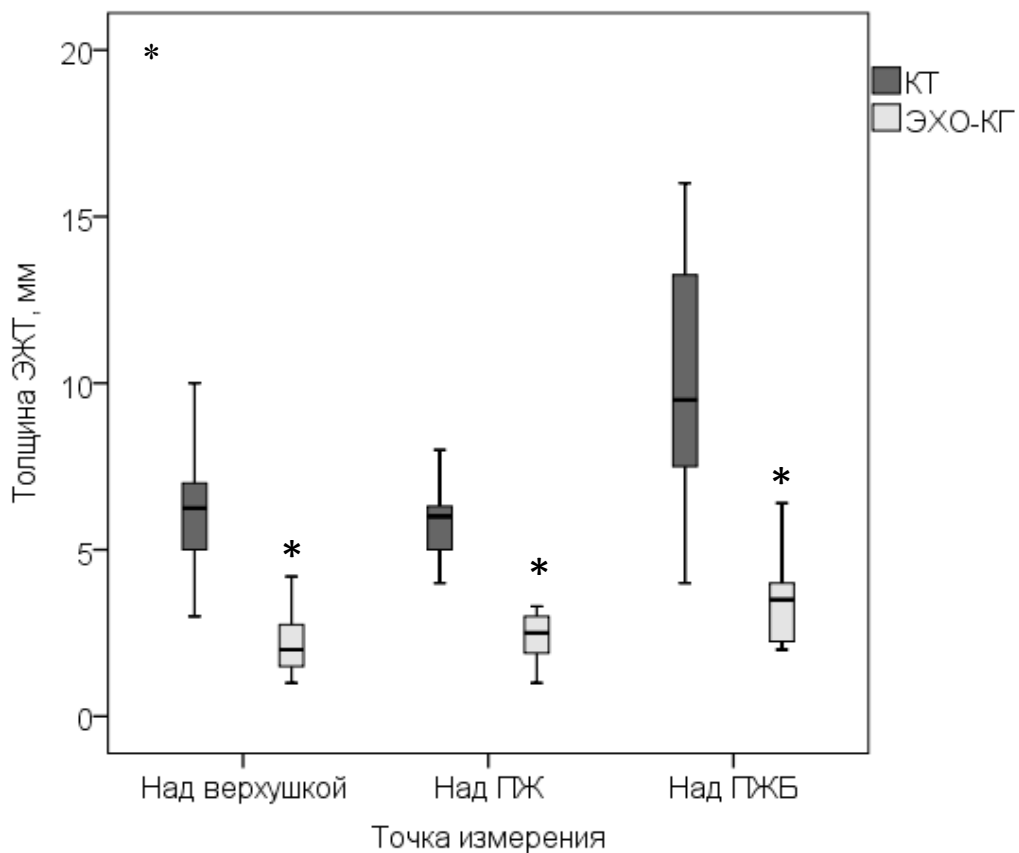


Рисунок 31 – Толщина эпикардиальной жировой ткани в трех точках, измеренная методами компьютерной томографии и эхокардиографии, у обследованных из группы сравнения I без ИБС

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, КТ – компьютерная томография, ЭХО-КГ – эхокардиография, ПЖ – правый желудочек, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда; * $p < 0,01$

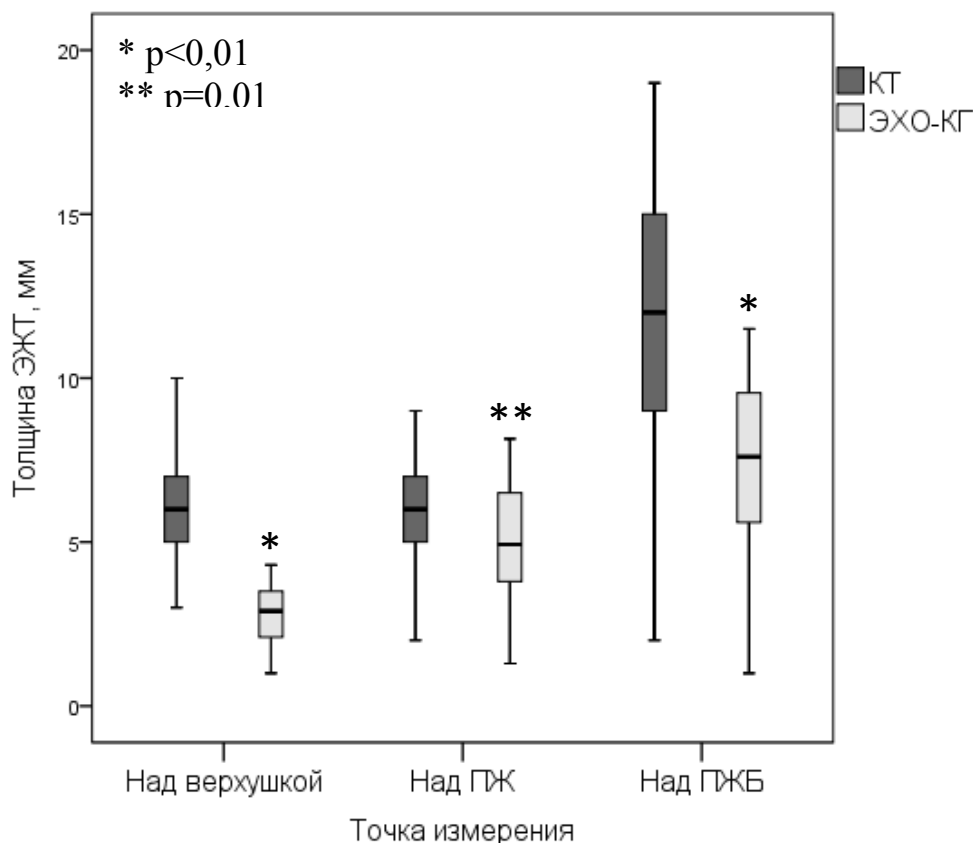


Рисунок 32 – Толщина эпикардиальной жировой ткани в трех точках, измеренная методами компьютерной томографии и эхокардиографии у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, КТ – компьютерная томография, ЭХО-КТ – эхокардиография, ПЖ – правый желудочек, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда; * p < 0,01; ** p = 0,01

В связи с тем, что большинство исследований, представленных в литературе, основано на анализе измерения толщины ЭЖТ над свободной стенкой правого желудочка, нами были изучены значения этого показателя в других анатомических зонах сердца, из которых наибольший интерес представляет анализ толщины ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой, в которой проходит огибающая коронарная артерия (таблица 101). Толщина ЭЖТ над предсердно-желудочковой

бороздой оказалась значимо больше, чем над свободной стенкой правого желудочка как у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II (по данным КТС ($p=0,006$), так и по данным ЭХО-КГ ($p=0,02$)), так и у обследованных из группы сравнения I без ИБС (по данным КТС ($p=0,010$), так и по данным ЭХО-КГ ($p=0,039$)). Значение толщины ЭЖТ над верхушкой сердца по данным КТС не отличалось от значения этого показателя над свободной стенкой правого желудочка и не зависело от наличия ИБС (у больных ИБС $p=1,12$; у обследованных без ИБС $p=1,06$). Толщина ЭЖТ над верхушкой сердца была значимо меньше, чем в предсердно-желудочковой борозде в обеих исследуемых группах как по данным КТ (ИБС, $p=0,003$; без ИБС, $p=0,04$), так и ЭХО-КГ (ИБС, $p=0,01$; без ИБС, $p=0,04$). Так как у больных из исследуемой группы II и у обследованных из группы сравнения I выявлены сходные закономерности распределения ЭЖТ, то проведен корреляционный анализ связей между показателями ЭЖТ по данным КТС сердца и ЭХО-КГ, в который вошли данные обеих групп, результаты которого представлены в таблице 102, а также на рисунке 33.

Таблица 102 – Корреляционный анализ связей между показателями эпикардиальной жировой ткани по данным КТ сердца и эхокардиографии

Параметры		Данные КТС				Данные ЭХО-КТ		
		Объем ЭЖТ	Толщина над ПЖ	Толщина над верхушкой сердца	Толщина над ПЖБ	Толщина над ПЖБ	Толщина над ПЖ	Толщина над верхушкой сердца
Данные КТС	Объем ЭЖТ	1,000	0,301**	0,159	0,550**	0,631**	0,602**	0,332*
	Толщина над ПЖ	0,301**	1,000	0,417**	0,419**	0,334*	0,280	0,202
	Толщина над верхушкой сердца	0,159	0,417**	1,000	0,549**	0,033	-0,175	-0,275
	Толщина над ПЖБ	0,550**	0,419**	0,549**	1,000	0,338*	0,203	0,085
Данные ЭХО-КТ	Толщина ПЖБ	0,631**	0,334*	0,033	0,338*	1,000	0,812**	0,600**
	Толщина над ПЖ	0,602**	0,280*	-0,175	0,203	0,812**	1,000	0,710**
	Толщина над верхушкой сердца	0,322*	0,202	-0,275	0,085	0,600**	0,710**	1,000

Примечание: КТС – компьютерная томография сердца, ПЖ – правый желудочек, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ЭХО-КТ – эхокардиография, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

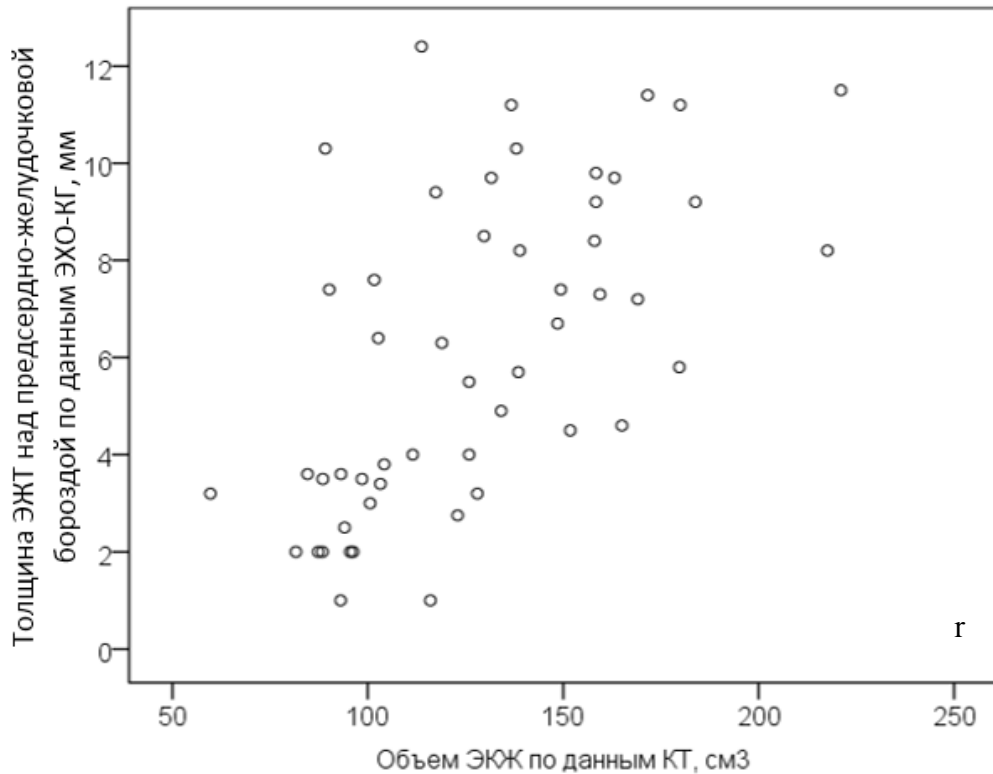


Рисунок 33 – Скаттерограмма зависимости толщины эпикардиальной жировой ткани над предсердно-желудочковой бороздой по данным эхокардиографии и объема эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца

Наибольшая степень корреляции между объемом ЭЖТ (по данным КТС) выявлена с толщиной ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ) ($r=0,731$, $p<0,001$). 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 ($r=0,602$, $p=0,008$) и над верхушкой сердца ($r=0,332$, $p<0,04$).

Таким образом, у больных АО среди показателей ЭЖТ, оцененных методом ЭХО-КГ, толщину ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде следует рассматривать как показатель, в наибольшей степени соответствующий объему ЭЖТ, вычисленному по данным КТС сердца не зависимо от наличия ИБС. При дальнейшем анализе данных в нашей работе был использован показатель толщины ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой, полученный по данным ЭХО-КГ.

7.3. Оценка связи между параметрами эпикардальной жировой ткани и тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Данные анализа показателей ЭЖТ у больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II с различным количеством пораженных атеросклерозом коронарных артерий представлены в таблице 4.3.1. и на рисунках 4.3.1. и 4.3.2.

Таблица 103 – Объем эпикардальной жировой ткани (по данным компьютерной томографии сердца) и толщина эпикардальной жировой ткани (по данным эхокардиографии) у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда со значимыми стенозами коронарных артерий

Количество пораженных КА	n	Объем ЭЖТ (КТС), см ³	n	Толщина ЭЖТ в ПЖБ (ЭХО-КГ), мм
1	11	137,9 (128,1; 158,4)	25	9,2 (5,1; 10,8)
2	6	143,3 (134,7; 174,5)	20	9,0 (6,9; 10,2)
3	13	138,5 (127,7; 167,4)	25	7,4 (5,6; 9,7)
4 и более	11	158,4 (136,7; 179,7)	27	9,0 (5,6; 10,2)
χ^2	1,460		1,815	
p	0,69		0,61	

Примечание: КА – коронарные артерии, КТС – компьютерная томография сердца, ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда, ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань, ЭХО-КГ – эхокардиография

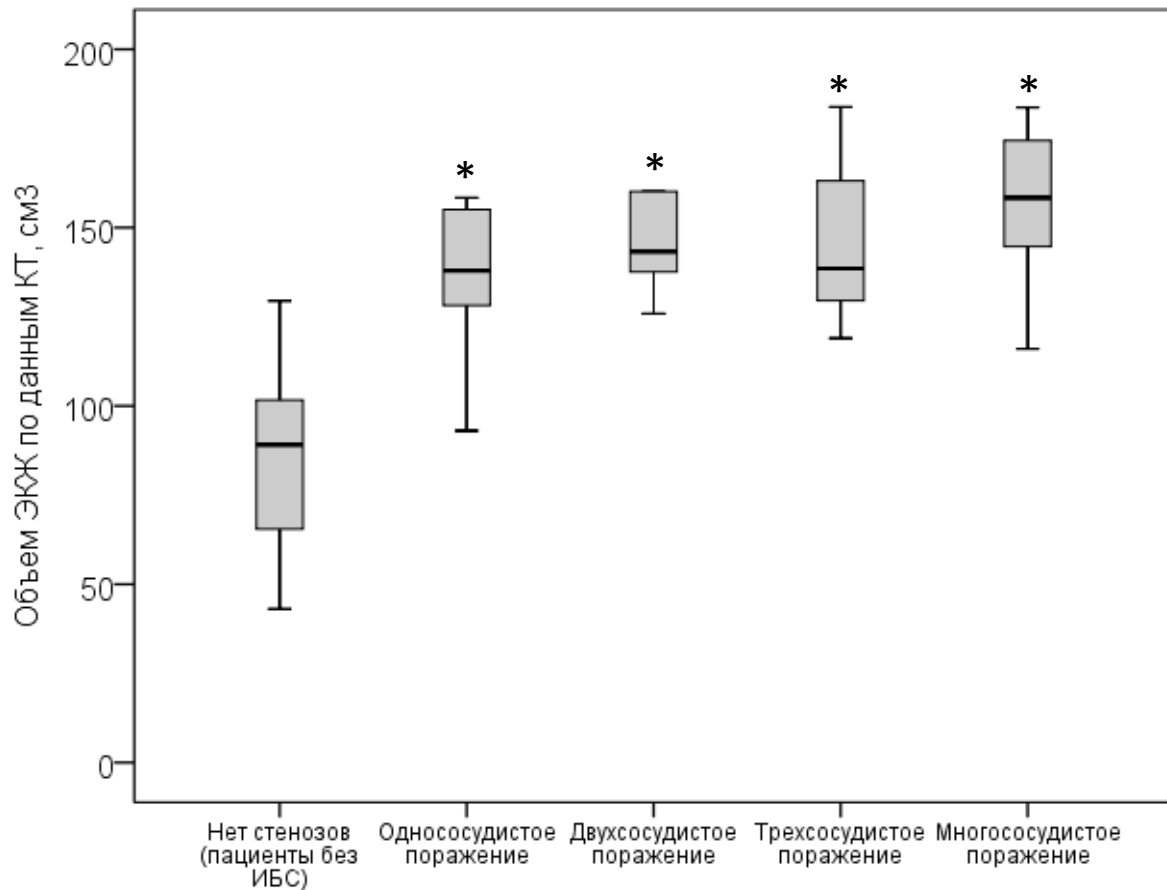


Рисунок 34 – Объем эпикардиальной жировой ткани по данным компьютерной томографии сердца, при различном количестве пораженных атеросклерозом коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, по сравнению с обследованными из группы сравнения I

Примечание: * $p < 0,001$ – значимость различий с группой сравнения I

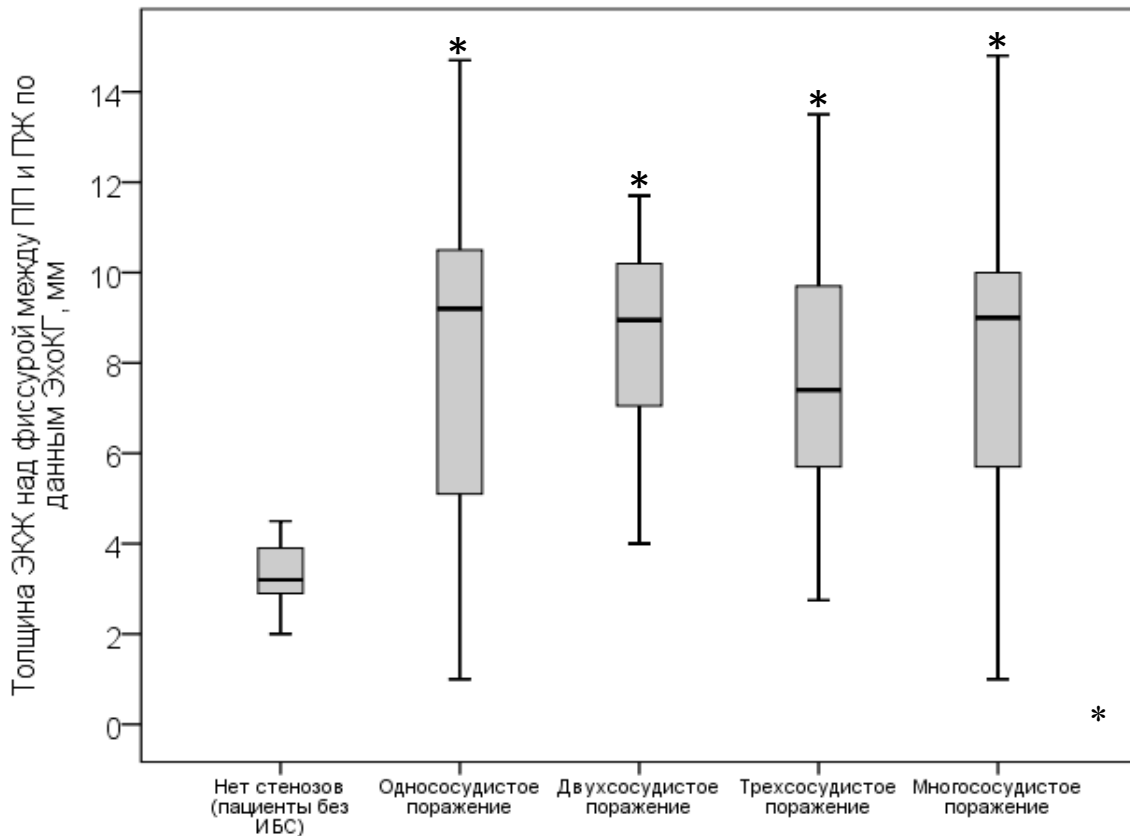


Рисунок 35 – Толщина эпикардиальной жировой ткани над предсердно-желудочковой бороздой по данным эхокардиографии, при различном количестве пораженных атеросклерозом коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда, по сравнению с обследованными из группы сравнения I

Примечание: * $p < 0,001$ – значимость различий с группой сравнения I

Объем и толщина ЭЖТ были значимо больше при наличии поражения коронарного русла по сравнению с обследованными без ИБС, но не различались в зависимости от количества пораженных артерий.

7.4. Проспективное когортное исследование роли избыточного накопления эпикардальной жировой ткани, как предиктора неблагоприятного исхода у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

В проспективное исследование было включено 182 пациента, у которых была диагностирована клинически значимая ИБС, потребовавшая проведения реваскуляризации миокарда. ЧКВ (ангиопластика со стентированием) проведено 104 пациентам, КШ выполнено 78 пациентам. В проспективном исследовании время наблюдения за пациентами после реваскуляризации миокарда составило от 1 до 54 мес. Медиана наблюдения составила 21 месяц (8; 41).

При динамическом наблюдении проводили оценку частоты неблагоприятных исходов после оперативного лечения ИБС. Исходом считали наступление многокомпонентной конечной точки, включающей наступление следующих неблагоприятных событий: случаи смерти от всех причин; случаи фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (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 (КШ или ЧКВ); возобновление симптомов стенокардии; госпитализация по поводу ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (таблица 104). В случае отсутствия какого-либо из интересующих исходов время наблюдения определялось датой последнего контакта с пациентом.

Таблица 104 – Структура многокомпонентной конечной точки у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной

недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда

Конечная точка	n (%)		
	Всего	КШ	ЧКВ
Всего	53 (100,0)	13 (100,0)	40 (100,0)
Случаи смерти от всех причин	2 (3,7)	2 (15,3)	0 (0,0)
Смерть от ССЗ	7 (13,2)	6 (46,2)	1 (2,5)
Нефатальный инфаркт миокарда	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (7,5)
ОКС	8 (15,1)	1 (7,7)	7 (17,5)
Возобновление симптомов стенокардии	19 (35,8)	1 (7,7)	18 (45,0)
Госпитализация по поводу ухудшения течения ХСН	3 (5,7)	0 (0,0)	3 (7,5)
Нефатальный инсульт	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (2,5)
Повторная экстренная реваскуляризация миокарда	10 (18,9)	3 (23,1)	7 (17,5)

Примечания: n – число наблюдений; КШ – коронарное шунтирование; ОКС – острый коронарный синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

Причинами летальных исходов у больных, перенесших КШ стали: в двух случаях – ОНМК в раннем послеоперационном периоде; в двух случаях – фибрилляция желудочков с острой левожелудочковой недостаточностью в раннем послеоперационном периоде; в одном случае – отрыв хорд митрального клапана с острой левожелудочковой недостаточностью в раннем послеоперационном периоде; в одном случае – неустановленная причина в позднем периоде после КШ. У пациента, перенесшего ЧКВ со стентированием, смерть была обусловлена внезапной сердечной смертью.

Пациентам изучаемой когорты проводили один из двух видов оперативного лечения ИБС – ЧКВ со стентированием или коронарное шунтирование. Клинические, ангиографические и эхокардиографические характеристики больных ИБС, ХСН и АО из исследуемой группы II в зависимости от способа ревазуляризации миокарда на момент включения в исследование представлены в таблице 105.

Таблица 105 – Исходные клинические, эхокардиографические и ангиографические показатели больных в зависимости от способа ревазуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением

Параметры		Все больные ИБС	Способ лечения		Значение критерия	p
			КШ	ЧКВ		
Анамнестические данные						
Пол, n (%)	Мужчины	132 (72,5)	59 (75,6)	73 (70,2)	$\chi^2 = 0,797$	0,372
	Женщины	50 (27,5)	19 (24,4)	31 (29,8)		
Возраст, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)		63,0 (57,0; 69,0)	66,0 (58,0; 69,5)	62,0 (57,0; 69,0)	z = -0,550	0,582
Наследственность по ССЗ, n (%)		-	-	-	$\chi^2 = 3,978$	0,056
Отягощена		60 (33,1)	24,4%	37,3%		
Не отягощена		122 (66,9)	75,6%	62,7%		
ГБ, n (%)		-	-	-	$\chi^2 = 0,032$	0,857
Присутствует		167 (91,5)	91,0%	91,7%		
Отсутствует		15 (8,5)	9,0%	8,3%		
ХСН, n (%)		-	-	-	$\chi^2 = 14,256$	0,007
II ф.кл.		131 (71,9)	65,4%	77,0%		
III ф.кл.		51 (10,6)	34,6%	23,0%		
СД тип 2, n (%)		-	-	-	$\chi^2 = 0,468$	0,494
Присутствует		42 (23,0)	25,6%	21,7%		
Отсутствует		140 (77,0)	74,4%	78,3%		

Параметры	Все больные ИБС	Способ лечения		Значение критерия	p
		КШ	ЧКВ		
Курение, n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 0,173$	0,677
Курит	90 (49,4)	47,4%	50,3%		
Не курит	92 (50,6)	52,6%	49,7%		
Терапия бета- блокаторами, n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 3,093$	0,079
Проводится	165 (91,1)	95,9%	88,7%		
Не проводится	17 (8,9)	4,1%	11,3%		
Терапия иАПФ, n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 11,469$	0,001
Проводится	105 (57,8)	41,7%	57,8%		
Не проводится	77 (42,2)	58,3%	34,2%		
Терапия сартанами, n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 3,228$	0,072
Проводится	43 (23,7)	16,4%	27,4%		
Не проводится	139 (76,3)	83,6%	72,6%		
Терапия блокаторами каналов Са, n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 0,362$	0,547
Проводится	56 (30,9)	28,2%	32,2%		
Не проводится	126 (69,1)	71,8%	67,8%		
Терапия статинами, n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 24,734$	< 0,001
Проводится	163 (89,8)	75,3%	96,7%		
Не проводится	19 (10,2)	24,7%	3,3%		
Терапия антиагрегантами, n (%)	-	-	-	-	-
Отсутствует	13 (7,4)	16,9%	5,0%		
Аспирин	125 (68,3)	65,7%	52,0%		
Клопидогрель	34 (18,5)	13,3%	34,6%		
Брилинта	10 (5,8)	4,1%	8,4%		
Данные коронароангиографии					

Параметры	Все больные ИБС	Способ лечения		Значение критерия	р
		КШ	ЧКВ		
Количество пораженных артерий, n (%)				$\chi^2 = 15,560$	< 0,001
Одна	45 (24,7)	10,3%	32,0%		
Две	46 (25,1)	24,4%	25,5%		
Три	43 (23,8)	29,5%	20,9%		
Четыре и более	48 (26,4)	35,8%	21,6%		
Данные ЭХО-КГ					
Зоны нарушения локальной сократимости n (%)	-	-	-	$\chi^2 = 3,794$	0,215
Отсутствуют	66 (36,3)	57,6%	51,7%		
Гипокинезия	53 (29,2)	12,1%	17,0%		
Акинезия	44 (24,1)	15,1%	18,1%		
Гипо- и акинезия	19 (10,4)	15,2%	13,2%		
Фракция выброса, %, Me (Q ₁ ; Q ₃)	65,0 (60,0; 68,0)	61,0 (58,0; 65,3)	59,0 (45,0; 67,0)	$z = -2,476$	0,129
Данные объективного обследования и результаты антропометрии					
АДс, мм. рт. ст., Me (Q ₁ ; Q ₃)	130 (120; 145)	130 (120; 140)	130 (120; 145)	$z = -0,522$	0,602
АДд, мм. рт. ст., Me (Q ₁ ; Q ₃)	80 (78; 90)	80 (80; 85)	80 (70; 90)	$z = -1,473$	0,141
Пульс, уд./мин, Me (Q ₁ ; Q ₃)	71 (64; 78)	70 (61; 77)	66 (60; 74)	$z = -1,397$	0,163
ОТ, см, Me (Q ₁ ; Q ₃)	99,0 (91,7; 109,0)	96,5 (91,0; 105,0)	98,0 (92,0; 108,0)	$z = -2,710$	0,227
ИМТ, кг/м ² , Me (Q ₁ ; Q ₃)	30,5 (27,2; 33,9)	27,8 (25,8; 31,3)	28,4 (25,7; 32,0)	$z = -0,783$	0,434
Биохимические показатели крови					
Общий холестерин, ммоль/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	5,24 (4,45; 6,10)	4,69 (3,89; 5,73)	4,30 (3,77; 4,90)	$z = -2,343$	0,019

Параметры	Все больные ИБС	Способ лечения		Значение критерия	p
		КШ	ЧКВ		
ХС ЛПНП, ммоль/л, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	3,25 (2,41; 4,27)	2,29 (1,66; 3,34)	2,30 (1,84; 3,03)	z = -1,120	0,263
ХС ЛПВП, ммоль/л, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	1,22 (1,02; 1,47)	1,23 (1,13; 1,49)	1,23 (1,12; 1,47)	z = -1,327	0,185
Триглицериды, ммоль/л, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	1,60 (1,20; 2,21)	1,43 (1,06; 2,19)	1,60 (1,32; 2,14)	z = -0,359	0,719
Глюкоза, ммоль/л, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	5,5 (5,1; 6,0)	5,6 (5,2; 6,5)	5,8 (5,4; 6,8)	z = -2,429	0,065
вЧСРБ, мг/л, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	3,24 (2,51; 4,64)	3,0 (2,11; 4,23)	3,2 (2,41; 4,63)	z = -1,945	0,341

Примечание: n – число наблюдений; z – критерий Вилкоксона; χ^2 – критерий Пирсона

По основным клинико-лабораторным и инструментальным показателям группы больных ИБС, перенесших КШ и ЧКВ со стентированием, были сопоставимы. Однако, пациенты из группы КШ чаще имели проявления хронической сердечной недостаточности III ф.кл., реже получали терапию иАПФ и статинами, а также имели более высокий уровень общего холестерина, чем обследованные, которым было проведено ЧКВ. По данным коронарной ангиографии однососудистое поражение чаще встречалось в группе больных с ЧКВ.

При рассмотрении когорты больных ИБС доля тех пациентов, у которых было зарегистрировано наступление конечной точки, была статистически значимо связана с вариантом реваскуляризации миокарда и преобладала среди больных, перенесших ЧКВ со стентированием. Толщина ЭЖТ и доля пациентов, у которых наступила конечная точка, представлены в таблице 106.

Таблица 106 – Толщина ЭЖТ и доля больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, у которых наступила конечная точка

Параметр	Способ лечения		Значение критерия	p
	КШ	ЧКВ со стентированием		
n (%)	78 (42,9)	104 (57,1)	-	-
Толщина ЭЖТ в ПЖБ, ЭХО-КГ, мм, Me (Q ₁ ; Q ₃)	8,4 (5,7; 9,7)	8,5 (5,9; 10,3)	z = -1,121	0,262
КТ, n (%)	Наступила	13 (16,7)	$\chi^2 = 10,258$	0,001
	Не наступила	65 (83,3)		

Примечание: n – число наблюдений; z – критерий Вилкоксона; χ^2 – критерий Пирсона; КТ – многокомпонентная конечная точка; КШ – коронарное шунтирование; ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ЭХО-КГ – эхокардиография

Для оценки прогностической роли количества ЭЖТ в отношении неблагоприятных исходов после оперативного лечения ИБС был использован показатель толщины ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ), как наиболее сильно коррелирующий с объемом ЭЖТ по данным КТ сердца.

Для того, чтобы выделить прогностически значимые градации данного показателя ЭЖТ у больных ИБС он был ранжирован по квартилям:

- Меньше Q₁: <5,79 мм
- Q₁-Q₂: 5,79-8,45 мм
- Q₂-Q₃: 8,46-10,20 мм
- Больше Q₃ >10,20 мм

Предварительный анализ наступления многокомпонентной конечной точки проводился с помощью метода Каплана-Майера с ранжированием толщины ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде по данным ЭХО-КГ по квартилям (рисунок 36).

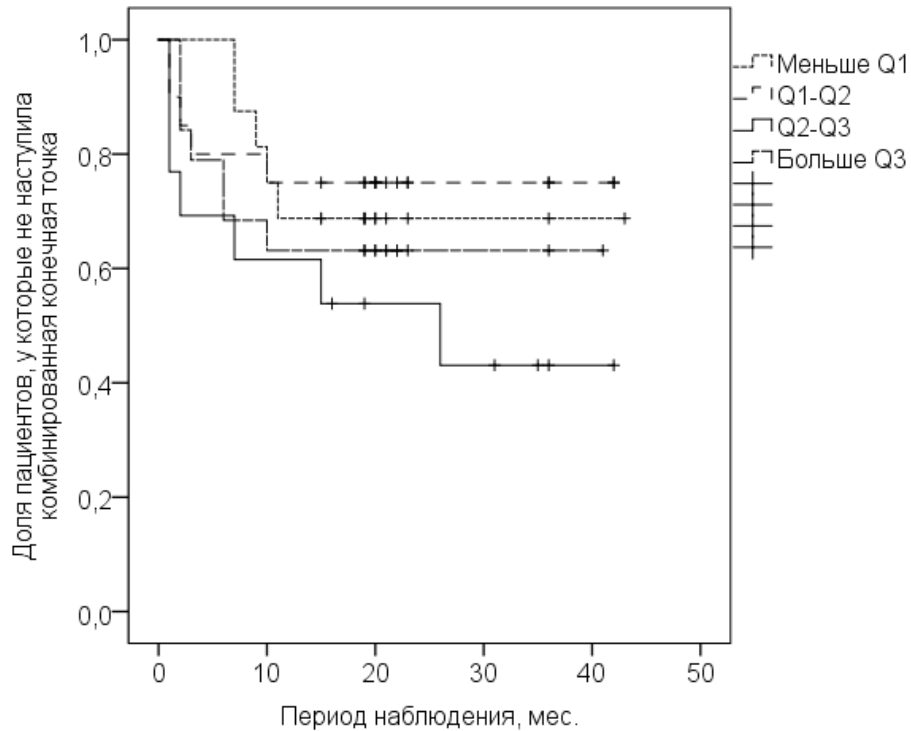


Рисунок 36 – Кривые Каплана-Майера, время до наступления многокомпонентной конечной точки с учетом ранжирования по квартилям толщины эпикардальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде (по данным эхокардиографии)

Кривая функции дожития до наступления многокомпонентной конечной точки у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, среди которых показатель количества ЭЖТ соответствовал значениям от 2-го до 3-го квартиля, расположена существенно ниже по сравнению с кривыми возникновения многокомпонентной конечной точки у пациентов с другими значениями толщины ЭЖТ, то есть демонстрирует неблагоприятный исход заболевания после реваскуляризации миокарда именно в этой подгруппе больных (рисунок 36).

Поэтому при проведении дальнейшего анализа данных у всех пациентов стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, значения толщины ЭЖТ были объединены в две группы: меньше 2 квартиля и больше 2 квартиля (рисунок 37).

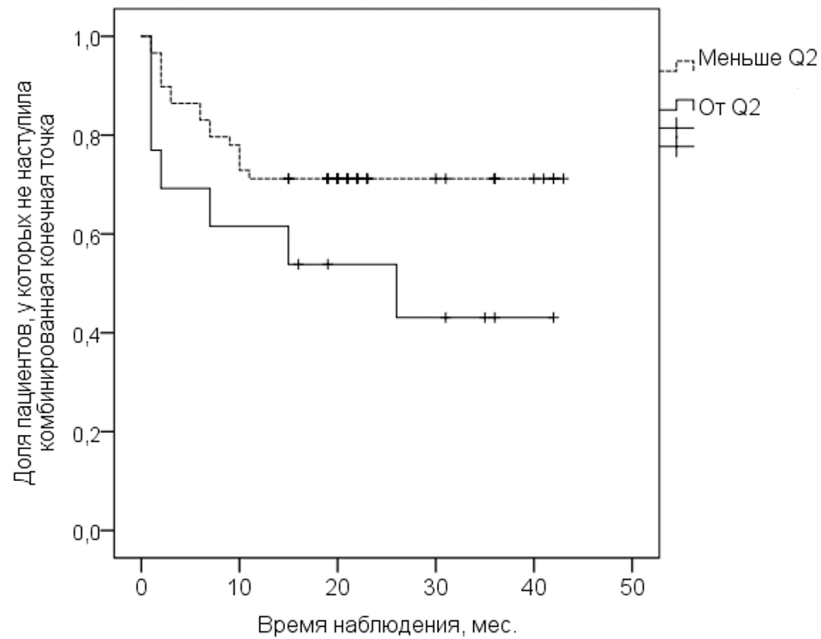


Рисунок 37 – Кривые Каплана-Майера, время до наступления многокомпонентной конечной точки с учетом ранжирования толщины эпикардальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде (по данным эхокардиографии) на 2 градации по квартилям

Результаты сравнения кривых дожития Каплана-Майера до наступления многокомпонентной конечной точки, для разных градаций показателя ЭЖТ представлены в таблице 107.

Разделение рассматриваемого показателя количества ЭЖТ на 2 градации с выделением градаций меньше 2 квартиля и больше 2 квартиля привело к тому, что различия между кривыми функции дожития до наступления конечной точки оказались статистически значимыми, что позволило предположить неблагоприятную прогностическую роль толщины ЭЖТ $\geq 8,46$ мм у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Таблица 107 – Результаты сравнения кривых дожития Каплана-Майера до наступления многокомпонентной конечной точки для различных градаций показателя толщины эпикардальной жировой ткани

Количество сравниваемых кривых	Критерий сравнения	χ^2	p
4 градации	Логранговый	3,533	0,316
	Бреслоу	3,115	0,374
	Tarone-Ware	3,211	0,360
2 градации	Логранговый	3,057	0,031
	Бреслоу	2,703	0,100
	Tarone-Ware	2,776	0,096

Для проверки данной гипотезы был проведен многомерный анализ Кокса, в котором в качестве зависимой переменной использовалась многокомпонентная конечная точка, а переменной-предиктором являлось значение показателя ЭЖТ $\geq 8,46$ мм в рассматриваемой популяции пациентов с ИБС. В качестве независимых переменных-конфаундеров, которые потенциально могли повлиять на риск неблагоприятного исхода, помимо типа проведенной реваскуляризации, были отобраны (методом пошаговой регрессии Кокса с поправкой на пол и возраст, процедура "ввод-удаление") и введены в модель: степень приверженности пациента к лекарственной терапии ИБС в течение 1-го года после реваскуляризации миокарда, наличие сахарного диабета, избыточное употребление алкоголя и регион проживания пациента (показатель, характеризующий доступность медицинской помощи).

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска наступления многокомпонентной конечной точки представлены в таблице 108.

По результатам однофакторного регрессионного анализа было выявлено, что больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО,

перенесших ЧКВ, риск наступления конечной точки в 3,38 раза выше, чем после операций КШ. Употребление алкоголя в 1,91 раз повышало риск наступления конечной точки. Жители отдаленных от Москвы, Санкт-Петербурга и Ленинградской области регионов также имели более высокий риск наступления конечной точки (таблица 108).

Таблица 108 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки риска наступления многокомпонентной конечной точки после реваскуляризации миокарда больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Толщина ЭЖТ в ПЖБ ≥ 8,46 мм	1,93	1,80-14,70	0,045	4,33	1,23-15,28	0,023
Способ реваскуляризации 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 1-го года после реваскуляризации						
Следование указаниям врачей	Референтная группа					
Частичная отмена терапии	1,18	0,64-2,16	0,600	2,58	0,95-7,03	0,063
Полная отмена терапии	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					

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	р	ОР	95% ДИ	р
Регион проживания						
СПб, Ленобласть или Москва	Референтная группа					
Другие регионы	0,399	0,21-0,76	0,005	0,26	0,04-1,78	0,171

Примечание: ДИ – доверительный интервал; КШ – коронарное шунтирование; ОР – относительный риск; ПЖБ – предсердно-желудочковая борозда; СПб – Санкт-Петербург; ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань

В результате многомерного анализа было выявлено прогностическое значение толщины ЭЖТ $\geq 8,46$ мм в предсердно-желудочковой борозде, оцененное методом ЭХО-КГ, как предиктора неблагоприятного исхода ИБС после операций ЧКВ и КШ. То есть, при толщине эпикардиального жира от $\geq 8,46$ мм риск наступления многокомпонентной конечной точки повышался в 4,3 раза (95% ДИ: 1,2-15,3 мм; $p=0,023$) по сравнению со значениями показателя толщины ЭЖТ ниже и выше указанных пределов.

Учитывая полученные результаты, проведен анализ изучаемых клинических, эхокардиографических, ангиографических параметров и показателей крови больных ИБС в зависимости от толщины ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ) $< 8,46$ мм и $\geq 8,46$ мм (таблицы 109-111).

Таблица 109 – Клинические данные больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, в зависимости от толщины ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ)

Характеристика	ЭЖТ $< 8,46$ мм n=88	ЭЖТ $\geq 8,46$ мм n=94	р
Возраст, лет Me (Q ₁ ; Q ₃)	49,0 (41,0; 54,0)	65,0 (57,5; 70,5)	$< 0,001$

Характеристика	ЭЖТ <8,46 мм n=88	ЭЖТ ≥8,46 мм n=94	р
АДс, мм. рт. ст., Ме (Q ₁ ; Q ₃)	135,0 (120,0; 145,5)	130,0 (120,0; 142,5)	0,242
АДд, мм. рт. ст., Ме (Q ₁ ; Q ₃)	83,0 (79,0; 89,5)	80,0 (77,5; 90,0)	0,077
Пульс, уд./мин, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	67,0 (60,5; 72,7)	67,5 (61,5; 77,0)	0,368
ОТ, см, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	101,0 (92,0; 107,5)	102,0 (92,0; 105,0)	0,839
ИМТ, кг/м ² , Ме (Q ₁ ; Q ₃)	29,9 (27,7; 31,9)	28,0 (25,8; 29,1)	0,148
Гипертоническая болезнь, %	68,4	100	<0,001
Сахарный диабет, %	5,7	29,2	<0,001
Абдоминальное ожирение, %	87,0	91,7	0,326
Курение, %	38,2	41,7	0,316
Фибрилляция предсердий, %	0,3	17,2	<0,001

Таблица 110 – Эхокардиографические и ангиографические параметры больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда в зависимости от толщины эпикардиальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде

Характеристика	ЭЖТ <8,46 мм n=88	ЭЖТ ≥8,46 мм n=94	р
Зоны нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ (гипокинезия и акинезия), %	0,7	18,5	<0,001
Фракция выброса, %, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	67,0 (63,0; 69,0)	58,0 (55,0; 64,0)	<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ³	31,0 (29,0; 34,0)	45,5 (38,0; 53,0)	<0,001
Индекс объема ПП, мл/м ³	31,0 (28,5; 37,0)	32,0 (27,0; 40,0)	0,830
ИММ, г/м ²	101,0 (90,0; 116,1)	113,5 (101,0; 119,0)	<0,001
Е/Е"	7,0 (6,4; 9,8)	9,0 (7,3; 12,1)	0,505
Е/А	1,0 (0,9; 1,0)	0,8 (0,7; 0,9)	0,005
Толщина КИМ ОСА справа, мм	0,81	1,17 (1,0; 1,3)	<0,001

Характеристика	ЭЖТ <8,46 мм n=88	ЭЖТ ≥8,46 мм n=94	p
	(0,63; 0,95)		
Толщина КИМ ОСА слева, мм	0,82 (0,61; 0,96)	1,15 (1,0; 1,2)	<0,001
Атеросклеротические бляшки в сонных артериях, %	27,2	86,7	<0,001

Учитывая данные представленного многомерного анализа был проведен поиск факторов, ассоциированных с толщиной эпикардального жира $\geq 8,46$ мм, при которой риск наступления многокомпонентной конечной точки повышался в 4,3 раза. Для этого были изучены клинические, эхокардиографические, ангиографические параметры и показатели крови больных ИБС в зависимости от толщины ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде, разделенной на квартили.

Таблица 111 – Показатели лабораторного исследования крови больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (НУНА) с абдоминальным ожирением, перенесших реваскуляризацию миокарда в зависимости от толщины эпикардальной жировой ткани в предсердно-желудочковой борозде

Характеристика	ЭЖТ <8,46 мм n=88	ЭЖТ ≥8,46 мм n=94	p
Общий холестерин, ммоль/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	4,6 (4,6; 5,9)	4,5 (4,1; 5,7)	0,152
ХС ЛПНП, ммоль/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	2,6 (2,3; 3,6)	2,5 (2,2; 3,4)	0,317
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	1,2 (0,9; 1,4)	1,3 (1,1; 1,3)	0,677
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	1,5 (1,1; 2,0)	1,2 (1,1; 2,4)	0,859
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	5,4 (5,03; 5,8)	5,93 (5,35; 5,4)	0,043
Фибриноген, г/л	3,08 (2,875; 3,985)	3,13 (2,555; 3,83)	0,281
ВЧ-СРБ, мг/л, Me (Q ₁ ; Q ₃)	3,1 (1,8; 5,9)	5,6 (3,0; 18,8)	<0,001
Креатинин мкмоль/л	79,0 (70,0; 90,7)	82,5 (72,0; 92,0)	0,127
Мочевая кислота, ммоль/л	330,0 (280,0; 380,0)	390,0 (327,0; 420,0)	0,027

Характеристика	ЭЖТ <8,46 мм n=88	ЭЖТ ≥8,46 мм n=94	p
Инсулин, микро Ед/мл	14,1 (8,3; 79,9)	7,8 (5,6; 16,5)	0,101
НОМА-IR	3,29 (2,0; 5,4)	2,01 (1,4; 4,5)	0,094
НОМА-FB	142,3 (111,5; 188,3)	182,1 (51,4; 235,6)	0,165
Лептин, нг/мл	14,0 (5,3; 25,8)	35,6 (21,0; 56,0)	<0,001
Растворимый рецептор лептина, нг/мл	14,3 (11,6; 17,5)	8,8 (7,9; 10,3)	<0,001
Индекс свободного лептина	114,7 (74,1; 198,8)	254,1 (136,9; 427,9)	<0,001
Адипонектин, нг/мл	19,25 (14,0; 27,0)	8,7 (4,7; 12,5)	<0,001
Высокомолекулярный адипонектин, нг/мл	4,3 (2,1; 8,6)	1,7 (1,4; 2,8)	0,007
T-кадгерин, нг/мл	42,1 (25,0; 51,3)	30,1 (7,1; 48,0)	0,431
Соотношение лептин /адипонектин общий, кровь	0,7 (0,4; 2,4)	4,5 (2,4; 6,1)	<0,001
Оментин-1, нг/мл	9,4 (7,1; 12,6)	8,4 (6,4; 11,3)	0,134
FAVR-4, нг/мл	18,4 (11,9; 25,5)	94,6 (82,6; 106,3)	<0,001
Интерлейкин-6, пг/мл	4,1 (3,7; 5,3)	5,6 (4,8; 7,0)	0,816
ФНО-альфа, нг/мл	17,9 (8,2; 47,9)	29,4 (8,9; 82,2)	0,904
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,0 (3,8; 6,7)	5,3 (3,7; 9,2)	0,927
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,9 (1,3; 2,5)	2,9 (1,9; 25,4)	0,720
Соотношение нейтрофилы/лимфоциты	0,6 (0,6; 0,8)	0,6 (0,5; 0,6)	0,775
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,6 (0,5; 0,9)	1,4 (0,7; 7,2)	0,049

Увеличение толщины ЭЖТ $\geq 8,46$ мм (измерение в ПЖБ при ЭХО-КГ) ассоциируется со значимо большей частотой встречаемости гипертонической болезни и фибрилляции предсердий, более выраженным утолщением КИМ ОСА и наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Также по данным ЭХО-КГ пациенты с толщиной ЭЖТ $\geq 8,46$ мм имели значимое увеличение объема левого предсердия и более низкую фракцию выброса левого желудочка, более высокий индекс массы миокарда ЛЖ и признаки нарушения диастолической функции левого желудочка.

При толщине ЭЖТ $\geq 8,46$ мм частота встречаемости сахарного диабета была выше, вместе с более высоким содержанием глюкозы и мочевой кислоты в крови. Уровень вч-СРБ, а также концентрация креатинина сыворотки крови были выше при толщине ЭЖТ $\geq 8,46$ мм.

Наибольшая концентрация лептина сыворотки крови выявлена у пациентов с толщиной ЭЖТ $\geq 8,46$ мм. Также у этих пациентов выявлен наиболее высокий индекс свободного лептина, а также наименьшие уровни РРЛ, общего и высокомолекулярного адипонектина.

Концентрация факторов, отражающих процесс хронического воспаления: FABP-4 и ФНО α была наиболее высокой у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, при толщине ЭЖТ $\geq 8,46$ мм.

Значимых отличий по остальным изучаемым показателям в зависимости от толщины ЭЖТ, измеренной с помощью ЭХО-КГ, выявлено не было.

Заключение

Объем ЭЖТ (по данным КТС) напрямую связан с ИМТ, как у больных ИБС, так и у обследованных без ИБС. У больных ИБС объем ЭЖТ (по данным КТС) в среднем на $56,7 \text{ см}^3$ больше, чем у обследованных без ИБС. Увеличение возраста на 1 год у больных ИБС ассоциируется с увеличением объема ЭЖТ на $1,4 \text{ см}^3$.

Толщина слоя ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой больше, чем над свободной стенкой правого желудочка и над верхушкой сердца. Объему ЭЖТ (по данным КТС) в наибольшей степени соответствует толщина ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде (по данным ЭХО-КГ), которую следует рассматривать, как показатель в большей степени отражающий количество данной жировой ткани.

Количество коронарных артерий, пораженных атеросклерозом у больных ИБС не зависело от объема и толщины ЭЖТ.

При рассмотрении когорты больных ИБС наступление многокомпонентной конечной точки было связано с вариантом реваскуляризации миокарда и преобладало среди больных, перенесших ЧКВ со стентированием. Однако, при

толщине эпикардального жира $\geq 8,46$ мм риск наступления конечной точки у больных ИБС повышался в 4,3 раза (95% ДИ: 1,2-15,3 мм; $p=0,023$) по сравнению со значениями показателя ЭЖТ ниже указанного предела, не зависимо от способа реваскуляризации миокарда, что ассоциировалось с ремоделированием сердца, более высокой частотой встречаемости гипертонической болезни и фибрилляции предсердий, а также высокой концентрацией лептина в сыворотке крови, высоким индексом свободного лептина, низкими уровнями РРЛ и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови, а также признаками хронического воспаления в виде более высоких концентраций FABP-4 и ФНО α .

ГЛАВА 8. Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование

8.1. Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в кардиомиоцитах правого предсердия у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование

Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в кардиомиоцитах правого предсердия была значимо выше у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, чем у обследованных без ИБС из группы сравнения II (таблица 112, рисунок 38).

Экспрессия микроРНК-27а в кардиомиоцитах у обследованных без ИБС была значимо ниже, чем у больных ИБС с атеросклерозом трех и более КА ($152,16 \pm 16,41$ УЕЭ у больных без ИБС из группы сравнения II и $234,62 \pm 21,29$ УЕЭ у больных ИБС, $p < 0,001$). У больных ИБС с поражением 3х и более КА, экспрессия микроРНК-27а была на уровне $234,62 \pm 29,51$ УЕЭ, тогда как у больных ИБС с гемодинамически значимыми стенозами 1-2 КА показатель экспрессии был значимо ниже $182,39 \pm 19,62$ УЕЭ ($p = 0,008$).

Подобный тренд наблюдался при анализе экспрессии микроРНК-133а в миокарде ($98,28 \pm 9,53$ УЕЭ у обследованных без ИБС и $119,54 \pm 12,72$ УЕЭ у больных ИБС, $p = 0,014$). У больных ИБС с поражением 3х и более КА, экспрессия микроРНК-133а составляла $127,53 \pm 13,41$ УЕЭ, а у больных ИБС со стенозами 1-2 коронарных артерий показатель экспрессии был значимо ниже и соответствовал $111,35 \pm 12,31$ УЕЭ ($p = 0,009$).

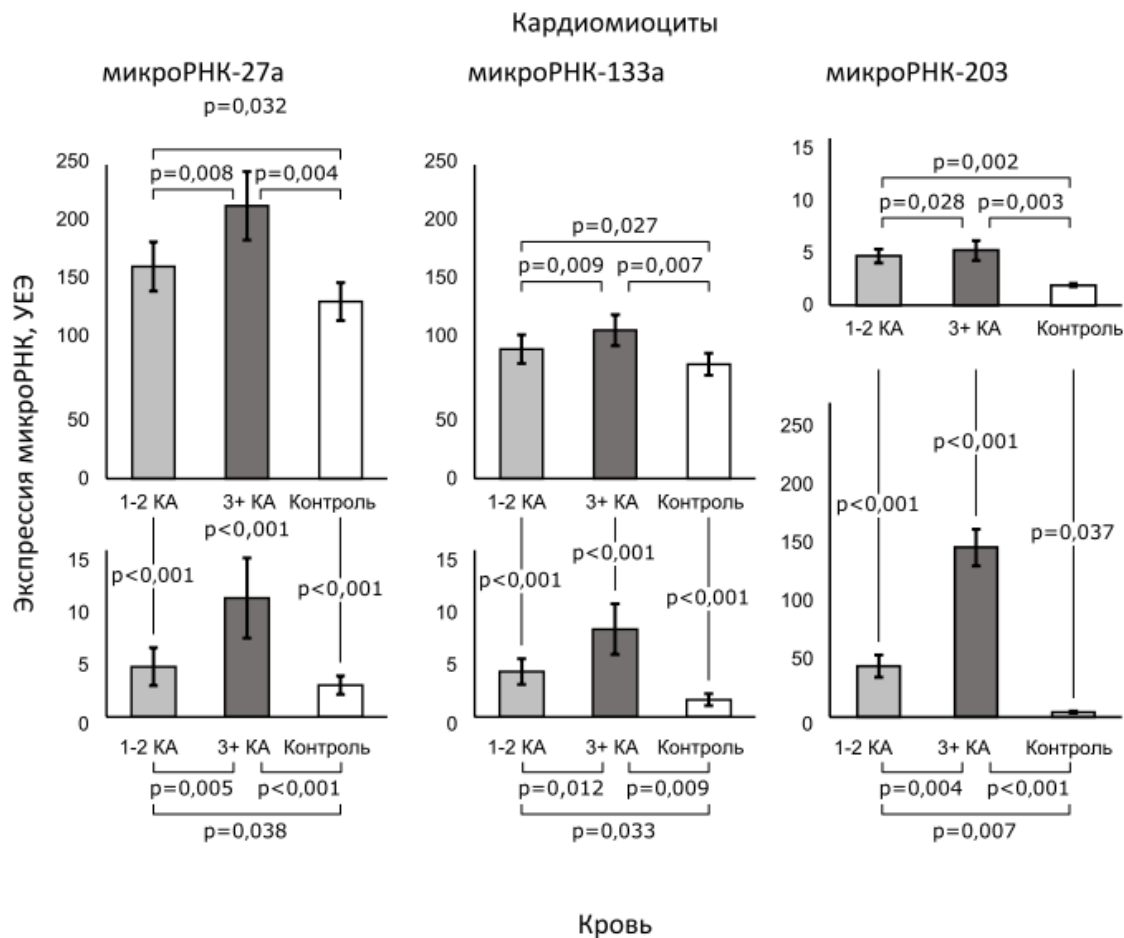


Рисунок 38 – Паттерны экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в кардиомиоцитах правого предсердия и в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование, с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий и у обследованных из группы сравнения II

Примечание: 1-2 КА – больные ИБС с гемодинамически значимым атеросклерозом 1-2^х коронарных артерий; 3+ КА – больные ИБС с гемодинамически значимым атеросклерозом 3^х и более коронарных артерий; УЕЭ – условные единицы экспрессии

Различия уровня экспрессии микроРНК-203 в кардиомиоцитах между исследуемыми группами больных были также значимыми ($1,91 \pm 0,15$ УЕЭ у обследованных без ИБС и $4,98 \pm 0,75$ УЕЭ у больных ИБС, $p=0,041$). У больных ИБС

с поражением 3х и более коронарных артерий, экспрессия микроРНК-203 составила $5,25 \pm 0,96$ УЕЭ, тогда как у больных ИБС со стенозами 1-2 коронарных артерий показатель экспрессии был значимо ниже, его уровень составил $4,71 \pm 0,67$ УЕЭ ($p=0,028$).

Таблица 112 – Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в кардиомиоцитах правого предсердия у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование, с различным числом коронарных артерий, пораженных атеросклерозом и в группе сравнения II

микроРНК, УЕЭ	1	2	3	p
	Группа сравнения II без поражения коронарных артерий (n=59)	Больные ИБС с поражением 1-2 ^x коронарных артерии (n=28)	Больные ИБС с поражением 3 ^x и более коронарных артерии (n=38)	
27а	152,16±16,41	182,39±19,62	234,62±29,51	1-2=0,032 1-3=0,004 2-3=0,008
133а	98,28±9,53	111,35±12,31	127,53±13,41	1-2=0,027 1-3=0,007 2-3=0,009
203	1,91±0,15	4,71±0,67	5,25±0,96	1-2=0,002 1-3=0,003 2-3=0,028

Примечание: УЕЭ – условные единицы экспрессии

8.2. Профили экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование

Экспрессия изучаемых микроРНК в сыворотке крови была значимо выше у больных ИБС со стенозами 3х и более коронарных артерий, чем у пациентов со стенозами 1-2 артерий сердца и у обследованных без ИБС из группы сравнения II (таблица 113, рисунок 38).

Таблица 113 – Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование, с различным числом коронарных артерий, пораженных атеросклерозом и в группе сравнения II

микроРНК, УЕЭ	1	2	3	p
	Группа сравнения II без поражения коронарных артерий (n=59)	Больные ИБС с поражением 1-2 ^x коронарных артерии (n=28)	Больные ИБС с поражением 3 ^x и более коронарных артерии (n=38)	
27a	3,05±0,89	4,82±1,82	11,41±3,85	1-2=0,038 1-3<0,001 2-3=0,005
133a	1,66±0,57	4,35±1,23	8,42±2,43	1-2=0,033 1-3=0,009 2-3=0,012
203	4,11±0,85	43,70±9,67	145,71±15,73	1-2=0,007 1-3<0,001 2-3=0,004

Наиболее значимые различия между исследуемыми группами наблюдались при оценке уровня экспрессии микроРНК-203. Экспрессия микроРНК-203 в сыворотке крови у обследованных без ИБС из группы сравнения II была значимо ниже, чем у больных ИБС ($4,11 \pm 0,85$ УЕЭ и $94,12 \pm 11,31$ УЕЭ, соответственно, $p < 0,001$). Экспрессия микроРНК-203 в сыворотке крови у больных ИБС с многососудистым атеросклерозом коронарных артерий была в 10 раз выше, чем у обследованных без ИБС ($145,71 \pm 15,73$ УЕЭ у больных ИБС со стенозами 3х и более КА и $4,11 \pm 0,85$ УЕЭ в группе без ИБС, $p < 0,001$). Экспрессия микроРНК-203 в сыворотке крови при многососудистом поражении КА у больных ИБС была значимо выше по сравнению с уровнем экспрессии данной молекулы у больных со стенозами 1-2 КА ($145,71 \pm 15,73$ УЕЭ у больных ИБС со стенозами 3х и более КА и $43,70 \pm 9,67$ УЕЭ у больных ИБС со стенозами 1-2 КА, $p = 0,004$).

Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ИБС с поражением трех и более КА была значимо выше, чем у больных с поражением 1-2х КА ($11,41 \pm 3,85$ УЕЭ у больных ИБС с поражением трех и более КА и $4,82 \pm 1,82$ УЕЭ у больных ИБС с поражением 1-2х КА, $p = 0,005$). Экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у обследованных без ИБС была значимо ниже, чем у больных ИБС ($3,05 \pm 0,89$ УЕЭ и $8,12 \pm 0,73$ УЕЭ, соответственно, $p = 0,031$).

Сходный паттерн экспрессии выявлен для экспрессии микроРНК-133а в сыворотке крови. Уровень экспрессии микроРНК-133а в сыворотке крови у больных ИБС с поражением 3х и более коронарных артерий был значимо выше, чем у обследованных со стенозами 1-2х КА ($8,42 \pm 2,43$ УЕЭ у больных ИБС с поражением 3х и более КА и $4,35 \pm 1,23$ УЕЭ у больных ИБС с поражением 1-2х КА, $p = 0,012$). Экспрессия микроРНК-133а в сыворотке крови у обследованных без ИБС была значимо ниже, чем у больных ИБС ($1,66 \pm 0,57$ УЕЭ и $6,49 \pm 2,53$ УЕЭ, соответственно, $p = 0,016$).

8.3. Сравнение профилилей экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в миокарде и в сыворотке крови у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование

При оценке экспрессии изучаемых молекул были выявлены общие закономерности. Экспрессия микроРНК-27а и микроРНК-133а в кардиомиоцитах была значимо выше, чем в сыворотке крови. Экспрессия микроРНК-203 в кардиомиоцитах выражена слабо и преимущественно представлена в сыворотке крови (таблица 114, рисунок 38).

У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, экспрессия всех изучаемых микроРНК в кардиомиоцитах и в сыворотке крови была значительно выше, чем значения соответствующих показателей у обследованных без коронарного атеросклероза (таблица 114, рисунок 38).

Таблица 114 – Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК -133а и микроРНК -203 в миокарде и в сыворотке крови у больных ИБС и в группе сравнения II без ИБС

Микро-РНК, УЕЭ	Исследуемый материал	1	2	p ₁₋₂
		Группа сравнения II без ИБС (n=59)	Больные ИБС (n=66)	
27а	Кардиомиоциты	152,16±16,41	234,62±21,29	<0,001
	Кровь	3,05±0,89	8,12±0,73	0,031
	p, (кардиомиоциты, кровь)	<0,001	<0,001	-
133а	Кардиомиоциты	98,28±9,53	119,54±12,72	0,014
	Кровь	1,66±0,57	6,49±2,53	0,016
	p, (кардиомиоциты, кровь)	<0,001	<0,001	-

Микро-РНК, УЕЭ	Исследуемый материал	1	2	p ₁₋₂
		Группа сравнения II без ИБС (n=59)	Больные ИБС (n=66)	
203	Кардиомиоциты	1,91±0,15	4,98±0,75	0,041
	Кровь	4,11±0,85	94,12±11,31	<0,001
	p, (кардиомиоциты, кровь)	0,037	<0,001	-

Корреляционный анализ показал наличие у больных ИБС сильной связи между экспрессией микроРНК-203 в сыворотке крови и в миокарде ($r=0,917$; $p<0,001$). Однако подобной корреляционной связи между сывороточной и миокардиальной экспрессией для микроРНК-27a ($r=0,041$; $p=0,238$) и микроРНК-133a ($r=0,104$; $p=0,175$) выявлено не было.

8.4. Ассоциация экспрессии микроРНК-27a, микроРНК-133a и микроРНК-203 с тяжестью атеросклероза коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование

Методом построения классификационных деревьев было установлено, что при уровне экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови более или равном 101,00 УЕЭ риск многососудистого атеросклероза коронарных артерий возрастал в 5 раз (ОШ, 5,90; 95% ДИ, 2,34-9,46; $p<0,001$). У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, было установлено, что при уровне экспрессии гена микроРНК-203 в сыворотке крови более 101,00 УЕЭ, многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий определяется в 100% случаев (чувствительность – 94,7%, специфичность – 93,5%). Для других изучаемых микроРНК подобных закономерностей выявлено не было.

В качестве примеров, иллюстрирующих данную закономерность, можно привести следующие клинические случаи:

Пример 1. Пациентка М., женщина 59 лет. Диагноз: Ишемическая болезнь сердца: впервые возникшая стенокардия; хроническая сердечная недостаточность II ф.кл.; абдоминальное ожирение.

Уровень экспрессии гена микроРНК-203 в сыворотке крови 117,48 УЕЭ, что по заявленному способу позволяет достоверно определить многососудистое поражение коронарных артерий, что подтвердилось данными коронарной ангиографии: атеросклеротические бляшки со значимым стенозом просвета выявлены в 4х коронарных артериях, проведено КШ.

Пример 2. Пациент Д., мужчина 59 лет. Диагноз: Ишемическая болезнь сердца: прогрессирующая стенокардия; хроническая сердечная недостаточность II ф.кл.; абдоминальное ожирение.

Уровень экспрессии гена микроРНК-203 в сыворотке крови 46,31 УЕЭ, что по заявленному способу указывает на отсутствие многососудистого атеросклероза КА, что было подтверждено данными коронарной ангиографии: атеросклеротические бляшки со значимым стенозом просвета выявлены в одной коронарной артерии, проведено КШ.

По данным корреляционного анализа установлен ряд взаимодействий между степенью экспрессии изучаемых микроРНК в сыворотке крови и рядом индикаторов, связанных с сердечно-сосудистым риском. У больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, выявлена положительная корреляционная связь между экспрессией микроРНК-27а в сыворотке крови и показателями липидного спектра крови, такими как ХС ЛПОНП и триглицериды, а также с вч-СРБ ($r=0,405$ и $p=0,012$; $r=0,347$ и $p=0,017$; $r=0,517$ и $p=0,024$, соответственно). Также, у больных ИБС обнаружена положительная корреляционная связь между показателем шкалы SYNTAX score-I и уровнем экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови ($r=0,693$; $p<0,001$). При этом корреляционные связи между показателем шкалы SYNTAX score-I и другими сывороточными микроРНК не выявлены: с уровнями экспрессии микроРНК-27а и

микроРНК-133а ($r=0,317$, $p=0,059$; $r=0,163$; $p=0,086$ соответственно). Однако, у обследованных без ИБС выявлена только одна значимая корреляционная зависимость: экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови и ХС ЛПНП в крови ($r=0,681$, $p=0,008$). Кроме того, более высокая концентрация лептина сыворотки крови у мужчин и женщин, а также более низкий уровень ХС ЛПВП были определены как значимые предикторы многососудистого коронарного атеросклероза у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ. У больных ИБС мужчин со стенозами трех и более КА совокупностью факторов, указывающих на риск множественного поражения артерий, стали экспрессия микроРНК-203 в сыворотке крови более $101,00 \pm 9,73$ УЕЭ, концентрация лептина сыворотки крови $\geq 18,3 \pm 3,1$ нг/мл и уровень ХС ЛПВП $\leq 1,1 \pm 0,2$ ммоль/л. В соответствии с данными ROC-анализа, чувствительность и специфичность указанной модели составили 80% и 96%, соответственно, при пороге классификации 0,53 (AUC, 0,893; 95% ДИ, 0,741-0,957; $p < 0,001$) (рисунок 39).

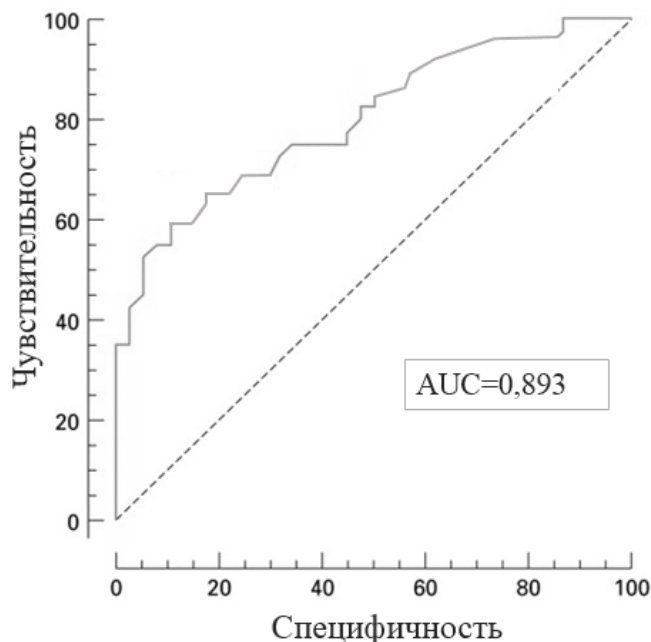


Рисунок 39 – Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности модели, определяющей риск многососудистого атеросклеротического поражения коронарных артерий у мужчин из исследуемой группы II, перенесших коронарное шунтирование

Заключение

Таким образом, экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (НУНА) с АО, перенесших КШ, была значимо выше, чем у обследованных без коронарного атеросклероза как в крови, так и в кардиомиоцитах.

Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови и кардиомиоцитах правого предсердия у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (НУНА) с АО, перенесших КШ, с поражением 3х и более коронарных артерий была значимо выше, чем у больных с поражением 1-2х артерий. Кроме того, экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 у больных ишемической болезнью сердца в этом исследовании была ассоциирована с маркерами атеросклероза и факторами хронического воспаления.

В сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (НУНА) с АО, перенесших КШ, выявлен высокий уровень экспрессии микроРНК-203, который не только тесно связан с ее экспрессией в миокарде (в отличие от микроРНК-27а и микроРНК-133а), но и может стать новым маркером прогноза степени поражения коронарных артерий.

По результатам работы показано, что экспрессия микроРНК-27а в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (НУНА) с АО, перенесших КШ, коррелировала с атерогенной дислипидемией и воспалением.

Выявленный в данной работе уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови $\geq 101,00$ УЕЭ указывал на повышенный риск многососудистого коронарного атеросклероза у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (НУНА) с АО, перенесших КШ. На основании данных логистического регрессионного анализа установлено, что в этот процесс также вовлечены высокий уровень лептина сыворотки крови как у мужчин, так и у женщин, а также снижение концентрации холестерина ЛПВП. И, как следствие, повышенная экспрессия микроРНК-203 в сыворотке связана с увеличением индекса SYNTAX score-I.

Данное исследование расширяет представление о молекулярных основах патогенеза ишемической болезни сердца путем количественной оценки экспрессии

микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 как в кардиомиоцитах правого предсердия, так и в доступном для исследования материале – сыворотке крови.

ГЛАВА 9. Обсуждение полученных результатов

Современные эпидемиологические исследования сердечно-сосудистых заболеваний свидетельствуют как о росте числа больных ИБС, так и о сохранении высокой частоты развития такого её осложнения, как сердечная недостаточность, что в совокупности становится ведущей причиной госпитализации и смертности, включая трудоспособное население (Maddox T.M. et al. 2021). В этой связи актуальным остается вопрос поиска надежных способов прогнозирования, профилактики и оптимизации лечения этих социально значимых состояний. Поэтому для повышения эффективности медицинской помощи важно проведение долгосрочных клинических наблюдений и создание регистров, в том числе для оценки тяжести коронарного атеросклероза в современных условиях лечения и профилактики ИБС в клинической практике как основной причины повышения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая повторные случаи реваскуляризации миокарда, а также оценку особенностей течения ИБС в сочетании с ХСН и степени соответствия лекарственной терапии существующим клиническим рекомендациям. Для решения этой задачи актуальными являются также молекулярно-генетические и трансляционные экспериментальные исследования, направленные на изучение патогенеза и поиск новых подходов к лечению и профилактике ИБС, осложненной ХСН на фоне эпидемии ожирения.

Эпидемиологические и клинические исследования по оценке прогноза жизни больных ИБС и ХСН на фоне ожирения всегда остаются актуальными из-за динамически меняющихся условий жизни популяции, доступности и разнообразия медицинской помощи, различий в критериях отбора пациентов в исследования, что не позволяет экстраполировать получаемые результаты на всю популяцию больных в целом и требует регулярного обновления сведений о структуре заболеваемости (Fickley C.E. et al. 2013, Dexter S. et al. 2018, Nohr E.A. et al. 2018, Ferrannini G. et al. 2020, Rush C.J. et al 2021, Naranjo-Domínguez A. et al. 2022).

Так, результаты проведенной работы показали, что в структуре заболеваемости ИБС в сочетании с ХСН 86,9 % пациентов страдали абдоминальным ожирением, также преобладали мужчины, которые по возрасту были моложе женщин, что согласуется с данными более ранних исследований, по данным которых, 20 % смертей у мужчин и 10 % смертей у женщин были связаны с ИБС (Townsend N. et al. 2014). Нужно отметить, что различия в частоте заболеваемости мужчин и женщин также связаны с различиями в описании симптомов при сборе жалоб при обследовании у врача. Обычно при стабильном, хроническом течении ИБС симптомы, которые описывают женщины, часто называют «атипичными», что может привести к недооценке риска, связанного с этими проявлениями, в отличие от более конкретных и точных жалоб мужчин (Crilly M.A. et al. 2008, Murga-Eizagaetxebarría N. et al. 2019). Например, если типичным проявлением ОКС у мужчин является боль в груди или верхней конечности, то большинство женщин менее четко описывают симптомы, среди которых нередко отсутствует типичный болевой синдром (Khan N.A. et al. 2013, Zou Y. et al. 2021). «Атипичные» симптомы обычно включают боль в животе, одышку, а также общие неспецифические симптомы, такие как тошнота, слабость и повышенная утомляемость (Meischke H. et al. 2008, Brush J.E. Jr. et al. 2022).

Также полученные собственные данные о возрастных различиях у мужчин и женщин, больных ИБС, находят подтверждение в более ранних работах с указанием на то, что женщины, больные ИБС и ХСН, как правило, обращаются за медицинской помощью позднее, чем мужчины. Однако даже обратившиеся в более молодом возрасте женщины, как правило, получают менее обоснованное лечение, чем мужчины (Davis M. et al. 2015). Ранее высказывались предположения о том, что женщины с клинически значимой ИБС, проявляющейся стенокардией напряжения с отсутствием значимых стенозов коронарных артерий по данным КАГ, имеют более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых событий. Однако при более подробном наблюдении оказалось, что женщины с наличием клинических жалоб, характерных для ИБС при отсутствии обструктивного поражения КА, подвергались значительно более высокому риску инфаркта

миокарда, инсульта или госпитализации по поводу прогрессирования СН (риск 7,9 % против 2,4 % у женщин без симптоматики) (Gulati M. et al. 2009). Объяснением этому может служить наличие микроваскулярной ангиопатии и эндотелиальной дисфункции, особенно при сопутствующем АО (Chandramouli C. et al. 2022, Streese L. et al. 2022). Поэтому наличие симптомов стенокардии напряжения без обструктивного поражения коронарных артерий, особенно у женщин, может потребовать более детального обследования и учета основных и дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска, которые также были изучены в представленной работе и будут обсуждены ниже.

Так, по собственным данным, в пятилетнем проспективном исследовании большой группы больных ИБС и ХСН среди традиционных факторов риска ССЗ чаще других встречались АГ, АО и дислипидемия, реже – курение и сахарный диабет. Показатели липидного обмена и хронического воспаления у этих пациентов соответствовали высокому сердечно-сосудистому риску. В исследовании INTERHEART выявлено 6 основных модифицируемых факторов риска ИБС: дислипидемия, курение, АГ, АО, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия), СД. При этом дислипидемия является наиболее значимым фактором риска развития ИБС у лиц моложе 45 лет. Суммарно воздействием вышеперечисленных факторов объяснялось 94 % случаев ИМ у женщин и 90 % случаев – у мужчин, независимо от региона проживания (Yusuf S. et al., 2004).

Когорта пациентов в группе I, вошедших в пятилетнее проспективное исследование традиционных факторов СС риска, оказалась достаточно неоднородной в связи с сравнительно небольшим количеством критериев включения и невключения, что, в отличие от однородной выборки, дало возможность изучить отдаленный прогноз, влияние ФР, а также оценить распространенность СНССС. Так, в когорте пациентов, вошедших в исследуемую группу I, частота встречаемости традиционных ФР была достаточно высокой, что является характерной особенностью баз данных, в которые включение пациентов с

изучаемым заболеванием происходит последовательно без поправки на пол, возраст и широкий спектр сопутствующих заболеваний.

Среди исследований по изучению особенностей течения и тактики лечения ИБС можно привести такие, как NORIC (Berge C.A. et al. 2022), J-PCI (Aikawa T. et al. 2020), PURE (Avezum A. et al. 2017), CLARIFY (Steg P.G. et al. 2012). Анализ традиционных факторов риска у больных ИБС в сочетании с ХСН в группе I, вошедших в собственное исследование, показал, что данные были сопоставимы по частоте встречаемости с данными ранее опубликованных и указанных выше исследований. Так, на момент включения в исследование АГ имели 87 % пациентов, АО 86,9 %, дислипидемию 83 %, курили 34 % обследованных, а СД 2 типа – в 12 %. АГ, АО и дислипидемия являются ведущими модифицируемыми факторами риска ИБС и причинами развития и прогрессирования ХСН как в России, так и в США и странах Европы (Фомин И. В. 2016, Maddox T.M. et al. 2021), что было показано и в собственном исследовании.

Так, по полученным данным, стабильное течение ИБС на момент референсной госпитализации имели 60 % пациентов, тогда как 40 % были госпитализированы с ОКС. Указания на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе были у 42 % обследованных, тогда как частота реваскуляризации миокарда составила в общей сложности лишь 15 %. Инсульт или ТИА в анамнезе выявлены в 2 % случаев. В настоящее время установлено, что прогноз в отношении жизни у больных ИБС ухудшается при развитии такого осложнения, как ХСН, особенно при низкой фракции выброса ЛЖ (Pagliaro V.R. et al. 2020). Согласно собственным результатам, у четверти больных ИБС, включенных в исследование, функциональный класс ХСН был выше III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), однако, несмотря на это, пациентов с СНпФВ в сумме с пациентами с СНнФВ была только половина, что свидетельствует о дисбалансе клинических и инструментальных возможностей диагностики у больных ИБС в сочетании с ХСН. Ранее было показано, что наличие клинических и инструментальных признаков ХСН ассоциировано с худшим ближайшим и отдаленным прогнозом у пациентов со

стабильной ИБС, у которых клинические проявления СН имеют самостоятельное значение, независимо от состояния сократительной функции левого желудочка. Это связано с тем, что клинические симптомы являются универсальными и могут присутствовать у пациентов и с диастолической дисфункцией ЛЖ, имеющих сохраненную ФВ ЛЖ, но практически такую же смертность, как и пациенты с СНнФВ (Morisky D. E. 1986, Jerant A. et al. 2008, Lupón J. et al. 2019, Malik A. et al. 2022). Клиническая диагностика ХСН, которая основана на определении функционального класса по классификации NYHA, часто не коррелирует со значением ФВ ЛЖ и концентрацией таких биологических маркеров прогноза, как фактор роста фибробластов-15, галектин-3 и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP), последний – особенно у больных с сопутствующим ожирением, которых в исследуемой группе II было более 80 %, (Кожевникова М.В. с соавт. 2021, Jarolim P. 2014, Yin Q.S. et al. 2014). Поэтому возникла необходимость распределения пациентов с ХСН в когорты в зависимости от величины ФВ ЛЖ, что также подкрепляется существованием различий в ожидаемой 5-летней выживаемости и риске повторных случаев госпитализации (Snyder M.L. et al. 2014, Gupta A. et al. 2018, Bierrenbach A.L. et al. 2019). Однако, несмотря на то что пациенты с различными фенотипами сердечной недостаточности в зависимости от ФВ ЛЖ имеют неблагоприятный прогноз, риск летального исхода при сниженной ФВ ЛЖ значимо выше, чем при сохраненной ФВ ЛЖ (Roscock S.J. 2013, Alsamara M. et al. 2014). Вместе с тем доказано, что при снижении ФВ ЛЖ более высокое значение выживаемости имеют те пациенты, ФВ ЛЖ которых превышает 35 – 40 %, а также те, у которых проводимая терапия ХСН привела к увеличению ФВ ЛЖ и составила более 45 % независимо от других факторов риска (Blecker S. et al. 2014). Последнее утверждение стало поводом для внесения изменений в клинические рекомендации по ведению больных с ХСН Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца, которые рассматривают возможность дополнительной стратификации пациентов, устойчиво ответивших на рекомендованное лечение (Yancy C.W. et al. 2013).

Вместе с этим клинически значимой остается оценка профиля метаболитов в крови, особенно тех, которые используются в рутинной практике врача, что может дополнить понимание фенотипических подгрупп СН у пациентов с ИБС, расширить арсенал доступных диагностических возможностей при оценке прогноза, персонафицировать и проводить оценку эффективности проводимой терапии.

Так, в изучаемой когорте больных ИБС в сочетании с ХСН из группы I лабораторные показатели липидного обмена и высокочувствительного СРБ, соответствовали высокому сердечно-сосудистому риску и недостаточному эффекту или отсутствию гиполипидемической терапии. Также в изучаемой выборке больных среднее значение концентрации тропонина I было повышено, что, с одной стороны, может объясняться как долей случаев ОКС, так и возможным повышением данного маркера вследствие снижения сократительной функции левого желудочка. Данное предположение находит подтверждение в более ранних исследованиях. Существуют сведения о том, что циркулирующий пул тропонина у пациентов с СНсФВ значимо ниже, чем при СНнФВ (Santhanakrishnan R. et al. 2012, van Kimmenade R.R. et al. 2012). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями, натрийуретические пептиды (BNP, NT-pro-BNP, MR-pro-ANP) сохраняют свое значение как хорошо изученные и достаточно чувствительные биомаркеры ХСН, несмотря на это, оставляя преимущества за клинической классификацией ХСН (Maddox T.M. et al. 2021). При этом только BNP и NT-pro-BNP сохраняют свое прогностическое значение для пациентов с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ. Однако использование только лишь оценки BNP с рекомендуемыми в настоящее время пороговыми уровнями недостаточно для надежной диагностики и оценки прогноза при сердечной недостаточности у больных ИБС, особенно при сочетании с ожирением, когда происходит занижение результатов их лабораторных значений (Kelder J.C. et al. 2011, Maddox T.M. et al. 2021).

Существуют данные о том, что, кроме BNP, прогностическую ценность у больных с ХСН имеют также тропонин-I и высокочувствительный С-реактивный

белок, информативность значений которых в меньшей степени зависит от наличия сопутствующего ожирения (Santhanakrishnan R. et al. 2012), и повышение которых было показано в собственном исследовании. С другой стороны, прогностическая ценность таких биологических маркеров, как цистатин С, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), а также микроальбуминурия, установлена только у больных с СНсФВ (Santhanakrishnan R. et al. 2012; Brouwers F.P. et al. 2013). Показано, что для больных ИБС со сниженной ФВ ЛЖ доказана высокая предсказательная ценность (в плане неблагоприятных исходов) кардиоспецифичных тропонинов и натрийуретических пептидов, тогда как маркеры, характеризующие экспансию внеклеточного матрикса, такие как, например, галектин-3 и GDF-15, в большей мере позволяют уточнить риск для пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (Eschaliere R. et al. 2013). Поэтому диагностические и прогностические возможности стратификации больных ИБС, осложненной ХСН, с помощью оценки биомаркеров многогранны и требуют дальнейшего изучения.

Приблизительно половина всех больных ИБС и сердечной недостаточностью имеют сохраненную ФВ ЛЖ, несмотря на наличие клинических признаков дисфункции миокарда (Lam C.S. et al. 2011, Omote K. et al. 2022). Полученные собственные данные согласуются с этими наблюдениями, так как анализ показателей ЭХО-КГ в когорте обследованных больных ИБС в сочетании с ХСН из группы I показал, что в половине случаев фенотип ХСН соответствовал сохраненной фракции выброса ЛЖ, несмотря на высокую частоту встречаемости структурных и функциональных нарушений сердца, которые являются последствиями как ИБС и перенесенных в прошлом ИМ, так и высокой частоты сопутствующей АГ. Поэтому категория больных ИБС со стабильным течением СНсФВ и СНпФВ представляет особый интерес, так как их прогноз и особенности патогенеза являются менее изученными по сравнению с больными со сниженной фракцией выброса ЛЖ (Omote K. et al. 2022). У больных ИБС и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса сократительная способность миокарда и качество жизни постепенно ухудшаются, а жизнеугрожающие

осложнения и риск сердечно-сосудистой смерти возрастают. В отличие от СН со сниженной фракцией выброса, в настоящее время существует ряд методов лечения СНсФВ с высокой степенью доказательности, но, к сожалению, на амбулаторном этапе медицинской помощи они ограничиваются назначением диуретиков, модификацией образа жизни и лечением сопутствующих заболеваний (Omote K. et al. 2022). Расширение представлений о патофизиологических механизмах, лежащих в основе ИБС, осложненной СН, особенно СНсФВ, позволит совершенствовать стратегии лечения этих больных для предотвращения прогрессирования синдрома сердечной недостаточности. Вместе с тем неблагоприятные исходы и скорость прогрессирования ХСН у больных ИБС напрямую зависят от степени выраженности атеросклероза коронарных артерий и ассоциированного с этим процессом ремоделирования миокарда (Rush C.J. et al. 2021). Поэтому, чем более выражен атеросклероз КА и ниже сократительная способность миокарда, тем более неблагоприятным будет прогноз этих пациентов. Так, среди больных, вошедших в исследуемую группу I, в половине случаев был выявлен атеросклероз магистральных КА, а гемодинамически значимое сужение просвета артерий обнаружено у подавляющего большинства больных – в 80 % случаев. Значимый многососудистый атеросклероз КА, связанный с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, был выявлен в 1/3 случаев. Поэтому в изучаемой когорте показания к реваскуляризации миокарда были определены у большой доли (81,4 %) обследованных. Из всех случаев реваскуляризации миокарда, проведенных во время референсной госпитализации, 53,7 % вмешательств составили неотложные ЧКВ (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) с имплантацией внутрикоронарного стента; 24,2 % случаев составило плановое КШ и 21,7 % случаев – плановое ЧКВ (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) с имплантацией внутрикоронарного стента, а также у 0,4 % пациентов была проведена плановая гибридная реваскуляризация миокарда, состоящая из КШ с отсроченным на 2 – 3 суток ЧКВ (транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика) 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 большинстве случаев ЧКВ пациентам были установлены стенты с лекарственным покрытием, что соответствует существующим клиническим рекомендациям (Knuuti J. et al. 2020).

Снижение летальности больных ИБС в последние годы достигается не только за счет эффективных способов реваскуляризации миокарда и коррекции ФР, но и за счет применения лекарственных препаратов с доказанным влиянием на прогноз и продолжительность жизни. Роль основных классов антиишемических препаратов: антиагрегантов, гиполипидемических средств, бета-адреноблокаторов, иАПФ и сартанов – в лечении и профилактике ИБС и ее осложнений была доказана на модели IMPACT (Bennett K et al. 2006, Flores-Mateo G. et al. 2011, Hotchkiss J.W. et al. 2014). Так, снижение смертности в популяции Шотландии было на 7 % обусловлено применением статинов у больных со стабильным течением ИБС и на 9 % - при вторичной профилактике после перенесенного инфаркта миокарда, а при сопутствующем назначении бета-адреноблокаторов и иАПФ/сартанов смертность снизилась на 13 % (Hotchkiss J.W. et al. 2014). На этой же модели IMPACT было показано снижение смертности от ИБС в США в два раза с 1980 по 2000 годы, что было связано со вторичной профилактикой, проводимой у больных, перенесших ИМ или реваскуляризацию миокарда (Ford E.S. et al. 2007).

Существенной причиной, влияющей на скорость прогрессирования атеросклероза и его клинические проявления, является недостаточная приверженность пациента к лекарственной терапии. Это подтверждается данными различных регистров. Так, при анализе ряда проспективных исследований: ПРЕМЬЕРА (Шальнова С.А. с соавт. 2006), РЕКОРД (Эрлих А.Д. с соавт. 2009), REACH (Petry T. et al. 2006), EURIKA (Halcox J.P. et al. 2017), CEPHEUS (Boytsov S. et al. 2017), EUROASPIRE (Kotseva K. et al. 2021) у больных ИБС до развития острого события была установлена низкая приверженность к лекарственному лечению. Однако в периоде после выписки из стационара по поводу острого сердечно-сосудистого события приверженность пациентов значимо не возросла,

поддерживая тем самым прогрессирование атеросклероза и риск повторных осложнений и преждевременной смерти (Бокерия Л.А. с соавт. 2013, Соболева М.С. 2017, Tian Y. et al. 2019, Lv C. et al. 2021).

Возможности лекарственной терапии ИБС не используются в полной мере, в том числе из-за недостаточной преемственности между стационарным и амбулаторным этапами ведения пациента (Оганов Р.Р. с соавт. 2009, Комаров А.Л. с соавт. 2012, Neutel J.M. et al. 2003, Yusuf S. et al. 2004). Из-за того, что после проведения высокотехнологичных методов лечения ИБС пациенты не соблюдают назначенные им рекомендации по медикаментозному лечению, в течение первого года рецидив ОКС развивается в 50 – 70 % случаев, в связи с чем потери бюджета Российской Федерации ежегодно составляют около 13 миллиардов рублей (Терещенко С.Н. 2016). Для разработки эффективных мер по преодолению низкой приверженности к терапии и повышению преемственности среди специалистов, необходимы изучение и анализ большого числа больных ИБС, что было выполнено и в данной работе.

По результатам собственного исследования, на момент референсной госпитализации больных ИБС в сочетании с ХСН терапия основными группами анитишемических препаратов была недостаточной и не соответствовала национальным клиническим рекомендациям по ведению таких пациентов (Кухарчук В.В. с соавт. 2020, Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020, Кобалава Ж.Д. с соавт. 2020). Невысокая частота назначения статинов до референсного события объясняет и нецелевой уровень ХС ЛПНП при поступлении в стационар в обследованной когорте больных из исследуемой группы I.

К моменту выписки из стационара качество лечения больных ИБС в сочетании с ХСН улучшилось. К моменту выписки значимо возросла доля больных, принимающих бета-адреноблокаторы, иАПФ и/или сартаны, блокаторы медленных кальциевых каналов, статины, эзетимиб, дезагреганты и диуретики. Частота приема фибратов, антикоагулянтов, сердечных гликозидов не изменилась. Значительно уменьшилась доля больных, получающих к моменту выписки

симптоматическую терапию нитратами. За счет более редкого назначения нитратов в период референсной госпитализации и отсутствия их влияния на уровень системного артериального давления возросла доля больных, получающих патогенетическую терапию бета-адреноблокаторами, иАПФ и сартанами. Для анализа оценки эффективности лечения и отслеживания основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в когорте больных важна оценка отдаленных событий.

Поэтому для решения одной из задач, поставленных в исследовании, было проведено проспективное 5-летнее когортное наблюдение для выявления предикторов неблагоприятного прогноза у больных ИБС, осложненной ХСН, составивших исследуемую группу I.

В когорте больных ИБС в сочетании с ХСН был проведен проспективный анализ четырехкомпонентной конечной точки, которая представляет собой основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, объединенные понятием СНССС, включающие такие состояния, как смерть от всех причин, повторный ИМ, прогрессирование сердечной недостаточности и повторную внеплановую реваскуляризацию миокарда (Dominguez A.C. et al. 2016, Hu D. et al. 2019, Sutanto A. et al. 2021).

Из всей когорты больных, включенных в группу I на момент референсной госпитализации, в последующий проспективный анализ не вошли пациенты со случаями плановых госпитализаций (из-за общепринятого порядка повторного оформления квот на эндоваскулярное лечение при неполной первичной реваскуляризации), которые не были ассоциированы с развитием ОКС или ухудшением течения ИБС. Из проспективного анализа также были исключены больные ИБС в сочетании с ХСН, у которых был зарегистрирован летальный исход во время референсной госпитализации и пациенты, связь с которыми в период проспективного наблюдения не удалось установить. Таким образом, из 2536 больных ИБС в сочетании с ХСН, включенных в исследование, анализ наступления СНССС был проведен среди 2289 больных. Медиана наступления СНССС составила 63 недель (Q1 – 22 недель; Q3 – 138 недель).

Таким образом, собственное исследование по характеристикам когорты и величине отклика обеспечивает получение объективной информации у пациентов с ИБС и ХСН при долгосрочном наблюдении. Вместе с тем необходимо учитывать наличие ряда особенностей обследованной когорты больных в сравнении с общей популяцией больных ИБС в России и в других странах, обусловленных тем, что представленная база данных являлась госпитальной и включала жителей городов Северо-Западного региона, в том числе Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также Москвы, 100 % из которых была проведена коронарная ангиография, а около 60 % было выполнено плановое или экстренное ЧКВ в период с 15.01.2015 г. по 30.06.2020 г., в то время как в целом в РФ на проведение КАГ направляют небольшую долю пациентов и еще реже проводят внутрисосудистую реваскуляризацию миокарда. Так, частота ЧКВ в 2004 году составляла менее 4 % (Оганов Р.Г. с соавт. 2006). С положительным приростом частоты вмешательств в последующем, например, за 3 года в период с 2010 до 2012, количество экстренных коронарных ангиографий при инфаркте миокарда увеличилось в 2 раза – с 945 до 2123 одновременно со снижением госпитальной летальности при инфаркте миокарда с 19 % в 2001 году до 11 % в 2012 году. В России из расчета на 1 миллион взрослого населения в 2012 году проведено 684 экстренных коронарных ангиографий – это в 5,5 раза больше, чем в среднем по стране, что сопоставимо с данными европейских исследований (Тархановский А. 2013).

Согласно данным российского исследования, частота выполнения ЧКВ при ОКСпСТ в 2014 г. была на низком уровне и существенно отличалась в различных регионах России, а в ряде субъектов вообще не проводилась по причинам недостаточной оснащенности оборудованием и ресурсами, необходимыми для ранней диагностики ИМ и своевременного проведения ЧКВ (Посненкова О.М. с соавт. 2015). Вместе с тем наибольшая частота ЧКВ в регионах была зафиксирована на уровне 29 % в Ивановской, Белгородской, Сахалинской и Магаданской областях. При этом в Архангельской и Воронежской областях, Карачаево-Черкесской Республике, Курской, Орловской областях у больных с ОКСпСТ ЧКВ вообще не проводились (Посненкова О.М. с соавт. 2015). В 2018 году в России было выявлено

147375 случаев ОКСпST. При этом в срок до 12 часов от начала острого события, когда оказание помощи с использованием инвазивной стратегии или ЧКВ является наиболее эффективным, было госпитализировано лишь 70 % пациентов, что влечет за собой высокий риск повторных неблагоприятных событий и развитие ХСН в последующем (Терещенко А.С. с соавт. 2021).

По данным проведенного исследования, в структуре СНССС чаще других была выявлена повторная внеплановая реваскуляризация миокарда. В связи с этим был проведен анализ влияния способа реваскуляризации миокарда на долгосрочный прогноз наступления компонентов СНССС с учетом времени наблюдения. Для анализа была использована модель пропорционального риска Кокса с оценкой относительного риска, по данным которой риск развития объединенного СНССС был в 2,08 раза выше у больных ИБС в сочетании с ХСН, перенесших ЧКВ в качестве реваскуляризации миокарда, по сравнению с больными, которым было выполнено КШ. При этом на развитие отдельных компонентов СНССС способ реваскуляризации миокарда в обследованной когорте больных ИБС в сочетании с ХСН влияния не оказал.

В связи с преобладанием в структуре СНССС повторной внеплановой реваскуляризация миокарда был проведен проспективный анализ случаев повторного инвазивного лечения ИБС, выполненного в период с 15.01.2015 г. по 30.06.2020 г. В результате скорректированного многомерного анализа было выявлено, что независимыми предикторами, ассоциированными с необходимостью проведения повторного внепланового коронарного вмешательства, являются стеноз ОВ ЛКА ≥ 30 % (шансы проведения повторной коронарографии возрастают в 2,2 раза (95 % ДИ 1,2 – 3,6)), правый тип кровоснабжения миокарда (шансы проведения повторной коронарографии возрастают в 2,1 раза (95 % ДИ 1,1 – 4,0)) и ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² (шансы проведения повторной коронарографии возрастают в 2,1 раза (95 % ДИ 1,0 – 3,2)). Для оценки совокупной роли выявленных предикторов изучаемая популяция пациентов была ранжирована на 4 категории: наличие одновременно трех предикторов, наличие одновременно двух предикторов, наличие только одного из предикторов, отсутствие всех предикторов.

Так была выявлена закономерность повышения шансов возникновения потребности в проведении повторной внеплановой реваскуляризации миокарда при увеличении количества выявленных предикторов. Так, наличие только одного из предикторов повышало шансы повторной внеплановой реваскуляризации миокарда в 3,3 раза, двух предикторов – в 5,8 раз, в то время как наличие трех предикторов – в 7,2 раза.

Таким образом, впервые было установлено, что при стенозе просвета ОВ ЛКА $\geq 30\%$ в сочетании с правым типом коронарного кровоснабжения у больных ожирением с ИМТ ≥ 30 кг/м² риск повторной внеплановой реваскуляризации миокарда у больных ИБС и ХСН возрастает в 7,2 раза. Полученное значение совокупной роли трех факторов у больных ИБС в сочетании с ХСН, перенесших реваскуляризацию миокарда независимо от ее способа, может рассматриваться в качестве прогностического критерия риска повторной внеплановой реваскуляризации миокарда.

Известно также, что такие состояния, как пожилой возраст, сниженная функция левого желудочка, сахарный диабет, прогрессирование атеросклероза и неоатерогенез у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, обладают более существенным влиянием на выживаемость и на риск повторного вмешательства в дальнейшем и, соответственно, снижают эффективность проведенного лечения при ИБС (Grimfjård P. et al. 2019). Также ранее установлена патогенетическая связь между нейрогуморальной активностью висцеральной жировой ткани, провоспалительной активностью плазмы, нарушением углеводного обмена, степенью эпикардального ожирения с риском повторной реваскуляризации у больных ИБС, перенесших ЧКВ со стентированием (Веселовская Н.Г. с соавт. 2013). Однако недостатком этого исследования являлось ограниченное число наблюдений, включающее 68 пациентов мужского пола. Также при этом не учитывалась топография поражения коронарного русла.

Результаты исследования EXCEL, в котором был проведен анализ данных 1905 больных, показали связь риска повторной реваскуляризации миокарда с отсутствием эффективной гиполипидемической терапии (Chen S. et al. 2019).

Недостатком данного исследования являлся анализ частоты нежелательных явлений после реваскуляризации только у больных с поражением главного ствола левой коронарной артерии.

Риск повторной реваскуляризации миокарда возрастает также и при диффузном типе поражения коронарных артерий протяженностью более 10 мм или при очаговом поражении длиной менее 10 мм (Omeh D.J. et al. 2019), но данных, указывающих на топографические предпосылки риска повторной реваскуляризации после ЧКВ со стентированием, в работе не представлено. Однако известны данные о том, что существенный вклад в развитие рестеноза после ангиопластики и стентирования КА имеет локализация поражения в проксимальной трети ПМЖА при эксцентричном или протяженном поражении (Магерова А.И. с соавт. 2003).

Направленность на персонифицированный подход в современной медицине обосновывает необходимость поиска новых факторов неблагоприятного течения такого социально значимого заболевания, как ИБС. Наряду с этим в исследованной группе I больных ИБС в сочетании с ХСН, кроме немодифицируемых анатомических предикторов риска повторной реваскуляризации миокарда, была определена прогностическая роль такого модифицируемого фактора, как ожирение при значении ИМТ ≥ 30 кг/м². Механизмы, которые запускают патологический сердечно-сосудистый каскад событий при ожирении, до конца не изучены, актуальны и постоянно дополняются данными современных исследований, способствуя тем самым развитию принципов персонифицированной медицины (Jessup M. et al. 2009, Lavie C.J. et al. 2013, Rohm T.V. et al. 2022). Ряд ассоциированных с ожирением заболеваний, таких как АГ и СД, оказывают влияние на прогрессирование ИБС и ХСН (Jia G. et al. 2021). 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). Описана взаимосвязь избыточного накопления эктопической висцеральной жировой ткани с патогенезом атеросклероза из-за

дисбаланса секреции множества про- и антиатерогенных адипоцитокинов (Zhao S. et al. 2021). Также известны данные о том, что избыточное накопление эпикардальной жировой ткани играет важную роль в развитии коронарного атеросклероза (Полякова Е.А. с соавт. 2019, 2020; Neeland I.J. et al. 2019), предположительно вследствие паракринной и вазокринной передачи сигналов адипоцитокинов (Salazar J. et al. 2017).

Обсуждая роль гормональной активности жировой ткани, необходимо отметить, что в одном из проспективных популяционных исследований было показано, что исходный уровень лептина был значительно выше у тех пациентов, у которых впоследствии развился инфаркт миокарда (Thøgersen A.M. et al. 2004). Этот факт впоследствии был подтвержден в другом исследовании, показавшем, что независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с АГ является высокий уровень лептина сыворотки крови. Поэтому, определив концентрацию лептина в крови, возможно прогнозировать риск инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска (Sattar N. et al. 2009). Данную закономерность можно объяснить патогенетическим влиянием гиперлептинемии на функцию эндотелия, гемодинамику, окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови, углеводный обмен. Лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах хронического воспаления, активации функции тромбоцитов, гемостаза, гипертрофии гладкомышечных клеток, что сопровождается ремоделированием сердца и сосудов, и значительно увеличивает риск развития ИБС и прогрессирования ХСН у мужчин и женщин (Беляева О.Д. с соавт. 2010, Чубенко Е.А. с соавт. 2010, Liberale L. et al. 2017, Montecucco F. et al. 2017, Nakanishi K. et al. 2017).

Влияние лептина и других адипоцитокинов на сердечно-сосудистую систему до конца не изучено. В частности, продолжается поиск внутриклеточных механизмов действия этих биологически активных белков в процессе атерогенеза, изменении сократительной функции миокарда, метаболизме жирных кислот, ремоделировании миокарда, ишемическом и реперфузионном повреждении (Reijrink M. et al. 2019, Tanyanskiy D.A. et al. 2019).

Вопреки существующей в настоящее время эпидемии ожирения и росту ассоциированных с ним заболеваний, важно отметить, что у пациентов с более высоким ИМТ и окружностью талии последствия и тяжесть острого коронарного синдрома, а также результаты чрескожных коронарных вмешательств и течение ХСН при невыраженном ожирении имеют более благоприятное течение, чем у пациентов с отсутствием абдоминального ожирения. За данным наблюдением закрепился термин «парадокс ожирения» (Yang R. 2007). В работе С.С. Smith с соавторами было показано, что при моделировании инфаркта миокарда на изолированном сердце мыши, экзогенное назначение лептина в начале реперфузии приводило к уменьшению зоны инфаркта на 40% (Smith C.C. et al. 2006). Вероятно, кардиопротективное действие лептина реализуется путем активации каскада киназ, который включает в себя PI3K/Akt и ERK1/2, приводя к снижению проницаемости митохондриальных пор (Hausenloy D.J. et al. 2005).

С.С. Smith с соавторами показали, что ингибирование протеинкиназ PI3K или ERK1/2 нивелировало кардиопротективный эффект лептина (Smith C.C. et al. 2006). Вместе с тем, в эксперименте *in vivo* D. Kain с соавторами показали, что при моделировании ишемии/реперфузии миокарда у мышей гипертрофия, фиброз и дисфункция миокарда были вызваны гиперэкспрессией мРНК гена лептина в кардиомиоцитах (Kain D. et al. 2018). Полученные авторами результаты изменяют представление о том, что уровень лептина в периферической крови является надежным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Противоречивость данных о роли лептина в процессах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда требует проведения дальнейших исследований в этой области, что было предпринято в собственном исследовании.

Влияние лептина и других адипоцитокинов на миокард и проводящую систему сердца при ишемическом повреждении до конца не изучено, и требует проведения трансляционных исследований, имеющих прикладное клиническое значение для снижения инвалидизации и смертности больных ИБС (Cavalera M. et al. 2014). Актуальными и малоизученными остаются вопросы влияния различных концентраций белков жировой ткани на показатели, определяющие прогноз и

развитие осложнений при ИБС и ХСН, такие как площадь ишемического повреждения при инфаркте миокарда, проаритмогенный эффект при ишемии/реперфузии миокарда, развитие сократительной дисфункции левого желудочка (Kain D. et al. 2018).

Поэтому одной из задач собственного исследования было изучение эффектов 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, а также изучение возможных внутриклеточных механизмов.

Кардиопротективные эффекты лептина ранее оценивались в экспериментах на изолированных кардиомиоцитах и на модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца мыши (Smith C.C. et al. 2006). Согласно описанному в указанной работе протоколу, изолированные сердца мышей подвергали 35-минутной глобальной ишемии с последующей 35-минутной реперфузией буфером Кребса, содержащим 10 нМ лептина. Добавление лептина в перфузат в ходе реперфузии вызывало уменьшение размера инфаркта по сравнению с контролем. Существенным недостатком указанного исследования является то, что авторы оценили эффект на модели с недостаточной продолжительностью периода реперфузии. Кроме того, авторы использовали высокую, превышающую физиологический диапазон концентрацию лептина, которая в условиях организма может оказать негативное воздействие. Изучение эффектов лептина было проведено в единственной концентрации, без исследования эффектов разных его доз. Не были оценены функциональные показатели сердца. Данных о кардиопротективном эффекте лептина на общепринятой модели ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у крыс в доступной литературе не обнаружено.

В собственном исследовании был разработан способ защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения с использованием общепринятой модели ишемического и реперфузионного повреждения миокарда у крыс с определением оптимальной для этих целей концентрации лептина. Полученные

результаты позволили предложить новый способ защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения в остром эксперименте, заключающийся в том, что при моделировании глобальной ишемии-реперфузии на изолированном сердце крысы используют перфузионный раствора Кребса с рабочей концентрацией лептина 1,0 нМ на всех этапах перфузии, при этом этап кондиционирования составляет 60 минут, этап ишемии – 30 минут и этап реперфузии – 120 минут. Заявленный способ кардиопротекции может быть использован в доклинических исследованиях для разработки лабораторного критерия пороговой концентрации лептина, выше которой возрастает риск тяжелого течения инфаркта миокарда, а также для разработки лекарственного подхода с целью уменьшения объема ишемического повреждения миокарда при операциях на сердце с прогнозируемой ишемией, например, в качестве фармакологического preconditionирования перед операциями коронарного шунтирования или ЧКВ.

Экспериментальный этап проведенной работы также свидетельствует о том, что хроническая гиперлептинемия (в течение восьми суток) у крыс приводит к повышению артериального давления и частоты сердечных сокращений, гипертрофии миокарда, нарушению функции ЛЖ, увеличению частоты ишемических аритмий, дислипидемии, системному воспалению и увеличению размера инфаркта миокарда. Кроме того, фармакологическое ингибирование киназного пути JAK2/STAT3 путем внутрибрюшинной инъекции JSI-124 снижает индуцированное лептином фосфорилирование JAK2 и STAT3 и предотвращает ухудшение некоторых гемодинамических и метаболических параметров. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что передача сигнала через JAK2/STAT3 после активации рецепторов лептина может быть задействована в опосредованных механизмах как метаболической дисфункции, так и ишемического аритмогенеза у крыс. Более ранние исследования описывают механизмы, посредством которых передача сигналов лептин-STAT оказывает влияние на развитие повреждения миокарда (Chen H. et al. 2020; Kang K.W. et al. 2020; Segers V.F.M. et al. 2021). Помимо сигнального пути лептин-STAT, другие пути, такие как

сигнальные пути MAPK и PI3K/AKT, участвуют в эффекторных механизмах воспалительных реакций (Kang K.W. et al. 2020).

Данные более ранних исследований указывали на то, что лептин играет сложную и неоднозначную роль в регуляции гемодинамических, метаболических и воспалительных состояний, а также ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, способных вызывать противоположные метаболические эффекты при различных патологических состояниях (Gan X.T. et al. 2013, Hall M.E. et al. 2015, Poetsch M.S. et al. 2020). С одной стороны, при однократном назначении лептин может оказывать кардиопротективное воздействие (Smith C.C. et al. 2011). Кратковременное введение лептина способствует уменьшению размера инфаркта в экспериментах на изолированном перфузируемом сердце крысы (Moro C. et al. 2011) и ослабляет апоптоз кардиомиоцитов после ишемии за счет увеличения экспрессии генов bcl-2 и сурвивина, а также за счет снижения активности каспазы-3 (McGaffin K.R. et al. 2009). В нескольких исследованиях *ex vivo* и *in vitro* были также показаны кардиопротективные свойства лептина у мышей (McGaffin K.R. et al. 2011; Hall M.E. et al. 2015). С другой стороны, есть данные, которые свидетельствуют о том, что повышение уровня лептина в крови в течение длительного периода времени ассоциируется с его дезадаптивными эффектами, влияя на гемодинамику в виде учащения частоты сердечных сокращений и артериального давления (Carlyle M. Et al. 2002; Gruber T. et al. 2021), вместе с тем ухудшая метаболизм глюкозы и холестерина, повышая содержание жирных кислот и нарушая утилизацию глюкозы (Leon-Cabrera S. et al 2013; Rodríguez-Calvo, R. et al. 2020), способствуя апоптозу кардиомиоцитов (Barouch L.A. et al. 2006), ремоделированию миокарда, накоплению липидов (Rodríguez-Calvo, R. et al. 2020; Polyakova, E.A. et al. 2021) и гипертрофии миокарда (Rubio B. et al. 2021). Известно, что гиперлептинемия, вызванная ожирением, сопровождается провоспалительными изменениями в крови, которые характеризуются повышением концентрации циркулирующих ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО-альфа и снижением концентрации ИЛ-10 (Leon-Cabrera S. et al 2013). Вопрос о том, является ли гиперлептинемия причиной или следствием системной

воспалительной реакции у человека, требует дальнейшего изучения в рамках клинических исследований. Вместе с тем использованная в собственной работе модель гиперлептинемии у крыс может стать прототипом клинического сценария течения ИМ у пациентов с ожирением, которое ассоциируется с гиперлептинемией и хроническим воспалением. Неблагоприятные последствия, связанные с подобным сочетанием неблагоприятных факторов, наблюдались у пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (Biondi R.V. et al. 2020), ревматоидным артритом (Rawla P. 2019), у которых значимо чаще развивалась ХСН после инфаркта миокарда. Следовательно, наличие хронического воспалительного процесса может сделать пациентов более уязвимыми в плане развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования сердечной недостаточности (Huang S. Et al. 2018). Результаты проведенного в работе экспериментального исследования позволяют предположить, что высокая концентрация лептина в крови ухудшает прогноз и исходы инфаркта миокарда.

Собственное исследование показало, что у крыс, получавших лептин в течение 8 суток, развились структурные и метаболические изменения, включая гипертрофию миокарда, дислипидемию, более выраженный воспалительный ответ с повышением уровней ИЛ-6 и ФНО-альфа, а также снижением уровня FGF-21 в крови. Хотя введение лептина с помощью осмотической мини-помпы в данном исследовании значимо увеличивало концентрацию лептина в сыворотке, животные с гиперлептинемией не отличались от контрольных по массе тела, что согласуется с данными более ранних исследований (Buschmann K. Et al. 2020; Polyakova E.A. et al. 2021). Характеристики и метаболические параметры животных, полученные в конце исследования, согласуются с ранее известными данными о том, что эта экспериментальная модель имитирует классические особенности резистентности к инсулину и лептину при ожирении человека (Aizawa-Abe M. et al. 2020; Liu W. et al. 2020). Это, в частности, может объяснить повышение среднего АД и частоты сердечных сокращений в группе крыс, получавших лептин.

Кроме того, имеются данные об индукции гипертрофии кардиомиоцитов как мыши, так и человека в ответ на введение лептина, что, по-видимому, опосредуется

активацией киназы, регулируемой внеклеточными сигналами $\frac{1}{2}$ (ERK1/2) и фосфатидилинозитол-3ОН-киназы (Tajmir P. et al. 2004). Хотя некоторые результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что лептин способствует ремоделированию миокарда и гипертрофии, но клинические данные не показывают отчетливой связи высокого уровня лептина в крови и гипертрофии миокарда (Aizawa-Abe M. et al. 2000; Purdham D. M. et al. 2004).

В собственном исследовании были получены данные о развитии гипертрофии миокарда и увеличении площади поперечного сечения кардиомиоцитов у крыс с гиперлептинемией. Этот прогипертрофический эффект лептина не подавлялся назначением блокатора фермента JAK2 JSI-124, что указывает на то, что в патогенетических механизмах данного эффекта задействованы иные сигнальные пути. Кроме того, результаты собственного исследования показали, что высокий уровень лептина в крови сопровождается ремоделированием миокарда, что может стать основой развития и прогрессирования сердечной недостаточности. Вследствие структурных изменений миокарда и проаритмогенных эффектов назначение лептина крысам в представленном эксперименте сопровождалось увеличением конечно-диастолического размера ЛЖ и снижением систолической функции левого желудочка.

Вместе с тем аутокринная передача внутриклеточного сигнала, индуцированная лептином, играет важную роль в метаболизме кардиомиоцитов (Segers V.F.M. et al. 2021). Этим можно объяснить более выраженное ишемическое повреждение миокарда у крыс, получавших рекомбинантный лептин. Крысы с гиперлептинемией имели больший размер инфаркта и более высокую концентрацию тропонина I по сравнению с животными из контрольной группы. Более раннее исследование также показало, что при моделировании инфаркта миокарда у крыс с ожирением линии Zucker отмечено увеличение размера инфаркта по сравнению с контрольными животными (Katakam P.V. et al. 2007). Собственные данные согласуются с выводами более ранней работы о том, что в группе крыс с высоким уровнем лептина в крови и артериальной гипертензией

выявлен значительно более обширный размер инфаркта миокарда по сравнению с нормотензивными животными с более низким уровнем лептина в крови (Mozaffari M.S. et al. 2008). Также было показано, что предварительное назначение блокатора сигнального пути лептина JSI-124 не влияло на выраженность ишемического повреждения миокарда у крыс и не предотвращало развития негативных эффектов лептина, что может объясняться сравнительно небольшой дозой JSI-124, а также участием других внутриклеточных сигнальных путей. Также самостоятельное долгосрочное ингибирование киназного пути JAK2/STAT3 (при дозе JSI-124 1 мг/кг/сут.) не оказало влияния на гемодинамику (за исключением среднего артериального давления), метаболизм (за исключением общего холестерина), воспаление или выраженность ишемического повреждения миокарда по сравнению с контролем.

Известно, что гиперлептинемия ассоциируется с повышением ФНО-альфа, ИЛ-6 и атерогенных липопротеинов, как известно, вовлеченных в патогенез многих заболеваний человека, включая сердечно-сосудистые, воспалительные и аутоиммунные заболевания, а также некоторые онкологические заболевания (Battineni G. et al. 2021; Polyakova E.A. et al. 2021). Ингибирование передачи внутриклеточных сигналов лептина было продемонстрировано на экспериментальных моделях вышеперечисленных заболеваний (Yang R. Et al. 2007; Murayama S. et al. 2019; Huang K.P. et al. 2021). Также известно, что лептин участвует в патогенезе ишемической болезни сердца (Xiao P. Et al. 2021; Mohamadshahi M. et al. 2021). Так, по данным многоцентрового ретроспективного исследования установлено, что концентрация лептина в крови является значимым фактором риска ИБС и ХСН у лиц с ожирением (Chai S.B. et al. 2014). В собственном исследовании использована модель гиперлептинемии, характерной для ожирения, чтобы воспроизвести патологические состояния, вызванные воспалительными и дисметаболическими эффектами высокого уровня этого гормона жировой ткани и определить влияние на миокард при ишемии, а также оценить риск развития и прогрессирования сердечной недостаточности в последующем.

Таким образом, гиперлептинемия, индуцированная в собственной экспериментальной модели, сопровождалась изменениями гемодинамических показателей (увеличением частоты сердечных сокращений и артериального давления, снижением сердечного выброса), гипертрофией кардиомиоцитов, а также воспалительными и метаболическими нарушениями (рисунок 40).

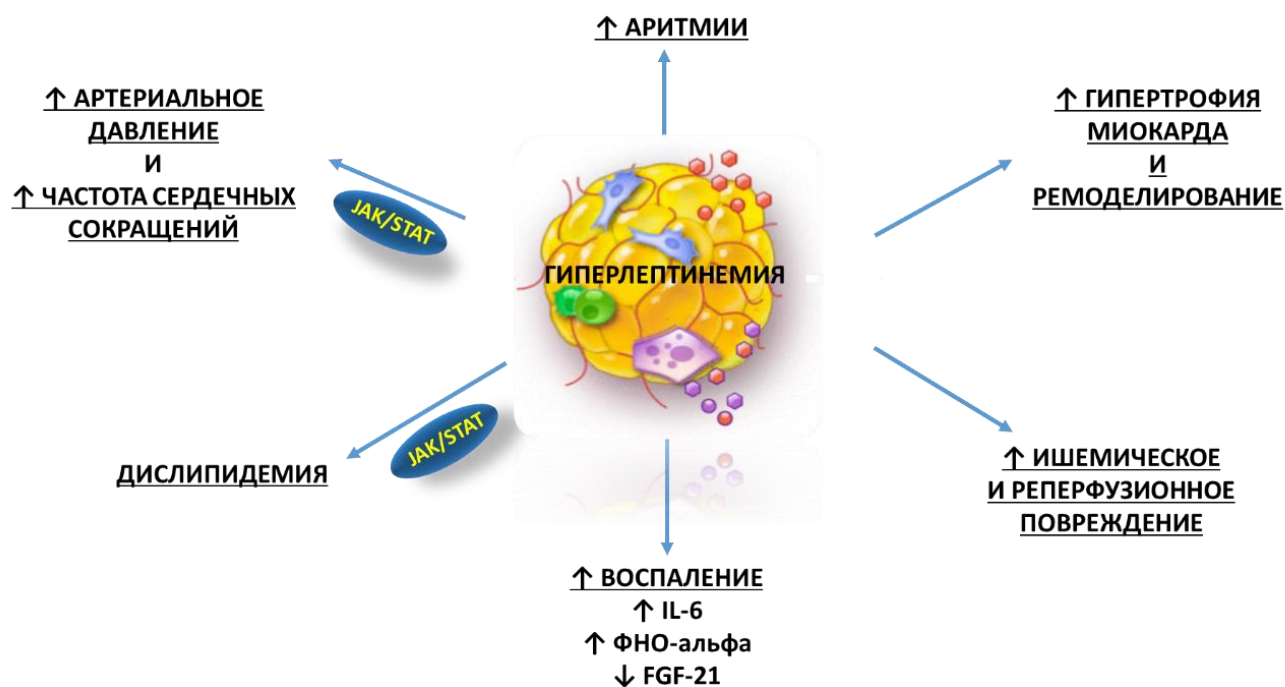


Рисунок 40 – Возможные механизмы влияния гиперлептинемии на сердечно-сосудистую систему, и возможная роль внутриклеточного сигнального пути JAK/STAT по результатам проведенного экспериментального исследования

Таким образом, восьмидневная гиперлептинемия у крыс ассоциировалась с повышением артериального давления и частоты сердечных сокращений, гипертрофией миокарда, нарушением функции ЛЖ, увеличением частоты ишемических аритмий, дислипидемией, системным воспалением и увеличением размеров инфаркта миокарда. Повышение уровня лептина в плазме сопровождалось увеличением размера инфаркта на 68,9 %. При этом увеличение уровня лептина в плазме крови на каждый 1 нг/мл приводило к увеличению размера инфаркта на 0,193 %.

Восьмидневная гиперлептинемия, по результатам собственного исследования, также приводит к активации JAK2/STAT3 киназного пути, а его блокада с помощью JSI-124 снижает фосфорилирование JAK2 и STAT3, что подтверждается анализом экспрессии соответствующих белков в миокарде. Прямая блокада сигнального пути JAK2/STAT3 была эффективной в предотвращении развития лишь некоторых негативных эффектов лептина, включая повышение артериального давления и общего холестерина, но не влияла на выраженность ишемического повреждения миокарда и воспаление. Основываясь на этих данных, было выдвинуто предположение, что передача сигналов лептин-JAK2/STAT3 может служить терапевтической мишенью при дисфункции миокарда, связанной с ожирением и сердечной недостаточностью. Необходимы дальнейшие исследования для определения роли различных сигнальных путей в патогенезе нарушений, возникающих при воздействии повышенных концентраций лептина на сердечно-сосудистую систему.

Результаты работы показали, что гиперлептинемия ассоциируется с развитием ремоделирования миокарда как структурной основы сократительной дисфункции миокарда и может привести к развитию сердечной недостаточности после инфаркта.

Поэтому очередная значимая задача исследования была направлена на оценку экспрессии генов основных адипоцитокинов и изучение их содержания в крови, миокарде и жировой ткани у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II-III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Известно, что основные факторы, влияющие на секрецию и уровень лептина в крови – это размер адипоцитов и масса жировой ткани (Ghadge A.A. 2019, Dornbush S. 2021). Согласно собственным данным, концентрация лептина в сыворотке крови при АО у женщин значимо выше, чем у мужчин, что согласуется с данными ранее проведенных исследований (Hendarto A. et al. 2020, Dornbush S. et al. 2021). Кроме того, были получены данные об особенностях экспрессии гена лептина в зависимости от пола. У женщин по сравнению с мужчинами экспрессия гена лептина была выше в подкожной жировой ткани, чем в эпикардальной. У

мужчин по сравнению с женщинами экспрессия гена лептина преобладала в эпикардиальной жировой ткани. Также впервые были получены данные о том, что у мужчин независимо от наличия ИБС экспрессия гена лептина была выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной. У женщин без ИБС экспрессия гена *LEP* в подкожной жировой ткани была выше, чем в эпикардиальной. Однако у женщин, больных ИБС, экспрессия гена *LEP* была выше в эпикардиальной жировой ткани, чем в подкожной.

Данные литературы об экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани представлены небольшим количеством работ и неоднозначны. Так, в исследовании M.J. Iglesias с соавторами было описано повышение экспрессии гена *LEP* у женщин с сахарным диабетом более старшего возраста (Iglesias M.J. et al. 2006). В работе G. Iacobellis с соавторами значимых различий в уровне экспрессии гена лептина в ЭЖТ у мужчин и женщин с ИБС, а также по сравнению с экспрессией в подкожной жировой клетчатке получено не было (Iacobellis G. 2016).

Собственные данные показывают, что экспрессия гена *LEP* в подкожной жировой ткани у мужчин с ИБС выше, чем без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом поражении коронарных артерий. У женщин выявлена другая закономерность: максимальный уровень экспрессии гена *LEP* в подкожной жировой ткани наблюдали у обследованных без ИБС, а минимальный уровень – у женщин с многососудистым поражением КА. Экспрессия гена *LEP* в эпикардиальной жировой ткани как у мужчин, так и у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была выше, чем у обследованных без ИБС, с наиболее высоким уровнем экспрессии при многососудистом атеросклерозе КА. Наряду с этим при анализе тканеспецифичного паттерна метилирования ДНК регуляторной области гена *LEP* оказалось, что уровень метилирования регуляторной области данного гена преобладает у больных ИБС в ЭЖТ.

Также были получены данные о том, что концентрация белка лептина в ЭЖТ и в ПЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, выше, чем у обследованных без ИБС. Содержание белка лептина в ЭЖТ выше у больных ИБС со стенозами трех и более

КА, чем у пациентов со стенозами одной-двух КА. Уровень экспрессии гена *LEP* в ЭЖТ является независимым фактором риска многососудистого атеросклероза КА, который проявляется значимым стенозом трех и более КА.

Вместе с тем в группе обследованных больных ИБС концентрация лептина в сыворотке крови была значимо выше, чем в группе сравнения обследованных без ИБС при отсутствии различий по частоте ожирения между группами. Больные ИБС с многососудистым поражением КА отличались более высокой концентрацией лептина в сыворотке крови по сравнению с обследованными с атеросклерозом одной-двух коронарных артерий независимо от пола.

Известно, что гиперлептинемия является значимым фактором риска развития атеросклероза и ИБС. Установлено, что лептин является независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией (Wallace A.M. 2000). Ориентируясь на концентрацию лептина, можно прогнозировать риск развития инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска (Sattar N et al. 2009). Этот факт был доказан и ранее – в крупном проспективном популяционном исследовании, проведенном A.M. Thogersen с соавторами (2004), было установлено, что исходный уровень лептина был значительно выше у тех лиц, у которых впоследствии развивался инфаркт миокарда (Thogersen A.M. et al. 2004), что находит отражение и в собственном исследовании. Так, при проведении многофакторного линейного регрессионного анализа независимым предиктором тяжести гемодинамически значимого атеросклероза КА было увеличение экспрессии мРНК лептина в ЭЖТ, за которым по мере убывания следовали увеличение ОТ, более высокий уровень холестерина ЛПНП, низкий уровень адипонектина в сыворотке крови, пожилой возраст, более высокий уровень лептина сыворотки крови, ОКС в анамнезе и перенесенный ИМ. Вместе с тем зависимости от пола обследованных выявлено не было.

Известно, что концентрации лептина в сыворотке у пациентов с ожирением выше, чем без ожирения, с развитием у них резистентности к лептину, даже при экзогенном назначении рекомбинантного лептина (Hukshorn C.J. et al. 2004, Meier U. et al. 2004, Kershaw E.E. et al. 2004, Buschmann K. et al. 2020). По собственным

данным, у мужчин с ИБС выявлено нарастание концентрации лептина сыворотки крови по мере увеличения возраста, чего не наблюдалось у женщин. Отсутствие данной закономерности у женщин можно объяснить снижением у них с возрастом уровня эстрогенов, стимулирующих продукцию лептина (Casabiell X. et al. 1998, Buschmann K. et al. 2020).

Согласно полученным в настоящем исследовании данным, больные ИБС в сочетании с АО имели более высокую концентрацию ЛН в сыворотке крови. Полученные результаты согласуются с результатами многочисленных работ, отражающими прямую зависимость между выраженностью ожирения, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и гиперпродукцией лептина (Landecho M.F. et al. 2019, Hendarto A. et al. 2020, Dornbush S. et al. 2021). Однако данные о критическом или «пороговом» значении ЛН, при котором возникает риск этих событий, разнятся в литературе. Собственное исследование показало, что больные ИБС и ХСН с зарегистрированной многокомпонентной конечной точкой имели значимо более высокую концентрацию лептина в сыворотке, чем больные ИБС без указаний на развитие КТ. Пороговое значение концентрации лептина в сыворотке крови у больных ИБС, соответствующее прогнозу наступления КТ было равным или превышающим 13,02 нг/мл во всей выборке обследованных, равным или превышающим 12,8 нг/мл у мужчин и равным или превышающим 20,8 нг/мл у женщин.

В собственном исследовании у женщин гиперлептинемия также ассоциировалась с увеличением частоты встречаемости СД типа 2 при концентрации ЛН более или равной 19,7 нг/мл в крови. Установлено, что лептин участвует в патогенезе инсулиннезависимого сахарного диабета, так как гиперпродукция лептина при ожирении подавляет секрецию инсулина в поджелудочной железе, ингибирует действие инсулина на клетки печени, способствует развитию инсулинорезистентности (Russo V. et al. 2021). Независимо от пола, гиперлептинемия в исследованной группе больных ИБС была связана с повышением ИМТ и ОТ, а также с более высоким уровнем индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

Однако есть противоположные данные о том, что лептин активирует передачу сигналов WNT/ β -катенина, что приводит к ингибированию киназы-3 β гликогенсинтазы, ключевого ингибитора действия инсулина, тем самым способствуя улучшению передачи внутриклеточного сигнала инсулина и усилению его действия (Boucsein A. et al. 2021).

Также известно, что лептин усиливает оксидативный стресс, приводя к нарушению функции эндотелия, усилению воспаления и пролиферации гладкой мускулатуры, увеличивает количество моноцитов в интиме крупных артерий и ускоряет формирование пенистых клеток. Предполагалось, что это является ключевым звеном патогенеза атерогенеза в условиях метаболических нарушений, включая гиперинсулинемию (Lee M.J. et al. 2016).

Данные собственного исследования показали, что у мужчин и женщин, больных ИБС в сочетании со стабильной ХСН, с наиболее высокой концентрацией ЛН в сыворотке крови выявлено увеличение ИММ ЛЖ, среднее значение которого превосходило общепринятую норму. По собственным данным у женщин, больных ИБС, с концентрацией ЛН в сыворотке крови $\geq 19,7$ нг/мл наблюдались только признаки диастолической дисфункции левого желудочка. Вместе с тем только мужчины, больные ИБС, с наиболее высокой концентрацией ЛН в крови имели значимо более высокие значения АД, соответствующие артериальной гипертензии 1 ст. Возможно, это связано с проводимой лекарственной терапией, влияющей на уровень АД в исследуемой когорте больных. Также при анализе структурно-функциональных показателей сердца и сосудов у мужчин, больных ИБС, с наиболее высокой концентрацией лептина сыворотки крови значимо были связаны наибольшая толщина ЭЖТ в ПЖБ по данным КТ, увеличение индекса объема ЛП, а также более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях.

Недавно было проведено исследование связи толщины ЭЖТ и воспалительного профиля у пациентов с тяжелым кальцифицированным аортальным стенозом и у здоровых людей (Davin L. et al. 2019). Было показано, что толщина ЭЖТ была значительно выше у пациентов с аортальным стенозом, по

сравнению с контрольной группой. Также в ЭЖТ при АС были значительно повышены некоторые воспалительные и проатерогенные медиаторы, особенно ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО-альфа, по сравнению с их уровнями в плазме у обследованных без АС. Эти данные поддерживают гипотезу о вовлечении ЭЖТ в атерогенную и воспалительную реакции в аортальном клапане и развитие кальцифицированного АС (Parisi V. et al. 2015, Davin L. et al. 2019). Tomasz Mazurek с коллегами (2014, 2017) сравнили экспрессию цитокинов в ЭЖТ и ПЖК у пациентов после коронарного шунтирования и обнаружили, что ЭЖТ экспрессирует большой спектр воспалительных медиаторов. В эпикардальном жире по сравнению с подкожным жиром, была значительно повышена экспрессия моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), ИЛ-1 β , ИЛ-6, растворимого рецептора ИЛ-6 и ФНО-альфа (Mazurek T. et al. 2014, 2017).

По собственным данным, наибольшая концентрация ЛН в сыворотке крови сопровождалась значимо наименьшим уровнем АН в крови у пациентов обоего пола, а также снижением концентрации ВМАН у мужчин. Гиперлептинемия у мужчин и женщин, больных ИБС, ассоциировалась с увеличением концентрации факторов хронического воспаления: FАВР-4 и ИЛ-6 у мужчин и ИЛ-6 и ФНО-альфа у женщин. Женщины, больные ИБС, с наибольшей концентрацией ЛН в сыворотке крови также отличались гиперинсулинемией, что может соответствовать развитию у них инсулинорезистентности.

Ранее было установлено, что в ЭЖТ экспрессируются различные адипоцитокينات, влияющие на функцию сердца и сосудов, включая лептин, адипонектин, оментин, адипсин, резистин, адреномедуллин, висфатин, хемерин и другие. При экзогенном назначении лептина, резистина и ФНО-альфа в эксперименте они ослабляли эндотелий-зависимую вазодилатацию (Belowski J. 2019). Описано, что экспрессия резистина, лептина и ФНО-альфа в ЭЖТ повышена при ожирении, а содержание адипонектина значительно снижено (Douglass E. et al. 2017, Cheng V.Y. 2019). Избыток эпикардального жира приводит к увеличению массы миокарда, диастолической дисфункции и дилатации левого желудочка

(Iozzo P. 2011), а также может стать причиной аритмий и прогрессирования сердечной недостаточности (Belowski J. 2019).

В Фрамингемском исследовании сердца (The Framingham Heart Study) и Многонациональном исследовании атеросклероза (MultiEthnic Study of Atherosclerosis) было показано, что избыточное количество жировой ткани, окружающей сердце, является независимым фактором риска дисфункции миокарда и прогрессирования ИБС (Iacobellis G. et al. 2008, Mahabadi A.A. et al. 2017, Hang C. et al. 2021). Также описано, что размер периаортальных жировых отложений коррелирует с ИМТ, окружностью талии, содержанием висцеральной интраабдоминальной жировой ткани, повышением артериального давления, снижением ХС ЛПВП, уровнем глюкозы в крови натощак, сахарным диабетом и гипертриглицеридемией. Даже после поправок на ИМТ и ОТ эти взаимосвязи оставались существенными. Более того, избыточный периаортальный жир также оказывал влияние на риск отложения депозитов кальция в коронарных артериях и абдоминальном отделе аорты (Lehman S.J. et al. 2010). Объем и толщина ЭЖТ были более выражены у пациентов, страдающих ИБС, по сравнению с пациентами с коронарными артериями без признаков атеросклероза. Также объем ЭЖТ был значимо больше у пациентов с хроническими окклюзиями коронарных артерий и с повышенным индексом коронарного кальция (Djaberi R. et al. 2008, Sarin S. et al. 2014, Silaghi A.C. et al. 2016).

Как известно, гормон жировой ткани лептин гомологичен по структуре с ФНО-альфа, ИЛ-6, лейкоз-ингибирующим фактором, колониестимулирующим фактором гранулоцитов, гликопротеином 130 (gp130) и другими представителями семействами провоспалительных цитокинов, и вследствие этого считается цитокиноподобной субстанцией (Ahima R.S. et al. 2000). Передачу сигнала в клетку лептин опосредует через рецепторы на клеточной мембране, приводя к образованию гомодимера (Dornbush S. et al. 2021). Однако растворимая изоформа рецептора ЛН циркулирует в сыворотке крови и выступает в роли лептин-связывающего белка. Описано, что у женщин данная изоформа рецептора экспрессируется в меньшей степени, чем у мужчин, что в некоторой степени

объясняет более высокое содержание свободного лептина в сыворотке крови у женщин (Hoefle G. et al. 2007, Morioka T. et al. 2018, Williams P.T. 2020). До настоящего времени предметом исследований и обсуждений является участие растворимого рецептора лептина в формировании гиперлептинемии и лептинорезистентности у больных ИБС и ХСН при ожирении. Так, по собственным данным, повышение уровня ЛН в сыворотке в крови ассоциировалось со снижением концентрации РРЛ у пациентов исследуемой группы II, независимо от пола, с закономерным увеличением индекса свободного лептина и соотношения лептин/адипонектин.

Собственное исследование показало, что концентрация РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС значимо ниже, чем у обследованных без ИБС, а также ниже у мужчин, чем у женщин. Гендерные особенности различий концентрации РРЛ в крови согласуются с данными более ранних исследований (Williams P.T. 2020). Однако данные о снижении уровня РРЛ в крови у больных ИБС неоднозначны. Так, ранее было установлено, что у пациентов с ангиографически доказанной ИБС только концентрация лептина оказалась значительно ниже, различий же в концентрации РРЛ выявлено не было (Hoefle G. et al. 2007). В последующих работах появились данные о негативном метаболическом влиянии низкой концентрации РРЛ, которое сопровождалось снижением функциональной активности β -клеток поджелудочной железы и резистентностью к инсулину (Morioka T. et al. 2018), которые считаются независимыми факторами риска развития атеросклероза (Naryzhnaya N.V. et al. 2021).

Проведенное собственное исследование выявило снижение концентрации РРЛ одновременно с увеличением ИМТ как у мужчин, так и у женщин, что может являться причиной развития не только инсулинорезистентности, но и развития резистентности к лептину, прогрессированию их метаболически негативных эффектов и атеросклероза, что согласуется с данными более ранних исследований (Williams P.T. 2020, Naryzhnaya N.V. et al. 2021).

В представленной работе у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, степень

увеличения массы жировой ткани, выражающаяся в более высоких показателях ИМТ и ОТ, а следовательно, и наличие ожирения ассоциировались с более низкими показателями РРЛ в сыворотке крови и более высоким индексом свободного лептина. 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 у мужчин с ИБС. Известно, что связанная с ожирением гиперлептинемия является причиной развития нечувствительности к лептину, то есть лептинорезистентности. На протяжении многих лет исследователями вычисляется индекс свободного лептина, точно отражающий баланс в системе лептин-рецептор (Hendarto A. et al. 2020). Собственное исследование также свидетельствует о том, что расчетный индекс свободного лептина может быть использован и для объективной оценки лептинорезистентности у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Учитывая, что включенные в исследование больные ИБС имели абсолютные показания и получали лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, а обследованные из группы сравнения не имели показаний и не получали подобную терапию, необходимо упомянуть, что, по данным литературы, терапия статинами приводит к снижению концентрации лептина в крови и значимо не влияет на концентрацию его растворимого рецептора (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.

Описано, что статин-зависимое снижение лептина в крови обусловлено подавлением экспрессии мРНК лептина в адипоцитах белой жировой ткани и не зависит от действующего вещества и дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы (Singh P. et al. 2018). Эффект достигается в первую очередь опосредованно через

сигнальный путь киназы, активируемой внеклеточными сигналами (ERK1/2) и систему гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (Singh P. et al. 2018). Нужно помнить, что одно из главных свойств лептина – регуляция пищевого поведения и достижение чувства насыщения (Morioka T. et al. 2018, Dornbush S. et al. 2021). Следовательно, статин-зависимое снижение лептина в какой-то мере может способствовать подавлению чувства насыщения и увеличению потребления пищи, что создает порочный круг ожирения и повышения концентрации лептина в крови (Singh P. et al. 2018), а значит, поддержания его негативных метаболических эффектов.

При анализе собственных данных также было показано, что при концентрации РРЛ в сыворотке крови менее 7,5 нг/мл у мужчин, больных ИБС, частота встречаемости АО возрастает одновременно с увеличением объема и толщины ЭЖТ (один из типов висцерального жира) и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Необходимо еще раз упомянуть, что адипоциты эпикардальной жировой ткани отличаются выраженным провоспалительным профилем секрета, который оказывает непосредственное вазокринное и паракринное влияния на миокард и коронарные артерии, так как между эпикардальным жиром и тканями сердца отсутствует разделительная фасция (Gruzdeva O.V. et al. 2017, Полякова Е.А. с соавт. 2020)

Одновременно с этим, по данным проведенного исследования, при более низком содержании РРЛ в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, были также выявлены более высокие концентрации глюкозы, инсулина, ИЛ-6, лептина сыворотки крови, соотношения лептин/адипонектин сыворотки крови и более высокий индекс НОМА-IR. Подобные наблюдения других авторов заставляют обсуждать взаимосвязь низкого содержания РРЛ в крови с риском развития и прогрессирования атеросклероза и признать снижение этого показателя звеном атерогенного каскада (Luo W. et al. 2011).

По результатам собственного исследования, у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию

миокарда, с концентрацией РРЛ <10,2 нг/мл выявлена наибольшая частота встречаемости СД и увеличение объема ЭЖТ, тогда как у пациенток с концентрацией РРЛ в сыворотке крови >12,4 нг/мл частота СД была наименьшей. Также женщины, больные ИБС, с концентрацией РРЛ <10,2 нг/мл отличались более высоким уровнем ВЧ-СРБ, ФНО-альфа, FАВР-4, инсулина сыворотки крови и инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия стимулирует синтез лептина адипоцитами белой жировой ткани, который в свою очередь подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой, стимулирует выработку провоспалительных факторов фибробластами и гепатоцитами, а также подавляет функцию лептиновых рецепторов в гипоталамусе (Boucsein A. et al. 2021). Таким образом, снижение активности рецепторов лептина может быть обусловлено гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину (Boucsein A. et al. 2021). Данная взаимосвязь подтверждена в собственной работе наличием отрицательной связи между уровнем РРЛ и содержанием в сыворотке крови лептина, инсулина и индекса НОМА-IR.

Вместе с тем, согласно полученным данным, у женщин, больных ИБС, с наиболее высокой концентрацией РРЛ в крови и менее выраженным ожирением, уровень антиатерогенного адипокина – оментин-1 в сыворотке крови был значимо выше. Среди причин прогрессирования атеросклероза при ИБС, многими авторами обсуждается дисбаланс синтеза адипоцитокинов при ожирении (Полякова Е.А. с соавт. 2020, Hoefle G. et al. 2007, Hendarto A. et al. 2020).

Несмотря на то, что по полученным данным концентрация РРЛ в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была значимо ниже, чем у обследованных без ИБС, различий по концентрации РРЛ в зависимости от выраженности атеросклероза КА выявлено не было, что согласуется с данными других авторов (Hoefle G. et al. 2007).

Таким образом, снижение концентрации РРЛ в сыворотке крови при ИБС в сочетании с ХСН у больных АО зависит от увеличения степени общего ожирения у мужчин и от степени эпикардального ожирения у мужчин и женщин, а также может быть причиной развития и прогрессирования инсулинорезистентности,

резистентности к ЛН, хронического воспаления. Низкая концентрация РРЛ у больных ИБС ассоциирована с ожирением, проатерогенными и провоспалительными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем, как у мужчин, так и у женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, различий по концентрации РРЛ в зависимости от количества пораженных атеросклерозом коронарных артерий не было.

Вместе с тем ограничением данного исследования является то, что пациенты с ИБС, включенные в исследование, имели значимое поражение коронарных артерий атеросклерозом, поэтому представляют собой лишь небольшую часть больных, и результаты собственного исследования не могут распространяться на больных ИБС и ХСН с клинически не значимым коронарным атеросклерозом. Поэтому необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования патогенеза ИБС и развития осложнений, которые послужат основой для разработки персонализированных подходов к лечению, включая изучение эффектов других адипоцитокинов, особенно с антагонистическими эффектами, например, такими, как пара лептин-адипонектин, что обсуждается далее.

Так, по результатам собственного исследования показано, что концентрации ОАН и ВМАН были значимо ниже у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, обоих полов, чем у обследованных из группы сравнения II без ИБС, и не зависели от возраста обследованных, что согласуется с данными предшествующих исследований (Ramakrishnan N. et al. 2021, Refaat H. et al. 2021, Zhao S. et al. 2021). При этом концентрация ОАН у мужчин была значимо ниже, чем у женщин, как в группе больных из исследуемой группы II, так и у обследованных из группы сравнения без ИБС, что было ранее показано в работе о наличии гендерных особенностей в концентрации адипонектина в крови (Bottner A. et al. 2004). Однако концентрация ВМАН у мужчин, по данным настоящей работы, была значимо ниже, чем у женщин, но только в группе обследованных без ИБС.

Ранее антиатерогенный эффект адипонектина был показан в экспериментальных исследованиях (Yamauchi T. et al. 2003), но эпидемиологические исследования не показали однозначной связи между уровнем адипонектина и наличием ИБС. По некоторым данным, более низкая концентрация адипонектина в крови была ассоциирована с увеличением частоты развития ИБС (Kumada M. et al. 2003), а также оказалась независимым фактором риска ИБС (Koenig W. et al. 2006) и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Pischon T. et al. 2004). Также известно, что низкий уровень адипонектина связан с более высоким риском ОКС, независимо от других традиционных метаболических и сердечно-сосудистых факторов риска (Wolk R. et al. 2007). Наряду с этим, гипoadипонектинемия была связана с прогрессированием кальцификации коронарных артерий (Maahs D.M. et al. 2005), а также являлась независимым предиктором тяжелого течения ИБС и более выраженного коронарного атеросклероза, по данным коронарной ангиографии (Otsuka F. et al. 2006, Selcuk M.T. et al. 2008, Rahmani A. et al. 2020), что согласуется с результатами собственного исследования.

Однако открытым остается вопрос о том, какой тип жировой ткани – висцеральный или подкожный создает основной пул адипонектина в крови. Поэтому в собственном исследовании была проведена оценка экспрессии гена *ADIPOQ* в эпикардиальной и подкожной жировой ткани и установлено, что у мужчин, больных ИБС, экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ была значимо ниже, чем у мужчин без ИБС из группы сравнения, чего не наблюдали у женщин, тогда как уровень мРНК гена *ADIPOQ* в ПЖТ у мужчин и женщин, больных ИБС, не различался и был сходным 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. Эти результаты согласуются с ранее известными данными о том, что экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ выше, чем в висцеральной жировой ткани (Lihn A.S. et al. 2004), разновидностью которой является ЭЖТ, непосредственно прилегающая к миокарду и коронарным артериям (Iacobellis G. 2020).

Собственные данные также согласуются с результатами ранее выполненных исследований, которые свидетельствуют о снижении экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у пациентов с метаболическим синдромом и ИБС (Gomez S. et al. 2011, Du Y. et al. 2016). Также ранее было установлено, что концентрация белка ОАН в ЭЖТ была ниже у больных ИБС по сравнению с обследованными без ИБС (Iacobellis G. et al. 2005). Вместе с тем, по собственным данным, концентрация белка ОАН в ПЖТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, была значимо ниже, чем у мужчин из группы сравнения II без ИБС, чего не было выявлено у женщин. Концентрация белка ОАН в ЭЖТ у больных ИБС мужчин и женщин не отличалась от таковой у обследованных без ИБС. Уровень белка ОАН в ЭЖТ был значимо выше, чем в ПЖТ, у мужчин и женщин, независимо от наличия ИБС. Ранее более низкий уровень экспрессии гена *ADIPOQ* в ПЖТ был также описан ранее в группе больных высокого сердечно-сосудистого риска, страдающих сахарным диабетом 2 типа и ожирением (Разгильдина Н.Д. с соавт. 2018, Vambace C. et al. 2014, Jonas M.I. et al. 2017, Sadashiv et al. 2014). Снижение экспрессии и содержания адипонектина в ПЖТ может быть ассоциировано с наличием ИБС вне зависимости от ожирения (Vambace C. et al. 2014, Jonas M.I. et al. 2017). В проведенном собственном исследовании экспрессия гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, при многососудистом поражении коронарных артерий была ниже, чем у пациентов со стенозами одной-двух коронарных артерий. У женщин подобного различия не наблюдали. Наряду с этим, экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ у больных ИБС мужчин и женщин в зависимости от тяжести атеросклероза коронарных артерий не различалась. Данная особенность может объяснять бóльшую значимость дисбаланса синтеза адипоцитокинов, в данном случае – адипонектина, в патогенезе атеросклероза коронарных артерий, так как анатомически ЭЖТ не отделена фасцией от миокарда, поэтому синтезируемые жировой тканью цитокины могут беспрепятственно проникать в ткани и сосуды сердца паракринным и вазокринным путем (Iacobellis G. 2020). Это согласуется с

данными собственного исследования о значимо более низком содержании белка ОАН в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, при многососудистом поражении коронарных артерий, которое было ниже, чем у пациентов со стенозами одной-двух коронарных артерий. У женщин при оценке концентрации белка ОАН в ЭЖТ подобного различия не наблюдали. Известны данные о снижении экспрессии мРНК гена *ADIPOQ* в ЭЖТ у пациентов с ИБС и отрицательной корреляции этого параметра с числом коронарных артерий, пораженных атеросклерозом (Eiras S. et al. 2008). Учитывая, что адипоцитокينات ЭЖТ вовлечены в регуляцию воспалительных процессов в стенке коронарных артерий и в механизмы атерогенеза, адипонектин ЭЖТ оказывает местный противовоспалительный и вазопротективный эффект (Eiras S. et al. 2008, Iacobellis G. et al. 2008, Fuster J. et al. 2016). Кроме того, снижение тканевого уровня адипонектина может наблюдаться на фоне повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов при увеличении содержания ЭЖТ (Eiras S. et al. 2008, Toczylowski K. et al. 2019).

Наряду с этим, концентрация ВМАН в сыворотке крови у мужчин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, со стенозами трех и более коронарных артерий была значимо ниже по сравнению с больными со стенозами одной-двух коронарных артерий, однако данного различия у женщин, больных ИБС, выявлено не было. Концентрация ВМАН у мужчин и женщин со стенозами одной-двух коронарных артерий не различалась, но среди больных ИБС со стенозами трех и более коронарных артерий была значимо ниже у мужчин, чем у женщин. Вместе с тем концентрация ОАН в сыворотке крови у больных ИБС со стенозами одной-двух коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами трех и более коронарных артерий значимо не различалась как у мужчин, так и у женщин и была значимо ниже, чем у обследованных без ИБС из группы сравнения I. Ранее также было описано, что в бессимптомной популяции обследованных низкий уровень ОАН был ассоциирован с наличием атеросклеротических бляшек высокого риска в коронарных артериях и анализ его концентрации может стать маркером в скрининге коронарного атеросклероза (Gan L. et al. 2018, Rahmani A. et al. 2020).

Несмотря на многочисленные данные об ассоциации сердечно-сосудистого риска с низкой концентрацией адипонектина, убедительных данных о точном значении или пороговой концентрации этого показателя, связанной со степенью нарастания СС риска, нет. Так, к примеру, известно, что у обследованных с концентрацией ОАН менее 4 мкг/мл распространенность ИБС увеличивалась вдвое по сравнению с другими факторами риска ИБС, включая сахарный диабет, артериальную гипертензию и текущий статус курения (Kumada M. et al. 2003). В другом исследовании мужчины, больные ИБС, с низкой концентрацией адипонектина в крови имели повышенный риск инфаркта миокарда по сравнению с пациентами с более высоким уровнем данного адипоцитокина (Pischon T. et al. 2004). S. Kojima с соавторами обнаружили значительно более низкие концентрации адипонектина у 34 участников, перенесших инфаркт миокарда, по сравнению с 35 обследованными без значимого коронарного атеросклероза, которые были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (Kojima S. et al. 2003).

Собственные результаты согласуются с предыдущими поперечными исследованиями уровня адипонектина при ИБС. Однако преимущество проведенного собственного исследования заключается в том, что оно выполнено на большей и более однородной выборке обследованных, а также в нем показана прогностическая ценность определённой концентрации ВМАН. Так, согласно полученным данным, риск развития многокомпонентной конечной точки у мужчин, больных ИБС, зависит от концентрации ВМАН в сыворотке крови, и при его концентрации менее 1,1 мкг/мл риск развития КТ увеличивается в 7,1 раза.

Проведенный последующий проспективный анализ позволил определить, что у больных ИБС обоих полов с зарегистрированной КТ концентрации общего и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови были значимо ниже, чем у больных ИБС, у которых КТ не наступила.

Сходные данные были получены в Бразильском исследовании, опубликованном в 2017 г. (Souza R.A. et al. 2017). При сравнении между группами больных с обструктивной и необструктивной ИБС наблюдались значительные различия в уровнях ОАН ($9,32 \pm 6,03$ мкг/мл против $11,34 \pm 8,6$ мкг/мл, $p = 0,004$) и

ВМАН ($5,59 \pm 3,93$ мкг/мл против $7,08 \pm 6,1$ мкг/мл, $p = 0,003$). В этом исследовании у пациентов со значимым стенозом коронарных артерий (≥ 70 %) показана умеренная, но не значимая взаимосвязь между низкими уровнями ОАН и распространенностью обструктивной ИБС в группе пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (Souza R.A. et al. 2017). Одна из теорий, которая может объяснить данные результаты, основана на том факте, что адипонектин появляется на стенке сосуда только после сосудистого повреждения. Это способствует миграции данного адипоцитокина в субэндотелиальный слой, где он проявляет свои антиатерогенные и противовоспалительные эффекты, стимулируя выработку оксида азота, ингибируя секрецию ФНО-альфа и блокируя экспрессию адгезионных молекул в эндотелии, тем самым предотвращая образование неоинтимы (Okamoto Y. et al. 2000).

Исходя из полученных результатов, следует отметить клиническую значимость определения концентрации адипонектина в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда. Снижение концентрации адипонектина в крови ассоциировано с более тяжелым течением ИБС, особенно у пациентов мужского пола, что не противоречит ранее опубликованным данным. Кроме того, настоящее исследование позволило определить точное значение концентрации высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови ($< 1,1$ мкг/мл), при котором у мужчин с ИБС риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события увеличивается в 7,1 раза.

Если говорить о сигнальных механизмах влияния адипонектина на клетку, то наибольший интерес в последние годы представляет изучение роли T-кадгерина, который является одновременно рецептором ВМАН и липопротеинов низкой плотности. T-кадгерин является одним из белков суперсемейства кадгеринов с гликозилфосфатидилинозитольным якорем (Philippova M. et al. 2009). В последние годы все больше внимания уделяется T-кадгерину как новому рецептору гомофильного межклеточного взаимодействия (Rubina K.A. et al. 2021). Такой интерес связан с возрастающим признанием роли изменений экспрессии белков

межклеточной адгезии на поверхности клеток сосудов в развитии атеросклероза, ИБС и ремоделирования миокарда при ХСН. Обсуждается нарушение функции белков межклеточных контактов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также в мигрирующих из крови иммунных клетках и клетках-предшественниках. Известно об экспрессии Т-кадгерина во всех слоях сосудистой стенки, но в большей степени в гладкомышечных и эндотелиальных клетках, а также в протеогликановом слое (Philippova M. et al. 2009). Дисфункция эндотелия является ключевым триггером большого ряда патологических состояний, в том числе атеросклероза, и сопровождается нарушением межклеточных взаимодействий и, соответственно, увеличением проницаемости эндотелия (Sabaratnam R. et al. 2021). Повышенная экспрессия Т-кадгерина нарушает адгезивные межклеточные контакты, что способствует образованию щелей в зоне так называемых VE-кадгериновых адгезивных контактов, приводит к активации гуанозинтрифосфатаз и в итоге к формированию стресс-фибрилл актина (Semina E.V. et al. 2014), тогда как в норме барьерная функция эндотелия основана на полноценных плотных и адгезивных межклеточных контактах (Dejana E. et al. 2004). Эндотелиальные клетки взаимодействуют с гладкомышечными клетками и перицитами за счет кадгерин-содержащих адгезивных контактов, в то время как с белками внеклеточного матрикса эндотелиоциты взаимодействуют за счет белков семейства интегринов, что обеспечивает стабильность структуры и функции сосудов (Armulik A. et al. 2005). При дисфункции эндотелия межклеточные взаимодействия нарушаются, повреждаются кадгерин-содержащие адгезивные контакты, за чем следует повышение экспрессии Р и Е селектинов, способствующих обратимой адгезии лейкоцитов, а также увеличивается выработка молекул адгезии семейства иммуноглобулинов ICAM-1 и VCAM-1, обеспечивающих плотную адгезию лейкоцитов к эндотелию (Meguenani M. et al. 2015). В гладкомышечных клетках также происходят изменение профиля секреции, особенностей миграции и пролиферативной активности (Kim E.J. et al. 2018, Beck-Joseph J. et al. 2021). Вместе с этим профиль экспрессии молекул адгезии гладкомышечных клеток меняется, обеспечивая прогрессию атеросклероза (Beck-

Joseph J. et al. 2021), в том числе за счет изменения экспрессии такой адгезионной молекулы, как нетипичный GPI-заякоренный T-кадгерин (Ткачук В.А. с соавт. 2005, Philipova M. et al. 2008). Можно предположить, что T-кадгерин является молекулой-посредником, участвующим в миграции стволовых и прогениторных клеток в стенку сосудов в норме или при патологии. Этот взгляд находит подтверждение в том, что T-кадгерин представлен во всех слоях сосудистой стенки с наибольшей экспрессией в эндотелиальных клетках, перицитах и гладкомышечных клетках интимы и vasa vasorum адвентиции сосудов (Ткачук В.А. с соавт. 2005, Philipova M. et al. 2008). Ранее было установлено, что T-кадгерин способен подавлять ангиогенез, угнетая миграцию эндотелиальных клеток и образование сосудов мелкого калибра и капилляров, из-за гомофильного взаимодействия между T-кадгерином на мигрирующих эндотелиальных клетках и на клетках ткани, через которые они совершают миграцию (Ткачук В.А. с соавт. 2005, Rubina K. et al. 2007). Вместе с тем клинические наблюдения свидетельствуют о том, что снижение уровня T-кадгерина в крови связано с более тяжелым течением ИБС и более высоким риском развития ОКС (Pfaff D. et al. 2015). И, напротив, установлено, что T-кадгерин, являясь рецептором ЛПНП, опосредует сигнальные эффекты данных липопротеинов и миграцию клеток по градиенту ЛПНП (Rubina K. et al. 2007).

Установлено, что полиморфизм rs12444338 (G/T) связан не только с уровнем адипонектина, но и с активностью промотора гена T-кадгерина, называемого также ген *CDH13* (Jee S.H. et al. 2010), поэтому именно для изменения концентрации этого белка описано наличие ассоциаций с развитием ИБС. Ранее было показано, что однонуклеотидные замены в гене *CDH13* могут влиять на концентрацию ВМАН в крови, оказывая влияние на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний. Также есть данные о том, что полиморфизмы rs4783244 (G→T) и rs12051272 (G→T) связаны с изменением уровня адипонектина в сыворотке крови (Chung C.M. et al. 2011, Morisaki H. et al. 2012). Замена нуклеотида rs12444338 (G→T) также связана с изменением активности промотора гена T-кадгерина и с увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (Lee J.H. et al.

2013). Наряду с этим, есть данные о повышении встречаемости генотипа G/T полиморфизма *rs12051272* у пациентов со стабильной стенокардией напряжения без указаний в анамнезе на перенесенный ИМ (16,5 % и 2,8 % соответственно; ОШ 7,54; 95 % ДИ 2,01 – 28,35), что может свидетельствовать о возможной протективной роли аллеля T (Балацкий А.В. с соавт. 2015). Однако существуют и противоположные данные о связи этого аллеля с более низким уровнем адипонектина в крови (Morisaki H. et al. 2012).

Несмотря на существующие противоречия, следует обратить внимание на то, что точное определение концентрации адипонектина в крови у пациентов с ОКС или ИМ затруднено, поскольку данный белок аккумулируется в зоне повреждения миокарда, связываясь с T-кадгеринном (Denzel M.S. et al. 2010). Поэтому снижение концентрации адипонектина при тяжелом течении ИБС может быть вторичным (Shibata R. et al. 2007), что согласуется с данными проведенного собственного исследования. Кроме того, обсуждается ряд разнонаправленных эффектов адипонектина на процессы формирования атеросклеротической бляшки и повышение риска развития ИМ. Так, с одной стороны, гиперадипонектинемия предотвращает развитие ИМ путем нормализации липидного профиля (Matsuura F. et al. 2007, Tsubakio-Yamamoto K. et al. 2012) и подавления трансформации макрофагов в пенистые клетки (Tian L. et al. 2008, Nafiane A. et al. 2020), тогда как, с другой стороны, адипонектин подавлял миграцию фибробластов и их трансформацию в миофибробласты (Cai X.J. et al. 2010), способствуя истончению фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки и приводя к ее разрыву, возникновению атеротромбоза и развитию ОКС. Вместе с этим изменение уровня T-кадгерина также влияет на изменение чувствительности к инсулину, активность эндотелиальной NO синтазы, миграцию эндотелиоцитов и ангиогенез (Philippova M. et al. 2012), реактивность гладкомышечных клеток сосудов и состав внеклеточного матрикса (Frismantiene A. et al. 2014).

Описана обратная корреляция между уровнем T-кадгерина и концентрацией ВМАН у мужчин, тогда как у женщин она была прямой (Schoenenberger A.W. et al. 2015). Также в недавно проведенном исследовании было показано, что снижение

содержания Т-кадгерина в миокарде человека может быть дополнительным индикатором тяжести сердечной недостаточности. Есть данные, что в миокарде Т-кадгерин играет противовоспалительную роль (Baltrūnienė V. et al. 2020). Как видно из приведенных выше данных, клинические наблюдения и результаты опубликованных ранее исследований о роли Т-кадгерина в патогенезе ИБС и ХСН немногочисленны и противоречивы, поэтому представляют большой интерес для изучения.

Так, результаты собственной работы показали, что у мужчин и женщин, больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови была значимо ниже, чем у обследованных из группы сравнения I без ИБС. Кроме того, уровень Т-кадгерина в сыворотке крови был значимо ниже у мужчин, больных ИБС, чем у женщин с ИБС, что согласуется с ранее опубликованными данными (Schoenenberger A.W. et al. 2015). У мужчин, больных ИБС, с ИМТ более 25 кг/м² концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови была значимо ниже, чем у больных с нормальным ИМТ, что также находит отражение в литературе (Sabaratnam R. et al. 2021).

Установлено, что у мужчин, больных ИБС, при концентрации Т-кадгерина $\leq 31,0$ пг/мл частота встречаемости ХСН более высокого функционального класса (III и IV) значимо выше, что также обсуждалось выше и нашло отражение в собственном исследовании (Baltrūnienė V. et al. 2020). У мужчин, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина $< 10,1$ 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. Данная особенность и ранее обсуждалась в литературе (Schoenenberger A.W. et al. 2015), но вместе с тем нужно учитывать, что большинство пациентов, включенных в данный анализ, получали терапию статинами. В литературе отсутствуют данные о каких-либо изменениях концентрации и эффектах Т-кадгерина в условиях проводимой терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, а также влияние факторов хронического воспаления на уровень Т-кадгерина в крови. Немногочисленные исследования роли

Т-кадгерина в атерогенезе исключают участие больных с манифестным атеросклерозом, получающих статины, так как эффекты статинов искажают значения концентрации ЛПНП и изменяют показатели концентрации ВМАН в крови, так как при атеросклерозе известно о гиперэкспрессии Т-кадгерина и его связывании с ВМАН в тканях, окружающих атеросклеротическую бляшку и в самой бляшке (Fujishima Y. et al. 2017, Balatskiy A. et al. 2021).

Также, по собственным данным, у женщин, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина $\leq 34,5$ 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, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина $\leq 12,7$ пг/мл в сыворотке крови концентрация ХС ЛПВП была значимо ниже, а уровень FАВР-4 был значимо выше, чем у женщин, больных ИБС, с концентрацией Т-кадгерина более 34,6 пг/мл. Данная особенность может объяснять участие Т-кадгерина в процессах хронического воспаления (Teixeira A.C. et al. 2021).

Концентрация Т-кадгерина в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда мужчин, со стенозами одной-двух коронарных артерий по сравнению с больными со стенозами трех и более коронарных артерий значимо не различалась, однако у женщин со стенозами трех и более коронарных артерий была значимо ниже, чем у женщин со стенозами одной-двух коронарных артерий. Также концентрация Т-кадгерина у мужчин со стенозами одной-двух коронарных артерий была ниже, чем у женщин, что повторяет гендерные особенности, известные из других исследований (Schoenenberger A.W. et al. 2015).

На основании собственных данных также установлено, что у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, с зарегистрированной многокомпонентной КТ концентрация Т-кадгерина была значимо ниже, чем у больных ИБС без указаний на наступление КТ. Данное наблюдение может быть обусловлено отсутствием протективной роли Т-кадгерина как фактора, противостоящего как развитию

атеросклероза, так и формированию неоинтимы и хроническому воспалению, что ранее было описано в работе Y. Fujishima с соавторами (Fujishima Y. et al. 2017).

С учетом полученных собственных данных и их сопоставления с уже известными данными, важным остается вопрос нарушения или дисбаланса синтеза различных адипоцитокинов в жировой ткани у пациентов с ИБС в сочетании со стабильным течением ХСН. Как было описано выше, важная роль отводится такому типу висцеральной жировой ткани, как ЭЖТ, которая в контексте патогенеза ИБС до сих пор представляет большой интерес из-за противоречивости результатов проведенных к настоящему моменту научных исследований.

Известно, что на состояние сердечно-сосудистой системы, помимо системного ожирения, оказывает влияние и локальное отложение жировой ткани, отграниченное висцеральным листком перикарда – эпикардальная жировая ткань (Liu Z. et al. 2019). Известны патогенетические механизмы, посредством которых избыточная жировая ткань способствует развитию и прогрессированию ИБС – это повышенная активность симпатической нервной системы, снижение чувствительности к инсулину, повышение уровня свободных жирных кислот, гиперкоагуляция, наличие системного воспаления (Amare A.T. et al. 2019). Исследования с участием пациентов, которым была выполнена реваскуляризация миокарда, показывают, что в большинстве случаев процедура была проведена у пациентов с избыточной массой тела или ожирением. Доля таких пациентов составляет 43 % и 24 % соответственно (Uskela S. et al. 2018).

Вместе с тем данные эпидемиологических исследований последних 10 лет свидетельствуют о том, что, несмотря на потенциально негативное воздействие избыточной массы тела и ожирения, люди с избыточной массой тела (ИМТ 25,0 – 29,9 кг/м²) и ожирением I степени (ИМТ 30,0 – 34,9 кг/м²) имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным показателем ИМТ (NCD Risk Factor Collaboration, 2016). В частности, данные Шотландского исследования (Scottish Coronary Revascularisation Register), в рамках которого оценивалось влияние ИМТ на долгосрочный прогноз у пациентов с ИБС после баллонной ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий, свидетельствуют о том,

что среди больных ИБС, перенесших ЧКВ, выживаемость в ближайшие 5 лет была выше у пациентов с умеренно увеличенным ИМТ (Cruden N.L. et al. 2010).

В исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) была изучена взаимосвязь между ИМТ и выживаемостью пациентов с ИБС в зависимости от вида лечения. Было включено 31021 пациентов, которые были распределены в группы по уровню ИМТ и способу лечения (медикаментозная терапия, стентирование коронарных артерий и коронарное шунтирование). Согласно полученным результатам, у пациентов с ИМТ 25,0 – 34,9 кг/м², то есть с избыточной массой тела или с ожирением не выше II степени, смертность была ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ (Ghali W.A. et al. 2001).

Обращает внимание то, что в разных типах жировой ткани выявлены специфические паттерны синтеза адипоцитокинов и изменения их секреции (Amare A.T. et al. 2019; Iacobellis G. 2016, 2020; Liu Z. et al. 2019). В литературе обсуждается роль локальных жировых депо, в частности, депо ЭЖТ в формировании и прогрессировании ИБС (Полякова Е.А. с соавт. 2017, Iacobellis G. 2016, Villasante Fricke A.C. et al. 2019). Так, по собственным данным, объем ЭЖТ, измеренный с помощью КТ сердца, напрямую связан с ИМТ как у больных ИБС, так и у обследованных без ИБС. Вместе с тем у больных с сердечно-сосудистой патологией выявлен дисбаланс распределения жировой ткани в организме в виде преобладания висцерального жира над подкожным (Amare A.T. et al. 2019). Установлено, что объем ЭЖТ коррелирует с количеством интраабдоминального жира и ассоциирован с повышением сердечно-сосудистого риска и развития атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, атерогенной дислипидемии, инсулинорезистентности, гиперлептинемии, повышением уровней С-реактивного белка и фибриногена (Iacobellis G. 2020, Wong C.X. et al. 2017, Yun K.H. et al. 2009), что согласуется и с полученными в диссертационном исследовании данными о том, что у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших реваскуляризацию миокарда, объем ЭЖТ в среднем на 56,7 см³ больше, чем у обследованных без ИБС. Таким образом, полученные результаты

согласуются с данными литературы о том, что количество ЭЖТ при ИБС увеличено (Полякова Е.А. с соавт. 2017, Liu Z. et al. 2019). Однако, по собственным данным, установлено, что количество коронарных артерий, пораженных атеросклерозом у больных ИБС, не зависит от объема и толщины ЭЖТ. Ранее было установлено, что при нормальных значениях ИМТ и окружности талии наличие избыточного количества ЭЖТ может свидетельствовать о более высоком риске ИБС и необходимости проведения профилактических мероприятий (Faroque S.M.O. et al. 2018, Liu Z. et al. 2019).

Известно и то, что содержание ЭЖТ у больных ИБС и метаболическим синдромом увеличивается с возрастом (Корнева В.А. с соавт. 2015), что установлено и в собственном исследовании. Так, было обнаружено, что у больных ИБС с увеличением возраста на 1 год объем ЭЖТ возрастает на 1,4 см³.

Именно объем ЭЖТ, измеренный с помощью наиболее точных визуализирующих методов исследования (КТ или магнитно-резонансной томографии), в наибольшей степени отражает истинное количество этой жировой ткани (Mahabadi A.A. et al. 2017, Nelson A.J. et al. 2009). Вместе с тем высокоточные визуализирующие методы исследования сердца являются дорогостоящими и не используются в рутинной клинической практике при оценке толщины ЭЖТ. Доступным способом определения толщины ЭЖТ является ультразвуковой метод. Традиционно ЭЖТ оценивается над свободной стенкой правого желудочка. Поэтому было проведено сравнение толщины ЭЖТ в трех анатомических зонах: над свободной стенкой правого желудочка, в области верхушки сердца и над предсердно-желудочковой бороздой. По собственным данным, именно толщина ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой, измеренная ультразвуковым методом, наиболее значимо коррелирует с объемом эпикардального жира, определенного при КТ, и, следовательно, именно этот показатель целесообразно рассматривать как наиболее точно характеризующий количество эпикардального жира. Исходя из того, что толщина ЭЖТ над предсердно-желудочковой бороздой в наибольшей степени соответствовала объему ЭЖТ, измеренному по данным КТ

сердца, этот показатель и был использован при анализе основного массива данных в проведенном исследовании.

Особый интерес вызывает изучение потенциальной связи между количеством ЭЖТ и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Исследование S. Faroque с соавторами, включавшее меньшее число обследованных, чем в представленной работе (67 больных ИБС и 20 – без ИБС), выявило бóльшую толщину эпикардального жира по данным ЭХО-КГ у больных с коронарным атеросклерозом по сравнению с обследованными без ИБС. Кроме того, авторы установили, что толщина ЭЖТ была больше у больных с многососудистым поражением коронарных артерий, чем с однососудистым и у обследованных без коронарного атеросклероза (Faroque S.M.O. et al. 2018). Вместе с тем собственные результаты не показали наличие связей между числом коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, и объемом (по данным КТ сердца), а также с толщиной (по данным ЭХО-КГ) ЭЖТ. Подобные результаты об отсутствии у пациентов с документированной ИБС независимой ассоциации между толщиной ЭЖТ (ЭХО-КГ) и степенью поражения коронарных артерий были показаны в опубликованной в 2019 году работе О.А. Кошельской с соавторами (Кошельская О.А. с соавт. 2019). Однако в исследовании этих авторов ЭЖТ была оценена только ультразвуковым методом. Большой разброс данных по толщине ЭЖТ, оцененной методом ЭХО-КГ, описанный в работах разных авторов, связан с отсутствием общепринятого протокола измерения (Bertaso A.G. et al. 2013, Wu Y. et al. 2017, Iacobellis G. 2020). Во-первых, рядом авторов проводится оценка толщины ЭЖТ в систолу, что является правильным, но при этом есть работы, в которых измерения выполнены в диастолу (Bertaso A.G. et al. 2013, Park J.S. et al. 2016). Во-вторых, для оценки используются различные точки и анатомические ориентиры сердца (Wu Y. et al. 2017, Iacobellis G. 2020). В-третьих, причиной завышенных значений толщины ЭЖТ при ЭХО-КГ является неточное разграничение эпикардальной и перикардальной жировой ткани (Davidovich D. et al. 2013).

Поэтому для выявления высокого сердечно-сосудистого риска, наряду с традиционными факторами, следует обращать внимание на толщину ЭЖТ в предсердно-желудочковой борозде. Можно предполагать, что этот показатель имеет бóльшую прогностическую значимость, чем определение индекса массы тела и окружности талии (Iacobellis G. 2020).

Существует гипотеза, учитывающая близость эпикардального жира к коронарным артериям, что жировая ткань оказывает локальное метаболическое воздействие и, присутствуя в избытке, способствует развитию и прогрессированию атеросклероза коронарных артерий (Iacobellis G. 2016, White U. et al. 2019). По собственным данным, у больных ИБС, перенесших плановое хирургическое вмешательство на коронарных артериях, наступление неблагоприятного сердечно-сосудистого события, объединенного понятием «многокомпонентная конечная точка», чаще наблюдалось у больных, перенесших ангиопластику со стентированием коронарных артерий по сравнению с больными после коронарного шунтирования, что согласуется с данными литературы (Al Ali J. et al. 2014, Kulik A. 2017). По результатам проведенного регрессионного анализа было установлено, что у больных ИБС после ЧКВ риск наступления многокомпонентной конечной точки в 3,38 раз выше, чем после операции КШ. Этот факт согласуется с данными мета-анализов и отдельных исследований о большей частоте рецидивов стенокардии и повторных реваскуляризации при ЧКВ по сравнению с КШ при изолированном поражении передней межжелудочковой артерии (Moret C. et al. 1998, Jaffery Z. et al. 2007). Вместе с тем значимых различий в смертности, частоте развития инфарктов между двумя методами реваскуляризации при изолированном поражении передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии установлено не было (Moret C. et al. 1998). В рандомизированных клинических исследованиях, проведенных у 6055 больных ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий (3023 больных с КШ и 3032 с ЧКВ), у которых проводилось сравнение отдаленных осложнений после КШ (артериальными шунтами) и ЧКВ, была продемонстрирована значительно более низкая смертность, меньшая частота повторного инфаркта миокарда и повторной реваскуляризации у больных,

перенесших КШ, независимо от наличия сахарного диабета (Sipah, I. et al. 2013). Необходимо отметить, что при тяжелом многососудистом поражении коронарных артерий КШ в сравнении с ЧКВ сопровождалось более низкой общей смертностью, смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, меньшей частотой повторных инфарктов миокарда и повторных реваскуляризаций миокарда (Head S.J. et al. 2014).

В собственной работе, наряду со способом реваскуляризации, оценено и потенциальное влияние толщины ЭЖТ на риск наступления многокомпонентной конечной точки, включавшей неблагоприятные сердечно-сосудистые события, включая СНССС после хирургического или интервенционного лечения. Так, при толщине эпикардального жира $\geq 8,46$ мм риск наступления многокомпонентной конечной точки у больных ИБС повышался в 4,3 раза по сравнению со значениями показателя ЭЖТ ниже указанного предела, независимо от способа реваскуляризации миокарда, что также ассоциировалось с высокой концентрацией лептина сыворотки крови, высоким индексом свободного лептина, более низкими концентрациями РРЛ и высокомолекулярного адипонектина сыворотки крови, а также с признаками хронического воспаления в виде более высоких концентраций FАВР-4 и ФНО-альфа. Это согласуется с известными данными об участии жировой ткани в развитии и прогрессировании ИБС, 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). Вместе с тем собственные данные указывают, что увеличение толщины ЭЖТ $\geq 8,46$ мм сопровождается ремоделированием сердца в виде увеличения объема левого предсердия и более низкой фракции выброса левого желудочка, более высоким индексом массы миокарда ЛЖ и признаками нарушения диастолической функции левого желудочка, а также более высокой частотой встречаемости гипертонической болезни и фибрилляции предсердий.

Для уточнения роли ЭЖТ в патогенезе коронарного атеросклероза и развитии его осложнений, а также для разработки подходов к лечению больных с этой патологией необходимо дальнейшее проведение фундаментальных и клинических

исследований, в том числе изучение молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе атеросклероза и ремоделирования миокарда у больных ИБС в сочетании со стабильным течением ХСН. Патологические изменения, происходящие в миокарде при ИБС и ХСН, характеризуются апоптозом, интерстициальным фиброзом и ангиогенезом, которые на посттранскрипционном уровне регулируются путем изменения экспрессии и функций генов, каждый из которых служит мишенью для специфических микроРНК (Hamed M. et al. 2017, Navickas R. et al. 2016).

Два подтипа микроРНК-133 широко представлены в сердечной мышце (микроРНК-133а) и в скелетной мускулатуре (микроРНК-133b). А. Zampetaki с соавторами при изучении функций микроРНК-133а установили, что эта молекула непосредственно подавляет уровень фактора транскрипции человека, кодируемого геном *Sp1* (specificity protein-1), расположенным в 12-й хромосоме. Поскольку повышение экспрессии *Sp1* ассоциируется с прогрессированием апоптоза миоцитов, предполагается, что подавление экспрессии *Sp1* молекулой микроРНК-133а сопровождается снижением апоптоза кардиомиоцитов (Zampetaki A. et al. 2013). Более того, было доказано, что у больных ИБС микроРНК-133а оказывает антиапоптотическое действие, специфично связываясь с 3'-нетранслируемой областью гена каспазы-9, подавляя его экспрессию на уровне матричной РНК. Снижение каспазы-9 влечет за собой подавление апоптоза кардиомиоцитов в тех зонах миокарда, которые подвержены ишемии (Abdellatif M. 2012). Исходя из этого, эффекты микроРНК-133а в условиях ишемического повреждения миокарда можно считать адаптивными и протективными.

Ф. Cipollone с соавторами сопоставили уровень микроРНК-133а у пациентов с дислипидемией и разной степенью стабильности атеросклеротических бляшек, показав значительно более высокую экспрессию этой молекулы в бляшках с признаками нестабильности (Cipollone F. et al. 2011).

В собственном исследовании экспрессия тканеспецифичной, то есть миокардиальной микроРНК-133а у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, с многососудистым

атеросклеротическим поражением коронарных артерий была существенно выше, чем при поражении одной-двух коронарных артерий и у обследованных без коронарного атеросклероза из группы сравнения II. Также получены данные о преобладании экспрессии микроРНК-133а в кардиомиоцитах по сравнению с экспрессией этой микроРНК в сыворотке крови, которые согласуются с данными литературы (Abdellatif M. 2012).

Следует отметить, что в последние годы обсуждается возможность использования циркулирующих микроРНК в качестве чувствительных биомаркеров ИБС. Находящиеся в крови микроРНК высоко стабильны при кипячении и устойчивы к высоким и низким рН среды, к длительной инкубации при комнатной температуре и к повторному замораживанию (Sayed A.S. et al. 2013).

Описаны кардиоспецифичные микроРНК, в частности, микроРНК-1, -133а, -134, -208а, -451, -499, которые рассматриваются в качестве маркеров повреждения при таком жизнеугрожающем проявлении ИБС, как инфаркт миокарда (Федоров А.В. с соавт. 2012). Вместе с тем молекулы микроРНК-1, 133а и 499 в небольшом количестве экспрессируются и миоцитами скелетной мускулатуры, а микроРНК-133а также и эндотелиальными клетками (Федоров А.В. с соавт. 2012). Известно, что уровень экспрессируемых эндотелиоцитами молекул микроРНК-17, микроРНК-92а, микроРНК-126, микроРНК-133а, микроРНК-145, микроРНК-155 и микроРНК-208 в крови у больных ИБС ниже, чем у обследованных без ИБС. Авторы объясняют эту особенность процессом обратного захвата микроРНК из кровотока эндотелиоцитами, образующими поверхность атеросклеротической бляшки (Syed S.A. et al. 2016). В какой-то степени низкие значения экспрессии ряда циркулирующих в крови молекул микроРНК, в том числе микроРНК-133а, можно объяснить обратным захватом этих молекул эндотелиоцитами артерий, пораженных атеросклерозом (Jamaluddin M.S. et al. 2011). По данным собственного исследования экспрессия микроРНК-27а и микроРНК-133а в кардиомиоцитах была выше, чем в сыворотке крови, что согласуется с доводами приведенной выше работы.

МикроРНК могут оказывать как протективное, так и повреждающее действие (Hamed M. et al. 2017, Papageorgiou N. et al. 2013). Исследования функции микроРНК-27a *in vivo* и *in vitro* выявили ее ключевую роль в ангиогенезе, адипогенезе, воспалении, липидном метаболизме, окислительном стрессе, инсулинорезистентности, т. е. практически во всех процессах, способствующих развитию и прогрессированию атеросклероза (Tian C. et al. 2018).

В литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что микроРНК участвуют в регуляции процессов фиброза. Фиброз при ИБС является ведущей причиной развития сердечной недостаточности и характеризуется нарушением соотношения компонентов межклеточного матрикса, причиной которого является дисбаланс работы многокомпонентного метаболического каскада, вовлеченного в регенерацию тканей и процесс воспаления (Navickas R. et al. 2016). Среди молекул, участвующих в процессе формирования фиброза – микроРНК-27a. Одним из многочисленных эффектов микроРНК-27a является включение поляризации макрофагов M1 путем блокирования PPAR γ . Также микроРНК-27a участвует в активации апоптоза кардиомиоцитов через сигнальные пути GATA-4, Smad7 и интерлейкин-10. Доказано, что ремоделирование сердца в значительной степени связано с повышенным уровнем экспрессии микроРНК-27a 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 собственном исследовании была выявлена положительная взаимосвязь между атерогенным ХС ЛПОНП, триглицеридами и уровнем экспрессии микроРНК-27a в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ.

По данным литературы, микроРНК-27a участвует в регуляции синтеза рецептора липопротеинов низкой плотности. Повышение экспрессии этой молекулы ассоциировалось с высоким уровнем ХС ЛПНП в крови, а блокада экспрессии микроРНК-27a в эксперименте приводила к снижению циркулирующих ХС ЛПНП более чем на 70 % (Alvarez M.L. et al. 2015). Исходя из этого, можно предположить, что микроРНК-27a может быть кандидатом для

разработок таргетной терапии атеросклероза. В собственном исследовании у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, значимой связи между экспрессией микроРНК-27а и уровнем ХС ЛПНП получено не было, что, возможно, связано с терапией статинами в данной группе пациентов. Однако у обследованных из группы сравнения II такая закономерность прослеживалась.

По собственным данным, у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, уровень экспрессии микроРНК-27а как в крови, так и в кардиомиоцитах был выше у пациентов с множественным поражением коронарных артерий, а также преобладал в кардиомиоцитах, по сравнению с показателем экспрессии в сыворотке крови. Это дает основание считать, что повышение микроРНК-27а в крови является следствием усиленной ее продукции в кардиомиоцитах при ишемическом повреждении.

В то время как роль микроРНК-27а в развитии атеросклероза достаточно хорошо исследована, существуют малоизученные молекулы микроРНК, к которым, в частности, относится микроРНК-203. В исследовании Q. He с соавторами показано, что избыточное содержание микроРНК-203 в культуре кардиомиоцитов мыши (*in vitro*) снижало экспрессию генов трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), фактора роста соединительной ткани и фибронектина (CTGF), принимающих участие в регуляции активности фибробластов миокарда в условиях хронической ишемии. Напротив, ингибирование экспрессии микроРНК-203 сопровождалось повышением уровней TGF- β 1, CTGF и фибронектина, потенцируя развитие фиброза (He Q. et al. 2017).

Есть данные о том, что молекула микроРНК-203 участвует в регуляции функций по меньшей мере 21 гена-мишени, в ряду которых *EDNRA* – ген рецептора эндотелина типа А (активация этого типа рецепторов приводит к вазоконстрикции, клеточной пролиферации, гипертрофии сосудистой стенки), *TNF* – ген ФНО (влияет на липидный метаболизм, коагуляцию, чувствительность к инсулину, функцию эндотелия, стимулирует продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), *CTGF* – ген фактора роста соединительной ткани (участвует в ангиогенезе, адгезии и миграции

макрофагов), ряд генов интерлейкинов, принимающих участие в процессах хронического воспаления (<https://rdrr.io/bioc/mirIntegrator/man/mirTarBase.html>). Роль микроРНК-203 в посттранскрипционной регуляции генов при атерогенезе практически не изучена.

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-альфа, ИЛ-6 и ИЛ-8). По данным авторов, микроРНК-203 может связываться с 3'-нетранслируемыми областями ядерного фактора ИЛ-3 и негативно регулировать его экспрессию. Эти находки позволили Y. Li и соавт. сделать предположение о том, что микроРНК-203 способствует апоптозу кардиомиоцитов и воспалению (Li Y. et al. 2018). В собственном исследовании был определен уровень микроРНК-203 в сыворотке крови, равный 101,00 УЕЭ или более, который сопровождается значимым многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ. Результаты собственного исследования согласуются с данными литературы о возможном участии микроРНК-203 в патогенезе атеросклеротического повреждения коронарных артерий.

Таким образом, по данным проведенного исследования, экспрессия всех изучаемых микроРНК у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, была значимо выше, чем у обследованных без коронарного атеросклероза из группы сравнения II, как в крови, так и в кардиомиоцитах (рисунок 41), которые можно рассматривать в качестве нехолестериновых маркеров многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ.

Экспрессия микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в сыворотке крови и кардиомиоцитах левого предсердия у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, с поражением трех и более коронарных артерий была значимо выше, чем у больных с поражением одной-двух артерий. В сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца выявлен высокий уровень экспрессии микроРНК-203, что может стать новым маркером прогноза степени поражения коронарных артерий. Собственные данные демонстрируют то, что уровень микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца коррелирует с наличием атерогенной дислипидемии.

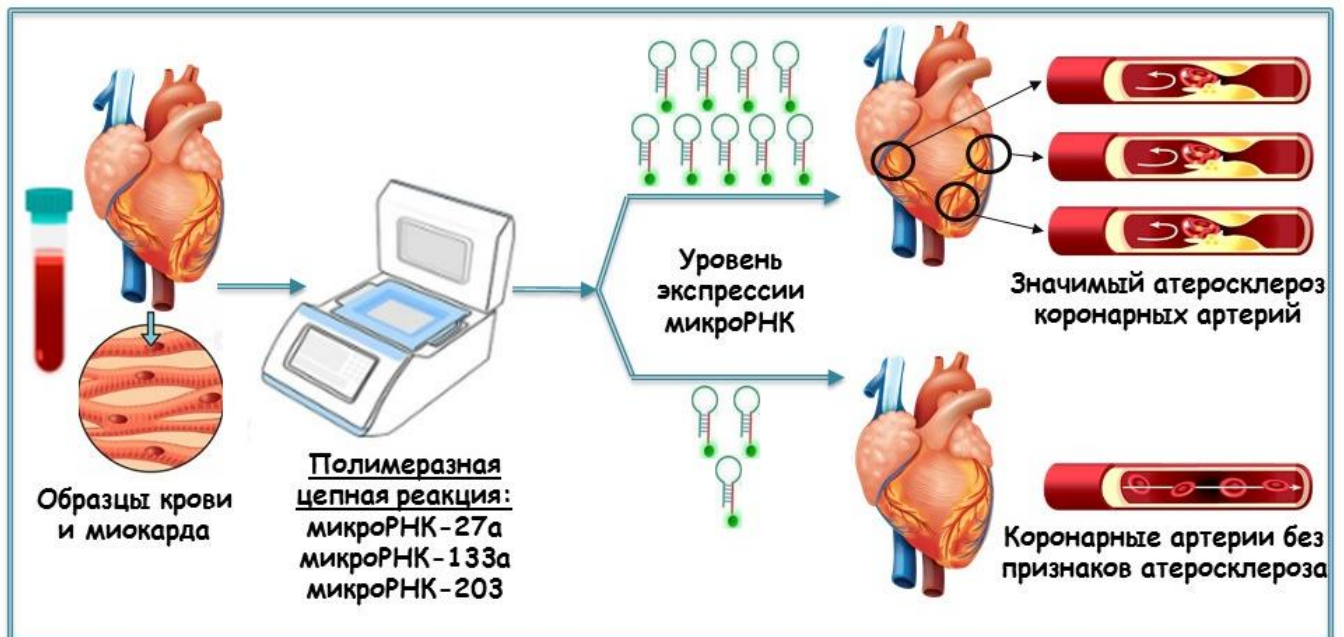


Рисунок 41 – МикроРНК как маркеры многососудистого атеросклероза коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (NYHA) с абдоминальным ожирением, перенесших коронарное шунтирование

Выявленный в собственном исследовании высокий уровень экспрессии микроРНК-203 в сыворотке крови у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН

II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ, оказывал влияние на риск многососудистого коронарного атеросклероза. На основании данных логистического регрессионного анализа установлено, что одновременно в этот процесс также вовлечены высокий уровень лептина сыворотки крови и низкие показатели холестерина ЛПВП.

Данное исследование расширяет представления о молекулярных основах патогенеза ИБС путем количественной оценки экспрессии микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 как в кардиомиоцитах левого предсердия, так и в доступном для исследования материале – сыворотке крови. Полученные данные дополняют представления о возможных эпигенетических факторах неблагоприятного течения у больных стабильной ИБС, осложненной ХСН II – III ф.кл. (NYHA) с АО, перенесших КШ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проспективное 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 неблагоприятного 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 повышающее риск неблагоприятного события 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 в 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 эпикардальной жировой ткани у этих больных.

Многососудистый коронарный атеросклероз является тяжелым проявлением ИБС, поэтому важной задачей является прогнозирование риска осложнений в случае его выявления. Так, 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, повышая риск в 7,5 раз; ИМТ ≥ 30 кг/м², повышая риск в 6,1 раз; увеличение экспрессии мРНК гена лептина в ЭЖТ $\geq 2,2$ УЕЭ у мужчин, повышая риск в 5,5 раз; концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин $\geq 19,5$ нг/мл, повышая риск 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, повышая риск в 3,1 раза; ВМАН в сыворотке крови у мужчин $< 1,7$ мкг/мл, повышая риск в 1,9 раза.

Вместе с тем, независимо от количества артерий, пораженных атеросклерозом, у больных со стабильным течением ИБС и ХСН при абдоминальном ожирении после плановой реваскуляризации миокарда риск отдаленных неблагоприятных 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. Наряду с этим, утолщение эпикардального жира $\geq 8,46$ мм, ассоциировалось с риском наступления многокомпонентной конечной точки у больных ИБС в 4,3 раза, независимо от способа реваскуляризации миокарда, и положительно коррелировало с концентрацией лептина в сыворотке крови, индексом свободного лептина, FАВР-4 и ФНО-альфа и отрицательно с уровнями растворимого

рецептора лептина и высокомолекулярного адипонектина в сыворотке крови. Полученные данные позволяют прогнозировать четырехлетний индивидуальный риск неблагоприятных 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 и 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 ф.кл. (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 C-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 ф. кл. и выше (NYHA) (23,8% случаев).

2. У больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью I-IV ф.кл. пятилетний риск развития серьезного неблагоприятного 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 ф.кл. (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 эпикардиальной жировой ткани у мужчин, 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

свидетельствует высокая степень метилирования регуляторной области гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у этих больных.

4. У больных абдоминальным ожирением со стабильным течением ишемической болезни сердца в сочетании с хронической сердечной недостаточностью II-III ф.кл. (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 эпикардиальной жировой ткани $\geq 8,46$ мм; увеличение экспрессии мРНК гена лептина в эпикардиальной жировой ткани $\geq 2,2$ условных единиц 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 ф.кл. (NYHA), перенесших реваскуляризацию миокарда, объем эпикардиальной 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 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 ф.кл. (NYHA), перенесших коронарное шунтирование, экспрессия молекул микроРНК-27а, микроРНК-133а и микроРНК-203 в крови и в 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, т. к. 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 – эхокардиографией 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

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДд	артериальное давление, диастолическое
АДс	артериальное давление, систолическое
АМКР	антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АН	адипонектин
АО	абдоминальное ожирение
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
АРА	антагонисты рецепторов ангиотензина
АРН	анатгонист рецептора неприлизина
АТБ	атеросклеротическая бляшка
АТФ	аденозинтрифосфат
ББ	β -адреноблокаторы
ВМАН	высокомолекулярный адипонектин
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВОК	ветвь острого края
ВТК	ветвь тупого края
вч-СРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ГБ	гипертоническая болезнь
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ГМГ-КоА	3 гидрокси 3 метилглутарил кофермент А
ГЭ	гематоксилин-эозин
ДВ	диагональная ветвь
ДИ	доверительный интервал
ДМСО	диметилсульфоксид
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗИ	зона инфаркта

ЗМЖВ	задняя межжелудочковая ветвь
ЗР	зона риска
ИБС	ишемическая болезнь сердца
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИЗМТ	избыточная масса тела
ИЛ-1	интерлейкин-1
ИЛ-1 β	интерлейкин-1 β
ИЛ-3	интерлейкин-3
ИЛ-6	интерлейкин-6
ИЛ-6R	рецептор интерлейкина-6
ИЛ-8	интерлейкин-8
ИЛ-10	интерлейкин-10
ИЛ-12	интерлейкин-12
ИЛ-18	интерлейкин-18
ИЛ-33	интерлейкин-33
ИМ	инфаркт миокарда
ИММ	индекс массы миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИР	ишемия-реперфузия
ИЭМ	Институт экспериментальной медицины
КА	коронарные артерии
КАГ	коронарная ангиография
КДД	конечное диастолическое давление
КИМ	комплекс интима-медиа
КОН	контрольная группа
КТ	конечная точка
КТС	компьютерная томография сердца
КТ4	четырёхкомпонентная конечная точка
КФК-МВ	креатинкиназа-МВ
КШ	коронарное шунтирование

ЛЕП	группа с подкожным назначением лептина через осмотическую помпу
ЛЖ	левый желудочек
ЛКА	левая коронарная артерия
ЛН	лептин
ЛО	ложнооперированные животные
ЛП	левое предсердие
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МЖП	межжелудочковая перегородка
мРНК	матричная рибонуклеиновая кислота
микроРНК	микрорибонуклеиновая кислота
НИЛ	научно-исследовательская лаборатория
ОА	огибающая артерия
ОАН	общий адипонектин
ОБ	окружность бедер
ОВ	огибающая ветвь
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСпST	острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОМ-1	оментин-1
ОР	относительный риск
ОСА	общая сонная артерия
ОТ	окружность талии
ОХ	общий холестерин
ОШ	отношение шансов
ПД	петлевые диуретики
ПЖ	правый желудочек
ПЖБ	предсердно-желудочковая борозда
ПЖТ	подкожная жировая ткань
ПИР	прямой ингибитор ренина

ПКА	правая коронарная артерия
ПМЖА	передняя межжелудочковая артерия
ПМЖВ	передняя межжелудочковая ветвь
ПП	правое предсердие
ПРЕМЬЕРА	ПРЕстариум у больных артериальной гипертонией и ишеМической болезнью сердца (или факторами риска) – безопасное достижение цЕлевого уРовня Артериального давления
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РЕКВАЗА	Регистр кардиоваскулярных заболеваний
РЕКОРД	Регистр острых коронарных синдромов
РНК	рибонуклеиновая кислота
РРЛ	растворимый рецептор лептина
РФ	Российская Федерация
СД	сахарный диабет
СН	сердечная недостаточность
СНнФВ	сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНпФВ	сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса
СНС	симпатическая нервная система
СНССС	серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события
СНсФВ	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
СПб	Санкт-Петербург
СРБ	С-реактивный белок
СС	сердечно-сосудистый
ССС	сердечно-сосудистая система
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССО	сердечно-сосудистые осложнения
ССР	сердечно-сосудистый риск
США	Соединённые Штаты Америки

ТГ	триглицериды
ТЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТМЖП	толщина межжелудочковой перегородки
УЕЭ	условные единицы экспрессии
ф.кл.	функциональный класс
ФВ	фракция выброса
ФВЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФНО-альфа	фактор некроза опухолей альфа
ФП	фибрилляция предсердий
ФР	факторы риска
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП	холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧКВ	чрескожные коронарные вмешательства
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭДТА	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭЖТ	эпикардальная жировая ткань
ЭКГ	электрокардиография
ЭХО-КГ	эхокардиография
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACTION	A Coronary Disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine
AdipoR1	Adiponectin Receptor 1
AdipoR2	Adiponectin Receptor 2
АНА	American Heart Association
Aldo-DHF	The Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure
ANP	натрийуретический пептид А-типа
АМРК	5'АМФ-активируемая протеинкиназа

APPROACH	Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease
ATLAS	Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival
ATTACH	The Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure
AUC	площадь под кривой
BACH	Biomarkers in Acute Heart Failure
BNP	мозговой натрийуретический пептид В-типа
CALIBER	CARDiovascular disease research using Linked BEspoke studies and Electronic Health Records
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CHARM	Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity
CERHEUS	Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России
CIBIS I	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study
CLARIFY	The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease
COACH	Coordinating study evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
CTGF	фактор роста соединительной ткани и фибронектина
cTnI	сердечный тропонин I
cTnT	сердечный тропонин T
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
DEAL-HF	Deventer–Alkmaar heart failure study
DIG	Digitalis Investigation Group
DT	время замедления раннего диастолического наполнения
EACTS	Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов
EAS	Европейское общество по атеросклерозу

ED IVS	конечнодиастолическая толщина межжелудочковой перегородки
ED LVPW	конечнодиастолическая толщина задней стенки левого желудочка
eNOS	эндотелиальная синтаза оксида азота
EPICOR	long-term follow-up of antithrombotic management Patterns In acute CORonary syndrome patients
ESC	Европейское общество кардиологов
EURICA	European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice
EUROASPIRE	European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events
EXCEL	Evaluation of XIENCE versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization
FABP-4	белок, связывающий жирные кислоты-4
FGF	фактор роста фибробластов
FGF21	фактор роста фибробластов-21
Gal-3	галектин-3
GDF-15	фактор дифференцировки роста-15
GISSI	The Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio
gp130	гликопротеин 130
GRO- α	рост-регулирующий онкоген- α
HF-ACTION	Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training
HOMA	homeostasis model assessment
HOMA-FB	индекс функциональной активности бета-клеток поджелудочной железы
HOMA-IR	индекс инсулинорезистентности
IACUC	Institutional Animal Care and Use Committee
IDF	International Diabetes Federation

ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
J-PCI	The Japanese Percutaneous Coronary Intervention
JSI-124	кукурбитацин I
LV EDD	конечнодиастолический диаметр левого желудочка
LV FS	фракция укорочения левого желудочка
MAPK	митоген-активируемая протеинкиназа
MCP-1	моноцитарный хемотаксический фактор-1
MCP-1 α	моноцитарный белок хемотаксиса-1 α
MCP-2	моноцитарный белок хемотаксиса-2
MR-proANP	Mid-regional proatrial natriuretic peptide
MSDA	Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes, and Atherosclerosis
NAP-2	белок активации нейтрофилов 2
NO	оксид азота
NORIC	Norwegian Registry for Invasive Cardiology
NOX2	НАДФ оксидаза 2
NOX4	НАДФ оксидаза 4
NPY	нейропептид Y
NT-proBNP	N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (B-типа)
NYHA	New York Heart Association
OPTIMIZE-HF	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure
PAI-1	ингибитор активации плазминогена первого типа
PMSF	фенилметилсульфонил фторид
PPAR γ	рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами γ
PRAISE	Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation
PRIDE	ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department
PURE	The Prospective Urban Rural Epidemiology
RANTES	регулятор активации экспрессии и секреции нормальных T-клеток

REACH	Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals
RECOVER	Research into Etanercept: Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction
RENAISSANCE	Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokine
ROMICAT II	Rule Out Myocardial Infarction / Ischemia Using Computer Assisted Tomography
SD	стандартно еотклонение
sICAM-1	растворимые молекулы межклеточной адгезии 1-го типа
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
STAT-3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
ST2	стимулирующий фактор роста
sST2	растворимый белок снижающий онкогенность -2
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery
TGF- β 1	трансформирующий фактор роста- β 1
Val-HeFT	The Valsartan Heart Failure Trial
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов
VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова / 10-й выпуск (дополненный). – М.; 2021. – С. 233.
3. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных кардиоваскулярными заболеваниями / С. А. Бойцов, М. М. Лукьянов, С. С. Якушин (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 53-62.
4. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» / С. А. Шальнова, А. О. Конради, Ю. А. Карпов (и др.) // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 17, № 5. – С. 6-11.
5. Аронов, Д. М. Коронарная недостаточность у молодых / Д. М. Аронов. – М.: Медицина, 1976. – 166 с.
6. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации – 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода (и др.) // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – Р. 3786.
7. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Карпов (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 2. – Р. 73-80.
8. Бойцов, С. А. Современное содержание и совершенствование стратегии высокого сердечно-сосудистого риска в снижении смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 1. – С. 4-6.

9. Бокерия, Л. А. Особенности статистики службы сердечно-сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии в РФ / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // Здоровоохранение. – 2013. – № 5. – С. 22-32.

10. Вербовой, А. Ожирение-основа метаболического синдрома / А. Вербовой, Н. Вербовая, Ю. Долгих // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 142-149.

11. 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.

12. Выполнение рекомендованных лечебных мероприятий у больных с острым коронарным синдромом в 2014 году: отчет по данным федерального регистра. / О. М. Посненкова, А. С. Коротин, А. Р. Киселев (и др.) // Кардио-ИТ. – 2015. – Т. 2, № 1. – Р. 0101.

13. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 6. – С. 5-39.

14. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 7-36.

15. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 5. – С. 5-29.

16. Гржибовский, А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 1. – С. 52-60.
17. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза / В. В. Кухарчук, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко (и др.) // Российские рекомендации: VII пересмотр. – 2020. – Т. 1, № 38. – Р. 7-42.
18. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации / Ю. А. Карпов, В. В. Кухарчук, А. А. Лякишев (и др.) // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 3-33.
19. Диккенс, Ч. Посмертные записки Пиквикского клуба: Роман / Пер. с англ. А. В. Кривцовой и Е. Ланна; посл. Ю. Кагарлицкого; прим. Б. Кагарлицкого / Ч. Диккенс. – М.: Детская литература, 1988. – 718 с.: ил.
20. Евстифеева, С.Е. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного лечения, коронарного шунтирования и транслюминальной коронарной ангиопластики больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом / С. Е. Евстифеева, В. П. Лупанов, А. Н. Самко // Кардиология. - 2006. - Т.46, №6. - С.4-9.
21. Епринцев, А. Т. Идентификация и исследование экспрессии генов / А. Т. Епринцев / Воронеж: Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2008. – 64 [с.](#)
22. Информация о социально-экономическом положении России – 2020. Федеральная служба государственной статистики (Электронный ресурс). – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 14.02.2021).
23. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, А. В. Капустина (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 21-28.
24. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.

25. Карпов, Ю. А. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения / Ю. А. Карпов, Е. В. Сорокин. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – 271 с.
26. Клинические, лабораторные, ангиографические и генетические факторы рестеноза после коронарного стентирования / А. И. Магерова, В. К. Сухов, П. Б. Глазков (и др.) // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2003. – №2. – С. 30-32.
27. Клиническое течение заболевания и прогноз у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 20-летнего наблюдения) / В. П. Лупанов, Х. Х. Чотчаев, С. Е. Евстифеева (и др.) // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 9. – С. 13-20.
28. Кожевникова, М. В. Биомаркеры сердечной недостаточности: настоящее и будущее / М. В. Кожевникова, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 5. – С. 4-16.
29. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Оганов, В. Симаненков, И. Бакулин (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 48-60.
30. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года // Государственная политика, управление и регулирование. – М., 2012. – Р. 119-214.
31. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. (Электронный ресурс). – URL://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Том%2012/1-9.pdf //.
32. Корнева, В. А. Оценка толщины эпикардального жира у пациентов с семейной гиперхолестеринемией / В. А. Корнева, Т. Ю. Кузнецова // Journal of Biomedical Technologies. – 2015. – № 1. – Р. 16-22.
33. Лептин и метаболический синдром / Е. А. Чубенко, О. Д. Беляева, О. А. Беркович (et al.) // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 10. – С. 945-965.

34. Мазур, Н. А. Внезапная смерть больных ишемической болезнью сердца / Н. А. Мазур. – М.: Медицина, 1985. – 192 с.

35. Мартиросов, Э. Г. Технологии и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. – М.: Наука, 2006. – 248 с.

36. Оганов, Р. Г. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 3. – С. 4-7.

37. Оганов, Р. Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 4. – С. 4–9.

38. Однонуклеотидные замены в гене Т-кадгерина (CDH13) кумулятивно влияют на массу тела у лиц с ишемической болезнью сердца / А. В. Балацкий, Д. Ю. Коновалов, Л. М. Самоходская (и др.) // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 11. – С. 12-15.

39. Особенности популяции, диагностика, вторичная профилактика и антиангинальная терапия у пациентов с диагнозом «стабильная стенокардия» / Р. Г. Оганов, В. К. Лепяхин, С. Б. Фитилев (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 1. – Р. 49-54.

40. Оценка выполнения рекомендаций по вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование) / Р. Р. Оганов, В. К. Лепяхин, С. Б. Фитилев (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 71-75.

41. Ошелкова, Е. В. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. / Е. В. Ошелкова, Ю. Е. Ефремова, Ю. А. Карпов // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 4-10.

42. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда / А. В. Федоров, А. А. Костарева,

М. М. Галагудза (и др.) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3. – Р. 69-75.

43. Полякова, Е. А. Прогностическое значение толщины эпикардиальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда / Е. А. Полякова, О. А. Беркович, Е. И. Баранова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 3. – Р. 4-13.

44. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова (и др.) // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 6. – С. 5-27.

45. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением жителей Санкт-Петербурга / О. Д. Беляева, А. В. Березина, Е. А. Баженова (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 235-243.

46. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2000. – 312 с.

47. Регистр больных, перенесших операцию АКШ при ИБС стабильного течения (программа РИКОШЕТ) / А. В. Панов, И. Т. Абесадзе, М. З. Алугишвили (и др.) // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 568-577.

48. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара / А. Д. Эрлих, Н. А. Грацианский (и др.) // Кардиология. – 2009. – Т. 7. – Р. 4-12.

49. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С. А. Бойцов, С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 4-9.

50. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика / Л. А. Бокерия, Д. М. Аронов (и др.) // КардиоСоматика. – 2016. – Т. 7, № 3-4. – Р. 5-71.

51. Соболева, М. С. Факторы приверженности к терапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным современных исследований / М. С. Соболева // Клиницист. – 2017. – Vol. 11, № 2. С. 33-39.
52. Современные принципы диагностики и лечения сердечной недостаточности / М. Ю. Ситникова, П. А. Федотов, Е. А. Лясникова (и др.) – Санкт-Петербург: «Инфо-ра», 2018. – 100 с.
53. Содержание адипокинов в сыворотке крови у лиц различного сердечно-сосудистого риска / Л. Родионова, Н. Плехова, Д. Богданов (и др.) // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 77-82.
54. Стабильная ишемическая болезнь сердца: Клинические рекомендации – 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 40-76.
55. T-кадгерин как новый рецептор липопротеидов плазмы крови, влияющий на клеточную миграцию / В. А. Ткачук, Д. В. Стамбольский, К. А. Рубина (и др.) // Технологии живых систем. – 2005. – Т. 2, № 1-2. – С. 27-36.
56. T-кадгерин как новый рецептор, регулирующий метаболические процессы в клетках кровеносных сосудов и сердце: от структуры к функции / М. Н. Балацкая, А. В. Балацкий, Г. В. Шаронов (и др.) // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 93-105.
57. Тархановский, А. Механизм работы: ОКС в Татарстане / А. Тархановский // Новости кардиологии. – 2013. – № 4. – С. 2-3.
58. Терещенко, А. С. Фармакоинвазивный подход в лечении острого инфаркта миокарда: современное состояние вопроса / А. С. Терещенко, Т. М. Ускач, Н. В. Кондратова // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 2. – Р. 4452.
59. Терещенко, С. Н. Когда насос теряет силу / С. Н. Терещенко // Медицинский вестник. – 2016. – Т. 4. – С. 725.
60. Толщина эпикардальной жировой ткани и биомаркеры воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с выраженностью коронарного атеросклероза / О. А. Кошельская, Т. Е. Сулова,

И. В. Кологривова (и др.) // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – Р. 20-26.

61. ТФР-β и ФРФ-21: ассоциация с ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением / Т. А. Швангирадзе, И. З. Бондаренко, Е. А. Трошина (и др.) // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 38-42.

62. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) / А. Л. Комаров, О. О. Шахматова, Т. А. Илющенко (и др.) // Кардиология. – 2012. – № 1. – С. 4-14.

63. Факторы риска рестеноза после коронарного стентирования у пациентов с ожирением / Н. Г. Веселовская, Г. А. Чумакова, В. А. Елыкомов (и др.) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 4-9.

64. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 8. – Р. 7-13.

65. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН): Клинические рекомендации / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин (и др.) // Сердечная недостаточность. – 2017. – № 18. – С. 3-40.

66. Чаулин, А. М. Роль лептина в патогенезе атеросклероза: акцент на взаимодействии лептина с макрофагами / А. М. Чаулин // Научное обозрение. Биологические науки. – 2021. – № 3. – С. 5-10.

67. Шарашова, Е. Е. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ spss / Е. Е. Шарашова, К. К. Холматова, М. А. Горбатова (и др.) // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 5. – С. 5-28.

68. Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения / Н. Д. Разгильдина, Д. Л. Бровин, И. А. Побожева (и др.) // Цитология. – 2018. – Т. 60, №7. – С. 531-535.

69. Экспрессия гена лептина в эпикардальной 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. – Р. 488-497.

70. 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. – Т. 6, № 3. – Р. 25-35.

71. 36 h fasting of young men influences adipose tissue DNA methylation of LEP and ADIPOQ in a birth weight-dependent manner / L. Hjort, S. W. Jørgensen, L. Gillberg (et al.) // Clin. Epigenetics. – 2017. – Vol. 16, № 9. – P. 40.

72. 2009 focused update: ACCF / AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation / M. Jessup, W. T. Abraham, D. E. Casey (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1343-1382.

73. 2012 CCF / AHA / ACP/ AATS / PCNA / SCAI / STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease / S. D. Fihn, J. M. Gardin, J. Abrams (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – Vol. 60, № 24. – P. 44-164.

74. 2013 ACCF / AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt (et al.) // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62. – P. 147-239.

75. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949-3003.

76. 2014 AHA / ACC / HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society / C. T. January,

L. S. Wann, J. S. Alpert (et al.) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – P. 1-76.

77. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 14, № 37. – P. 2129-2200.

78. 2018 ESC / EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F. J. Neumann, M. Sousa-Uva, A. Ahlsson (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 2. – P. 87-165.

79. 2018 ESC / ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.

80. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC) / J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 407-477.

81. 2020. International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar (et al.) // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, № 6. – P. 982-1004.

82. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group / L. Køber, C. Torp-Pedersen, J. E. Carlsen (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333, № 25. – P. 1670-1676.

83. A comparison of plasma alprazolam concentrations following different routes of chronic administration in the Sprague-Dawley rat: implications for psychotropic drug research / K. Skelton, C. Nemeroff (et al.) // *Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 151, № 1. – P.72-76.

84. A genome-wide association study reveals a quantitative trait locus of adiponectin on CDH13 that predicts cardiometabolic outcomes / C. M. Chung, T. H. Lin, J. W. Chen (et al.) // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 9. – P. 2417-2423.

85. A guide and guard: the many faces of T-cadherin / M. Philippova, M. B. Joshi, E. Kyriakakis (et al.) // *Cell. Signal.* – 2009. – Vol. 21, № 7. – P. 1035-1044.
86. A meta-analysis of randomized control trials comparing minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for stenosis of the proximal left anterior descending artery / Z. Jaffery, M. Kowalski, W. D. Weaver (et al.) // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 91, № 4. – P. 691-697.
87. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women / S. Z. Goldhaber, F. Grodstein, M. J. Stampfer (et al.) // *JAMA.* – 1997. – Vol. 277, № 8. – P. 642-645.
88. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease / R. L. Frye, P. August, M. M. Brooks (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 24. – P. 2503-2515.
89. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats / A. J. de Bold, H. B. Borenstein, A. T. Veress (et al.) // *Life sciences.* – 1981. – Vol. 28. – P.89-94.
90. A small molecule AMPK activator protects the heart against ischemia-reperfusion injury / A. S. Kim, E. J. Miller, T. M. Wright (et al.) // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2011. – Vol. 51. – P. 24-32.
91. A unique microRNA signature associated with plaque instability in humans / F. Cipollone, L. Felicioni, R. Sarzani (et al.) // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, № 9. – P. 2556-2563.
92. Abdellatif, M. Differential Expression of MicroRNAs in Different Disease States / M. Abdellatif // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 110. – P. 638-650.
93. Abstract 1713: Does body composition impact survival in patients with advanced heart failure (abstr.) / C. J. Lavie, R. V. Milani, S. M. Artham (et al.) // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116.
94. ACC / AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for

Cardiac Angiography and Interventions / P. J. Scanlon, D. P. Faxon, A. M. Audet (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1756-824.

95. Achari, A. E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A. E. Achari, S. K. Jain. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 6. – P. 1321.

96. Acute adiponectin delivery is cardioprotective in the aged female rat heart / N. J. Tomicek, J. C. Hunter, A. M. Machikas (et al.) // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. 636-646.

97. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes / M. Davis, J. Diamond, D. Montgomery (et al.) // *Clin. Res. Cardiol.* – 2015. – Vol. 104, № 88. – P. 648-655.

98. ADAM (a Disintegrin and Metalloproteinase) 15 Deficiency Exacerbates Ang II (Angiotensin II)-Induced Aortic Remodeling Leading to Abdominal Aortic Aneurysm / S. Jana, M. Chute (et al.) // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2020. – Vol. 40, № 8. – P. 1918-1934.

99. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver / F. Matsuura, H. Oku, M. Koseki (et al.) // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2007. – Vol. 358, № 4. – P. 1091-1095.

100. Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment / R. Shibata, K. Sato, M. Kumada (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74, № 3. – P. 471-479.

101. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease / O. V. Gruzdeva, O. E. Akbasheva, Y. A. Dyleva (et al.) // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 163, № 5. – P. 608-611.

102. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis / D. C. Lau, B. Dhillon, H. Yan (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 288. – P. 2031–2041.

103. Adiponectin and cardiometabolic trait and mortality: where do we go? / A. Y. Jang, P. E. Scherer, J. Y. Kim (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2021. –URL: doi: 10.1093/cvr/cvab199.

104. Adiponectin and cardiovascular health: an update / X. Hui, K. S. Lam, P. M. Vanhoutte (et al.) // *British journal of pharmacology*. – 2012. – Vol. 165, № 3. – P. 574-590.
105. Adiponectin and coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar (et al.) // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 623-629.
106. Adiponectin and risk of coronary heart disease in apparently healthy men and women (from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study) / M. Cote, A. Cartier, A. Q. Reuwer (et al.) // *Am. J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 108. – P. 367-373.
107. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease / M. Ebrahimi-Mamaeghani, S. Mohammadi, S. R. Arefhosseini (et al.) // *Vascular health and risk management*. – 2015. – Vol. 11. – P. 55-70.
108. Adiponectin association with T-cadherin protects against neointima proliferation and atherosclerosis / Y. Fujishima, N. Maeda, K. Matsuda (et al.) // *FASEB J*. – 2017. – Vol. 31, № 4. – P. 1571-1583.
109. Adiponectin Concentrations: A Genome-wide Association Study / S. H. Jee, J. W. Sull, J.-E. Lee (et al.) // *The American Journal of Human Genetics*. – 2010. – Vol. 87, № 4. – P. 545-552.
110. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease / G. Iacobellis, D. Pistilli, M. Gucciardo (et al.) // *Cytokine*. – 2005. – Vol. 29, № 6. – P.251-255.
111. Adiponectin forms a complex with atherogenic LDL and inhibits its downstream effects / A. Kakino, Y. Fujita, L. Y. Ke (et al.) // *J. Lipid. Res*. – 2021. – Vol. 62. – P. 100001.
112. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes / M. Fasshauer, J. Klein (et al.) // *Federation of European Biochemical Societies letters*. – 2001. – Vol. 507, № 2. – P.142-146.
113. Adiponectin inhibits lipopolysaccharide-induced adventitial fibroblast migration and transition to myofibroblasts via AdipoR1-AMPK-iNOS pathway/ X. J. Cai, L. Chen, L. Li (et al.) // *Mol. Endocrinol*. – 2010. – Vol. 24, № 1. – P. 218-228.

114. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / S. Li, H. J. Shin, E. L. Ding (et al.) // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 179-188.
115. Adiponectin mRNA in adipose tissue and its association with metabolic risk factors in postmenopausal obese women. *Hormones (Athens)* / Sadashiv, S. Tiwari, B. N. Paul (et al.) // 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 119-127.
116. Adiponectin protects against incident hypertension independent of body fat distribution: observations from the Dallas Heart Study / P. A. Peri-Okonny, C. Ayers, N. Maalouf (et al.) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2017. – Vol. 33, № 2. – P. 10.1002.
117. Adiponectin protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via AMP-activated protein kinase, Akt, and nitric oxide / A. T. Gonon, U. Widegren, A. Bulhak (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2008. – Vol. 78 № 1. – P. 116-122.
118. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells / L. Tian, N. Luo, R. L. Klein (et al.) // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202, № 1. – P. 152-161.
119. Adiponectin / resistin interplay in serum and in adipose tissue of obese and normal-weight individuals / M. I. Jonas, A. Kurylowicz, Z. Bartoszewicz (et al.) // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2017. – Vol. 9. – P. 95.
120. Adipose Tissue Gene Expression of Adiponectin, Tumor Necrosis Factor- α and Leptin in Metabolic Syndrome Patients with Coronary Artery Disease / S. Gormez, A. Demirkan, F. Atalar (et al.) // *Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 50, № 8. – P. 805-810.
121. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims / R. D. Kociol, J. R. Horton, G. C. Fonarow (et al.) // *Circulation. Heart failure*. – 2011. – Vol. 4. – P. 628-636.
122. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application / A. A. Voors, D. Kremer, C. Geven (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21, № 2. – P.163-171.
123. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the

St James Women Take Heart Project / M. Gulati, R. M. Cooper-DeHoff, C. McClure (et al.) // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 169. – P. 843-850.

124. Akhurst, R. J. Targeting TGF- β Signaling for Therapeutic Gain / R. J. Akhurst // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* – 2017. – Vol. 9, № 10. – P. 022301.

125. Alpert, M. A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome / M. A. Alpert // *Am. J. Med. Sci.* – 2001. – Vol. 321, № 4. – P. 225-236.

126. Alsamara, M. Heart failure with preserved ejection fraction / M. Alsamara, R. Alharethi // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2014. – Vol. 12, № 6. – P. 743-750.

127. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, P. Muntner, A. Alonso (et al.) // *Circulation.* – 2019. – Vol. 39, № 10. – P. 56-528.

128. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification / R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux (et al.) // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 79-108.

129. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury / R. R. Russell 3rd, Ji Li (et al.) // *The Journal of clinical investigation.* – 2004. – Vol. 114, № 4. – P. 495-503.

130. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls / Y. Okamoto, Y. Arita, M. Nishida (et al.) // *Horm. Metab. Res.* – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 47-50.

131. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and inhospital mortality for 108,927 patients in the acute decompensated heart failure national registry / G. C. Fonarow, P. Srikanthan, M. R. Costanzo (et al.) // *Am. Heart J.* – 2007. – Vol. 153. – P. 74-81.

132. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases / T. Farkhondeh, S. Llorens, A. M. Pourbagher-Shahri (et al.) // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 21. – P. 5218.

133. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005 (Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988–2005) / G. Flores-Mateo, M. Grau, M. O'Flaherty (et al.) // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011 – Vol. 64, № 11. – P. 988-996.

134. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma – the Presage ST2 assay / B. Dieplinger, J. L. Januzzi Jr, M. Steinmair (et al.) // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2009. – Vol. 409. – P. 33-40.

135. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988–2005 / G. Flores-Mateo, M. Grau, M. O'Flaherty (et al.) // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2011. – Vol. 64, № 11. – P. 988-996.

136. Andel van, M. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology / M. van Andel, A. C. Heijboer, M. L. Drent // *Adv. Clin. Chem.* – 2018. – Vol. 85. – P. 115-147.

137. Angiotensin II – Vasopressin Interactions in The Regulation of Cardiovascular Functions. Evidence for an Impaired Hormonal Sympathetic Reflex in Hypertension and Congestive Heart Failure / M. Iovino, G. Lisco, V. A. Giagulli (et al.) // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug. Targets*. – 2021. – Vol. 21, № 10. – P. 1830-1844.

138. Angiotensin II and angiotensin 1-7: which is their role in atrial fibrillation? / A. Mascolo, K. Urbanek (et al.) // *Heart failure reviews*. – 2020. – Vol. 25, № 2. – P. 367-380.

139. Angiotensin II induces catecholamine release by direct ganglionic excitation / A. Dendorfer, A. Thornagel, W. Raasch (et al.) // *Hypertension*. – 2002. – Vol. 40. – P. 348-354.

140. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric

monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial / E. S. Chung, M. Packer, K. H. Lo (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 3133–3140.

141. Antonopoulos, A. S. Epicardial Adipose tissue and no-reflow phenomenon: adipokines as regulators of coronary microcirculation? / A. S. Antonopoulos, C. Antoniades, D. Tousoulis // *Hellenic. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 56, № 4. – P. 320-323.

142. Antonopoulos, A. S. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology: classic concepts and emerging roles / A. S. Antonopoulos, C. Antoniades // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, № 12. – P. 3907-3917.

143. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International primary pulmonary hypertension study group / L. Albenhaim, Y. Moride, F. Brenot (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335, № 9. – P. 609-616.

144. Armulik, A. Endothelial/pericyte interactions / A. Armulik, A. Abramsson, C. Betsholtz // *Circ Res.* – 2005. – Vol. 97, № 6. – P. 512-523.

145. Aromatase transgenic upregulation modulates basal cardiac performance and the response to ischemic stress in male mice / J. R. Bell, G. B. Bernasochi, U. Varma (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 9. – P. 1265-1274.

146. Artificial intelligence supported patient self-care in chronic heart failure: a paradigm shifts from reactive to predictive, preventive and personalised care / M. Barrett, J. Boyne, J. Brandts (et al.) // *EPMA Journal*. – 2019. – Vol. 10. – P.445–464.

147. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis / E. Sook Lee, S. S. Park, E. Kim (et al.) // *Int. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 1029-1039.

148. Association between CDH13 variants and cardiometabolic and vascular phenotypes in a Korean population / J. H. Lee, D. J. Shin, S. Park (et al.) // *Yonsei Med J.* – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 1305-1312.

149. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-Analysis Studies / A. K. Dwivedi, P. Dubey, D. P. Cistola (et al.) // *Current cardiology reports*. – 2020. – Vol. 22, № 4. – P. 25.

150. Association between omentin 1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis / Y. Du, Q. Ji, L. Cai (et al.) // *CardiovascDiabetol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 90.

151. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes / R. Wolk, P. Berger, R. J. Lennon (et al.) // *Eur. Heart J.* 2007. – Vol. 28. – P. 292-298.

152. Association between plasma leptin / adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease / A. Rahmani, Y. Toloueitabar, Y. Mohsenzadeh (et al.) // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 474.

153. Association between omentin 1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis / Y. Du, Q. Ji, L. Cai (et al.) // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 90.

154. Association of Circulating Levels of Leptin and Adiponectin With Metabolic Syndrome and Coronary Heart Disease in Patients With Various Coronary Risk Factors / Y. Kajikawa, M. Ikeda, S. Takemoto (et al.) // *Int. Heart J.* – 2011. – Vol. 52, № 1. – P. 17-22.

155. Association of Diastolic Dysfunction with N-terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide Level in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction / M. N. Islam, M. S. Chowdhury, G. K. Paul (et al.) // *Mymensingh medical journal.* –2019. – Vol. 28, № 2. – P. 333-346.

156. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease / Z. Liu, S. Wang, Y. Wang (et al) // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 284. – P. 230-236.

157. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji (et al.) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 85-89.

158. 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. Zarskii, E. N. Mikhaylov (et al.) // *International journal of cardiology.* – 2020. – Vol. 322. – P. 9-15.

159. Association of the Hospital Readmissions Reduction Program Implementation With Readmission and Mortality Outcomes in Heart Failure / A. Gupta, L. A. Allen, D. L. Bhatt (et al.) // *JAMA Cardiol.* – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 44-53.

160. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population / J. A. de Lemos, M. H. Drazner, T. Omland (et al.) // *JAMA.* – 2010. – Vol. 304, № 22. – P. 2503-2512.

161. Association of Volumetric Epicardial Adipose Tissue Quantification and Cardia Structure and Function / N. Nerlekar, R. G. Muthalaly, N. C. Wong (et al.) // *Journal of the American Heart Association.* – URL: doi.org/10.1161/JAHA.118.009975.

162. Associations between metabolomic compounds and incident heart failure among African Americans: the ARIC Study / Y. Zheng, B. Yu, D. Alexander (et al.) // *American journal of epidemiology.* – 2013. – Vol. 178. – P. 534-542.

163. Atherogenesis and metabolic dysregulation in LDL receptor-knockout rats / S. D. Sithu, M. V. Malovichko, K. A. Riggs (et al.) // *JCI insight.* – 2017. – Vol. 2, № 9. – P. 86442.

164. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure / S. Sola, M. Q. Mir, S. Lerakis (et al.) // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2006. – Vol. 47. – P. 332-337.

165. Atrial fibrillation and obesity-results of a meta-analysis / N. Wanahita, F. H. Messerli, S. Bangalore (et al.) // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 155, № 2. – P. 310-315.

166. Attenuation of Myocardial Fibrosis Using Molecular Hydrogen by Inhibiting the TGF- β Signaling Pathway in Spontaneous Hypertensive Rats / L. Liu, Q. Shi, X. Liu (et al.) // *Am. J. Hypertens.* – 2022. – Vol. 35, № 2. – P. 156-163.

167. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System / B. Russo, M. Menduni, P. Borboni (et al.) // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 10. – P. 5187.

168. Bakshi, A. Trajectory of leptin and leptin receptor in vertebrates: Structure, function and their regulation. *Comp Biochem Physiol B Biochem* / A. Bakshi, R. Singh // *Rai. U. Mol. Biol.* – 2022. – Vol. 257. – P. 110-652.

169. Banach-Petrosky, W. Prolonged exposure to reduced levels of androgen accelerates prostate cancer progression in Nkx3.1; Pten mutant mice / W. Banach-Petrosky, W. J. Jessen // *Cancer research*. – 2007. – Vol. 67, № 19. – P. 9089-9096.

170. Bayer, J. Acetylcholine Delays Atrial Activation to Facilitate Atrial Fibrillation / J. Bayer, J. Bastiaan, S. P. J. Krul // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1105.

171. Beck-Joseph, J. Molecular Interactions Between Vascular Smooth Muscle Cells and Macrophages in Atherosclerosis / J. Beck-Joseph, S. Lehoux // *Front. Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 737934.

172. Bedford, E. The story of fatty heart: a disease of Victorian times / E. Bedford // *Br. Heart. J.* – 1972. – Vol. 34. – P. 23-28.

173. Belmonte, S. L. G protein coupled receptor kinases as therapeutic targets in cardiovascular disease / S. L. Belmonte, B. C. Blaxall // *Circulation research*. – 2011. – Vol. 109. – P. 309-319.

174. Bełtowski, J. Epicardial adipose tissue: The new target for statin therapy / J. Bełtowski // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 274. – P. 353-354.

175. Beneficial effects of leptin treatment in a setting of cardiac dysfunction induced by transverse aortic constriction in mouse / N. Gómez-Hurtado, A. Domínguez-Rodríguez, P. Mateo (et al.) // *J. Physiol.* – 2017. – Vol. 595, № 13. – P. 4227-4243.

176. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox / C. J. Lavie, A. F. Osman, R. V. Milani (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91, № 7. – P. 891-894.

177. Body Mass Index (BMI) and Its Influence on the Cardiovascular and Operative Risk Profile in Coronary Artery Bypass Grafting Patients: Impact of Inflammation and Leptin / K. Buschmann, J. Wrobel, R. Chaban (et al.) // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2020. – Vol. 1, № 9. – P. 5724024.

178. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis / A. Oreopoulos, R. Padwal, K. Kalantar-Zadeh (et al.) // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, № 1. – P. 13-22.

179. Body mass index and the risk of stroke in men / T. Kurth, J. M. Gaziano, K. Berger (et al.) // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 22. – P. 2557-2562.

180. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output / F. H. Messerli, H. O. Ventura, E. Reisin (et al.) // *Circulation.* – 1982. – Vol. 66, № 1. – P. 55-60.

181. Boucsein, A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis / A. Boucsein, K. Kamstra, A. Tups // *J. Neuroendocrinol.* – 2021. – Vol. 33, № 4. – P. 12944.

182. Buckley, L. F. Recent advances in the treatment of chronic heart failure / L. F. Buckley, A. M. Shah // *Research.* – 2019. – Vol. 8. – P. 2134.

183. C188-9 reduces TGF- β 1-induced fibroblast activation and alleviates ISO-induced cardiac fibrosis in mice / J. Liu, Y. Jin, B. Wang (et al.) // *FEBS Open Bio* – 2021. – Vol. 11, № 7. – P. 2033-2040.

184. Calabrese, Inhibition of cardiac leptin expression after infarction reduces subsequent dysfunction / C. Moro, S. Grauzam, O. Ormezzano (et al.) // *J. Cell. Mol. Med.* – 2011. – Vol. 15, № 8. – P. 1688-1694.

185. Capewell, S. IMPACT, a validated, comprehensive coronary heart disease model. Model overview & technical appendices / S. Capewell, J. Critchley, B. Unal. – Univ. Liverpool, UK. – 2007. – P. 136.

186. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction / A. A. Mahabadi, B. Balcer, I. Dykun (et al) // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 8. – P. 0183514.

187. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation / A. S. Aromolaran, M. Boutjdir (et al.) // *Frontiers in physiology.* – 2017. – Vol. 8. – P. 431.

188. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction / D. Kain, A. J. Simon, A. Greenberg (et al.) // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 10. – P. 0203902.

189. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure, and effect of weight loss / M. A. Alpert, B. E. Terry, M. Mulekar (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 736-740.

190. Cardiac myocyte apoptosis is associated with increased DNA damage and decreased survival in murine models of obesity / L. A. Barouch, D. Gao, L. Chen (et al.) // *Circ Res.* – 2006. – Vol. 98. – P. 119-124.

191. Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia / M. Kalla, N. Herring (et al.) // *Autonomic neuroscience: basic & clinical.* – 2016. – Vol. 199. – P. 29-37.

192. Cardiac troponin I and T for ruling out coronary artery disease in suspected chronic coronary syndrome / S. H. Tveit, P. L. Myhre, T. A. Hanssen (et al.) // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 945.

193. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease / K. C. Park, D. C. Gaze, P. O. Collinson (et al.) // *Cardiovascular research.* – 2017. – Vol. 113, № 14. – P. 1708-1718.

194. Cardiac-specific leptin receptor deletion exacerbates ischemic heart failure in mice / K. R. McGaffin, W. G. Witham, K. A. Yester (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 60-71.

195. Cardiomyocyte Antihypertrophic Effect of Adipose Tissue Conditioned Medium from Rats and Its Abrogation by Obesity is Mediated by the Leptin to Adiponectin Ratio / S. C. Bairwa, V. Rajapurohitam, X. T. Gan (et al.) // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 0145992.

196. Cardiomyocyte-specific deletion of leptin receptors causes lethal heart failure in Cre-recombinase-mediated cardiotoxicity / M. E. Hall, G. Smith, J. E. Hall (et al.) // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 12. – P. 1241-1250.

197. Cardiomyopathy-associated mutations in tropomyosin differently affect actin-myosin interaction at single-molecule and ensemble levels / G. V. Kopylova, D. V. Shchepkin, S. R. Nabiev (et al.) // *J. Muscle. Res. Cell. Motil.* – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 299-308.

198. Cardioprotective effect of 2,3-dehydrosilybin preconditioning in isolated rat heart / E. Gabrielová, L. Bartošíková, J. Nečas (et al.) // *Fitoterapia*. – 2019. – Vol. 132. – P. 12-21.

199. Cardioprotective effects of low-level carotid baroreceptor stimulation against myocardial ischemia-reperfusion injury in canine model / X. Sheng, M. Chen (et al.) // *Journal of interventional cardiac electrophysiology: an international journal of arrhythmias and pacing*. – 2016. – Vol. 45, № 2. – P.131-140.

200. Cardiovascular disease statistics / N. Townsend, J. Williams, P. Bhatnager (et al.) // *British Heart Foundation*. – London, UK, 2014.

201. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology / A. W. Tsai, M. Cushman, W. D. Rosamond (et al.) // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162, № 10. – P. 1182-1189.

202. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease / R. B. Biondi, P. S. Salmazo, S. G. Z. Bazan (et al.). – *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 13. – P. 107-113.

203. Carnes, J. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: An Update on Progress and Future Challenges / J. Carnes, G. Gordon // *Heart, lung & circulation*. – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 62-68.

204. Catecholamine secretory vesicle stimulus-transcription coupling in vivo / S. K. Mahata, N. R. Mahapatra, M. Mahata (et al.) // *The Journal of biological chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P. 32058-32067.

205. Catestatin as a Biomarker of Cardiovascular Diseases: A Clinical Perspective / J. Bozic, M. Kumric, T. Ticinovic Kurir (et al.) // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 1757.

206. Catestatin improves post-ischemic left ventricular function and decreases ischemia/reperfusion injury in heart / C. Penna, G. Alloatti, M. P. Gallo (et al.) // *Cellular and molecular neurobiology*. – 2010. – Vol. 30. – P. 1171-1179.

207. Catestatin is useful in detecting patients with stage B heart failure / D. Zhu, F. Wang, H. Yu (et al.) // *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. – 2011. – Vol. 16. – P. 691-697.

208. Cavalera, M. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities / M. Cavalera, J. Wang, N. G. Frangogiannis // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 164, № 4. – P. 323-335.
209. CDH13 gene coding T-cadherin influences variations in plasma adiponectin levels in the Japanese population / H. Morisaki, I. Yamanaka, N. Iwai (et al.) // *Hum. Mutat.* – 2012. – Vol. 33, № 2. – P. 402-410.
210. Chadwic, J. *Medical works of Hippocrates* / J. Chadwick., W. N. Mann. – Oxford: Blackwell, 1950. – P. 154.
211. Chechi, K. Thermogenic potential and physiological relevance of human epicardial adipose tissue / K. Chechi, D. Richard // *Int. J. Obes.* – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 28-34.
212. Chen, Z. Genetics of coronary artery disease in the post-GWAS era / Z. Chen, H. Schunkert // *J. Intern. Med.* – 2021. – Vol. 290, № (5). – P. 980-992.
213. Cheng, V. Y. Plugging Epicardial Fat Into a Prediction Algorithm. / V. Y. Cheng // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 008629.
214. Cheyne, J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat / J. Cheyne // *Dublin Hosp. Rep.*– 1818. – Vol. 2. – P. 216–223.
215. Chromogranin-A serum levels in patients with takotsubo syndrome and ST elevation acute myocardial infarction / N. Tarantino, F. Santoro, L. Di Biase (et al.) // *International journal of cardiology.* – 2020. – Vol. 320. – P. 12-17.
216. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity / M. Carlyle, O. B. Jones, J. J. Kuo (et al.) // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39, № 2. – P. 496-501.
217. Chronic suppression of testicular function by constant infusion of gonadotropin-releasing hormone agonist and testosterone supplementation in the bonnet monkey (*Macaca radiata*) / N. Ravindranath, V. Ramesh, H. Krishnamurthy (et al.) // *Fertility and sterility.* – 1992. – Vol. 57, № 3. – P. 671-676.

218. Circulating levels of adiponectin and extent of coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography / R. A. Souza, C. M. R. Alves, C. S. V. de Oliveira (et al.) // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 6738.

219. Circulating Levels of MicroRNAs in Hypertrophic Cardiomyopathy: The Relationship with Left Ventricular Hypertrophy, Left Atrial Dilatation and Ventricular Depolarisation-Repolarisation Parameters / M. R. Sonsöz, M. Yilmaz, Cevik E. (et al.) // *Heart. Lung. Circ.* – 2022. – Vol. 31, № 2. – P. 199-206.

220. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease / M. F. Corsten, R. Dennert, S. Jochems (et al.) // *Circulation. Cardiovascular genetics.* – 2010. – Vol. 3. – P. 499-506.

221. Circulating microRNAs: a potential role in diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction / A. S. Sayed, K. Xia, T. L. Yang (et al.) // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol. 35. – P. 561-566.

222. Circulating microRNAs as candidate markers to distinguish heart failure in breathless patients / K. L. Ellis, V. A. Cameron, R. W. Troughton (et al.) // *European journal of heart failure.* – 2013. – Vol. 15. – P. 1138-1147.

223. Circulating microRNAs: a potential role in diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction / A. S. Sayed, K. Xia, T. L. Yang (et al.) // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 561-566.

224. Circulating miR-29a, among other up-regulated microRNAs, is the only biomarker for both hypertrophy and fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy / R. Roncarati, C. Viviani Anselmi, M. A. Losi (et al.) // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. – Vol. 63. – P. 920-927.

225. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation / S. Klein, L. E. Burke, G. A. Bray (et al.) // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 18. – P. 2952-2967.

226. Clinical importance of epicardial adipose tissue / E. Nagy, A. L. Jermendy, B. Merkely (et al.) // *Arch. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 13, № 4. – P. 864-874.

227. Clinical significance of epicardial fat measured using cardiac multislice computed tomography / S. Sarin, C. Wenger, A. Marwaha (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 6. – P. 767-771.

228. Clinical use of cangrelor: nationwide experience from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) / P. Grimfjård, B. Lagerqvist, D. Erlinge (et al.) // *European Heart Journal – Cardiovascular.* – 2019. – URL: doi:10.1093/ehjcvp/pvz002.

229. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito (et al.) // *Nature.* – 2003. – Vol. 423, № 6941. – P. 762-769.

230. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure / M. Packer, P. A. Poole-Wilson, P. W. Armstrong (et al.) // *ATLAS Study Group. Circulation.* – 1999. – Vol. 100, № 23. – P. 2312-2318.

231. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure / Q. S. Yin, B. Shi, L. Dong (et al.) // *J. Geriatr. Cardiol.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 79-82.

232. Comparison of BNP and NT-proBNP assays in the approach to the emergency diagnosis of acute dyspnea / M. P. Sanz, L. Borque, A. Rus (et al.) // *Journal of clinical laboratory analysis.* – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 227–232.

233. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death / D. Moertl, R. Berger, J. Struck (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 19. – P. 1783-1790.

234. Congestive Heart Failure / A. Malik, D. Brito, S. Vaqar (et al.) // *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* – PMID: 28613623.

235. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / CONSENSUS Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316, № 23. – P. 1429-1435.

236. Copeptin (C-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction / Z. Pozsonyi, Z. Föhrécz, T. Gombos (et al.) // *Heart, lung & circulation*. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 359-367.

237. Copeptin as a marker of outcome after cardiac arrest: a sub-study of the TTM trial / J. Düring, M. Annborn, T. Cronberg (et al.) // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 185.

238. Coronary Artery Bypass Graft Surgery Versus Percutaneous Coronary Intervention With First-Generation Drug-Eluting Stents / J. Al Ali, C. Franck, K. B. Filion (et al.) // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 497-506.

239. Coronary Artery Bypass Grafting vs. Percutaneous Coronary Intervention and Long-term Mortality and Morbidity in Multivessel Disease / I. Sipah, M. H. Akay, S. Dagdelen (et al.) // *JAMA Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 174, № 2. – P. 223.

240. Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial / S. J. Head, P. M. Davierwala, P. W. Serruys (et al.) // *Eur. Heart J*. – 2014. – Vol. 5, № 40. – P. 2821-2830.

241. Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes: A Proteomic Study / G. Ferrannini, M. L. Manca, M. Magnoni (et al.) // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43, № 4. – P. 843-851.

242. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction / A. Maseri, G. Davies, D. Hackett (et al.) // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81, № 6. – P. 1983-1991.

243. Coronary Sinus Neuropeptide Y Levels and Adverse Outcomes in Patients with Stable Chronic Heart Failure / O. A. Ajijola, N. A. Chatterjee, M. J. Gonzales (et al.) // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5, № 3. – P. 318-325.

244. Correlation between Echocardiographic Epicardial Fat Thickness and Angiographic Severity of Coronary Artery Disease / S. M. O. Faroque, A. W. Chowdhury, M. Ahmed (et al.) // *Bangladesh Heart Journal*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 47.

245. Correlation of Left Atrial Strain and Doppler Measurements with Invasive Measurement of Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Patients Stratified for Different Values of Ejection Fraction / M. Cameli, S. Sparla, M. Losito (et al.) // *Echocardiography*. – 2016. – Vol. 33, № 3. – P. 398-405.

246. Correlation of Vitamin D with Inflammatory Cytokines, Atherosclerotic Parameters, and Lifestyle Factors in the Setting of Heart Failure: A 12-Month Follow-Up Study / D. N. Roffe-Vazquez, A. S. Huerta-Delgado, E. C. Castillo (et al.) // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 22. – P. 5811.

247. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan / I. S. Anand, R. Latini, V. G. Florea (et al.) // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 10. – P. 1428-1434.

248. Cuthbert, J. J. Cardiovascular Outcomes with Sacubitril-Valsartan in Heart Failure: Emerging Clinical Data / J. J. Cuthbert, P. Pellicori, A. L. Clark // *Therapeutics and clinical risk management*. – 2020. – Vol. 16. – P.715-726.

249. Cuzzo, B. Physiology, Vasopressin / B. Cuzzo, S. A. Padala, S. L. Lappin // *StatPearls Publishing*, 2022. – PMID: 30252325.

250. Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease / M. Hamed, A. F. Gordon, A. Amir (et al.) // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2017. – Vol. 82. – P. 47-70.

251. Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease / H. Mirzaei, G. A. Ferns, A. Avan (et al.) // *Adv. Clin. Chem*. – 2017. – Vol. 82. – P. 47-70.

252. Davidovich, D. Imaging cardiac fat / D. Davidovich, A. Gastaldelli, R. Sicari // *Eur. Heart J*. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 625-630.

253. Dejana, E. Endothelial cell-cell junctions: happy together / E. Dejana // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 261-270.

254. Determinants of Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index in Indonesian Pre-Pubertal Obese Male Children: A Preliminary Cross-Sectional Study / A. Hendaro, D. Nagrani, A. Meiliana (et al.) // *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 163-173.

255. Dexter, S. Limitations of cohort studies with historic controls / S. Dexter, C. Zelig // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 3. – P. 360.
256. Digoxin treatment in heart failure-unveiling risk by cluster analysis of DIG data / S. Ather, L. E. Peterson, V. G. Divakaran (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 150, № 3. – P. 264-269.
257. Dipeptidyl-peptidase IV and B-type natriuretic peptide. From bench to bedside / M. Vanderheyden, J. Bartunek, M. Goethals (et al.) // *Clinical chemistry and laboratory medicine.* – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 248-252.
258. Direct effects of leptin on size and extracellular matrix components of human pediatric ventricular myocytes / S. Madani, S. De Girolamo, D. M. Muñoz (et al.) // *Cardiovascular research.* – 2006. – Vol. 69, № 3. – P. 716-725.
259. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community / J. E. Ho, P. Gona, M. J. Pencina (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, № 14. – P.1734-1741.
260. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. O. Ventura (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100, № 9. – P. 1460-1464.
261. Dong, F. Leptin regulates cardiomyocyte contractile function through endothelin-1 receptor-NADPH oxidase pathway / F. Dong, X. Zhang, J. Ren // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 222-229.
262. Dornbush, S. Physiology, Leptin / S. Dornbush, N. Aeddula (et al.) // *StatPearls.* – 2021. – Vol. 1. – P. 30725723.
263. Douglass, E. Epicardial Fat: Pathophysiology and Clinical Significance / E. Douglass, S. Greif, W.H. Frishman // *Cardiol. Rev.* – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 230-235.
264. Early identification of acute heart failure at the time of presentation: do natriuretic peptides make the difference? / M. Möckel, S. von Haehling, J. O. Vollert (et al.) // *ESC heart failure.* – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 309-315.
265. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo

Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione / R. Marchioli, F. Barzi, E. Bomba (et al.) // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105, № 16. – P. 1897-1903.

266. Echocardiographic epicardial fat thickness is a predictor for target vessel revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction / J. S. Park, Y. H. Lee, K.W. Seo (et al.) // *Lipids in Health and Disease*. – 2016. – Vol. 15. – P. 194.

267. Effect of leptin deficiency on metabolic rate in ob / ob mice / M. J. Breslow, K. Min-Lee, D. R. Brown (et al.) // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 276, № 3. – P. 443-449.

268. Effect of miR-203 expression on myocardial fibrosis / Q. He, C. Wang, J. Qin (et al.) // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2017. – Vol. 21. – P. 837-842.

269. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ôunpuu (et al.) // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, № 9437. – P. 937-952.

270. Effects of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia on Sleep, Symptoms, Stress, and Autonomic Function Among Patients with Heart Failure / N. S. Redeker, S. Conley, G. Anderson (et al.) // *Behavioral sleep medicine*. – 2020. – Vol. 18, № 2. – P. 190-202.

271. Effects of hyperleptinemia in rat saliva composition, histology and ultrastructure of the major salivary glands / E. Lamy, S. Neves, J. Ferreira (et al.) // *Arch. Oral. Biol*. – 2018. – Vol. 96. – P. 1-12.

272. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women / J. Lo, S. E. Dolan, L. C. Kanter (et al.) // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2006. – Vol. 91. – P. 1677-1682.

273. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction / F. Zannad, B. Gille, A. Grentzinger (et al.) // *Am. Heart J*. – 2002. – Vol. 144, № 3. – P. 508-515.

274. Effects of statin therapy according to plasma high-sensitivity C-reactive protein concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

(CORONA): a retrospective analysis / J. J. McMurray, J. Kjekshus, L. Gullestad (et al.) // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 2188-2196.

275. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and effects of antihypertensive drug therapy in hypertensive participants in the multiple risk factor intervention trial / S. MacMahon, G. Collins, P. Rautaharju (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 1989. – Vol. 63, № 3. – P. 202-210.

276. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings / H. A. Khafaji, A. B. Bener, N. M. Rizk (et al.) // *BMC research notes*. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 1-8.

277. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure / P. C. Schulze, J. Kratzsch, A. Linke (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2003. – Vol. 5, № 1. – P. 33-40.

278. Elevation of plasma neuropeptide Y levels in congestive heart failure / A. S. Maisel, N. A. Scott, H. J. Motulsky (et al.) // *The American journal of medicine*. – 1989. – Vol. 86. – P. 43-48.

279. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot / Y. Li, T. Li, Z. Zhou, Y. Xiao // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – URL: doi: 10.1007/s11154-021-09704-7.

280. Epicardial Adipose Tissue Adiponectin Expression is Related to Intracoronary Adiponectin Levels / G. Iacobellis, C. Tiziana di Gioia, D. Cotesta (et al.) // *Hormone and Metabolic Research*. – 2008. – Vol. 41, № 3. – P. 227-231.

281. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation: Possible mechanisms, potential therapies, and future directions / M. Zhou, H. Wang, J. Chen (et al.) // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 133-145.

282. Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Fibrosis in Aortic Stenosis Relationship With Symptoms and Outcomes: A Study Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging / L. Davin, A. Nchimi, F. Ilardi (et al.) // *JACC Cardiovasc. Imaging*. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 213-214.

283. Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias / K.H. K. Patel, T. Hwang, C. Se Liebers (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2022. – Vol. 322, № 2. – P. 129-144.

284. Epicardial adipose tissue has an increased thickness and is a source of inflammatory mediators in patients with calcific aortic stenosis / V. Parisi, G. Rengo, G. Pagano (et al.) // *Int J Cardiol.* – 2015. – Vol. 186. – P. 167-169.

285. Epicardial adipose tissue in obesity-related cardiac dysfunction / S. L. Ayton, G. S. Gulsin, G. P. McCann (et al.) // *Heart.* – 2022. – Vol. 108, № 5. – P. 339-344.

286. Epicardial adipose tissue thickness and its association with the presence and severity of coronary artery disease in clinical setting: a cross-sectional observational study / S. K. Sinha, R. Thakur, M. J. Jha (et al.) // *J. Clin. Med. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 410-419.

287. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis, F. Assael, M. C. Ribauda (et al.) // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 304-310.

288. Epicardial fat in atrial fibrillation and heart failure / G. Iacobellis, M. C. Zaki, D. Garcia (et al.) // *Horm. Metab. Res.* – 2014. – Vol. 46. – P. 587-590.

289. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health / Y. Wu, A. Zhang, D. J. Hamilton (et al.) // *Methodist Debaquey Cardiovasc. J.* – 2017. – Vol. 13, № 1. – P. 20-24.

290. Epicardial fat, adipocytokines and arrhythmia / D. Ho, S. Budzikowski (et al.) // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 125, № 3. – P. 180.

291. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes / A. G. Bertaso, D. Bertol, B. B. Duncan (et al.) // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2013. – Vol. 101, № 1. – P. 18-28.

292. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications / J. Salazar, E. Luzardo, J. C. Mejías (et al.) // *Cardiol Res Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1291537. URL: doi: 10.1155/2016/1291537.

293. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction / C. S. Lam, E. Donal, E. Kraigher-Krainer (et al.) // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 18-28.
294. Epidemiology of heart failure / A. Groenewegen, F. H. Rutten, A. Mosterd (et al.) // *European journal of heart failure.* – 2020. – Vol. 22, № 8. – P.1342-1356.
295. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction: Results from the RICA Registry / J. C. Trullàs, J. I. Pérez-Calvo, A. Conde-Martel (et al.) // *Med. Clin. (Barc).* – 2021. – Vol. 157, № 1. – P. 1-9.
296. Epigenetic Remodeling in Obesity-Related Vascular Disease / S. Masi, S. Ambrosini, S. A. Mohammed (et al.) // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2021. – Vol. 34, № 15. – P. 1165-1199.
297. European Society of Cardiology European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics / A. Timmis, N. Townsend, C. P. Gale (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 1. – P. 1-74.
298. Evidence for the importance of adiponectin in the cardioprotective effects of pioglitazone / P. Li, R. Shibata, K. Unno (et al.) // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 55, № 1. – P. 69-75.
299. Evidential MACE prediction of acute coronary syndrome using electronic health records / D. Hu, W. Dong, X. Lu (et al.) // *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* – 2019. – Vol. 19, № 2. – P. 61.
300. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000 / E. S. Ford, U. A. Ajani, J. B. Croft (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 23. – P. 2388-2398.
301. Explaining the recent decrease in coronary heart disease mortality rates in Ireland, 1985–2000 / K. Bennett, Z. Kabir, B. Unal (et al.) // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2006. – Vol. 60, № 4. – P. 322-327.
302. Explaining trends in Scottish coronary heart disease mortality between 2000 and 2010 using IMPACTSEC model: retrospective analysis using routine data / J. W. Hotchkiss, C. A. Davies, R. Dundas (et al.) // *BMJ.* – 2014. – Vol. 348. – P. 1088.

303. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status / A. Silaghi, V. Achard, O. Paulmyer-Lacroix (et al.) // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 293. – P. 1443-1450.

304. Expression of miR-126 and miR-508-5p in endothelial progenitor cells is associated with the prognosis of chronic heart failure patients / L. Qiang, L. Hong, W. Ningfu (et al.) // *International journal of cardiology.* – 2013. – Vol. 168, № 3. – P. 2082-2088.

305. Extension of coronary artery disease is associated with increased ИЛ-6 and decreased adiponectin gene expression in epicardial adipose tissue / S. Eiras, E. Teijeira-Fernández, L. Shamagian (et al.) // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 43, № 2. – P. 174-180.

306. Extracellular glucose-dependent IPSC enhancement by leptin in fast-spiking to pyramidal neuron connections via JAK2-PI3K pathway in the rat insular cortex / S. Murayama, K. Yamamoto, S. Fujita (et al.) // *Neuropharmacology.* – 2019. – Vol. 149. – P. 133-148.

307. Extracellular matrix turnover biomarkers predict long-term left ventricular remodeling after myocardial infarction: insights from the REVE-2 study / R. Eschalier, M. Fertin, R Fay (et al.) // *Circ. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 6, № 6. – P. 1199-1205.

308. Fibroblast growth factors in cardiovascular disease: The emerging role of FGF21. *American journal of physiology* / E. M. Domouzoglou, K. K. Naka, A. P. Vlahos (et al.) // *Heart and circulatory physiology.* – 2015. – Vol. 309, № 6. – P. 1029-1038.

309. Flum, D. R. Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis / D. R. Flum, E. P. Dellinger // *J. Am. Coll. Surg.* – 2004. – Vol. 199, № 4. – P. 543-551.

310. Ford, E. S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: concealed leveling of mortality rates / E. S. Ford, S. Capewell // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50, № 22. – P. 2128-2132.

311. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association / P. A. Heidenreich, J. G. Trogon, O. A. Khavjou (et al.) // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123, № 8. – P. 933–944.

312. Frayn, K. N. Metabolic regulation. A human perspective / K. N. Frayn. – Oxford: Blackwell Publishing Company, 2003. – P. 388.

313. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I / M. Naghavi, P. Libby, E. Falk (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 1664-1672.

314. Galectin-3 and mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction / P. U. Gandhi, S. R. Motiwala, A. M. Belcher (et al.) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 169. – P. 404-411.

315. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study / G. M. Felker, M. Fiuzat, L. K. Shaw (et al.) // *Circulation. Heart failure*. – 2012. – Vol. 5. – P.72-78.

316. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial / F. Edelmann, V. Holzendorf, R. Wachter (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2015. –Vol. 17. – P. 214-223.

317. Galectin-3 inhibits cardiac contractility via a TNF α -dependent mechanism in cirrhotic rats / K. T. Yoon, H. Liu, J. Zhang (et al.) // *Clin. Mol. Hepatol*. – URL: doi: 10.3350/cmh.2021.0141.

318. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis / Z. Gao, Z. Liu, R. Wang (et al.) // *J. Immunol. Res*. – URL: doi: 10.1155/2020/5284728.

319. Galectin-3 is essential for early wound healing and ventricular remodeling after myocardial infarction in mice / G. E. González, P. Cassaglia, S. Noli Truant (et al.) // *Int. J. Cardiol*. – 2014. – Vol. 176. – P. 1423–1425.

320. Galectin-3 is linked to peripheral artery disease severity, and urinary excretion is associated with long-term mortality / M. Ursli, B. Zierfuss, T. Grigassy (et al.) // *Atherosclerosis*. – 2022. – Vol. 341. – P. 7-12.

321. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / L. Gullestad, T. Ueland, J. Kjekshus (et al.) // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2290-2296.

322. Galinier, M. Le traitement de l'insuffisance cardiaque est-il différent selon sa cause, ischémique ou idiopathique? (Treatment of cardiac insufficiency: does treatment depend on whether its cause is ischemic or idiopathic?) / M. Galinier, J. P. Bounhoure // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1999. – Vol. 92. – P. 727-732.

323. Gan, L. Predict value of adiponectin for coronary atherosclerosis plaques according to computed tomography angiography in an asymptomatic population / L. Gan, L. Yang, G Yan. // Clin Imaging. – 2018. – Vol. 51. – P. 174-179.

324. Gandhi, M. M. Clinical epidemiology of coronary heart disease in the UK / M. M. Gandhi // Br. J. Hosp. Med. – 1997. – Vol. 58, № 1. – P. 23-27.

325. Gender bias in the clinical management of women with angina: another look at the Yentl syndrome / M. A. Crilly, P. E. Bundred, L. C. Leckey (et al.) // J Womens Health (Larchmt). – 2008. – Vol. 17. – P. 331-342.

326. Gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery / M. J. Iglesias, S. Eiras, R. Piñeiro (et al.) // Rev. Esp. Cardiol. – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1252-1260.

327. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men / X. Casabiell, V. Pineiro, R. Peino (et al.) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 2149-2155.

328. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels / A. Bottner, J. Kratzsch, G. Muller (et al.) // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 4053-4061.

329. Gender-Specific Associations between Circulating T-Cadherin and High Molecular Weight-Adiponectin in Patients with Stable Coronary Artery Disease / A. W. Schoenenberger, D. Pfaff, B. Dasen (et al.) // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. 0131140.

330. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe / T. Pischon, H. Boeing, K. Hoffmann (et al.) // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 20. – P. 2105-2120.

331. Ghadge, A. A. Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome / A. A. Ghadge, A. A. Khaire // *Cytokine*. – 2019. – Vol. 121. – P. 154735.
332. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis / T. Yamauchi, J. Kamon, H Waki (et al.) // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P. 2461-2468.
333. Growth arrest-specific 6 modulates adiponectin expression and insulin resistance in adipose tissue / S. C. Su, C. F. Chiang, C. H. Hsieh (et al.) // *J. Diabetes Investig.* – 2021. – Vol. 12, № 4. – P. 485-492.
334. Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction / R. Santhanakrishnan, J. P. Chong, T. P. Ng (et al.) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 1338-1347.
335. Guellich, A. Cyclic AMP synthesis and hydrolysis in the normal and failing heart / A. Guellich, H. Mehel, R. Fischmeister // *Pflügers Archiv: European journal of physiology*. – 2014. – Vol. 466, № 6. – P. 1163-1175.
336. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P. S. Rahko, L. A. Blauwet (et al.) // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 1-64.
337. Hafiane, A. Adiponectin's mechanisms in high-density lipoprotein biogenesis and cholesterol efflux / A. Hafiane, S. S. Daskalopoulou // *Metabolism*. – 2020. – Vol. 113. – P. 154393.
338. Hajouli, S. Heart Failure and Ejection Fraction. 2021 Aug 29. / S. Hajouli, D. Ludhwani // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. – PMID: 31971755.
339. Hall, M. E. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism / M. E. Hall, R. Harmancey, D. E. Stec // *World journal of cardiology*. – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 511-524.

340. Halliday, B. P. Assessing left ventricular systolic function: from ejection fraction to strain analysis / B. P. Halliday, R. Senior, D. J. Pennell // *Eur. Heart. J.* – 2021. – Vol. 42, № 7. – P. 789-797.

341. Hannoodee, S. Acute Inflammatory Response / S. Hannoodee, D. N. Nasuruddin // *StatPearls*, 2022. – PMID: 32310543.

342. Hausenloy, D. J. The reperfusion injury salvage kinase pathway: a common target for both ischemic preconditioning and postconditioning / D. J. Hausenloy, A. Tsang, D. M. Yellon // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 15. – P. 69-75.

343. Haynes, W. G. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension / W. G. Haynes // *Current hypertension reports.* – 2000. – Vol. 2, № 3. – P. 311-318.

344. Hazenberg, B. P. C. Diagnostic studies in amyloidosis / B. P. C. Hazenberg // *Drukkerij Van Denderen, Groningen*, 2007. – 198 p.

345. Head-to-head comparison of serial soluble ST2, growth differentiation factor-15, and highly-sensitive troponin T measurements in patients with chronic heart failure / H. K. Gaggin, J. Szymonifka, A. Bhardwaj (et al.) // *JACC. Heart failure.* – 2014. – Vol. 2. – P. 65-72.

346. Heart disease and stroke statistics – 2014 update; a report from American Heart Association / A. S. Go, D. Mozaffarian, V. L. Roger (et al.) // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129, № 3. – P. 28-292.

347. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Clinical Characteristics, Correlates of Recovery, and Survival: Results From the Valsartan Heart Failure Trial / I. S. Anand, V. G. Florea, T. S. Rector (et al.) // *Circ. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9, № 7. – P. 003123

348. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum / L. H. Lund, B. Claggett, J. Liu (et al.) // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2018. – Vol. 20, № 8. – P. 1230-1239.

349. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications /

P. S. Pagel, J. N. Tawil, B. T. Boettcher (et al.) // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2021. – Vol. 35, № 6. – P. 1839-1859.

350. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (HFrEF) and Preserved Ejection Fraction (HFpEF): The Diagnostic Value of Circulating MicroRNAs / Y. T. Chen, L. L. Wong, O. W. Liew (et al.) // *Cells.* – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 1651.

351. Height is Inversely Associated with Biomarkers of Intracranial Atherosclerotic Disease in Older Adults of Amerindian Ancestry: Exploring the Obesity Paradox / O. H. Del Brutto, R. M. Mera, B. Y. Recalde (et al.) // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2022 – Vol. 31, № 4. – P. 106200.

352. Henderson, N. C. The regulation of inflammation by galectin-3 / N. C. Henderson, T. Sethi // *Immunological reviews.* – 2009. – Vol. 230. – P.160-171.

353. Heusch, G. Coronary blood flow in heart failure: cause, consequence and bystander / G. Heusch // *Basic. Res. Cardiol.* – 2022. – Vol. 117, № 1. – P. 1.

354. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events / J. D. W. Evans, S. J. H. Dobbin, S. J. Pettit (et al.) // *JACC. Heart failure.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P.187-197.

355. High-sensitivity troponins for outcome prediction in the general population: a systematic review and meta-analysis / A. Aimo, G. Georgiopoulos, G. Panichella (et al.) // *Eur. J. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 7. – P. 0953-6205.

356. Hinz, B. The extracellular matrix and transforming growth factor- β 1: Tale of a strained relationship / B. Hinz // *Matrix biology.* – 2015. – Vol. 47. – P. 54-65.

357. HMGB1 Increases IL-1 β Production in Vascular Smooth Muscle Cells via NLRP3 Inflammasome / E. J. Kim, S. Y. Park, S. E. Baek (et al.) // *Front. Physiol.* – 2018. – Vol. 28, № 9. – P. 313.

358. Hoh, J. F. Y. Electrophoretic analysis of multiple forms of rat cardiac myosin: effect of hypophysectomy and thyroxine replacement / J. F. Y. Hoh, P. A. McGrath, P. Hale // *J. of Mol. and Cell. Cardiol.* – 1977. – Vol. 10. – P. 1053-1076.

359. Hribal, M. L. Role of C reactive protein (CRP) in leptin resistance / M. L. Hribal, T. V. Fiorentino, G. Sesti // *Current pharmaceutical design*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P.609-615.

360. Hsu, S. Hemodynamics for the Heart Failure Clinician: A State-of-the-Art Review / S. Hsu, J. C. Fang, B. A. Borlaug // *J. Card. Fail.* – 2022. – Vol. 28, № 1. – P. 133-148.

361. Huang, S. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges / S. Huang, N. G. Frangogiannis // *Br. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 175, № 9. – P. 1377-1400.

362. Hukshorn, C. J. Leptin and energy expenditure / C. J. Hukshorn, W. H. Saris // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. – 2004. – Vol. 7, № 6. – P. 629-633.

363. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical peri-atrial, peri-ventricular, or peri-coronary location / B. Gaborit, N. Venteclef, P. Ancel (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2015. – Vol. 108, № 1. – P. 62-73.

364. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. / T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2460-2466.

365. Humeres, C. Fibroblasts in the Infarcted, Remodeling, and Failing Heart / C. Humeres, N. G. Frangogiannis // *JACC*. – 2019. – Vol. 4, № 3. – P. 449-467.

366. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings / S. Leon-Cabrera, L. Solís-Lozano, K. Suárez-Álvarez (et al.) // *Frontiers in Integrative Neuroscience*. – 2013. – Vol. 7.

367. Hypertrophy and Insulin Resistance of Epicardial Adipose Tissue Adipocytes: Association with the Coronary Artery Disease Severity / N. V. Naryzhnaya, O. A. Koshelskaya, I. V. Kologrivova (et al.) // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 64.

368. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. J. Willens // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22. – P. 1311-1319.

369. Iacobellis, G. Epicardial Adipose Tissue: From Cell to Clinic / G. Iacobellis // *Contemporary Cardiology*, 2020. – 191 p.

370. Iacobellis, G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target / G. Iacobellis // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 13-18.

371. Iacobellis, G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot / G. Iacobellis // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 363-371.

372. Ibrahim, N. E. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure / N. E. Ibrahim, J. L. Januzzi Jr. // *Circulation Research.* – 2018. – Vol. 123. – P. 614-629.

373. Identification of fat mass and obesity associated (FTO) protein expression in cardiomyocytes: regulation by leptin and its contribution to leptin-induced hypertrophy / X. T. Gan, G. Zhao, C. X. Huang (et al.) // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. 74235.

374. Identification of proteins associating with glycosylphosphatidylinositol-anchored T-cadherin on the surface of vascular endothelial cells: role for Grp78 / BiP in T-cadherin-dependent cell survival / M. Philippova, D. Ivanov, M. B. Joshi (et al.) // *Mol. Cell. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 12. – P. 4004-4017.

375. Identification of stable normalization genes for quantitative real-time PCR in porcine articular cartilage / R. S. McCulloch, M. S. Ashwell, A. T. O'Nan (et al.) // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 36.

376. Identifying circulating microRNAs as biomarkers of cardiovascular disease: a systematic review / R. Navickas, D. Gal, A. Laucevicius (et al.) // *Cardiovascular Research.* – 2016. – Vol. 111. – P. 322-337.

377. IJ1-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L. J. Higgins (et al.) // *The Journal of clinical investigation.* – 2007. – Vol 117. – P. 1538-1549.

378. Immunohistochemical analysis of adiponectin in atherosclerotic lesions of human aorta / D. A. Tanyanskiy, P. V. Pigarevskii (et al.) // *ARYA atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 179-184.

379. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: Results from the Dallas Heart Study / S. R. Das, M. H. Drazner, D. L. Dries (et al.) // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, №14. – P. 2163–2168.

380. Impact of CT-apelin and NT-proBNP on identifying non-responders to cardiac resynchronization therapy / A. Kosztin, G. Széplaki, A. Kovács (et al.) // *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*. – 2017. – Vol. 22, № 3. – P. 279-286.

381. Impact of obesity and the obesity paradox on prevalence and prognosis in heart failure / C. J. Lavie, M. A. Alpert, R. Arena (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 1. – P. 93-102.

382. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy (et al.) // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, №5. – P. 594–600.

383. Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD) / G. Battineni, G. G. Sagaro, N. Chintalapudi (et al.) // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4798.

384. Impact of plasma adiponectin levels to the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome / M. T. Selcuk, H. Selcuk, A. Temizhan (et al.) // *Coron. Artery Dis.* – 2008. – Vol. 19. – P. 79-84.

385. Impaired cardiac contractile function in ventricular myocytes from leptin-deficient ob/ob obese mice / F. Dong, X. Zhang, X. Yang (et al.) // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 188. – P. 25-36.

386. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin / H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon (et al.) // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 41. – P. 40352-40363.

387. Importance of leptin signaling and signal transducer and activator of transcription-3 activation in mediating the cardiac hypertrophy associated with obesity /

M. Leifheit-Nestler, N. M. Wagner, R. Gogiraju (et al.) // *J. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 11. – P. 170.

388. In vitro effect of leptin on human cardiac contractility / R. Chaban, K. Buschmann, A. Ghazy (et al.) // *Journal of nutritional science.* – 2019. – Vol. 10, № 8. – P. 12.

389. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND / F. P. Brouwers, R. A. de Boer, P. van der Harst (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1424-1431.

390. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders / T. V. Rohm, D. T. Meier, J. M. Olefsky (et al.) // *Immunity.* – 2022. – Vol. 55, № 1. – P. 31-55.

391. Inflammatory activity of pericoronary adipose tissue may affect plaque composition in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation: preliminary results / T. Mazurek, J. Kochman, M. Kobylecka (et al.) // *Kardiol. Pol.* – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 410-416.

392. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes / C. Bambace, A. Sepe, E. Zoico (et al.) // *Heart Vessels.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 42-48.

393. Inhibition of Galectin-3 Pathway Prevents Isoproterenol-Induced Left Ventricular Dysfunction and Fibrosis in Mice / G. Vergaro, M. Prudhomme, L. Fazal (et al.) // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67, № 3. – P. 606-612.

394. Initiation of sacubitril/valsartan shortly after hospitalisation for acutely decompensated heart failure in patients with newly diagnosed (de novo) heart failure: a subgroup analysis of the TRANSITION study / M. Senni, R. Wachter, K. K. Witte (et al.) // *European journal of heart failure.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 303-312.

395. In-silico simulated prototype-patients using TPMS technology to study a potential adverse effect of sacubitril and valsartan / G. Jorba, J. Aguirre-Plans, V. Junet (et al.) // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, № 2. – P. 0228926.

396. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / M. Thøgersen, S. Söderberg, J. H. Jansson (et al.) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2004. – Vol. 11, № 1. – P. 33-40.

397. Interaction between microRNA expression and classical risk factors in the risk of coronary heart disease / X. Q. Ding, P. C. Ge, Z. Liu (et al.) // *Sci. Rep.* – 2015. – Vol. 5. – P. 14925.

398. Interactive effects of apelin, renin-angiotensin system and nitric oxide in treatment of obesity-induced type 2 diabetes mellitus in male albino rats / M. M. Sabry, M. M. Mahmoud, H. S. Shoukry (et al.) // *Archives of physiology and biochemistry.* – 2019. – Vol. 125, № 3. – P.244-254.

399. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.

400. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis / D. L. Bhatt, P. G. Steg, E. M. Ohman (et al.) // *JAMA.* – 2006. – Vol. 295, № 2. – P. 180-189.

401. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and prevents subsequent heart failure / T. Arimura, K. Saku (et al.) // *International journal of cardiology.* – 2017. – Vol. 227. – P. 704-710.

402. Investigators. Comparison of 2 methods for calculating adjusted survival curves from proportional hazards models / W. A. Ghali, H. Quan, R. Brant (et al.) // *JAMA.* – 2001. – Vol. 286. – P. 1494-1497.

403. Iozzo, P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat / P. Iozzo // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 371-379.

404. Is epicardial adipose tissue, assessed by echocardiography, a reliable method for visceral adipose tissue prediction? / A. C. Silaghi, L. Poantă, A. Valea (et al.) // *Med. Ultrason.* – 2011. – Vol. 13, № 1. – P. 15-20.

405. Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis / J. Simpson,

D. Castagno, R. N. Doughty (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2015. – Vol. 17, № 11. – P. 1182-1191.

406. Jarolim, P. Overview of cardiac markers in heart disease / P. Jarolim // *Clin. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 34, № 1. – P. 1-14.

407. Jia, G. Hypertension in Diabetes: An Update of Basic Mechanisms and Clinical Disease / G. Jia, J. R. Sowers // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 78, № 5. – P. 1197-1205.

408. JSI-124 suppresses invasion and angiogenesis of glioblastoma cells in vitro / G. Yuan, S. Yan, H. Xue (et al.) // *PloSone*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 0118894.

409. Junctional adhesion molecule B interferes with angiogenic VEGF / VEGFR2 signaling / M. Meguenani, M. Miljkovic-Licina, E. Fagiani (et al.) // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29, № 8. – P. 3411-3425.

410. Kalkman, H. O. An Explanation for the Adiponectin Paradox / H. O. Kalkman // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – Vol. 14, № 2. – P. 1266.

411. Kang, K. W. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease / K. W. Kang, M. Ok, S. K. Lee // *J. Obes. Metab. Syndr.* – 2020. – Vol. 29, № 4. – P. 248-259.

412. Karemaker J. How the vagus nerve produces beat-to-beat heart rate variability; experiments in rabbits to mimic in vivo vagal patterns / J. Karemaker // *Journal of clinical and translational research*. – 2015. – Vol. 1, № 3. – P. 190-204.

413. Katsiki, N. Adiponectin, lipids and atherosclerosis / N. Katsiki, C. Mantzoros, D. P. Mikhailidis // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2017. – Vol. 28, № 4. – P. 347-354.

414. Kavsak, P. A. A Three-Site Immunoassay for High-Sensitivity Cardiac Troponin I with Low Immunoreactivity for Macrocomplexes / P. A. Kavsak, V. Tandon, C. Ainsworth // *Clinical Chemistry*. – 2020. – Vol. 66, № 6. – P. 854-855.

415. Khanna, D. Pathophysiology of Obesity / D. Khanna, A. Rehman // *StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, Jan.* – PMID: 34283442.

416. Kavsak, P. A. Macrocomplexes and high-sensitivity cardiac troponin assays in samples stored for over 15 years / P. A. Kavsak, L. Clark // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2020. – Vol. 505. – P. 6-8.

417. Kershaw, E. E. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2548-2556.
418. Kim, K. K. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis / K. K. Kim, D. Sheppard, H. A. Chapman // *Cold Spring Harbor perspectives in biology.* – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 022293.
419. Kimmenade van, R. R. Emerging biomarkers in heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi Jr // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 127-138.
420. Kintscher, U. Does adiponectin resistance exist in chronic heart failure? / U. Kintscher // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 1676-1677.
421. Kishore, R. Roles of STATs signaling in cardiovascular diseases / R. Kishore, S. K. Verma // *JAKSTAT.* – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 118-124.
422. Koba, S. Augmented fear bradycardia in rats with heart failure / S. Koba, I. Hisatome, T. Watanabe // *The journal of physiological sciences.* – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. 875-883.
423. Kulik, A. Quality of life after coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention / A. Kulik // *Current Opinion in Cardiology.* – 2017. – Vol. 2, № 6. – P. 707-714.
424. Kumari, R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome / R. Kumari, S. Kumar, R. Kant // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* – 2019. – Vol. 13, № 4. – P. 2409-2417.
425. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial / M. L. Burr, W. P. Ashfield, F. D. J. Dunsatn (et al.) // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 57, № 2. – P. 193-200.
426. Lavie, C. J. Cardiac rehabilitation and exercise training programs in metabolic syndrome and diabetes / C. J. Lavie, R.V. Milani // *J. Cardiopulm Rehabil.* – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 59-66.
427. Lavie, C. J. Effects of cardiac rehabilitation, exercise training, and weight reduction on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and

quality of life in obese coronary patients / C. J. Lavie, R. V. Milani // *Am. J. Cardiol.* – 1997. – Vol. 79, № 4. – P. 397-401.

428. Lavie, C. J. Impact of cardiac rehabilitation on coronary risk factors, inflammation, and the metabolic syndrome in obese coronary patients / C. J. Lavie, A. R. Morshedi-Meibodi, V. Milani // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 136-140.

429. Lavie, C. J. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. Ventura // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 21. – P. 1925-1932.

430. Lavie, C. J. Obesity and cardiovascular disease: The Hippocrates paradox? / C. J. Lavie, R. V. Milani // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 4. – P. 677-679.

431. Lavie, C. J. Obesity, heart disease, and favorable prognosis-truth or paradox? / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. O. Ventura // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120, № 10. – P. 825-826.

432. Lavie, C. J. Untangling the heavy cardiovascular burden of obesity / C. J. Lavie, R. V. Milani, H. O. Ventura // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Vol. 5, № 7. – P. 428-429.

433. Left atrial abnormalities indicating diastolic ventricular dysfunction in cardiopathy of obesity / C. J. Lavie, C. Amodeo, H. O. Ventura (et al.) // *Chest.* – 1987. – Vol. 92, № 6. – P. 1042-1046.

434. Left Atrial structure and function in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy / H. Farhad, S. B. Seidelmann, D. Vigneault (et al.) // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2017. – Vol. 19, № 1. – P. 107.

435. Leptin / R. S. Ahima, J. S. Flier // *Annu. Rev. Physiol.* – 2000. – Vol. 62. – P. 413–7.

436. Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women / A. A. Houde, C. Legare, S. Biron (et al.) // *BMC Med Genet.* – 2015. – Vol. 16. – P. 29.

437. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis / S. B. Chai, F. Sun, X. L. Nie (et al.) // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 233, № 1. – P. 3-10.
438. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 167-175.
439. Leptin and metabolic syndrome / E. A. Chubenko, O. D. Belyaeva, O. A. Berkovich (et al.) // *Russian Journal of Physiology (formerly I. M. Sechenov Physiological Journal)*. – 2010. – Vol. 96. – P. 10.
440. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury / K. R. McGaffin, B. Zou, C. F. McTiernan (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2009. – Vol. 83. – P. 313-324.
441. Leptin attenuates cardiac contraction in rat ventricular myocytes: role of NO / M. W. Nickola, L. E. Wold, P. B. Colligan (et al.) // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 501-505.
442. Leptin decreases heart rate associated with increased ventricular repolarization via its receptor / Y. C. Lin, J. Huang, S. Hileman (et al.) // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2015. – Vol. 309, № 10. – P. 1731-1739.
443. Leptin increases cardiomyocyte hyperplasia via extracellular signal-regulated kinase- and phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signaling pathways / P. Tajmir, R. B. Ceddia, R. K. Li (et al.) // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145. – P. 1550-1555.
444. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation / Y. Abe, K. Ono, T. Kawamura (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 2387-2396.
445. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1 – reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes / F.-P. Xu, M.-S. Chen, Y.-Z. Wang (et al.) // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 10. – P. 1269-1275.

446. Leptin modulates electrophysiological characteristics and isoproterenol-induced arrhythmogenesis in atrial myocytes / Y. K. Lin, Y.-C. Chen, J.-H. Huang (et al.) // *Journal of biomedical science*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 1-9.

447. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice / K. Schafer, M. Halle, C. Goeschen (et al.) // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 112-117.

448. Leptin receptor-induced STAT3-independent signaling pathways are protective against atherosclerosis in a murine model of obesity and hyperlipidemia / W. Luo, P. F. Bodary, Y. Shen (et al.) // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 214, № 1. – P. 81-85.

449. Leptin resistance and obesity / P. J. Enriori, A. E. Evans, P. Sinnayah (et al.) // *Obesity*. – 2006. – Vol. 14, № 5. – P. 254-258.

450. Leptin signaling in vagal afferent neurons supports the absorption and storage of nutrients from high-fat diet / K. P. Huang, M. L. Goodson, W. Vang (et al.) // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2021. – Vol. 45, № 2. – P. 348-357.

451. Leptin, leptin soluble receptor and coronary atherosclerosis / G. Hoefle, C. H. Saely, L. Risch (et al.) // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 37, № 8. – P. 629-636.

452. Leptin, the obesity-associated hormone, exhibits direct cardioprotective effects / C. C. Smith, M. M. Mocanu, S. M. Davidson (et al.) // *British journal of pharmacology*. – 2006. – Vol. 149, № 1. – P. 5-13.

453. Li, L. C. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs / L. C. Li, R. Dahiya // *Bioinformatics*. – 2002. – Vol. 18, № 11. – P. 1427-1431.

454. Lifetime analysis of hospitalizations and survival of patients newly admitted with heart failure / S. Chun, J. V. Tu, H. C. Wijeyesundera (et al.) // *Circ. Heart. Fail.* – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 414-421.

455. Linking Arrhythmias and Adipocytes: Insights, Mechanisms, and Future Directions / M. A. Pabon, K. Manocha, J. W. Cheung (et al.) // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1752.

456. Litwin, S. E. Which measures of obesity best predict cardiovascular risk? / S. E. Litwin // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 8. – P. 616-619.

457. Liu, R. M. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: A perverse cycle for fibrosis / R. M. Liu, L. P. Desai // *Redox biology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 565-577.
458. Liu, Y. Examining the Potential of Developing and Implementing Use of Adiponectin-Targeted Therapeutics for Metabolic and Cardiovascular Diseases / Y. Liu, V. Vu, G. Sweeney // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 842.
459. Loading Imatinib inside targeted nanoparticles to prevent Bronchiolitis Obliterans Syndrome / L. Pandolfi, R. Fusco (et al.) // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 20726.
460. Long noncoding RNA CAR10 promotes lung adenocarcinoma metastasis via miR-203 / 30 / SNAI axis / X. Ge, G. Y. Li, L. Jiang (et al.) // *Oncogene*. – 2019. – Vol. 38, № 16. – P. 3061-3076.
461. Long-term prognosis of unheralded myocardial infarction vs chronic angina; role of sex and coronary atherosclerosis burden / C. Carpeggiani, C. Michelassi, P. Landi (et al.) // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 156.
462. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry / M. Emond, M. B. Mock, K. B. Davis (et al.) // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90, № 6. – P. 2645-2657.
463. Low expression of the GILZ may contribute to adipose inflammation and altered adipokine production in human obesity / M. J. Lee, R. Z. Yang, K. Karastergiou (et al.) // *J. Lipid. Res*. – 2016. – Vol. 57, № 7. – P. 1256-1263.
464. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification / D. M. Maahs, L. G. Ogden, G. L. Kinney (et al.) // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 747-753.
465. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects / A. S. Lihn, J. M. Bruun, G. He (et al.) // *Mol. Cell. Endocrinol*. – 2004. – Vol. 219, № 1-2. – P. 9-15.
466. Lubrano, V. Role of oxidative stress-related biomarkers in heart failure: galectin 3, α 1-antitrypsin and LOX-1: new therapeutic perspective? / V. Lubrano,

S. Balzan // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2019. – Vol. 464, № 1-2. – P. 143-152.

467. Lupón, J. Mortality and Heart Failure Hospitalizations. The Need for an Exhaustive, Official, and Standardized Registry / J. Lupón, A. Bayés-Genís // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2019. – Vol. 72, № 12. – P. 988-990.

468. Maisel, A. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study / A. Maisel, Y. Xue, K. Shah // *Circulation. Heart failure*. – 2011. – Vol. 4. – P. 613–620.

469. Manson, J. E. Obesity in the United States: a fresh look at its high toll / J. E. Manson, S. S. Bassuk // *JAMA*. – 2003. – Vol. 289, № 2. – P. 229-230.

470. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, A. R. Wayne (et al.) // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 499-511.

471. Martin, S. S. Leptin resistance / S. S. Martin, A. Qasim, M. P. Reilly // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 15. – P. 1201-1210.

472. Marwan, M. The Many Uses of Epicardial Fat Measurements / M. Marwan // Schoepf U. – Humana, Totowa, N. J., 2019. – P. 285-294.

473. Mashanov, G. I. Automatic detection of single fluorophores in live cells / G. I. Mashanov, J. E. Molloy // *Biophys. J.* – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 2199-2211.

474. McGaffin, K. R. Leptin signaling in the failing and mechanically unloaded human heart / K. R. McGaffin, C. S. Moravec C. F. McTiernan // *Circulation: Heart Failure*. – 2009. – Vol. 2, № 6. – P. 676-683.

475. McPherson, R. Genetics of Coronary Artery Disease / R. McPherson, A. Tybjaerg-Hansen // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, № 4. – P. 564-578.

476. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study / J. L. Januzzi Jr., W. F. Peacock, A. S. Maisel (et al.) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2007. – Vol. 50. – P. 607-613.

477. Meier, U. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin / U. Meier, A. M. Gressner // *Clin. Chem.* – 2004. – Vol. 50, № 9. – P. 1511-1525.

478. Meischke, H. Gender differences in reported symptoms for acute myocardial infarction: impact on prehospital delay time interval / H. Meischke, M. P. Larsen, M. S. Eisenberg // *Am. J. Emerg. Med.* – 1998. – Vol. 16. – P. 363-366.

479. Messerli, F. H. Cardiomyopathy of obesity: a not-so-Victorian disease / *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314, № 6. – P. 378-380.

480. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies / S. J. Pocock, C. A. Ariti, J. J. McMurray (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 1404-1413.

481. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing percutaneous coronary intervention with aspiration thrombectomy Vs. Conventional percutaneous coronary intervention during ST-segment elevation myocardial infarction / A. C. Dominguez, J. A. Bittl, G. El-Hayek (et al.) // *Catheter Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 87, № 7. – P. 1203-1210.

482. Metabolomic Profiles Associated with BMI, Waist Circumference, and Diabetes and Inflammation Biomarkers in Women / V. L. Stevens, B. D. Carter, M. L. McCullough (et al.) // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Vol. 28, № 1. – P. 187-196.

483. Metabolomic signatures of cardiac remodelling and heart failure risk in the community / C. Andersson, C. Liu, S. Cheng (et al.) // *ESC Heart Failure*. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. 3707-3715.

484. MicroRNA as a Therapeutic Target in Cardiac Remodeling / C. Chao, P. Murugavel, L. Cuiyun (et al.) // *BioMed. Research. International*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1278436.

485. MicroRNA as a Therapeutic Target in Cardiac Remodeling / C. Chen, M. Ponnusamy, C. Liu (et al.) // *Biomed. Res. Int.* – URL: doi: 10.1155/2017/1278436.

486. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis / M. L. Alvarez, M. Khosroheidari, E. Eddy (et al.) // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 595-604.

487. MicroRNA-183-3p up-regulated by vagus nerve stimulation mitigates chronic systolic heart failure via the reduction of BNIP3L-mediated autophagy / S. Ouyang, W. Chen, G. Zeng (et al.) // *Gene*. – 2020. – Vol. 726. – P. 144136.

488. MicroRNAs in heart failure: from biomarker to target for therapy / E. L. Vegter, P. van der Meer, L. J. de Windt (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2016. – Vol. 18, № 5. – P. 457-468.

489. Microvascular endothelial dysfunction in heart failure patients: An indication for exercise treatment? / L. Streese, G. Lona, J. Wagner (et al.) // *Microvasc. Res*. – 2022. – Vol. 142. – P. 104345.

490. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial / A. Maisel, C. Mueller, R. M. Nowak (et al.) // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2011. – Vol. 58. – P. 1057–1067.

491. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea / R. V. Shah, Q. A. Truong, H. K. Gaggin (et al.) // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2197-2205.

492. Milani, R. V. Prevalence and profile of metabolic syndrome in patients following acute coronary events and effects of therapeutic lifestyle change with cardiac rehabilitation / R. V. Milani, C. J. Lavie // *Am. J. Cardiol*. – 2003. – Vol. 92, № 1. – P. 50-54.

493. MiR-150 Attenuates Maladaptive Cardiac Remodeling Mediated by Long Noncoding RNA MIAT and Directly Represses Profibrotic Hoxa4 / T. Aonuma, B. Moukette, S. Kawaguchi (et al) // *Circ. Heart. Fail.* – URL: doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008686.

494. miR-203 accelerates apoptosis and inflammation induced by LPS via targeting NFIL3 in cardiomyocytes / Y. Li, X. Liu, A. Du (et al.) // *J. Cell. Biochem.* – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 6605-6613.

495. miR-203 inhibits arecoline-induced epithelial-mesenchymal transition by regulating secreted frizzled-related protein 4 and transmembrane-4 L six family member 1 in oral submucous fibrosis / I. Zheng, X. Jian, F. Guo (et al.) // *Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 33. – P. 2753-2760.

496. MiR423-5p as a circulating biomarker for heart failure / A. J. Tijssen, E. E. Creemers, P. D. Moerland (et al.) // *Circulation research.* – 2010. – Vol. 106. – P. 1035-1039.

497. miRBase: the microRNA database. – URL: [https:// www. mirbase.org](https://www.mirbase.org).

498. miRNA-Mediated Suppression of a Cardioprotective Cardiokine as a Novel Mechanism Exacerbating Post-MI Remodeling by Sleep Breathing Disorders / Y. Du, X. Wang, L. Li (et al.) // *Circulation research.* – 2020. – Vol. 126, № 2. – P. 212-228.

499. MiRNAs: roles and clinical applications in vascular disease / M. S. Jamaluddin, S. M. Weakley, L. Zhang (et al.) // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2011. – Vol. 11, № 1. – P. 79-89.

500. Molecular and cellular neurocardiology: development, and cellular and molecular adaptations to heart disease / B. A. Habecker, M. E. Anderson, S. J. Birren (et al.) // *The Journal of physiology.* – 2016. – Vol. 594. – P. 3853-3875.

501. Molecular mechanics of mouse cardiac myosin isoforms / N. R. Alpert, C. Brosseau A. Federico (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1446-1454.

502. Morisky, D. E. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence / D. E. Morisky, L. W. Green, D. M. Levine // *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67-74.

503. Mosterd, A. Clinical epidemiology of heart failure / A. Mosterd, A. W. Hoes // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P.1137-1146.

504. Motiwala, S. R. The role of natriuretic peptides as biomarkers for guiding the management of chronic heart failure / S. R. Motiwala, J. L. Januzzi // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 57-67.

505. Mouse isolated perfused heart: characteristics and cautions / F. J. Sutherland, M. J. Shattock, K. E. Baker (et al.) // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2003. – Vol. 30, № 11. – P. 867-878.

506. Mozaffari, M. S. Myocardial Ischemic-reperfusion Injury in a Rat Model of Metabolic Syndrome / M. S. Mozaffari, S. W. Schaffer // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16, № 10. – P. 2253-2258.

507. Mughal, A. Vascular effects of apelin: Mechanisms and therapeutic potential. A. Mughal, S. T. O'Rourke // *Pharmacology & therapeutics*. – 2018. – Vol. 190. – P. 139-147.

508. Multivariate miRNA signatures as biomarkers for non-ischaemic systolic heart failure / B. Vogel, A. Keller, K. S. Frese (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2812-2822.

509. Myachina, T. Configurable Algorithm for Determining the Mean Sarcomere Length of a Cardiomyocyte by Discrete Fourier Transform / T. Myachina, O. A Lookin // *International conference in honor of the 90th Birthday of Constantin Corduneanu*. – Ekaterinburg, 2018. – P. 265-272.

510. Myachina, T. Development and Program Implementation of an Algorithm to Estimate the Mean Sarcomere Length of a Cardiomyocyte / T Myachina, K. Butova, O. Lookin // *Biophysics*. – 2019. – Vol. 64, № 5. – P. 732-737.

511. Myocardial Infarction / M. Adachi, M. Watanabe, Y. Kurata (et al.) // *Circ. J.* – 2019 – Vol. 83, № 11. – P. 2282-2291.

512. Myocardial infarction-induced microRNA-enriched exosomes contribute to cardiac Nrf2 dysregulation in chronic heart failure / C. Tian, L. Gao, M. C. Zimmerman (et al.) // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 5. – P. 928-939.

513. Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure / B. R. Pagliaro, F. Cannata, G. G. Stefanini (et al.) // *Heart Fail. Rev.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 53-65.

514. Myocardial ischemia: From disease to syndrome / M. Marzilli, F. Crea, D. Morrone (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 314. – P. 32-35.

515. Myocardial leptin transcription in feline hypertrophic cardiomyopathy / S. Fonfara, S. Kitz, U. Hetzel (et al.) // *Research in veterinary science.* – 2017. – Vol. 112. – P. 105-108.

516. Myocardial preconditioning against ischemia – reperfusion injury is abolished in Zucker obese rats with insulin resistance / P. V. Katakam, J. E. Jordan, J. A. Snipes (et al.) // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 920-926.

517. Myosin isoenzyme redistribution in chronic heart overload / A. M. Lompre, K. Schwaetz, A. d'Albis (et al.) // *Nature.* – 1979. – Vol. 282. – P. 105-107.

518. Nagarajan, V. Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review / V. Nagarajan, A. V. Hernandez, W. H. Tang // *Heart.* – 2012. – Vol. 98. – P. 1778-1786.

519. Natural history of angina pectoris / T. J. Reeves, A. Oberman, W. B. Jones (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 1974. – Vol. 33, № 3. – P. 23-30.

520. Natural history of angina pectoris: follow-up on 519 unoperated patients (author's transl) / C. De Vita, M. Ferratini, S. Pirelli (et al.) // *G. Ital. Cardiol.* – 1978. – Vol. 8, № 9. – P. 922-936.

521. Natural history of myocardial infarction and angina pectoris in a general population sample of middle-aged men: a 16-year follow-up of the Primary Prevention Study, Göteborg, Sweden / A. Rosengren, L. Wilhelmsen, M. Hagman (et al.) // *J. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 244, № 6. – P. 495-505.

522. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet*, 2016. – Vol. 387, № 10026. – P. 1377-1396

523. 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. 1-20.

524. Neuropeptide Y attenuates cardiac remodeling and deterioration of function following myocardial infarction / Y. Y. Qin, X. R. Huang, J. Zhang (et al.) // *Mol. Ther.* 2022. – Vol. 30, № 2. – P. 881-897.

525. Neutel, J. M. Improving patient compliance: a major goal in the management of hypertension. / J. M. Neutel, D. H Smith. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2003 – Vol. 5, № 2. – P. 127-132.

526. Newgard, C. B. Metabolomics and metabolic diseases: Where do we stand? / C. B. Newgard // *Cell. metabolism*. – 2017. – Vol. 25. – P. 43-56.

527. Nishiguchi, T. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases / T. Nishiguchi, T. Imanishi, T. Akasaka // *BioMed. Research. International*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-14.

528. Nohr, E. A. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies / E. A. Nohr, Z. Liew // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 4. – P. 407-416.

529. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? / A. Piek, W. Du, R. A. de Boer (et al.) // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. – 2018. – Vol. 55, № 4. – P. 246-263.

530. Novel mechanism regulating endothelial permeability via T-cadherin-dependent VE-cadherin phosphorylation and clathrin-mediated endocytosis / E. V. Semina, K. A. Rubina, V. Y. Sysoeva, (et al.) // *Mol. Cell. Biochem.* – 2014. – Vol. 387, № 1-2. – P. 39-53.

531. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease / M. K. Jensen, M. L. Bertoia, L. E. Cahill (et al.) // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10. –P. 659-672.

532. NT Pro-BNP can be used as a risk predictor of clinical atrial fibrillation with or without left atrial enlargement / X. Zhao, H. Li, C. Liu (et al.) // *Clin. Cardiol.* – 2022. – Vol. 45, № 1. – P. 68-74.

533. N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) –based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure / Y. T. Huang, Y. T. Tseng, T. W. Chu (et al.) // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 29590.

534. Obesity and age of first non-ST-segment elevation myocardial infarction / M. C. Madala, B. A. Franklin, A. Y. Chen (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52, № 12. – P. 979-985.

535. Obesity and Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology and Novel Therapeutic Opportunities / V. Vyas, P. Lambiase (et al.) // *Arrhythmia & electrophysiology review.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 28-36.

536. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism / P. Poirier, T. D. Giles, G. A. Bray (et al.) // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113, № 6. – P. 898-918.

537. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology / C. J. Lavie, M. R. Mehra, R.V. Milani // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 1 – P. 5-7.

538. Obesity and the risk of heart failure / S. Kenchaiah, J. C. Evans, D. Levy (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 5. – P. 305-313.

539. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation / T. J. Wang, H. Parise, D. Levy (et al.) // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292, № 20. – P. 2471-2477.

540. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study / H. B. Hubert, M. Feinleib, PM McNamara (et al.) // *Circulation.* – 1983. – Vol. 67, № 5. – P. 968-977.

541. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease / J. Fuster, N. Ouchi, N. Gokce (et al.) // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, № 11. – P. 1786-1807.

542. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease / S. Uretsky, F. H. Messerli, S. Bangalore (et al.) // *Am. J. Med.* – 2007. – Vol. 120. – P. 863-870.

543. Obesity, weight reduction and survival in heart failure: reply / G. C. Fonarow, T. B. Horwich, M. A. Hamilton (et al.) // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39, № 9. – P. 1563-1564.

544. Obesity-associated hyperleptinemia alters the gliovascular interface of the hypothalamus to promote hypertension / T. Gruber, C. Pan, R. E. Contreras (et al.) // *Cell. Metab.* – 2021. – Vol. 33, № 6. – P. 1155-1170.
545. Obstructive sleep apnea / P. J. Jr. Trollo, R. M. Rogers // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334, № 2. – P. 99-104.
546. Ojha, N. Myocardial Infarction. 2021, Aug. 11 / N. Ojha, A. S. Dhamoon // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.* – PMID: 30725761.
547. Old and new biomarkers of heart failure / M. Emdin, S. Vittorini, C. Passino (et al.) // *European journal of heart failure.* – 2009. – Vol. 11. – P. 331-335.
548. Omeh, D. J. Restenosis. 2019 / D. J. Omeh, E. Shlofmitz // *StatPearls Publishing LLC, PMID: 31424723, Bookshelf ID: NBK545139.*
549. Omote, K. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies / K. Omote, F. H. Verbrugge, B. A. Borlaug // *Annu. Rev. Med.* – 2022. – Vol. 73. – P. 321-337.
550. Ongoing Inconsistencies in Weight Loss Reporting Following Bariatric Surgery: a Systematic Review / V. Mocanu, A. Nasralla (et al.) // *Obesity Surgery.* – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 3217-3218.
551. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease / W. E. Boden, R. A. O'Rourke, K. K. Teo (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 15. – P. 1503-1516.
552. Otto, C. M. Practice of Clinical Echocardiography, 5th Edition. / C. M. Otto. – Elsevier, 2017. – 1024 p.
553. Over-expression of CXCR4 on mesenchymal stem cells augments myoangiogenesis in the infarcted myocardium / D. Zhang, G. C. Fan, X. Zhou (et al.) // *Journal of molecular and cellular cardiology.* – 2019. – Vol. 44. – P. 281-292.
554. Overweight and sudden death: increased ventricular ectopy in cardiomyopathy of obesity / F. H. Messerli, B. D. Nunez, H. O. Ventura (et al.) // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 147, № 10. – P. 1725-1728.

555. Oxidative stress and transforming growth factor- β 1-induced cardiac fibrosis / Y. Purnomo, Y. Piccart, T. Coenen (et al.) // Cardiovascular & hematological disorders drug targets. – 2013. – Vol. 13, № 2. – P.165-172.

556. Oxidative stress in atherosclerosis: The role of microRNAs in arterial remodeling / A. Zampetaki, D. Katarzyna, M. Mayr // Free Radical Biology and Medicine. – 2013. – Vol. 64. – P. 69–77

557. Pardee, J. D. Purification of muscle actin / J. D. Pardee, J. A. Spudich // Methods Enzymol. – 1982. – Vol. 85. – P. 164–179.

558. Partinen, M. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients / M. Partinen, A. Jamieson, C. Guilleminault // Mortality. Chest. – 1988. – Vol. 94, № 6. – P. 1200-1204.

559. Pascual-Figal, D. A. The biology of ST2: International ST2 Consensus Panel / D. A. Pascual-Figal, J. L. Januzzi // The American journal of cardiology. – 2015. – Vol. 115. – P. 3-7.

560. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers / F. Triposkiadis, A. Xanthopoulos, J. Parissis (et al.) // Heart. Fail. Rev. – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 337-344.

561. Pathological microRNAs in acute cardiovascular diseases and microRNA therapeutics / S. A. Syed, K. Chandra, A. Mohd (et al.) // Journal of Acute Disease. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 9-15

562. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M. Aizawa-Abe, Y. Ogawa, H. Masuzaki (et al.) // The Journal of clinical investigation. – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1243-1252.

563. Percutaneous Coronary Intervention Versus Myocardial Revascularization Surgery in Multivessel Coronary Artery Disease: Four-Year Followup / A. Naranjo-Domínguez, R. Aroche-Aportela, M. Hernández-Navas (et al.) // MEDICC Rev. 2022. – Vol. 24, № (1). – P. 40-43.

564. Percutaneous coronary intervention with drug-coated balloon-only strategy in stable coronary artery disease and in acute coronary syndromes: An all-comers registry

study / S. Uskela, J. M. Kärkkäinen, J. Eränen (et al.) // *Catheterization and Cardiovascular Interventions* – 2018. – Vol. 93, № 5. – P. 1-8.

565. Percutaneous versus surgical revascularization of isolated lesions of the proximal anterior interventricular artery. Five-year follow-up of a prospective randomized study / C. Moret, E. Eeckhout, B. Burnand (et al.) // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1998. – Vol. 91, № 12. – P. 1453-1548.

566. Periaortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification: the Framingham Heart Study / S. J. Lehman, J. M. Massaro, C. L. Schlett (et al.) // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210, № 2. – P. 656-661.

567. Pericardial adipose and aromatase: A new translational target for aging, obesity and arrhythmogenesis? / G. B. Bernasocchi, W. C. Boon, C. L. Curl (et al.) // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2017. – Vol. 111. – P. 96-101.

568. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: The Framingham Heart Study / G. A. Rosito, J. M. Massaro, U. Hoffmann (et al.) // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, № 5. – P. 605-613.

569. PET / CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesions' formation? / T. Mazurek, M. Kobylecka, M. Zielenkiewicz (et al.) // *J. Nucl. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. 1075-1084.

570. Petry, T. An analysis of the proposed REACH regulation / T. Petry, R. Knowles, R. Meads // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 44, № 1. – P. 24-32.

571. Phenotyping Progression of Secondary Mitral Regurgitation in Chronic Systolic Heart Failure / H. Arfsten, P. E. Bartko, N. Pavo (et al.) // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2019. – Vol. 49, № 11. – P. 13159.

572. Planavila, A. Cardiokines as Modulators of Stress-Induced Cardiac Disorders / A. Planavila, J. Fernández-Solà, F. Villarroya // *Advances in protein chemistry and structural biology*. – 2017. – Vol. 108. – P. 227-256.

573. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamisligil (et al.) // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 1730-1737.

574. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease / F. Otsuka, S. Sugiyama, S. Kojima (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 1155-1162.

575. Plasma concentration and expression of adipokines in epicardial and subcutaneous adipose tissue are associated with impaired left ventricular filling pattern / K. Toczylowski, T. Hirnle, D. Harasiuk (et al.) // Transl. Med. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 310.

576. Plasma fibrinogen and coronary risk factors: The Scottish Heart Study / A. J. Lee, W. C. Smith, G. D. Lowe (et al.) // J. Clin. Epidemiol. – 1990 – Vol. 43. – P. 913-919.

577. Plasma glucose, triglycerides, VLDL, leptin and resistin levels as potential biomarkers for myocardial fat in mice / R. Rodríguez-Calvo, S. Samino, S. Guaita-Esteruelas (et al.) // Clin. Investig. Arterioscler. – 2020. – Vol. 32, № 1. – P. 8-14.

578. Plasma renin activity and risk of cardiovascular and mortality outcomes among individuals with elevated and nonelevated blood pressure / S. K. Bhandari, M. Batech, J. Shi (et al.) // Kidney research and clinical practice. – 2016. – Vol. 35. – P. 219-228.

579. Plasma soluble leptin receptor levels are associated with pancreatic β -cell dysfunction in patients with type 2 diabetes / T. Morioka, M. Emoto, Y. Yamazaki (et al.) // J. Diabetes Investig. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 55-62.

580. Plasma T-cadherin negatively associates with coronary lesion severity and acute coronary syndrome / D. Pfaff, A. W. Schoenenberger, B. Dasen (et al.) // Eur. Heart J. Acute. Cardiovasc. Care. – 2015. – Vol. 4, № 5. – P. 410-418.

581. Poetsch, M. S. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases / M. S. Poetsch, A. Strano, K. Guan // Frontiers in endocrinology. – 2020. – Vol. 11. – P. 354.

582. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice / K. Matsuda, Y. Fujishima, N. Maeda (et al.) // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156, № 3. – P. 934-946.

583. Potential Impact and Study Considerations of Metabolomics in Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement / S. Cheng, S. H. Shah, E. J. Corwin (et al.) // American Heart Association. *Circulation. Cardiovascular genetics*. – 2017. – Vol. 10, № 2. – P. 000032.

584. Potter, J. D. Preparation of troponin and its subunits / J. D. Potter // *Methods Enzymol*. – 1982. – Vol. 85. – P. 241–263.

585. Predicting prognosis in stable angina-results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study / C. A. Daly, B. De Stavola, J. L. Sendon (et al.) // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332, № 7536. – P. 262-267.

586. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction / F. J. Carrasco-Sanchez, O. Aramburu-Bodas, P. Salamanca-Bautista (et al.) // *International journal of cardiology*. – 2013. – Vol. 169. – P. 177-182.

587. Predictors of one-year mortality at hospital discharge after acute coronary syndromes: A new risk score from the EPICOR (long-term follow up of antithrombotic management patterns in acute Coronary syndrome patients) study / S. Pocock, H. Bueno, M. Licour (et al.) // *Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care*. – 2015. – Vol. 4, № 6. – P. 509-517.

588. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States / D. D. Schocken, M. I. Arrieta, P. E. Leaverton (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1992. – Vol. 20, № 2. – P. 301-306.

589. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography: A Meta-Analysis / Z. J. Wang, L. L. Zhang, S. Elmariah (et al.) // *Mayo. Clin. Proc*. – 2017. – Vol. 92, № 3. – P. 329-346.

590. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational

study / J. P. Halcox, J. R. Banegas, C Roy (et al.) // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 160.

591. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000 / J. N. Flegal, M. D. Carroll, C. L. Ogden (et al.) // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288, № 14. – P. 1723-1727.

592. Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / C. J. Rush, C. Berry, K. G. Oldroyd (et al.) // *JAMA Cardiol.* – 2021. – Vol. 6, № 10. – P. 1130-1143.

593. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance / J. Tuomilehto, J. Lindström, J. G. Eriksson (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, № 18. – P. 1343-1350.

594. Previous coronary stent implantation and cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery. Scottish Coronary Revascularisation Register Steering Committee / N. L. Cruden, S. A. Harding, A. D. Flapan (et al.) // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 236-242.

595. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries / K. Kotseva, G. De Backer, D. De Bacquer (et al.) // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 370-379.

596. Principles of Wound Healing. / G. S. Schultz, G. A. Chin, L. Moldawer (et al.) // *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists.* Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011. – PMID: 30484990.

597. Procedural Volume and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention for Unprotected Left Main Coronary Artery Disease-Report From the National Clinical Data (J-PCI Registry) / T. Aikawa, K. Yamaji, T. Nagai (et al.) // *J. Am. Heart Assoc.* – 2020. – Vol. 9, № 9. – P. 015404.

598. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, K. Bulmer (et al.) // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277, № 6. – P. 971-975.

599. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction / K. Salah, S. Stienen, Y. M. Pinto (et al.) // *Heart*. – 2019. – Vol. 105. – P. 1182-1189.

600. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS) / L. Forslund, P. Hjerdahl, C. Held (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, № 11. – C. 901-910.

601. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study / S. Anker, A. Negassa, A. J. Coats (et al.) // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9363. – P. 1077-1083.

602. Prognostic importance of weight loss in patients with coronary heart disease regardless of initial body mass index / J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, V. K. Somers (et al.) // *Eur. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 336-340.

603. Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients / E. Rapsomaniki, A. Shah, P. Perel (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, № 13. – P. 844-852.

604. Prognostic role of miRNAs in coronary artery disease / N. Papageorgiou, D. Tousoulis, M. Charakida (et al.) // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 13, № 13. – P. 1540-1547.

605. Prognostic utility of ST2 in patients with acute dyspnea and preserved left ventricular ejection fraction / K. B. Shah, W. J. Kop, R. H. Christenson (et al.) // *Clinical chemistry*. – 2011. – Vol. 57. – P. 874-882.

606. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study / D. J. Lok, P. Van Der Meer, P. W. de la Porte (et al.) // *Clinical research in cardiology*. – 2010. – Vol. 99. – P. 323-328.

607. Prognostic value of left atrial function by cardiovascular magnetic resonance feature tracking in hypertrophic cardiomyopathy / R. Hinojar, J. L. Zamorano,

M. Fernández-Méndez (et al.) // *Int. J Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 1055–1065.

608. Prognostic Value of NT-Pro Brain Natriuretic Peptide During Exercise Recovery in Ischemic Heart Failure of Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction / T. Djordjevic, R. Arena, M. Guazzi (et al.) // *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention.* – 2021. – Vol.41, № 4. – P. 282-287.

609. Prognostic value of plasma renin activity in heart failure / G. Vergaro, M. Emdin, A. Iervasi (et al.) // *The American journal of cardiology.* – 2011. – Vol. 108. – P. 246-251.

610. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial / I. S. Anand, T. S. Rector, M. Kuskowski (et al.) // *Circ. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. 418-426.

611. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure / R. Latini, S. Masson, S. A. Inder (et al.) // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 1242–1249.

612. Progressive intermittent claudication is associated with impaired fibrinolysis / L. A. Killewich (et al.) // *Vase. Surg.* – 1998. – Vol. 27, № 4. – P. 645-651.

613. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes / A. Omar, T. K. Chatterjee, Y. Tang (et al.) // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34, № 8. – P. 1631-1636.

614. Prospective evaluation and long term follow up of patients referred to secondary care based upon natriuretic peptide levels in primary care. *European Heart journal* / J. Gierula, R. M. Cubbon, M. F. Paton (et al.) // *Quality of care & clinical outcomes.* – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 218-224.

615. Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications / J. Salazar, E. Luzardo, J. C. Mejías (et al.) // *Cardiol. Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1291537.

616. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause / S. Blecker, S. K. Agarwal, P. P. Chang (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 123-130.

617. Quantifying the added value of BNP in suspected heart failure in general practice: an individual patient data meta-analysis / J. C. Kelder, M. R. Cowie, T. A. McDonagh (et al.) // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 12. – P. 959-963.

618. Quantitative coronary plaque analysis predicts high-risk plaque morphology on coronary computed tomography angiography: results from the ROMICAT II trial. / T. Liu, P. Maurovich-Horvat, T. Mayrhofer (et al.) // *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. – 2018. – Vol. 34, № 2. – P. 311-319.

619. Outcomes of patients with and without baseline lipid-lowering therapy undergoing revascularization for left main coronary artery disease: analysis from the trial / S. Chen, B. Redfors, Y. Liu (et al.) // *Coron. Artery Dis*. – 2019. – Vol. 30, № 2. – P. 143-149.

620. Radiation therapy combined with intracerebral convection-enhanced delivery of cisplatin or carboplatin for treatment of the F98 rat glioma / H. Elleaume, R. Barth (et al.) // *Journal of neurooncology*. – 2020. – Vol. 149, № 2. – P. 193-208.

621. Ramakrishnan, N. Biochemistry, Adiponectin / N. Ramakrishnan, K. Auger, I. Jialal // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. – PMID: 30725726.

622. Rat heart is a site of leptin production and action / D. M. Purdham, M.-X. Zou, V. Rajapurohitam (et al.) // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – Vol. 287, № 6. – P. 2877-2884.

623. Ratio of leptin to adiponectin as an obesity index of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) / Y. Chen, H. Ogawa, H. Narita (et al.) // *Experimental animals*. – 2003. – Vol. 52, № 2. – P. 137-143.

624. Rauchhaus, M. The endotoxin-lipoprotein hypothesis / M. Rauchhaus, A. J. S. Coats, S. D. Anker // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356, № 9233. – P. 930-933.

625. Rawla, P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. *Reumatologia* / P. Rawla. – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 27-36.

626. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin / W. L. Holland, R. A. Miller, Z. V. Wang (et al.) // *Nat. Med*. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 55-63.

627. Redistribution of heart failure as the cause of death: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / M. L. Snyder, S. A. Love, P. D. Sorlie (et al.) // *Popul. Health Metr.* – 2014. – Vol. 12, № 1. – P. 10.

628. Redistribution of heart failure deaths using two methods: linkage of hospital records with death certificate data and multiple causes of death data / A. L. Bierrenbach, G. P. Alencar, C. Martinez (et al.) // *Cad. Saude Publica.* – 2019. – Vol. 35, № 5. – P. 00135617.

629. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W. C. Knowler, E. Barrett-Connor, S. E. Fowler (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346, № 6. – P. 393-403.

630. Reduction of Major Adverse Cardiovascular Events (MACE) after Bariatric Surgery in Patients with Obesity and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Sutanto, C. D. K. Wungu, H. Susilo (et al.) // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 3568.

631. Refaat, H. Low Plasma Adiponectin Levels Are Associated with Vulnerable Plaque Features in Patients with Acute Coronary Syndrome: An Optical Coherence Tomography Study / H. Refaat, A. Tantawy // *Cardiovasc. Revasc. Med.* – 2021. – Vol. 25. – P. 63-71.

632. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction / V. Rao, M. Fudim (et al.) // *European journal of heart failure.* – 2020. – Vol. 22, № 9. –P. 1540-1550.

633. Regulation of contractile signaling and matrix remodeling by T-cadherin in vascular smooth muscle cells: constitutive and insulin-dependent effects / A. Frismantiene, D. Pfaff, A. Frachet (et al.) // *Cell. Signal.* – 2014. – Vol. 26, № 9. – P. 1897-1908.

634. Regulatory RNAs in Heart Failure / C. P. C. Gomes, B. Schroen, G. M. Kuster (et al.) // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141, № 4. – P. 313-328.

635. Rehman, S. U. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure / S. U. Rehman, T. Mueller, J. L. Januzzi Jr. // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1458-1465.

636. Relation for the SHEP Cooperative Research Group. Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program / S. Wassertheil-Smoller, C. Fann, R. M. Allman (et al.) // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, № 4. – P. 494-500.

637. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis / R. Djaberli, J. D. Schuijf, J. M. van Werkhoven (et al.) // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102, № 12. – P. 1602-1607.

638. Relation of Epicardial Fat Thickness with Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / M. Cetin, M. Cakici, M. Polat (et al.) // *International Journal of Endocrinology.* – 2013. – URL: doi:10.1155/2013/769175.

639. Relationship between hypertension and non-obstructive coronary artery disease in chronic coronary syndrome (the NORIC registry) / C. A. Berge, I. Eskerud, E. B. Almeland (et al.) // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 0262290.

640. Relationship between the echocardiographic epicardial adipose tissue thickness and serum adiponectin in patients with angina / K. H. Yun, S. J. Rhee, N. J. Yoo (et al.) // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* – 2009. – Vol. 17, № 4. – P. 121-126.

641. Relationships between Periventricular Epicardial Adipose Tissue Accumulation, Coronary Microcirculation and Left Ventricular Diastolic Dysfunction / K. Nakanishi, S. Fukuda, A. Tanaka (et al.) // *Can. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 0828-282.

642. Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk / M. F. Landecho, C. Tuero, V. Valentí (et al.) // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 2664.

643. Renin Activity in Heart Failure with Reduced Systolic Function – New Insights / R. D. Sullivan, R. M. Mehta, R. Tripathi (et al.) // *International journal of molecular sciences.* – 2019. – Vol. 20. – P. 3182.

644. Response by Jia et al to Letter Regarding Article, “High-Sensitivity Troponin I and Incident Coronary Events, Stroke, Heart Failure Hospitalization, and Mortality in the ARIC Study” / X. Jia, W. Sun, R. C. Hoogeveen (et al.) // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140, № 20. – P. 772-773.

645. Resting heart rate control and prognosis in coronary artery disease patients with hypertension previously treated with bisoprolol: a sub-group analysis of the BISO-CAD study / Y. Chen, X. Yang (et al.) // Chinese medical journal. – 2020. – Vol. 133, № 10. – P.1155-1165.

646. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, T. Horwich (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 439-44.

647. Revisiting the multiple roles of T-cadherin in health and disease / K. A. Rubina, E. V. Semina, N. I. Kalinina (et al.) // Eur. J. Cell. Biol. – 2021. – Vol. 100, № 7-8. – P. 151183.

648. Ridker, P. M. Clinical Usefulness of Very High and Very Low Levels of C-Reactive Protein Across the Full Range of Framingham Risk Scores / P. M. Ridker, N. Cook // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1955-1959.

649. Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients / T. C. Clayton, J. Lubsen, S. J. Pocock (et al.) // BMJ. – 2005. – Vol. 331, № 7521. – C. 869.

650. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease / H. J. Sugerman, E. I. Suggerman, L. Wolfe (et al.) // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 234, № 1. – P. 41-46.

651. Roger, V. L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective / V. L. Roger // Circ. Res. – 2021. – Vol. 128, № 10. – P. 421-1434.

652. Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome / K. Ma, W. Gao, H. Xu (et al.) // J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst. – 2022. – Vol. 24. – URL: doi: 10.1155/2022/3239057.

653. Sabaratnam, R. Adipocyte-Endothelium Crosstalk in Obesity / R. Sabaratnam, P. Svenningsen // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 681290.

654. Sacks, H. Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes / H. Sacks, M. E. Symonds // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 6. – P. 1783-1790.

655. Schram, K. Implications of myocardial matrix remodeling by adipokines in obesity-related heart failure / K. Schram, G. Sweeney // *Trends in cardiovascular medicine*. – 2008. – Vol. 18, № 6. – P.199-205.

656. Secondary CV Prevention in South America in a Community Setting: The PURE Study / A. Avezum, G. B. F. Oliveira, F. Lanas (et al.) // *Glob. Heart*. – 2017. – Vol. 12, № 4. – P. 305-313.

657. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction / S. Greulich, B. Maxhera, G. Vandenplas (et al.) // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, №. 19. – P. 2324-2334.

658. Segers, V. F. M. Autocrine Signaling in Cardiac Remodeling: A Rich Source of Therapeutic Targets / V. F. M. Segers, G.W. De Keulenaer // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P 019169.

659. Self-report adherence measures in chronic illness: retest reliability and predictive validity / A. Jerant, R. DiMatteo, J. Arnsten (et al.) // *Med. Care*. – 2008. – Vol. 46, № 11. – P. 1134-1139.

660. Serum adiponectin level is correlated with the size of HDL and LDL particles determined by high performance liquid chromatography / K. Tsubakio-Yamamoto, T. Sugimoto, M. Nishida (et al.) // *Metabolism*. – 2012. – Vol. 61, № 12. – P. 1763-1770.

661. Serum concentrations of adiponectin and risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease in apparently healthy middle-aged men: results from the 18-year follow-up of a large cohort from southern Germany / W. Koenig, N. Khuseyinova, J. Baumert (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1369-1377.

662. Serum Concentrations of Leptin and Adiponectin in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of veterinary internal medicine* / H. S. Kim, J. H. Kang, E. B. Jeung (et al.) / *American College of Veterinary Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1589-1600.

663. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a population-based study / W. Liu, X. Zhou, Y. Li (et al.) // *Medicine*. – 2020. – Vol. 99, № 6. – P. 49-70.

664. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea / R. V. Shah, A. A. Chen-Tournoux, M. H. Picard (et al.) // *Circulation. Heart failure*. – 2009. – Vol. 2. – P. 311-319.

665. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy / R. A. Henderson, S. J. Pocock, T. C. Clayton (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42, № 7. – P. 1161-1170.

666. Sex differences in acute coronary syndrome symptom presentation in young patients / N. A. Khan, S. S. Daskalopoulou, I. Karp (et al.) // *JAMA Intern Med* 2013. – Vol. 173. – P. 1863-1871.

667. Sex differences in heart failure / C. S. P. Lam, C. Arnott, A. L. Beale (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40, № 47. – P. 3859-3868.

668. Sex differences in outcomes of heart failure in an ambulatory, population-based cohort from 2009 to 2013 / L. Y. Sun, J. V. Tu, T. Coutinho (et al.) // *CMAJ*. – 2018. – Vol. 190, № 28. – P. 848-854.

669. Sex differences in proteomic correlates of coronary microvascular dysfunction among patients with heart failure and preserved ejection fraction / C. Chandramouli, T. W. Ting, J. Tromp (et al.) // *Eur. J. Heart Fail.* – URL: doi: 10.1002/ejhf.2435.

670. Sex Differences in Symptom Phenotypes Among Older Patients with Acute Myocardial Infarction / J. E. Brush Jr, A. M. Hajduk, E. J. Greene (et al.) // *Am. J. Med.* – 2022. – Vol. 135, № 3. – P. 342-349.

671. Sex-differences in the management and clinical outcome among patients with acute coronary syndrome / Y. Zou, W. Zhu, J. Zeng (et al.) // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 609.

672. Shah, A.M. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science / A. M. Shah, D. L. Mann // *Lancet*. – 2011. – Vol. 378, № 9792. – P. 704-712.

673. Shahjehan, R. Coronary Artery Disease / R. Shahjehan, B. Bhutta (et al.) // *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls. – 2021 Jan. – PMID: 33231974.

674. Shirani, J. Clinical, electrocardiographic and morphologic features of massive fatty deposits (“lipomatous hypertrophy”) in the atrial septum / J. Shirani, W. C. Roberts // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 1993. – Vol. 22. – P. 226-238.

675. Shirani, J. Quantitative measurement of normal and excessive (coradiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic QRS voltage / J. Shirani, K. Berezowski, W. C. Roberts // *Am. J. Cardiol*. – 1995. – Vol. 76. – P. 414-418.

676. Shirazi, F. K. H. Insulin resistance and high molecular weight adiponectin in obese and non-obese patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) / F. K. H. Shirazi, Z. Khodamoradi, M. Jeddi // *BMC Endocr Disord*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 45.

677. Shuldier, A. Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ / A. Shuldier, R. Yang, D.-W. Gong // *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 1345-1346.

678. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart / M. Karmazyn, D. M. Purdham, V. Rajapurohitam (et al.) // *Cardiovascular research*. – 2008. – Vol. 79, № 2. – P.279–286.

679. Signature of circulating microRNAs in patients with acute heart failure / E. S. Ovchinnikova, D. Schmitter, E. L. Vegter (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 414-423.

680. Similar associations of total adiponectin and high molecular weight adiponectin with cardio-metabolic risk factors in a population of overweight and obese postmenopausal women: a MONET study / B. Elisha, S. Ziai, A. D. Karelis (et al.) // *Horm. Metab. Res*. – 2010. – Vol. 42, № 8. – P. 590-594.

681. Smith, C. C. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection / C. C. Smith, D. M. Yellon // *Pharmacology & therapeutics*. – 2011. – Vol. 129, № 2. – P. 206-219.
682. Smith, H. L. Adiposity of the heart. A clinical and pathological study of one hundred and thirty-six obese patients / H. L. Smith, R. A. Willius // *Ann. Intern. Med.* – 1933. – Vol. 52. – P. 910-931.
683. Soft and Absorbable Temporary Epicardial Pacing Wire / C. Hang, L. Ding, S. Cheng (et al.) // *Adv. Mater.* – 2021. – Vol. 33, № 36. – P. 2101447.
684. Sorensen, T. I. Weight loss causes increased mortality: pros / T. I. Sorensen // *Obes. Rev.* – 2003. – Vol. 4, № 1. – P. 3-7.
685. Stamler, R. Why do lean hypertensive patients have higher mortality rates than other hypertensive patients? Findings of the hypertension detection and follow-up program / R. Stamler, C. E. Ford, J. Stamler // *Hypertension*. – 1991. – Vol. 17, № 4 – P. 553-564.
686. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue / V. Parisi, L. Petraglia, V. D'Esposito (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 274. – P. 326-330.
687. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes / P. Singh, Y. Zhang, P. Sharma (et al.) // *Physiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 13566.
688. Steffen, H. M. Amlodipin bei Herzinsuffizienz: Erste Ergebnisse der PRAISE-Studie (Amlodipine in heart failure: initial results of the PRAISE study) / H. M. Steffen // *Herz*. – 1995. – Vol. 20, № 2. – P. 3-4.
689. Stone, W. L. Inflammation. Pathology / W. L. Stone, H. Basit, B. Burns // *StatPearls*, 2021. – PMID: 30521241.
690. Sturm, R. Does obesity contribute as much to morbidity as poverty or smoking? / R. Sturm, K. B. Well // *Public. Health*. – 2001. – Vol. 115, № 3. – P. 229-235.
691. Suboptimal control of lipid levels: results from the non-interventional Centralized Pan-Russian Survey of the Undertreatment of Hypercholesterolemia II (CEPHEUS II) / S. Boytsov, N. Logunova, Y. Khomitskaya (et al.) // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 158.

692. Subthreshold vagal nerve stimulation and the controversial findings regarding the anti-infarct effect against myocardial ischaemia-reperfusion injury / K. Shinlapawittayatorn, S. Chattipakorn (et al.) // *Experimental physiology*. – 2017. – Vol. 102, № 3. – P. 385.

693. Subthreshold vagal stimulation suppresses ventricular arrhythmia and inflammatory response in a canine model of acute cardiac ischaemia and reperfusion / L. Zhang, Y. Lu (et al.) // *Experimental physiology*. – 2016. – Vol. 101, № 1. – P. 41-49.

694. Sudden death prediction by C-reactive protein, electrocardiographic findings, and myocardial fatty acid uptake in haemodialysis patients: analysis of a multicentre prospective cohort sub-study / T. Nakata, A. Hashimoto, M. Moroi (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1394-1404.

695. Susceptibilities of epicardial and subcutaneous fat tissue for browning-gene expression and diet-induced volume reduction are different / H. Mikamo, M. Jiang, M. Noro (et al.) // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol. 17, № 5. – P. 6542-6550.

696. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers / J. A. Borovac, D. D'Amario, J. Bozic (et al.) // *World journal of cardiology*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 373-408.

697. Tanaka, M. Improving obesity and blood pressure / M. Tanaka // *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension*. – 2020. – Vol. 43, № 2. – P. 79-89.

698. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D. L. Mann, J. J. McMurray, M. Packer (et al.) // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P.1594–1602.

699. Tarzami, S. T. Chemokines and inflammation in heart disease: Adaptive or maladaptive? / S. T. Tarzami // *International journal of clinical and experimental medicine*. – 2011. – Vol. 4. – P. 74-80.

700. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Perspectives on the 2014 ESC / EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization:

Fifty Years of Revascularization: Where Are We and Where Are We Heading? / F. Costa, S. Ariotti, M. Valgimigli (et al.) // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 211-220.

701. T-Cadherin and the Ratio of Its Ligands as Predictors of Carotid Atherosclerosis: A Pilot Study / A. Balatskiy, M. Teterina, A. Pisaryuk (et al.) // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, № 10. – P. 1398.

702. T-cadherin attenuates insulin-dependent signalling, eNOS activation, and angiogenesis in vascular endothelial cells / M. Philippova, M. B. Joshi, D. Pfaff (et al.) // *Cardiovasc. Res.* – 2012. – Vol. 93, № 3. – P. 498-507.

703. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin / C. Hug, J. Wang, N. S. Ahmad (et al.) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – Vol. 101, № 28. – P. 10308-10313.

704. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice / M. S. Denzel, M. C. Scimia, P. M. Zumstein (et al.) // *J. Clin. Invest.* – 2010. – Vol. 120, № 12. – P. 4342-4352.

705. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization / J. L. Parker-Duffen, K. Nakamura, M. Silver (et al.) // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288, № 34. – P. 24886-24897.

706. T-cadherin suppresses angiogenesis in vivo by inhibiting migration of endothelial cells / K. Rubina, N. Kalinina, A. Potekhina (et al.) // *Angiogenesis.* – 2007. – Vol. 10, № 3. – P. 183-195.

707. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPAR γ / H. Chen, M. Li, L. Liu (et al.) // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2020. – Vol. 245, № 7. – P. 654-666.

708. The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation / M. Butt, A. Albusoda (et al.) // *Journal of anatomy and physiology.* – 2020. – Vol. 236, № 4. – P. 588-611.

709. The association between dietary patterns with severity of coronary artery stenosis, serum leptin-to-adiponectin ratio, and some related risk factors in patients with

coronary artery disease / M. Mohamadshahi, H. Haybar, A. Mousavi-Borazjani (et al.) // *J. Diabetes. Metab. Disord.* 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 697-708.

710. The association of obesity and coronary artery disease genes with response to SSRIs treatment in major depression / A. T. Amare, K. O. Schubert, F. Tekola-Ayele (et al.) // *Journal of Neural Transmission.* – 2019. – Vol. 126, № 1. – P. 35-45.

711. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / J. Ding, F. C. Hsu, T. B. Harris (et al.) // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 90, № 3. – P. 499-504.

712. The association of resistin with cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / E. D. Muse, D. I. Feldman, M. J. Blaha (et al.) // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 239, № 1. – P. 101-108.

713. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women / S. Ermakov, F. Azarbal, M. L. Stefanick (et al.) // *Heart.* – 2016. – Vol. 102, № 17. – P. 1354-1362.

714. The causes, consequences, and treatment of left or right heart failure / P. Pazos-López, J. Peteiro-Vázquez, A. Carcía-Campos (et al.) // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2011. – Vol. 7. – P. 237-254.

715. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT / R. Latini, S. Masson, I. Anand (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2004. – Vol. 25. – P. 292-299.

716. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes) / S.-C. Chung, M. A. Hlatky, D. Faxon (et al.) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58, № 8. – P. 810-819.

717. The effect of leptin promoter and leptin receptor gene polymorphisms on lipid profile among the diabetic population: modulations by atorvastatin treatment and environmental factors / S. I. Al-Azzam, O. F. Khabour, K. H. Alzoubi (et al.) // *J. Endocrinol. Invest.* – 2014. – Vol. 37, № 9. – P. 835-842.

718. The Gender Perspective Within the OFRECE Study: Differences in Health Care Among Patients Consulting for Chest Pain and/or Palpitations / N. Murga-

Eizagaetxebarria, L. Rodríguez-Padial, J. Muñiz (et al.) // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2019. – Vol. 72, № 10. – P. 813-819.

719. The immunohistochemical expression of von Willebrand factor, T-cadherin, and Caveolin-1 is increased in kidney allograft biopsies with antibody-mediated injury / A. C. Teixeira, F. Távora, E. de Deus (et al.) // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 305-314.

720. The isolated perfused rat heart: a model for studying myocardial hypoxia or ischaemia / J. de Leiris, D. P. Harding, S. Pestre // *Basic Res. Cardiol.* – 1984. – Vol. 79, № 3. – P. 13-21.

721. The Lambeth Conventions (II): guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias / M. J. Curtis, J. C. Hancox, A. Farkas (et al.) // *Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 139. – P. 213-248.

722. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis / C. Wu-Jun, Y. Kai, Z. Guo-Jun (et al.) // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 222. – P. 314– 323.

723. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw (et al.) // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366, № 9491. – P. 1059-1062.

724. The Multifunctional Contribution of FGF Signaling to Cardiac Development, Homeostasis, Disease and Repair / F. Khosravi, N. Ahmadvand, S. Bellusci (et al.) // *Front. Cell. Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 672935.

725. The natural history of prevalent ischaemic heart disease in middle-aged men / F. C. Lampe, P. H. Whincup, S. G. Wannamethee (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21, № 13. – P. 1052-1062.

726. The need of identifying circulating biomarkers of coronary dysfunction / L. Liberale, A. Bonaventura, A. Quercioli (et al.) // *Int. J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 242. – P. 27.

727. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study / J. L. Januzzi Jr., C. A. Camargo, S. Anwaruddin (et al.) // *The American journal of cardiology.* – 2005. – Vol. 95. – P. 948-954.

728. The nutrient sensing pathways FoxO1/3 and mTOR in the heart are coordinately regulated by central leptin through PPAR β/δ . Implications in cardiac

remodeling / B. Rubio, C. Mora, C. Pintado (et al.) // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 115. – P. 154453.

729. The potential theragnostic (diagnostic+therapeutic) application of exosomes in diverse biomedical fields / Y. S. Kim, J. S. Ahn, S. Kim (et al.) // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 22, № 2. – P. 113-125.

730. The prognostic importance of subclinical heart failure in stable coronary heart disease patients / P. König, O. Mayer, J. Bruthans (et al.) // *J. Acta Cardiol.* – 2020. – Vol.75, № 4. – P. 329-336.

731. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure / T. B. Horwich, G. C. Fonarow, M. A. Hamilton (et al.) // *J. Am. Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, № 3. – P. 789-795.

732. The Role of Adipocytokines in Coronary Atherosclerosis / L. Liberale, A. Bonaventura, A. Vecchièl (et al.) // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19. – P. 10.

733. The Role of Cardiac T-Cadherin in the Indicating Heart Failure Severity of Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy / V. Baltrūnienė, I. Rinkūnaitė, J. Bogomolovas (et al.) // *Medicina (Kaunas)*. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 27.

734. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease / X. Zhong, X. Qian, G. Chen (et al.) // *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 197-203.

735. The Role of Inflammation in Cardiovascular Outcome / F. Montecucco, L. Liberale, A. Bonaventura (et al.) // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2017. – Vol. 19. – P. 11.

736. The role of NT-proBNP and ST2 biomarkers in patients with acute coronary syndrome / O. Barnett, M. Halkevych, O. Labinska (et al.) // *Wiad. Lek.* – 2022. – Vol. 75, № 1. – P. 34-38.

737. The roles of epicardial adipose tissue in heart failure / Y. Song, F. Song, C. Wu (et al.) // *Heart. Fail. Rev.* – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. 369-377.

738. The unique prodomain of T-cadherin plays a key role in adiponectin binding with the essential extracellular cadherin repeats 1 and 2 / S. Fukuda, S. Kita, Y. Obata (et al.) // *J. Biol. Chem.* – 2017. – Vol. 292, № 19. – P. 7840-7849.

739. The variation of plasma concentrations of a novel, adipocyte derived protein, adiponectin, in patients with acute myocardial infarction / S. Kojima, T. Funahashi, T. Sakamoto (et al.) // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 667.

740. The Wnt / Ca²⁺ pathway: a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape / M. Kuhl, L. C. Sheldahl, M. Park (et al.) // *Trends in genetics*. – 2000. – Vol. 16. – P. 279-283.

741. Therapeutic Effects of Traditional Chinese Medicine for Patients With Coronary Heart Disease After Treatment of Revascularization: A Prospective Cohort Study in the Northern of China / C. Lv, Z. Cheng, H. Yu (et al.) // *Front. Cardiovasc. Med*. 2021. – Vol. 8. – P. 743262.

742. Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis / H. Burnett, A. Earley, A. A. Voors (et al.) // *Circ. Heart Fail*. – 2017. – Vol. 10. – P. 003529.

743. Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study / H. Shmilovich, D. Dey, V. Y. Cheng (et al.) // *Am. J. Cardiol*. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1680-1685.

744. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness / G. Iacobellis, H. J. Willens, G. Barbaro (et al.) // *Obesity (Silver Spring)*. – 2008. – Vol. 16. – P. 887-892.

745. Timmis, A. D. Prognosis of stable angina pectoris: why we need larger population studies with higher endpoint resolution / A. D. Timmis, G. Feder, H. Hemingway // *Heart*. – 2007. – Vol. 93, № 7. – P. 786-791.

746. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology / R. A. de Boer, G. De Keulenaer, J. Bauersachs (et al.) // *European journal of heart failure*. – 2019. – Vol. 21, № 3. – P. 272-285.

747. Treatment models of cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease and related factors affecting patient compliance / Y. Tian, P. Deng, B. Li (et al.) // *Rev. Cardiovas.c Med.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 27-33.

748. Treatment of Atrial and Ventricular Arrhythmias Through Autonomic Modulation / S. P. J. Krul, W. Berger (et al.) // *JACC: Clinical Electrophysiology.* – 2015. – Vol. 1, № 6. – P.496-508.

749. Troponin T, B-type natriuretic peptide, C-reactive protein, and cause-specific mortality / O. W. Oluleye, A. R. Folsom, V. Nambi (et al.) // *Annals of epidemiology.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 66-73.

750. TSP-1 (Thrombospondin-1) Deficiency Protects ApoE^{-/-} Mice Against Leptin-Induced Atherosclerosis / R. Ganguly, S. Khanal, A. Mathias (et al.) // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – Vol. 41, № 2. – P. e112-e127.

751. Tsutamoto, T. Comparison of active renin concentration and plasma renin activity as a prognostic predictor in patients with heart failure / T. Tsutamoto, H. Sakai, T. Tanaka // *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society.* – 2007. – Vol. 71. – P. 915-921.

752. Tunstall-Pedoe, H. Angina pectoris: epidemiology and risk factors / H. Tunstall-Pedoe // *Eur. Hear. J.* – 1985. – Vol. 6. – P. 1-5.

753. Tuomilehto, J. Body mass index and prognosis in elderly hypertensive patients: a report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly / J. Tuomilehto // *Am. J. Med.* – 1991. – Vol. 90, № 3A. – P. 34-41.

754. Type A behavior and risk of all-cause mortality, CAD, and CAD-related mortality in a type 1 diabetic population: 22 years of follow-up in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study / C. E. Fickley, C. E. Lloyd, T. Costacou (et al.) // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, № 10. – P. 2974-2980.

755. Type 2 diabetes and metabolic syndrome—adipokine levels and effect of drugs / R. Farooq, S. Amin, M. Bhat Hayat (et al.) // *Gynecological Endocrinology.* – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 75-78.

756. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis / M. Arrigo, J. T. Parissis, E. Akiyama (et al.) // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 18. – P. 11-18.

757. Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen / O. Langendorff // Pfluegers Arch. – 1895. – № 61. – P. 291-332.

758. Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper / H. A. Krebs, K. Henseleit // Z. Physiol. Chem. – 1932. – № 210. – P. 33–66.

759. Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee / T. M. Maddox, J. L. Januzzi Jr, L. A. Allen (et al.) // J. Am. Coll. Cardiol. – 2021. – Vol. 77, № 6. – P. 772-810.

760. Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction / S. Manzano-Fernandez, T. Mueller, D. Pascual-Figal (et al.) // The American journal of cardiology. – 2011. – Vol. 107. – P. 259-267.

761. Using anticipatory and drug-evoked appetitive ultrasonic vocalization for monitoring the rewarding effect of amphetamine in a rat model of drug self-administration / K. Kuchniak, E. Wyszogrodzka (et al.) // Behavioural brain research. – 2019. – № 12. – P. 376.

762. Using machine learning to characterize heart failure across the scales / M. Peirlinck, F. Sahli Costabal, K. L. Sack (et al.) // Biomech. Model. Mechanobiol. – 2019. – Vol. 18, № 6. – P. 1987-2001.

763. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure / R. R. van Kimmenade, J. L. Januzzi Jr, P. T. Ellinor (et al.) // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48. – P.1217-1224.

764. Vagal stimulation, through its nicotinic action, limits infarct size and the inflammatory response to myocardial ischemia and reperfusion / L. Calvillo, E. Vanoli (et al.) // Journal of cardiovascular pharmacology. – 2011. – Vol. 58, № 5. – P. 500-507.

765. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy / L. Pürez-Carbonell, H. Faulkner (et al.) // Practical neurology. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 189-198.

766. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume / A. J. Nelson, M. I. Worthley, P. J. Psaltis (et al.) // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2009. – Vol. 11. – P. 15.

767. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine / H. M. Connolly, J. L. Crary, M. D. McGroom (et al.) // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337, № 9. – P. 581-588.

768. Vasostatin-1 as a potential novel circulating biomarker in patients with chronic systolic heart failure: A pilot study / G. Pinto, B. Colombo, A. Autieri (et al.) // *Clin. Chim. Acta.* – 2022. – Vol. 526. – P. 49-54.

769. Villacorta, H. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure / H. Villacorta, A. S. Maisel // *Arquivos brasileiros de cardiologia.* – 2016. – Vol. 106, № 2. – P. 145-152.

770. Villasante, A. C. Fricke Epicardial Adipose Tissue: Clinical Biomarker of Cardio-Metabolic Risk / A. C. Villasante Fricke, G. Iacobellis // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 23. – P. 5989.

771. Visceral adipose tissue volume is associated with premature atherosclerosis in early type 2 diabetes mellitus independent of traditional risk factors / M. Reijrink, A. S. de Boer (et al.) // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 290. – P. 87-93.

772. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement / I. J. Neeland, R. Ross, J. P. Després (et al.) // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, № 9. – P. 715-725.

773. Wallace, A. M. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation / A. M. Wallace // *Ann. Clin. Biochem.* – 2000. – Vol. 37, № 3. – P. 244-252.

774. Weber, K. T. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system / K. T. Weber, C. G. Brilla // *Circulation.* – 1991. – Vol. 83. – P. 1849-1865.

775. Weight loss increases and fat loss decreases all-cause mortality rates: results from two independent cohort studies / D. B. Allison, Zannolli R, Faith MS (et al.) // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1999. – Vol. 23, № 6. – P. 603-611.

776. Weil, B. R. Troponin Release and Reversible Left Ventricular Dysfunction After Transient Pressure Overload / B. R. Weil, G. Suzuki, R. F. Young // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, № 25. – P. 2906-2916.

777. White, U. Dynamics of adipose tissue turnover in human metabolic health and disease / U. White, E. Ravussin // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62, № 1. – P. 17-23.

778. Williams, P. Quantile-specific heritability of sibling leptin concentrations and its implications for gene-environment interactions / P. Williams. // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 22152.

779. Wintrich, J. Neues zur Herzinsuffizienz (Update on heart failure) / J. Wintrich, I. Kindermann, M. Böhm // *Herz*. – 2020. – Vol. 45, № 2. – P. 158-169.

780. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry / P. G. Steg, N. Greenlaw, J. C. Tardif (et al.) // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33, № 22. – P. 2831-2840.

781. Wong, C. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nature clinical practice* / C. Wong, T. H. Marwick // *Cardiovascular medicine*. – 2007. – Vol. 4, № 8. – P.436-443.

782. Wong, C. X. Epicardial fat and atrial fibrillation: current evidence, potential mechanisms, clinical implications, and future directions / C. X. Wong, A. N. Ganesan, J. B. Selvanayagam // *Eur. Heart J*. – 2017. – Vol. 38, № 17. – P. 1294-1302.

783. Xiao, P. Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis / P. Xiao, J. Shi, X. Liu // *Biosci. Rep*. – 2019. – Vol. 39, № 6. – P. 20190466.

784. Yang, R. Leptin Signaling and Obesity: Cardiovascular Consequences / R. Yang, L. A. Barouch // *Circ. Res*. – 2007. – Vol. 101, № 6. – P. 545-559.

785. Zampetaki, A. Oxidative stress in atherosclerosis: The role of microRNAs in arterial remodeling / A. Zampetaki, D. Katarzyna, M. Mayr // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2013. – Vol. 64. – P. 69-77.

786. Zhao, S. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C. M. Kusminski, P. E. Scherer // *Circ. Res*. – 2021. – Vol. 128, № 1. – P. 136-149.

787. Zieba, D. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance / D. Zieba, W. Biernat, J. Barć // Domestic animal endocrinology. – 2020. – Vol. 73. – P. 106472.

788. β -Adrenergic Blocker, Carvedilol, Abolishes Ameliorating Actions of Adipose-Derived Stem Cell Sheets on Cardiac Dysfunction and Remodeling After Myocardial Infarction / M. Adachi, M. Watanabe, Y. Kurata (et al.) // Circ. J. – 2019 – Vol. 83, № 11. – P. 2282-2291.