

АТЕРОСКЛЕРОЗ И ДИСЛИПИДЕМИИ

Journal of ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDEMIAS



Журнал Национального общества по изучению атеросклероза
Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society

ISSN 2219-8202



В номере

Оригинальные статьи

Исследование ассоциаций жирно-кислотного спектра крови с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФЗ в Новосибирской области)

Терапия ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) пациентов с ишемическим инсультом в Республике Коми

Некоторые особенности изменения углеводно-энергетического обмена в миокарде и скелетных мышцах крыс под влиянием симвастатина

Сравнительный анализ результатов прямого измерения и расчетного определения холестерина липопротеидов низкой плотности

Индекс CAVI у пациентов с уязвимыми бляшками в коронарных артериях после перенесенного острого коронарного синдрома

Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа

Баланс жирных кислот в крови и бляшках у пациентов с каротидным атеросклерозом.

От редакции

Памяти Наталии Владимировны Перовой

www.noatero.ru

2024 № 1



АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

www.noatero.ru

Печатный орган Национального общества по изучению атеросклероза

Выпускается с 2010 года

Подписной индекс 90913

Журнал включен в перечень рецензируемых научных журналов и изданий ВАК

№ 1 (54) 2024

Главный редактор

И.В. Сергиенко (Москва)

Заместители главного редактора

Г.Г. Арабидзе (Москва)

М.В. Ежов (Москва)

Научные редакторы

С.И. Проваторов (Москва)

Е.В. Меркулов (Москва)

А.Б. Сумароков (Москва)

Ответственный секретарь

Н.Б. Горнякова (Москва)

Редакционная коллегия

А.А. Аншелес (Москва)

О.И. Афанасьева (Москва)

С.А. Бойцов (Москва)

М.Г. Бубнова (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

А.И. Каминный (Москва)

Ю.А. Карпов (Москва)

Г.А. Коновалов (Москва)

В.О. Константинов
(Санкт-Петербург)

П.П. Малышев (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Н. Покровский (Москва)

Д.И. Садыкова (Казань)

А.Н. Самко (Москва)

В.В. Скибицкий (Краснодар)

А.А. Ширяев (Москва)

Редакционный совет

А.А. Абдуллаев (Махачкала)

Ф. Бартер (Австралия)

М. Вrabлик (Чехия)

А.С. Галявич (Казань)

В.С. Гуревич (Санкт-Петербург)

И.В. Дворяшина (Архангельск)

А.А. Демидов (Астрахань)

О.М. Драпкина (Москва)

С.Я. Ерегин (Ярославль)

Н.Э. Закирова (Уфа)

Р.С. Карпов (Томск)

Н.А. Козиолова (Пермь)

А.В. Концевая (Москва)

П. Лансберг (Нидерланды)

И.В. Логачева (Ижевск)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

А.Н. Мешков (Москва)

В.Э. Олейников (Пенза)

Ю.М. Поздняков (Московская обл.)

А.И. Попугаев (Вологда)

А.В. Родионов (Москва)

Р.И. Сайфутдинов (Оренбург)

В.В. Симерзин (Самара)

О.Г. Смоленская (Екатеринбург)

Л.А. Хаишева (Ростов-на-Дону)

К. Ховинг (Нидерланды)

С.В. Шалаев (Тюмень)

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону)

С.С. Якушин (Рязань)

Редакция:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Минздрава России
121552, Россия, г. Москва,
ул. Академика Чазова, д. 15а
Тел.: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Факс: +7 (495) 414-60-68

Издательство:

ООО «ПатиСС»
Тел.: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Электронная версия журнала доступна на сайте НОА (www.noatero.ru) и на сайте Научной электронной библиотеки (www.elibrary.ru)

Правила для авторов: www.noatero.ru

Полная или частичная публикация материалов, размещенных в журнале или на сайте, допускается только с письменного разрешения редакции

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-39935 от 20.05.2010

Периодичность – 4 раза в год. Тираж – 3000 экземпляров

Все права защищены. © 2010 «ПатиСС»

**N° 1 (54) 2024****Editor-in-Chief****I.V. Sergienko** (Moscow)**Deputy Editors****G.G. Arabidze** (Novosibirsk)**M.V. Ezhov** (Moscow)**Senior Editors****S.I. Provatorov** (Moscow)**E.V. Merkulov** (Moscow)**A.B. Sumarokov** (Moscow)**Executive Secretary****N.B. Gornyakova** (Moscow)**Associate Editors****A.A. Ansheles** (Moscow)**O.I. Afanasyeva** (Moscow)**S.A. Boytsov** (Moscow)**M.G. Bubnova** (Moscow)**I.E. Chazova** (Moscow)**A.I. Kaminniy** (Moscow)**Y.A. Karpov** (Moscow)**G.A. Kononov** (Moscow)**V.O. Konstantinov**
(Saint Petersburg)**V.V. Kukharchuk** (Moscow)**P.P. Malyshev** (Moscow)**A.I. Martynov** (Moscow)**S.N. Pokrovskii** (Moscow)**D.I. Sadykova** (Kazan)**A.N. Samko** (Moscow)**V.V. Skibitskii** (Krasnodar)**A.A. Shiryaev** (Moscow)**Editorial Board****A.A. Abdullaev** (Makhachkala)**P. Barter** (Australia)**A.A. Demidov** (Astrakhan)**O.M. Drapkina** (Moscow)**I.V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)**S.Ya. Eregin** (Yaroslavl)**A.S. Galyavich** (Kazan)**V.S. Gurevich** (Saint Petersburg)**K. Hovingh** (Netherlands)**R.S. Karpov** (Tomsk)**L.A. Khaisheva** (Rostov-on-Don)**N.A. Koziolova** (Perm)**A.V. Kontcevaya** (Moscow)**P.J. Lansberg** (Netherlands)**I.V. Logacheva** (Izhevsk)**Y.M. Lopatin** (Volgograd)**A.N. Meshkov** (Moscow)**V.E. Oleynikov** (Penza)**A.I. Popugaev** (Vologda)**Y.M. Pozdnyakov** (Moscow region)**A.V. Rodionov** (Moscow)**R.I. Sayfutdinov** (Orenburg)**S.V. Shalaev** (Tyumen)**S.V. Shlyk** (Rostov-on-Don)**V.V. Simerzin** (Samara)**O.G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)**M. Vrablik** (Czech Republic)**S.S. Yakushin** (Ryazan)**N.E. Zakirova** (Ufa)**Editorial office:**

Federal State Budgetary Institution
National Medical Research Centre Of Cardiology Named
After Academician E.I.Chazov of the Ministry of Health of
the Russian Federation
Ak Chazov street, 15a, Moscow 121552, Russia
Tel: +7 (495) 414-72-86
e-mail: JAD_cardio@mail.ru,
igorcardio@mail.ru
Fax: +7 (495) 414-60-68

Publishing house:

LLC "PatiSS"
Tel: +7 (499) 372-51-82
e-mail: info@patiss.ru

Electronic version is available on the website of RNAS (www.noatero.ru) and
within the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru)

Instructions for Authors: www.noatero.ru

Permission should be obtained from the publisher to re-use materials of the
Journal. Publication of the materials placed in the journal or website is allowed
only with the written permission of the editors

Although all advertising materials is expected to conform to ethical and
medical standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee
or endorsement of the mentioned products or claims made of it by its
manufacturer

Mass media registration certificate ПИ № ФС 77-39935 dated 20.05.2010

The periodicity is 4 issues per year. The circulation is 3 000 copies

All rights reserved. © 2010 "PatiSS"

Содержание

Оригинальные статьи

Исследование ассоциаций жирнокислотного спектра крови с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФЗ в Новосибирской области) В.С. Шрамко, Л.В. Щербакова, Г.И. Симонова, А.Д. Худякова, Ю.А. Баланова, А.Э. Имаева, С.А. Шальнова, Ю.И. Рагино	5
Терапия ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) пациентов с ишемическим инсультом в Республике Коми Г.М. Пономарева, М.С. Черепянский, В.В. Дудайте, Р.М. Абакаров	15
Некоторые особенности изменения углеводно-энергетического обмена в миокарде и скелетных мышцах крыс под влиянием симвастатина Е.С. Белоусова, З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Т.Д. Лосева	22
Сравнительный анализ результатов прямого измерения и расчетного определения холестерина липопротеидов низкой плотности В.Е. Веровский, О.В. Островский, А.А. Панина, Е.А. Няхина, И.Г. Шушкова	29
Индекс САVI у пациентов с уязвимыми бляшками в коронарных артериях после перенесенного острого коронарного синдрома А.Н. Ковальская, Г.Р. Бикбаева, А.П. Родин, П.Д. Дуплякова, В.А. Сальченко, Р.Р. Кудралеева, Г.Х. Таумова, Д.В. Дупляков	37
Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа Т.В. Кириченко, Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова, Ю.В. Маркина, И.А. Кузина, Т.В. Толстик, А.И. Богатырева, А.М. Маркин	45
Баланс жирных кислот в крови и бляшках у пациентов с каротидным атеросклерозом А.В. Тарасов, А.Г. Кочетов, Д.М. Галяутдинов, А.В. Ершов, В.В. Греченко, К.В. Троянов, В.П. Масенко	52
От редакции	
Памяти Наталии Владимировны Перовой	63
Правила для авторов	65

Contents

Original Articles

Study of associations of blood fatty acid spectrum with lipid profile in men of Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region)

V.S. Shramko, L.V. Shcherbakova, G.I. Simonova, A.D. Khudyakova, Yu.A. Balanova, A.E. Imaeva, S.A. Shalnova, Yu.I. Ragino 5

Therapy with PCSK9 (alirocumab) inhibitors in patients with ischemic stroke in the Komi Republic

G.M. Ponomareva, M.S. Cherepianskii, V.V. Dudaite, R.M. Abackarov 15

Some features of changes in carbohydrate-energy metabolism in the myocardium and skeletal muscles of rats under the influence of Simvastatin

E.S. Belousova, Z.I. Mikashinovich, E.V. Vinogradova, T.D. Loseva 22

Comparative analysis of the results of direct measurement against calculated determination of low-density lipoprotein cholesterol

V.E. Verovsky, O.V. Ostrovsky, A.A. Panina, E.A. Nyakhina, I.G. Shushkova 29

CAVI index in patients with vulnerable plaques in the coronary arteries after acute coronary syndrome

A.N. Kovalskaya, G.R. Bikbaeva, A.P. Rodin, P.D. Duplyakova, V.A. Salchenko, R.R. Kudraleeva, G.H. Taumova, D.V. Duplyakov 37

The association of pro-inflammatory monocyte activation and risk factors for atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus

T.V. Kirichenko, L.A. Bochkareva, L.V. Nedosugova, Yu.V. Markina, I.A. Kuzina, T.V. Tolstik, A.I. Bogatyreva, A.M. Markin 45

The balance of fatty acids in the blood and plaques in patients with carotid atherosclerosis

A.V. Tarasov, A.G. Kochetov, V.P. Masenko, D.M. Galyautdinov, V.V. Grechenko, A.V. Ershov, K.V. Troyanov..... 52

From the editor

In the memory of N.V. Perova 63

Instructions for authors 65

Исследование ассоциаций жирно-кислотного спектра крови с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области)

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0001

© В.С. Шрамко¹, Л.В. Щербакова¹, Г.И. Симонова¹, А.Д. Худякова¹, Ю.А. Баланова², А.Э. Имаева², С.А. Шальнова², Ю.И. Рагино¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», г. Новосибирск

² ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Шрамко Виктория Сергеевна – ORCID 0000-0002-0436-2549; Щербакова Лилия Валерьевна – ORCID 0000-0001-9270-9188; Симонова Галина Ильинична – ORCID 0000-0002-4030-6130; Худякова Алена Дмитриевна – ORCID 0000-0001-7875-1566; Баланова Юлия Андреевна – ORCID: 0000-0001-8011-2798; Имаева Асия Эмверовна – ORCID 0000-0002-9332-0622; Шальнова Светлана Анатольевна – ORCID 0000-0003-2087-6483; Рагино Юлия Игоревна – ORCID 0000-0002-4936-8362. Исследование ассоциаций жирнокислотного спектра крови с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2024;1(54):5–14. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0001.

Абстракт

Цель исследования. Изучить содержание жирных кислот в плазме крови, а также их ассоциации с липидным профилем у мужчин г. Новосибирска (ЭССЕ-РФ3 в Новосибирской области).

Материалы и методы. В рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ3 по Новосибирской области были обследованы 1200 жителей г. Новосибирска в возрасте 35-74 лет. В настоящее исследование были включены 500 мужчин в возрасте $54,63 \pm 11,34$ года. В сыворотке крови изучали содержание общего холестерина, липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой (ХС ЛВП) плотности, триглицеридов (ТГ). Определение холестерина, не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС неЛВП) рассчитывали по формуле. В плазме крови определяли жирнокислотный спектр крови, включающий омега-3, -6, -9 жирные кислоты: альфа-линоленовую (С 18:3), эйкозапентаеновую (С 20:5), докозагексаеновую (С 22:6), линолевою (С 18:2), гамма-линоленовую (С 18:3), дигомо-гамма-линоленовую (С 20:3), арахидоновую (С 20:4), докозатетраеновую (С 22:4), докозапентаеновую (С 22:5), пальмитолеиновую (С 16:1), олеиновую (С 18:1), мидовую (С 20:3), нервоновую (С 24:1).

Результаты. У мужчин 35-74 лет с уровнем ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и/или ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л содержание нервоновой кислоты на 7% выше ($p=0,049$). У мужчин с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л содержание гамма-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой и мидовой кислот в плазме крови выше на 38% ($p=0,001$), 34% ($p=0,028$) и 57% ($p=0,009$) соответственно. Корреляционный анализ выявил связи между исследуемыми кислотами с уровнем ТГ – С 22:6, С 18:3, С 20:3 омега-6 и С 20:3 омега-9; с уровнями ХС ЛНП и ХС неЛВП – С 24:1. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа показали, что увеличение содержания нервоновой кислоты и снижение

арахидоновой кислоты в плазме крови ассоциировано с относительным шансом наличия ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л или ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л. Шанс наличия ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л увеличивается с повышением в крови гамма-линоленовой и мидовой кислот.

Заключение. Таким образом, у мужчин 35-74 лет г. Новосибирска наблюдаются значимые изменения в жирнокислотном составе плазмы крови, которые ассоциированы с изменениями показателей липидного профиля.

Ключевые слова: жирные кислоты, липидный профиль, кровь, популяция.

Study of associations of blood fatty acid spectrum with lipid profile in men of Novosibirsk (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region)

© V.S. Shramko¹, L.V. Shcherbakova¹, G.I. Simonova¹, A.D. Khudyakova¹, Yu.A. Balanova², A.E. Imaeva², S.A. Shalnova², Yu.I. Ragino¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM – Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russia.

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FGBU «NMIC TPM» of the Ministry of Health of Russia), Moscow, Russia.

For citation: Shramko Viktoriya Sergeevna – ORCID 0000-0002-0436-2549; Shcherbakova Lilia Valeryevna – ORCID 0000-0001-9270-9188; Simonova Galina Ilyinichna – ORCID 0000-0002-4030-6130; Khudyakova Alyona Dmitrievna – ORCID 0000-0001-7875-1566; Balanova Yulia Andreevna – ORCID 0000-0001-8011-2798; Imaeva Asiya Enverovna – ORCID 0000-0002-9332-0622; Shalnova Svetlana Anatolyevna – ORCID 0000-0003-2087-6483; Ragino Yulia Igorevna – ORCID 0000-0002-4936-8362. Stable coronary artery disease: focus on the plaque and hypertriglyceridemia. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):5–14. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0001.

Abstract

Aim. To study the content of fatty acids in blood plasma, as well as their associations with the lipid profile in Novosibirsk men (ESSE-RF3 in the Novosibirsk region).

Material and methods. Within the framework of the multicenter single-stage epidemiological study ESSE-RF3 in the Novosibirsk region, 1200 residents of Novosibirsk aged 35-74 years were examined. The present study included 500 men with an average age of 54.63 ± 11.34 years. The serum levels of total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL-C) and high-density lipoproteins (HDL-C), triglycerides (TG) were studied. The determination of cholesterol not associated with high-density lipoproteins (non-HDL) was calculated using the formula. The fatty acid spectrum of blood was determined in blood plasma, including omega-3,-6,-9 fatty acids: alpha-linolenic (C 18:3), eicosapentaenoic (C 20:5), docosahexaenoic (C 22:6), linoleic (C 18:2), gamma-linolenic (C 18:3), digomo-gamma-linolenic (C 20:3), arachidonic (C 20:4), docosatetraenoic (C 22:4), docosapentaenoic (C 22:5), palmitoleic (C 16:1), oleic (C 18:1), mead (C 20:3), nervonic (C 24:1).

Results. In men aged 35-74 years with LDL-C ≥ 3.0 mmol/l and/or non-HDL ≥ 3.4 mmol/l the content of nervonic acid is 7% higher ($p=0.049$). In men with a TG ≥ 1.7 mmol/l the content of gamma-linolenic, digomo-gamma-linolenic and mead acids in blood plasma is 38% higher ($p=0.001$), 34% ($p=0.028$) and 57% ($p=0.009$), respectively. Correlation analysis revealed links between the studied acids with the levels of TG-c 22:6, C 18:3, c 20:3 omega-6 and c 20:3 omega-9; with the levels of LDL-C and HC-non-HDL – c 24:1. Correlation analysis revealed links between the studied acids with the levels of TG-c 22:6, C 18:3, c 20:3 (omega-6) and c 20:3 (omega-9); with the levels of LDL-C and non-HDL – c 24:1. The results of multivariate logistic regression analysis showed that an increase in the content of nervonic acid and a decrease in arachidonic acid

in blood plasma is associated with a relative chance of having LDL-C ≥ 3.0 mmol/l or non-HDL ≥ 3.4 mmol/L. The chance of having TG ≥ 1.7 mmol/l increases with an increase in blood levels of gamma-linolenic and mead acids.

Conclusion. Thus, men aged 35-74 in Novosibirsk have significant changes in the fatty acid composition of blood plasma, which are associated with changes in the lipid profile.

Keywords: fatty acids, lipid profile, blood, population

Received/Поступила: 03.08.2023

Review received/Рецензия получена: 08.08.2023

Accepted/Принята в печать: 25.01.2024

Введение

Через столетие после того, как была сформулирована «холестериновая теория» в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), взоры исследователей наконец-то обратились к системному метаболизму жирных кислот (ЖК) [1]. Обусловлено это тем, что ЖК, в том числе длинноцепочечные, принимают участие во многих жизненно важных, нередко противоположных процессах организма [2]. Кроме того, синтез ЖК, необходимых для структурных липидов организма, происходит преимущественно за счет полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) пищи, т.к. большинство ПНЖК являются незаменимыми [3]. Если холестерин является переносчиком ПНЖК в виде эфиров холестерина в составе липопротеидов низкой (ХС ЛНП) и высокой (ХС ЛВП) плотности, то триглицериды (ТГ) в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛОНП) – носители преимущественно насыщенных ЖК (НЖК) и мононенасыщенных ЖК (МНЖК) [4]. При этом и холестерин, и ТГ могут откладываться в эндотелии сосудов, соответственно, развивая два типа бляшек – мягкие быстрорастущие из ТГ (нестабильные) и более плотные из моногидрата холестерина (стабильные). К тому же каждое повышение их концентрации в крови на 1 ммоль/л увеличивает риск развития ишемической болезни сердца [1, 5].

Таким образом, настоящее исследование направлено на изучение ЖК плазмы крови и оценку взаимосвязей различных типов ЖК с показателями липидного профиля в популяции мужчин г. Новосибирска.

Материалы и методы

Набор и обследование участников проходили в рамках многоцентрового одномоментного эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФЗ) в 2020-22 гг. В рамках данного исследования на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН были обследованы 1200 жителей (мужчин – 600, женщин – 600) Новосибирской области в возрасте

35-74 лет. В настоящее исследование методом случайных чисел были включены 500 мужчин в возрасте $54,63 \pm 11,34$ года. Исследование получило одобрение Независимого этического комитета ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России [6], а также было одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол №69 от 29.09.2020). Каждый участник подписал информированное согласие.

Взятие крови из локтевой вены осуществляли натощак, после 12 ч голодания по стандартным правилам. Лабораторные исследования выполнялись в единой лаборатории ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России (г. Москва) [7]. Лабораторная диагностика включала в себя определение показателей липид-транспортной системы, включая уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП и ХС ЛНП, ТГ, а также глюкозы. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы Abbot Diagnostic (США).

Кроме того, на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск) в плазме крови определяли ЖК: альфа-линоленовую (С 18:3, омега-3), эйкозапентаеновую (С 20:5, омега-3), докозагексаеновую (С 22:6, омега-3), линолевую (С 18:2, омега-6), гамма-линоленовую (С 18:3, омега-6), дигомо-гамма-линоленовую (С 20:3, омега-6), арахидоновую (С 20:4, омега-6), докозатетраеновую (С 22:4, омега-6), докозапентаеновую (С 22:5, омега-6), пальмитолеиновую (С 16:1, омега-9), олеиновую (С 18:1, омега-9), мидовую (С 20:3, омега-9), нервоновую (С 24:1, омега-9) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова. Ввиду ненормального распределения показателей, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы Me [25%; 75%]. Для сравнения групп использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2).

Ассоциативные связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели (со стандартизацией по возрасту и индексу массы тела). Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результат

Отобранные в исследование мужчины были разделены на экспериментальные подгруппы (ЭП) и подгруппы сравнения (ПС) согласно содержанию показателей липидного профиля крови: ЭП₁ – ОХС $\geq 5,0$ ммоль/л, ПС₁ – ОХС $< 5,0$ ммоль/л; ЭП₂ – ХС ЛВП $< 1,0$ ммоль/л, ПС₂ – ХС ЛВП $\geq 1,0$ ммоль/л; ЭП₃ – ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л, ПС₃ – ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л; ЭП₄ – ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л, ПС₄ – ХС неЛВП $< 3,4$ ммоль/л; ЭП₅ – ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ПС₅ – ТГ $< 1,7$ ммоль/л.

К ЭП₃ с содержанием ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л относились 357 мужчин, к ПС₃ с содержанием ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л – 143. При изучении распределения ЖК плазмы крови у мужчин исследу-

емых подгрупп (3) установлено, что содержание нервоновой кислоты на 7% выше в ЭП₃ ($p=0,049$; табл. 1).

К ЭП₄ с содержанием ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л относились 353 мужчин, к ПС₄ с содержанием ХС неЛВП $< 3,4$ ммоль/л – 147 мужчин. Проанализировав содержание жирнокислотного спектра между ЭП₄ и ПС₄, удалось выявить результаты по содержанию нервоновой кислоты ($p=0,041$), аналогичные полученным при сравнении подгрупп, разделенных по содержанию ХС ЛНП (табл. 2).

В ЭП₅ с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л вошли 188 мужчин. Содержание гамма-линоленовой, дигомо-гамма-линоленовой и мидовой кислот в плазме крови было выше на 38% ($p=0,001$), 34% ($p=0,028$) и 57% ($p=0,009$) соответственно при сравнении с 312 мужчинами из ПС₅, чей уровень ТГ был $< 1,7$ ммоль/л (табл. 3).

Статистически значимых различий в содержании ЖК плазмы крови при сравнении подгрупп по содержанию ОХС (ЭП₁ с ПС₁) и ХС ЛВП (ЭП₂ с ПС₂) обнаружено не было.

Изучение корреляционных связей показателей липидного профиля с изучаемыми ЖК показало

Таблица 1. Распределение ЖК плазмы крови у мужчин ЭП₃ и ПС₃, Ме [25%; 75%]

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₃ , ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л (n=357)	ПС ₃ , ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л (n=143)	p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	66,0 [53,0; 86,5]	68,0 [55,0; 86,25]	0,453
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	29,0 [19,0; 44,5]	27,0 [19,0; 44,0]	0,416
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	99,0 [52,0; 157,0]	88,5 [52,0; 156,75]	0,775
Линолевая кислота* С 18:2, омега-6	3,24 [1,83; 3,85]	3,12 [1,78; 3,81]	0,710
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	55,0 [31,5; 89,5]	57,5 [29,75; 88,5]	0,661
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	86,0 [51,0; 146,0]	82,5 [52,0; 137,25]	0,918
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,93 [0,39; 1,27]	1,03 [0,38; 1,3]	0,559
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	25,0 [14,0; 33,0]	24,0 [14,0; 34,0]	0,836
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	24,0 [8,0; 41,0]	25,0 [8,75; 39,0]	0,880
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	34,0 [18,0; 56,0]	35,0 [18,0; 56,0]	0,982
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,77 [0,94; 2,77]	1,65 [0,93; 2,86]	0,726
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	16,0 [4,0; 30,0]	15,0 [4,0; 33,0]	0,589
Нервоновая кислота, С 24:1, омега-9	62,0 [45,0; 87,0]	58,0 [41,75; 77,0]	0,049

* единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл

Таблица 2. Распределение ЖК плазмы крови у мужчин ЭП₄ и ПС₄, Ме [25%; 75%]

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₄ , ХС неЛВП ≥3,4 ммоль/л (n=353)	ПС ₄ , ХС неЛВП <3,4 ммоль/л (n=147)	р
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	67,0 [53,0; 87,0]	67,0 [54,75; 86,0]	0,909
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	29,0 [19,0; 44,5]	26,5 [18,5; 43,25]	0,328
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	102,0 [52,0; 158,5]	83,5 [51,0; 150,75]	0,250
Линолевая кислота* С 18:2, омега-6	3,29 [1,85; 3,86]	3,07 [1,75; 3,76]	0,192
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	56,0 [30,5; 91,5]	57,0 [30,0; 81,25]	0,998
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	86,0 [51,0; 147,0]	75,5 [51,0; 139,0]	0,440
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,95 [0,39; 1,27]	0,97 [0,38; 1,28]	0,903
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	25,0 [14,0; 33,0]	23,5 [14,0; 33,0]	0,565
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	24,0 [8,0; 41,0]	23,5 [8,0; 39,0]	0,703
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	34,0 [18,0; 56,0]	33,5 [18,0; 56,0]	0,887
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,80 [0,96; 2,84]	1,62 [0,90; 2,6]	0,202
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	17,0 [4,0; 31,0]	14,5 [4,0; 30,0]	0,438
Нервоновая кислота, С 24:1, омега-9	60,5 [45,0; 87,0]	56,5 [41,0; 78,25]	0,041

* единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл

Таблица 3. Распределение ЖК плазмы крови в ЭП₅ и ПС₅, Ме [25%; 75%]

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₅ , ТГ ≥1,7 ммоль/л (n=188)	ПС ₅ , ТГ <1,7 ммоль/л (n=312)	р
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	68,0 [54,0; 85,0]	66,5 [54,0; 87,0]	0,894
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	30,0 [19,0; 47,0]	28,0 [19,0; 43,0]	0,206
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	107,0 [52,0; 171,0]	89,0 [52,0; 155,0]	0,220
Линолевая кислота* С 18:2, омега-6	3,29 [1,91; 3,85]	3,19 [1,77; 3,83]	0,409
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	69,0 [37,0; 101,0]	50,0 [28,0; 79,75]	0,001
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	100,0 [54,0; 152,0]	74,5 [50,25; 136,0]	0,028
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,99 [0,41; 1,29]	0,85 [0,39; 1,27]	0,258
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	25,5 [14,0; 33,0]	24,0 [14,0; 33,0]	0,579
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	26,0 [8,0; 41,0]	23,0 [7,25; 39,75]	0,384

Жирные кислоты (нмоль/мл)	ЭП ₅ , ТГ ≥1,7 ммоль/л (n=188)	ПС ₅ , ТГ <1,7 ммоль/л (n=312)	p
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	35,0 [19,0; 53,0]	33,0 [18,0; 58,0]	0,781
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,83 [0,92; 2,87]	1,66 [0,94; 2,7]	0,580
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	22,0 [4,0; 33,0]	14,0 [4,0; 29,0]	0,009
Нервоновая кислота, С 24:1, омега-9	61,0 [46,0; 87,0]	58,0 [43,0; 83,0]	0,171

* единицы измерения для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот представлены в мкмоль/мл

прямую связь уровня ТГ с докозагексаеновой (0,088, $p=0,05$), гамма-линоленовой (0,210, $p=0,01$), дигомо-гамма-линоленовой (0,161, $p=0,01$) и мидовой (0,180, $p=0,01$) ЖК. Для нервоновой ЖК была выявлена прямая связь с ХС ЛНП и ХС нЛВП (0,101, $p=0,024$; 0,133, $p=0,027$).

Далее был проведен пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ, кото-

рый показал независимые ассоциации некоторых исследованных нами ЖК с вероятностью (шансом) наличия ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л в крови (табл. 4).

Результаты регрессионного анализа показали, что вероятность наличия ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л у мужчин 35-74 лет независимо от возраста и индекса массы тела обратно ассоциируется с концентрацией арахидоновой кислоты ($p=0,029$) и прямо с – нервоновой ЖК ($p=0,002$) в крови.

Таблица 4. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЖК с ХС ЛНП ≥3,0 ммоль/л

Параметр	ОШ (95% ДИ для ОШ), p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	0,993 (0,982-1,003), $p=0,182$
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	1,007 (0,992-1,023), $p=0,360$
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	1,001 (0,993-1,009), $p=0,770$
Линолевая кислота*С 18:2, омега-6	1,096 (0,787-1,527), $p=0,586$
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	0,998 (0,989-1,007), $p=0,641$
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,002 (0,997-1,008), $p=0,400$
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,237 (0,065-0,866), $p=0,029$
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	1,005 (0,971-1,041), $p=0,769$
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	1,006 (0,987-1,026), $p=0,536$
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	1,004 (0,989-1,020), $p=0,567$
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,153 (0,784-1,696), $p=0,469$
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	0,985 (0,952-1,018), $p=0,366$
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	1,018 (1,007-1,030), $p=0,002$

* для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот рассчитаны в мкмоль/мл

Следующим этапом оценивали вероятность (шанс) наличия ХС нЛВП ≥3,4 ммоль/л в крови в зависимости от содержания изучаемых ЖК в модели логистического регрессионного анализа (табл. 5).

Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа вероятность наличия ХС нЛВП ≥3,4 ммоль/л у мужчин 35-74 лет ассоциирована с повышением уровня

нервоновой кислоты и снижением арахидоновой ЖК в плазме крови.

Для оценки вероятности наличия ТГ ≥1,7 ммоль/л в крови в зависимости от содержания и/или распределения ЖК также был применен многофакторный логистический регрессионный анализ (табл. 6).

Анализ результатов показал, что повышение гамма-линоленовой и мидовой ЖК на 1 нмоль/л

Таблица 5. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЖК с ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л

Параметр	ОШ (95% ДИ для ОШ), p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	0,993 (0,982-1,004), p=0,217
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	0,996 (0,981-1,012), p=0,610
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	1,006 (0,997-1,014), p=0,176
Линолевая кислота*С 18:2, омега-6	1,193 (0,849-1,675), p=0,309
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	0,996 (0,987-1,006), p=0,430
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,002 (0,996-1,007), p=0,570
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,151 (0,040-0,575), p=0,006
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	1,011 (0,975-1,047), p=0,556
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	1,003 (0,984-1,022), p=0,783
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	1,002 (0,986-1,017), p=0,828
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	1,225 (0,827-1,815), p=0,469
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	1,001 (0,967-1,036), p=0,941
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	1,016 (1,004-1,027), p=0,009

* для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот рассчитаны в мкмоль/мл

Таблица 6. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа ассоциаций ЖК с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л

Параметр	ОШ (95% ДИ для ОШ), p
Альфа-линоленовая кислота, С 18:3, омега-3	0,998 (0,987-1,008), p=0,671
Эйкозапентаеновая кислота, С 20:5, омега-3	1,002 (0,987-1,018), p=0,763
Докозагексаеновая кислота, С 22:6, омега-3	1,003 (0,995-1,011), p=0,420
Линолевая кислота*С 18:2, омега-6	1,084 (0,790-1,488), p=0,616
Гамма-линоленовая кислота, С 18:3, омега-6	1,012 (1,003-1,022), p=0,007
Дигомо-гамма-линоленовая кислота, С 20:3, омега-6	1,001 (0,996-1,007), p=0,670
Арахидоновая кислота*, С 20:4, омега-6	0,289 (0,078-1,071), p=0,063
Докозатетраеновая кислота, С 22:4, омега-6	0,987 (0,953-1,023), p=0,475
Докозапентаеновая кислота, С 22:5, омега-6	0,996 (0,977-1,015), p=0,644
Пальмитолеиновая кислота, С 16:1, омега-9	0,977 (0,962-1,003), p=0,104
Олеиновая кислота*, С 18:1, омега-9	0,789 (0,536-1,161), p=0,229
Мидовая кислота, С 20:3, омега-9	1,049 (1,013-1,086), p=0,007
Нервоновая кислота, С24:1, омега-9	1,006 (0,996-1,017), p=0,251

* – для линолевой, арахидоновой и олеиновой кислот рассчитаны в мкмоль/мл

прямо ассоциировано с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л в крови у мужчин 35-74 лет.

Обсуждение

Нарушение липидного обмена, характеризующееся изменениями концентрации липидов и липопротеидов крови, традиционно рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования различной сердечно-сосудистой патологии [8]. В то же время основную часть

липидов составляют ЖК и все соединения, в состав которых они входят [5].

Различные пищевые ЖК метаболически связаны и действуют противоположно не только на ССЗ, но и на обычный липидный профиль сыворотки крови, особенно на уровни ОХС и ХС ЛНП [9]. Повышенный уровень ЖК в плазме способствует увеличению внутриклеточного пула свободных ЖК в гепатоцитах и, как следствие, усиленной продукции ХС ЛОНП этими клетками. В крови ХС ЛОНП катаболизируются, обогащая холестеринном

и его эфирами другие фракции липопротеиновых частиц, вследствие чего повышается содержание наиболее атерогенной фракции – ХС ЛНП. Именно ХС-ЛНП наиболее интенсивно инфильтруются в стенку кровеносных сосудов и окисляются, что является первым этапом в формировании атеросклеротической бляшки [10].

Нервоновая (или селэхолевая, С 24:1) кислота представляет собой высшую карбоновую омега-9 ЖК, не является незаменимой, потому что может быть синтезирована организмом из ненасыщенных жиров, начиная с олеиновой кислоты (С 18:1) [11]. На сегодняшний день большинство исследований сосредоточено на биологических функциях нервоновой кислоты. Тем не менее имеются данные о прямых ассоциациях нервоновой ЖК с маркерами воспаления, ССЗ, а также со смертностью от всех причин [12]. В нашем исследовании уровни нервоновой кислоты были выше в группах мужчин с содержанием ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л, чем у мужчин с ХС ЛНП $< 3,0$ ммоль/л и ХС неЛВП $< 3,4$ ммоль/л. Кроме того, мы установили прямые ассоциации С 24:1 с ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л. По данным Yamazaki Y et al. [13], нервоновая кислота может быть связана с усилением стресса эндоплазматического ретикулула, в результате которого повышается холестерин (в том числе ХС ЛНП), что частично согласуется с нашими данными. Однако текущее понимание роли нервоновой кислоты в общей популяции и механизмов того, как диетические и физиологические факторы влияют на ее уровни и молекулярные формы у людей, ограничено из-за отсутствия крупных систематических исследований [11], поэтому необходимо ее дальнейшее изучение.

Линолевая кислота (С 18:2) является омега-6 незаменимой ПНЖК, она конвертируется в гамма-линоленовую кислоту (С 18:3), которая является предшественником дигомо-гамма-линоленовой ЖК (С 20:3), и далее арахидоновой ЖК (С 20:4). Основная польза линолевой кислоты заключается в снижении концентрации ОХС и ХС ЛНП в крови, особенно когда она заменяет НЖК. Несмотря на то, что существует метаболический путь превращения линолевой кислоты в арахидоновую, изменение потребления линолевой кислоты не оказывает большого влияния на содержание арахидоновой ЖК [14]. Тем не менее имеются схожие результаты воздействия арахидоновой ЖК, показывающие обратную связь С 20:4 с уровнями ТГ, ХС ЛОНП и ХС ЛНП в сыворотке крови [13, 15]. По результатам нашего исследования мы не получили достоверной разницы в уровне арахидоновой ЖК между исследуемых подгрупп. Однако при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа были установлены обратные ассоциации С 20:4 с ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л и ХС

неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л у мужчин 35-74 лет независимо от возраста и индекса массы тела. Поэтому можно предположить, что арахидоновая ПНЖК оказывает влияние на метаболизм холестерина.

Опираясь на немногочисленные данные, можно утверждать, что гамма-линоленовая, дигомо-гамма-линоленовая и мидовая ЖК выполняют биологически важные функции в организме [16, 17]. В настоящем исследовании уровни данных ЖК были выше у лиц, имеющих уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, чем у мужчин, где ТГ $< 1,7$ ммоль/л. С одной стороны, существует мнение, что повышенное содержание мидовой ЖК в крови может указывать на дефицит незаменимых ЖК [18]. С другой стороны, при некоторых заболеваниях показано, что повышение уровня дигомо-гамма-линоленовой и мидовой ЖК компенсирует низкий уровень арахидоновой ЖК [17], что пересекается с результатами нашего исследования. Нами не учитывалось количество потребления ЖК, поступающих с пищей, таким образом, невозможно установить, обусловлены ли наблюдаемые различия пищевыми привычками или другими факторами (воспалительные, наследственные заболевания). Поэтому наши выводы нуждаются в дальнейшем подтверждении в более крупном исследовании с учетом различных ковариат питания, чтобы включить эти данные в модель.

Заключение

Полученные результаты отражают значимые изменения в жирнокислотном составе плазмы крови у мужчин 35-74 лет г. Новосибирска, которые ассоциированы с изменениями показателей липидного профиля. У мужчин наличие ХС ЛНП $\geq 3,0$ ммоль/л или ХС неЛВП $\geq 3,4$ ммоль/л прямо ассоциировано с уровнем в крови омега-9 нервоновой кислоты и обратно ассоциировано с содержанием омега-6 арахидоновой ПНЖК. Кроме того, наличие ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л прямо ассоциировано с повышением в крови омега-6 гамма-линоленовой и омега-9 мидовой ЖК.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

No conflict of interest declared.

Финансирование

Работа проведена в рамках: ЭССЕ-РФЗ по Новосибирской области, бюджетной темы по Государственному заданию FWNR-2024-0004.

Financing

The work was carried out within the framework of: ESSE-RF3 for the Novosibirsk region, budget topic under the State Assignment FWNR-2024-0004.

Список литературы / References

1. Titov V.N., Kukharchuk V.V. The integrated etiology and separate pathogenesis of atherosclerosis and atheromatosis. The differences of fatty acids transfer in lipoproteins of herbivorous and carnivorous animals. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62 (4): 196-204. Russian. (Титов В.Н., Кухарчук В.В. Единая этиология и раздельный патогенез атеросклероза и атероматоза. Различия переноса жирных кислот в липопротеинах травоядных и плотоядных животных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(4):196-204). doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-4-196-204.
2. Elagizi A, Lavie CJ, O'Keefe E, Marshall K, O'Keefe JH, Milani RV. An Update on Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Cardiovascular Health. *Nutrients*. 2021;13(1):204. doi: 10.3390/nu13010204.
3. Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their dietary sources for man. *Journal of the Siberian Federal University. Series: Biology*. 2012;5(4):352-386. Russian. (Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека. *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология*. 2012;5(4):352-386).
4. Titov V.N., Rozbkova T.A., Amelysbkina V.A., Kukharchuk V.V., Kotlovsky M.Yu., Yakimenko A.V., et al. Lipolysis in very low density lipoproteins - locus minoris resistentiae - in the pathogenesis of hypertriglyceridemia. Positive effects of diet, polyenic fatty acids, statins and fibrates. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; 64(7): 388-396. Russian. (Титов В.Н., Рожкова Т.А., Амелюшкина В.А., Кухарчук В.В., Котловский М.Ю., Якименко А.В., и др. Липолиз в липопротеинах очень низкой плотности - locus minoris resistentia в патогенезе гипертриглицеридемии. Позитивное действие диеты, полиеновых жирных кислот, статинов и фибратов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(7): 388-396). doi:10.18821/0869-2084-2019-64-7-388-396.
5. Sergienko I.V., Ansheles A.A., Kukharchuk V.V. Dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease: Genetics, pathogenesis, phenotypes, diagnosis, therapy, comorbidity. 4th edition, revised and expanded. Moscow: Patiss, 2020. – 297 p. Russian. (Сергиенко И. В., Аншелес А. А., Кухарчук В. В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: Генетика, патогенез, фенотипы, диагностика, терапия, коморбидность. Издание 4-е, переработанное и дополненное. Москва: Патисс, 2020. – 297 с.)
6. Drapkina O.M., Sbalnova S.A., Imaeva A.E., Balanova Yu.A., Maksimov S.A., Muromtseva G.A., et al. Epidemiology of Cardiovascular Diseases in Regions of Russian Federation. Third survey (ESSE-RF-3). Rationale and study design. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):3246. Russian. (Драпкина О.М., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Баланова Ю.А., Максимов С.А., Муромцева Г.А., и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246). doi:10.15829/1728-8800-2022-3246.
7. Pokrovskaya M.S., Borisova A.L., Metelskaya V.A., Efimova I.A., Doludin Yu.V., Kozlova V.A., et al. Role of biobanking in managing large-scale epidemiological studies. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2958. Russian. (Покровская М.С., Борисова А.Л., Метельская В.А., Ефимова И.А., Долудин Ю.В., Козлова В.А., и др. Роль биобанкирования в организации крупномасштабных эпидемиологических исследований. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2958). doi:10.15829/1728-8800-2021-2958.
8. Ezbov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antsiferov M.B., Ansheles A.A., et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. Russian. (Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Анциферов М.Б., Аншелес А.А., и др. Нарушения липидного обмена. *Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471). doi:10.15829/1560-4071-2023-5471
9. Sun SY, Yang WY, Tan Z, Zhang XY, Shen YL, Guo QW, et al. Serum Levels of Free Fatty Acids in Obese Mice and Their Associations with Routine Lipid Profiles. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:331-343. doi: 10.2147/DMSO.S348800.
10. Kolchanov N.A., Voevoda M.I., Kuznetsova T.N., Mordvinov V.A., Ignatieva E.V. Gene networks of lipid metabolism. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2006;26(2):29-42. Russian. (Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н., Мордвинов В.А., Игнатиева Е.В. Генные сети липидного метаболизма. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006; 26(2):29-42).

11. Liu F, Wang P, Xiong X, Zeng X, Zhang X, Wu G. A Review of Nervonic Acid Production in Plants: Prospects for the Genetic Engineering of High Nervonic Acid Cultivars Plants. *Front Plant Sci.* 2021;12:626625. doi: 10.3389/fpls.2021.626625.
 12. Delgado GE, Krömer BK, Lorkowski S, Mörz W, von Schacky C, Kleber ME. Individual omega-9 monounsaturated fatty acids and mortality-The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *J Clin Lipidol.* 2017;11(1):126-135.e5. doi: 10.1016/j.jacl.2016.10.015.
 13. Yamazaki Y, Kondo K, Maeba R, Nishimukai M, Nezu T, Hara H. Proportion of nervonic acid in serum lipids is associated with serum plasmalogen levels and metabolic syndrome. *J Oleo Sci.* 2014;63(5):527-37. doi: 10.5650/jos.ess13226.
 14. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39(1 Suppl):18S-32S. doi: 10.1177/0148607115595980.
 15. Choo J, Ueshima H, Curb JD, Shin C, Evans RW, El-Saed A, et al. Serum n-6 fatty acids and lipoprotein subclasses in middle-aged men: the population-based cross-sectional ERA-JUMP study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1195-203. doi: 10.3945/ajcn.2009.28500.
 16. Bialek M, Rutkowska J. Znaczenie kwasu γ -linolenowego w profilaktyce i terapii [The importance of γ -linolenic acid in the prevention and treatment]. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2015;69:892-904. Polish. doi: 10.5604/17322693.
 17. Uc A, Strandvik B, Yao J, Liu X, Yi Y, Sun X, et al. The fatty acid imbalance of cystic fibrosis exists at birth independent of feeding in pig and ferret models. *Clin Sci (Lond).* 2022;136(24):1773-1791. doi: 10.1042/CS20220450.
 18. Hamazaki K, Kawaguchi Y, Nakano M, Yasuda T, Seki S, Hori T, et al. Mead acid (20:3n-9) and n-3 polyunsaturated fatty acids are not associated with risk of posterior longitudinal ligament ossification: results of a case-control study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;96:31-6. doi: 10.1016/j.plefa.2015.01.003.
-

Терапия ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) пациентов с ишемическим инсультом в Республике Коми

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0002

© Г.М. Пономарева¹, М.С. Черепянский², В.В. Дудайте², Р.М. Абакаров²

¹ ФГБОУ ВО СГУ имени Питирима Сорокина, г. Сыктывкар

² ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», г. Сыктывкар

Для цитирования: Пономарева Галина Михайловна – ORCID 0000-0002-6042-103X; Черепянский Максим Сергеевич – ORCID 0000-0002-3514-8676; Дудайте Вида Видмантовна – ORCID 0009-0008-1519-1379; Абакаров Рамазан Магомедович – ORCID 0009-0000-5453-548X. Терапия ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) пациентов с ишемическим инсультом в Республике Коми. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2024;1(54):15–21. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0002.

Абстракт

Актуальность. Гиперлипидемия является основным фактором риска заболеваний, связанных атеросклерозом, включая ишемический инсульт.

Цель исследования. Совершенствование оказания помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), дислипидемией в Республике Коми на основе изучения влияния ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)) – алирокумаба на общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с ишемическим инсультом на базе неврологического отделения для лечения больных с ОНМК (регионального сосудистого центра) Республики Коми. Оценка неврологического, психического статусов, индекса мобильности у пациентов с ишемическим инсультом в момент поступления и выписки из стационара.

Материалы и методы. Применение препарата алирокумаб 150 мг в региональном сосудистом центре Республики Коми (г. Сыктывкар) в мае-ноябре 2021 г. у 19 пациентов с верифицированным диагнозом ишемический инсульт. Оценивались уровни ОХ и ЛНП, также оценивались: шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья – National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), индекс мобильности Ривермид, шкала Рэнкин, шкала комы Глазго у пациентов с ишемическим инсультом.

Результаты. У всех пациентов на момент выписки достигнуты целевые уровни ОХ и ЛНП ($p < 0,05$). Показатели пациентов с ишемическим инсультом по шкале NIHSS, шкале Рэнкин, шкале комы Глазго незначительно улучшились к выписке, без значимых различий. Показатель индекса мобильности Ривермид значительно улучшился к выписке ($p < 0,05$).

Выводы. Снижение уровня ОХ и ЛНП в первые часы ишемического инсульта является залогом снижения частоты ранних рецидивов сосудистых катастроф. Применение ингибитора PCSK9 предполагает снижение сроков стационарного лечения.

Ключевые слова: ишемический инсульт, Республика Коми, ингибитор PCSK9.

Therapy with PCSK9 (alirocumab) inhibitors in patients with ischemic stroke in the Komi Republic

G.M. Ponomareva¹, M.S. Cherepianskiy², V.V. Dudayte², R.M. Abackarov²

¹ Pitirim Sorokin State University, Syktyvkar

² Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar

Annotation

Background. Hyperlipidemia is the main risk factor for diseases caused by atherosclerosis, including ischemic stroke.

Objective. Improving the care of patients with stroke, dyslipidemia in the Komi Republic based on the study of the effect of PCSK9 inhibitor (alirocumab) on total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in patients with ischemic stroke on the basis of the neurological department for the treatment of patients with acute cerebral circulatory disorders (regional vascular center) of the Komi Republic. Assessment of neurological, mental status, mobility index in patients with ischemic stroke at the time of admission and discharge from the hospital.

Materials and methods: the use of the drug alirocumab (praluent) 150 mg in the regional vascular center of the Komi Republic (Syktyvkar) in May-November 2021 in nineteen patients with a verified diagnosis of ischemic stroke. The levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were evaluated, the NIHSS scales, the Rivermead mobility index, the Rankin scale, the Glasgow Coma scale in patients with ischemic stroke were also evaluated.

Results: all patients achieved the target levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol at the time of discharge ($p < 0,05$). The indicators of patients with ischemic stroke on the NIHSS scale, the Rankin scale, the Glasgow Coma Scale improved slightly by discharge, without significant differences. When assessing the Rivermead mobility index, they significantly improved by discharge ($p < 0,05$).

Conclusions: a decrease in the level of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the first hours of ischemic stroke is the key to reducing the frequency of early relapses of vascular catastrophes. The use of a PCSK9 inhibitor implies a reduction in the duration of inpatient treatment.

Keywords: ischemic stroke, Komi Republic, PCSK9 inhibitor.

For citation: Ponomareva Galina Mikhailovna 0000-0002-6042-103X; Cherepianskiy Maxim Sergeevich 0000-0002-3514-8676; Dudayte Vida Vidmantovna 0009-0008-1519-1379; Abackarov Ramazan Magomedovich 0009-0000-5453-548X. Therapy with PCSK9 (alirocumab) inhibitors in patients with ischemic stroke in the Komi Republic Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):15–21. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0002.

Поступила /Received: 08.07.2023

Рецензия получена /Review received: 18.10.2023

Принята в печать /Accepted: 25.01.2024

Введение

ОНМК занимают одно из основных мест в структуре цереброваскулярной патологии во всем мире [1–13]. Заболеваемость инсультом на территории Российской Федерации постоянно растет, несмотря на определенный успех в первичной профилактике. Значительное число пациентов в течение первого года после ОНМК переносит

повторное цереброваскулярное событие [2, 4, 8, 14, 15, 19]. В России суммарный риск повторного инсульта в первые 2 года составляет от 4 до 14%, причем в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается у 2–3% выживших после первого инсульта, в первый год – у 10–16%, далее – не менее чем у 5% ежегодно. Более часто повторные инсульты развиваются при атеротромботическом и кардиоэмболическом патогенетических

подтипах [1, 18]. Изменение образа жизни, питания, антигипертензивная, антиагрегантная и гиполипидемическая терапия составляют основу первичной и вторичной профилактики ОНМК. Данные двух крупных исследований FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk – исследование последующих сердечно-сосудистых исходов на фоне приема ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском) (2017) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial – международное исследование эффективности препарата Виторин) (2016, 2017) впервые показали, что достижение очень низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) сопровождалось достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний без роста нежелательных побочных явлений, что послужило основанием для пересмотра целевых уровней ХС ЛНП как основного маркера прогрессирования атеросклероза [3, 6, 9, 16, 17]. В 2018 г. экспертами Национального общества атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов, Российского кардиологического общества было предложено ввести в систему стратификации сердечно-сосудистых осложнений дополнительную категорию «экстремальный риск» с еще более низким целевым уровнем ХС ЛНП, чем для пациентов очень высокого риска, используя для этого весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов, включая PCSK9 [3, 7, 11]. Связь уровня холестерина и развития коронарных событий давно установлена, и «агрессивная» гиполипидемическая терапия входит в стандарты вторичной профилактики в этой группе пациентов. В противоположность этому связь риска инсульта и уровня холестерина не столь очевидна [4, 9, 13, 19]. Рандомизированные клинические исследования показали, что при снижении общего холестерина (ОХ) и ХС ЛНП риск развития инсультов значимо снижался [6, 7, 13], а появление новой группы препаратов – ингибиторов PCSK9 – позволило добиваться более выраженного снижения уровня ХС ЛНП, невозможного даже при агрессивной терапии статинами. Исследование FOURIER продемонстрировало не только высокую эффективность, но и безопасность достижения очень низких значений ХС ЛНП. По данным рандомизированных клинических исследований, алирокумаб снижает смертность от любых причин, а соответствующие доказательства для эволокумаба были недостаточными. В данном исследовании не ставилось целью оценить влияние ингибиторов PCSK9 – алирокумаба – на снижение смертности у людей с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 10, 11]. Таким образом, целью данного исследования явилось совершенствование оказания помощи пациентам с ОНМК, дислипидемией в Республике Коми на основе изучения влияния ингибиторов PCSK9 (алирокумаб) в дополнение

к стандартной терапии аторвастатином на ОХ и ХС ЛНП у пациентов с ишемическим инсультом на базе регионального сосудистого центра Республики Коми, а также оценка неврологического, психического статусов, индекса мобильности у пациентов с ишемическим инсультом в момент поступления и выписки из стационара. Задачами исследования явились:

- 1) профилактика и лечение факторов риска ишемического инсульта
- 2) внедрение новых эффективных технологий лечения ишемического инсульта.

Методы

Были исследованы 19 человек с гиперхолестеринемией и дислипидемией на базе регионального сосудистого центра Республики Коми (г. Сыктывкар) в мае-ноябре 2021. Критерий включения в исследование – верифицированный диагноз ишемического ОНМК, время от начала заболевания 24-48 часов, ХС ЛНП ≥ 5 ммоль/л. В дополнение к стандартной терапии аторвастатином 40 мг назначался препарат алирокумаб 150 мг. По данным ряда исследований, добавление ингибитора PCSK9 к терапии статинами сопровождалось снижением риска инсульта на 28% (относительный риск (ОР) 0,72; 95% ДИ: 0,64-0,85) [16, 18]. В данном исследовании оценивались уровни ОХ и ХС ЛНП в первые сутки (до начала лечения), на пятые сутки, десятые и пятнадцатые сутки. Оценивались: шкала NIHSS, индекс мобильности Ривермид, шкала Рэнкин, шкала комы Глазго у пациентов с ишемическим инсультом в моменты поступления и выписки из стационара. Использовались критерий Вилкоксона, критерий χ^2 . Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Имеется разрешение этической комиссии для исследования с участием людей. Несмотря на то что исследование имеет малый размер, данный факт не повлиял на получение значимых результатов.

Результаты

Были изучены данные 19 пациентов, получивших препарат алирокумаб (табл. 1).

У 79,0% пациентов, получивших препарат алирокумаб, наблюдалась гипертоническая болезнь ($p < 0,05$), сахарный диабет имели 16,0% пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе наблюдался у 11,0% пациентов. 11,0% пациентов имели ХСН, 37,0% пациентов имели перенесенные инсульты в анамнезе, нарушение ритма сердца наблюдалось у 5,0%, гемодинамически значимые стенозы – у 11,0% пациентов.

При поступлении в стационар (до терапии алирокумабом) медиана ОХ у обследованных пациентов составила 6,94 ммоль/л, 25 и 75 перцентили соответственно – 6,68; 7,39. На пятые сутки после введения препарата медиана уровня

Таблица 1. Общая характеристика группы больных

Количество	19 человек
Ишемический инсульт	100%
Гендерный индекс (♂:♀)	1:5,3
Возраст (медиана, 25 перцентиль, 75 перцентиль)	62 (60,5; 70) года
Городское население	79%
Время начала терапии от момента госпитализации до момента введения препарата алирокумаб (медиана, 25 перцентиль, 75 перцентиль)	58 (41,25; 103,2) часов

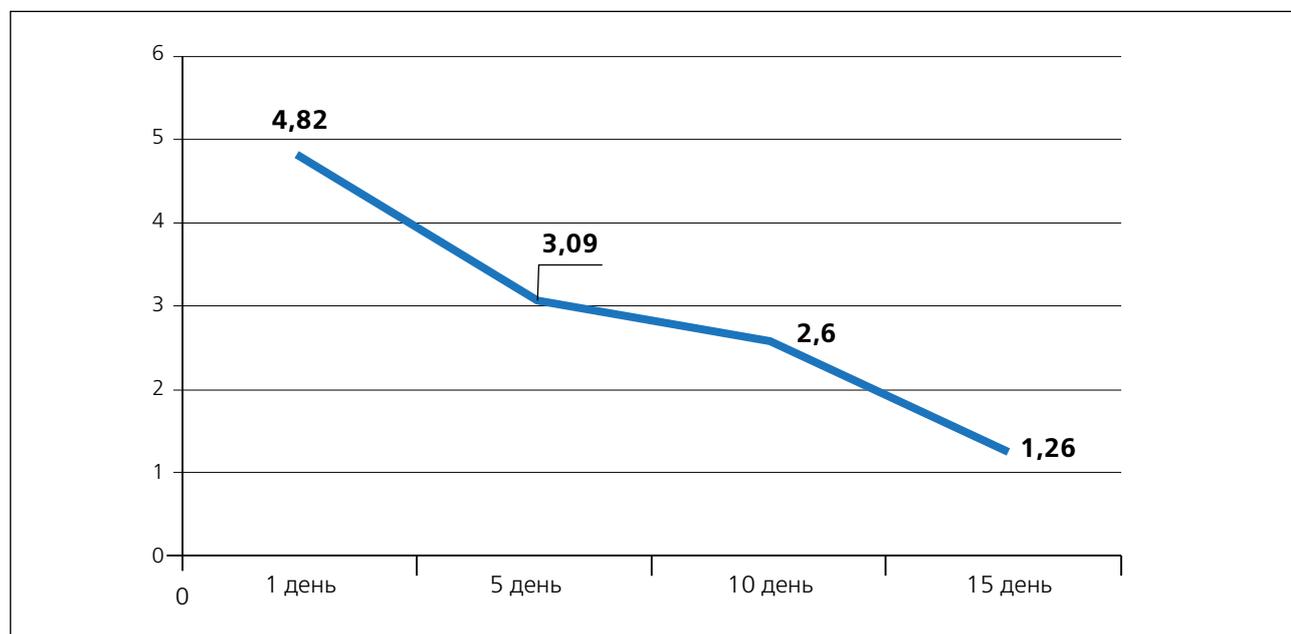
ОХ составила 5,97 ммоль/л, 25 и 75 перцентили – 5,01; 6,51. На десятые сутки после введения препарата уровень ОХ составил: медиана – 4,78 ммоль/л, 25 и 75 перцентили – 4,32; 5,00. На пятнадцатые сутки – 3,67 ммоль/л (3,23; 4,30). Таким образом, уровень ОХ снизился от первого дня к пятнадцатым суткам в процессе лечения на 47,19% ($p < 0,05$) от исходного значения. Метаанализ, включивший все рандомизированные клинические исследования, в которых оценивался риск развития инсультов в зависимости от степени снижения холестерина, опубликованный в 2020 г., показал, что относительный риск инсульта равен 0,851, 0,810 и 0,770 при снижении ОХ на 20, 30 и 40% соответственно [6, 7, 13].

У пациентов экстремального риска, к коим относятся и пациенты с ишемическим инсультом, рекомендуется достигать целевого уровня ХС ЛНП как минимум $\leq 1,4$ ммоль/л и оптимально – $\leq 1,0$ ммоль/л [1, 13]. Уровень ХС ЛНП ≥ 4 ммоль/л был отмечен у всех пациентов при поступлении. Медиана ХС ЛНП при поступлении – 4,82 ммоль/л,

25 и 75 перцентили – 4,12; 5,12. На пятый день после введения препарата медиана ХС ЛНП снизилась до 3,09 ммоль/л, 25 и 75 перцентили – 2,63; 3,75. На десятые сутки медиана ХС ЛНП составила 2,60 ммоль/л, 25 перцентиль – 1,93; 75 перцентиль – 2,74. На пятнадцатые сутки медиана ХС ЛНП достигла уровня 1,26 ммоль/л, 25 перцентиль – 0,51; 75 перцентиль – 2,44. Таким образом, наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на 73,6% ($p < 0,05$) от исходного значения (рис. 1).

Глобальный метаанализ, включивший 23 рандомизированных клинических исследования [6], показал, что снижение ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л ассоциировано со снижением общего риска инсульта на 21,1%, вот почему стратегия вторичной профилактики инсульта была пересмотрена в сторону необходимости агрессивного снижения уровня ХС ЛНП.

Для оценки состояния пациентов использовались стандартные шкалы, рекомендованные для пациентов с инсультом: NIHSS, индекс мобильности Ривермид, шкала Рэнкин, шкала комы Глазго.

Рисунок 1. Медиана ХС ЛНП при терапии алирокумабом (ммоль/л)

Состояние оценивалось на моменты поступления и выписки из стационара. Оценка по шкале NIHSS проводится для определения уровня неврологического дефицита. Результаты исследуемых пациентов выглядят следующим образом: при поступлении медиана баллов по шкале NIHSS составила 7,0; 25 и 75 перцентили – 1,5; 6,5. При выписке медиана баллов по шкале NIHSS составила 2,0; 25 и 75 перцентили – 1,0; 3,0. Анализ степени тяжести нарушений у обследованных пациентов по шкале NIHSS при поступлении показал, что легкие нарушения отмечались у 36,84% пациентов, отсутствовал неврологический дефицит у 47,38% пациентов, неврологические нарушения средней степени наблюдались у 5,26%, тяжелой степени – у 10,52%. При выписке у исследуемых пациентов по шкале NIHSS не наблюдались тяжелых и крайне тяжелых неврологических нарушений. Легкие нарушения отмечались у 35,29% пациентов, неврологические нарушения средней степени наблюдались у 5,89%, отсутствовал неврологический дефицит при выписке у 58,82% пациентов. Несмотря на то что наблюдалось явное улучшение показателей от поступления к выписке, в динамике улучшения показателей выявлено не было, возможно, из-за небольшого числа обследованных.

Также у исследуемых пациентов оценивался индекс мобильности Ривермид. Значение индекса может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных

движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров). Результаты исследуемых пациентов выглядят следующим образом: при поступлении медиана баллов составила 7,0; 25 и 75 перцентили – 3,0; 12,0. При выписке пациентов из стационара медиана баллов составила 14,0; 25 и 75 перцентили – 10,0; 14,0. Количество пациентов, набравших определенный балл при поступлении и при выписке, представлено в таблице 2.

Таким образом, показатели пациентов улучшились к выписке ($p < 0,05$).

Шкала Рэнкина позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта и включает пять степеней инвалидизации после инсульта. При поступлении и при выписке бальная оценка по этой шкале выглядела в исследуемой группе пациентов следующим образом (медиана, 25 и 75 перцентили): 3,0 (1,5; 4,0) / 1,0 (1,0; 2,0). Градация по степени тяжести при поступлении выглядит следующим образом: 0 баллов набрали 5,26% пациентов, 1 балл – 21,05%, 2 балла – 15,79%, 3 балла – 21,05%, 4 балла – 26,32%, 5 баллов – 10,53% пациентов. Градация по степеням при выписке: 0 баллов набрали 5,88% пациентов, 1 балл – 52,94% пациентов, 2 балла – 17,65%, 3 балла – 17,65% пациентов, 4 балла – 0,00%, 5 баллов – 5,88%. Несмотря на то что наблюдалось улучшение показателей от поступления к выписке, они не имели статистической значимости.

Таблица 2. Процентное соотношение индекса мобильности Ривермид при поступлении и при выписке

Баллы	При поступлении, %	При выписке, %
0	5,26	5,56
1	10,53	0
2	0	0
3	21,06	0
4	5,26	5,56
5	5,26	0
6	0	0
7	5,26	5,56
8	5,26	0
9	0	0
10	10,53	16,64
11	0	0
12	10,53	5,56
13	5,26	5,56
14	10,53	50,0
15	5,26	5,56

Оценка по шкале комы Глазго при поступлении у пациентов исследуемой группы показала, что медиана, 25 и 75 перцентили при поступлении и при выписке составили: 15,0 (15,0; 15,0) соответственно в обоих случаях. В ясном сознании при поступлении находилось 84,21% пациентов, в оглушении – 15,79% пациентов. При выписке 100% пациентов находились в ясном сознании. Значимых различий при поступлении и выписке при оценке по этой шкале выявлено не было.

Обсуждение результатов

Необходимость достижения целевого уровня ХС ЛНП обусловлена снижением риска развития повторного инсульта среди выживших пациентов. Для достижения как можно меньшего уровня ХС ЛНП назначают различные схемы: высокие дозы статинов, статины ± эзетимиб, статины ± эзетимиб ± ингибиторы PCSK9 [1,13]. Назначение ингибиторов PCSK9 может быть рекомендовано пациентам, перенесшим инсульт, отнесенным к категории очень высокого или экстремального риска, при невозможности достижения целевого уровня ХС ЛНП на фоне приема статинов и/или эзетимиба в максимально переносимой дозе. Если на фоне терапии статинами в максимально переносимой дозе не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП, можно рассмотреть добавление ингибиторов PCSK9 без предварительного применения эзетимиба. Ингибиторы PCSK9 могут быть рассмотрены как препараты первой линии у пациентов с атеротромботическим инсультом при непереносимости статинов, так как применение ингибиторов PCSK9 снижает риск развития ишемического инсульта (Уровень А). Остаются до конца не решенными оптимальные сроки начала терапии, в связи с чем предлагается начинать терапию во время госпитализации [1,10]. В нашем исследовании ингибиторы PCSK9 добавлены к терапии в максимально ранние сроки после определения липидного состава крови у пациента,

что привело к более быстрому снижению целевого уровня ХС ЛНП и, соответственно, снизило риск развития повторного ишемического инсульта.

Заключение

Исследовав применение препарата алирокумаб 150 мг в региональном сосудистом центре Республики Коми (г. Сыктывкар) в мае-ноябре 2021 г. у 19 пациентов с верифицированным диагнозом ОНМК, удалось отметить значимое ($p < 0,05$) снижение содержания ОХ и ХС ЛНП. Большинство пациентов являлись городскими жителями ($p < 0,05$), также у значимого количества исследуемых наблюдалась гипертоническая болезнь ($p < 0,05$). При оценке шкалы NIHSS, шкалы Рэнкин, шкалы комы Глазго показатели улучшились к выписке без статистической значимости, а индекс мобильности Ривермид значимо улучшился к выписке ($p < 0,05$). Таким образом, проведенная лекарственная терапия ингибиторами PCSK9 в дополнение к стандартной терапии аторвастатином улучшила прогноз у больных с ишемическим инсультом. Внедрение использования новых эффективных препаратов (ингибиторы PCSK9 в дополнение к стандартной терапии аторвастатином) показало улучшение эффективности лечения ишемического инсульта.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Voznyuk IA, Shamalov NA, Ezbov MV, Tikbomirova OV, Gurevich VS, Kucherenko SS, et al. Optimization of lipid-lowering therapy in patients who have suffered ischemic stroke. Resolution of the Council of Experts. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2020;120(6):152-161. In Russian. (Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Ежов М.В., Тихомирова О.В., Гуревич В.С., Кучеренко С.С. и др. Оптимизация гиполлипидемической терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Резолюция Совета экспертов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):152-161). doi: 10.17116/jnevro2020120061152.
2. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders to prevent atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;3:5-22. In Russian. (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3:5-22).

3. Skvortsova VI, Sbetova IM, Kakorina EP. Organization of care for patients with stroke in Russia. Results of 10 years of implementation of a set of measures to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(3):5-12. In Russian. (Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5-12). doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
4. Sergienko IV, Sbestakova MV, Boytsov SA, Ametov AS, Antsiferov MB, Kukbarchuk VV, et al. Extreme risk category in the system of stratification of cardiovascular complications. Advisory board consensus. *Atherosclerosis and dislipidemia*. 2018;4(33):8-16. In Russian. (Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Кухарчук В.В. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус консультативного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;4(33):8-16).
5. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *JACC*. 2018;71(2):177-192.
6. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):307-317. doi: 10.1177/2396987319863606.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, et al. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: A frequentist network meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(6):e14400. doi: 10.1097/MD.00000000000014400.
9. Galstyan GR, Galyavich AS, Grineva AS, Gurevich VS, Ezbov MV, Kalashnikov VY. Possibilities of lipid-lowering therapy in improving the prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):103-106. In Russian. (Галстян Г.Р., Галаявич А.С., Гринева А.С., Гуревич В.С., Езов М.В., Калашиников В.Ю. Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):103-106). doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-103-106.
10. Kukbarchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
11. Stroke. Step-by-step instruction / ed. by M.A. Piradov, M.Yu. Maksimova. M.: GEOTAR-media, 2020. In Russian. (Инсульт. Пошаговая инструкция / под ред. М.А. Пирадова, М.Ю. Максимова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-медиа, 2020).
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2018;49(3):46-110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
13. Neurology. National leadership. Brief edition. Ed. EI Guseva, AN Kononova, AB Hext. M.: GEOTAR-Media, 2018. In Russian. (Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Кононова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018).
14. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
15. Stakhovskaya LV, Klochikbina OA, Bogatyreva MD, Koshel VI, Mozbeiko RA, Strakhov OA. Comparison of the incidence of stroke in certain regions of the Russian Federation (according to the territorial population-based stroke registry, 2009-2014). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019;14(1):64-67. In Russian. (Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Кошель В.И., Можейко Р.А., Страхов О.А. Сравнение заболеваемости инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным территориально-популяционного регистра инсульта, 2009-2014 гг.). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1):64-67). doi: 10.14300/mnnc.2019.14051.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
17. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*. 2014;168(2):205-212.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
19. Amarenco P, Bogouslavsky J, Callaban A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559. doi: 10.1056/NEJMoa061894.

Некоторые особенности изменения углеводно-энергетического обмена в миокарде и скелетных мышцах крыс под влиянием симвастатина

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0003

© Е.С. Белоусова, З.И. Микашинович, Е.В. Виноградова, Т.Д. Лосева

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону

Для цитирования: Белоусова Елена Сергеевна – ORCID 0000-0001-8703-4032; Микашинович Зоя Ивановна – ORCID 0000-0001-9906-8248; Виноградова Елена Викторовна – ORCID 0000-0002-1428-4839; Лосева Татьяна Дмитриевна – ORCID 0009-0004-3245-395X. Некоторые особенности изменения углеводно-энергетического обмена в миокарде и скелетных мышцах крыс под влиянием симвастатина. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2024;1(54):22–28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0003.

Абстракт

Цель исследования. Комплексный анализ биохимических изменений в скелетной мускулатуре и миокарде крыс после введения симвастатина.

Материалы и методы. Исследование проводилось на беспородных крысах-самцах (4 группы по 35 особей) в возрасте 12-14 месяцев (300-350 г). Группа контроля (интактные животные) получала общий рацион вивария и ежедневно через пищеводный зонд 2 мл воды очищенной. Животные группы 1 также находились на стандартном рационе вивария, плюс ежедневно однократно в течение 2 месяцев получали водную суспензию симвастатина через пищеводный зонд по 0,012 г/кг массы тела. У крыс 2 и 3 группы в течение 3 месяцев индуцировали гиперхолестеринемию, после диагностики которой животные группы 2 в течение 2 месяцев находились на рационе без добавления симвастатина, а животным группы 3 в течение того же периода вводили симвастатин по 0,012 г/кг массы тела единожды в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд. В миокарде и скелетных мышцах животных определяли активность дегидрогеназ цикла Кребса, цитохромоксидазы, содержание пировиноградной кислоты и лактата.

Результаты. Механизмы аварийной перестройки метаболизма миокарда и скелетной мускулатуры под действием симвастатина зависели от исходного функционального состояния организма. У животных группы 1 под влиянием симвастатина выявили аварийную перестройку метаболизма, направленную на активацию гликолиза и окисления НАД-зависимых субстратов, на что указывает повышение уровня лактата и активности пируватдегидрогеназы (ПВК-ДГ). Динамика уровня лактата и пирувата и активности ферментов энергетического обмена в условиях моделирования алиментарной гиперхолестеринемии (ГХ) после введения симвастатина отражает тенденцию к снижению тяжести гипоксических изменений, обусловленных ГХ, но в то же время свидетельствует о неполноценности защитных внутриклеточных механизмов и формировании митохондриальной дисфункции.

Заключение. Анализ выявленных изменений показал, что миокард как особая разновидность мышечной ткани может подвергаться повреждающему действию при длительном приеме статинов.

Ключевые слова: статины, статиновая миопатия, митохондриальная дисфункция, энергетический обмен.

Some features of changes in carbohydrate–energy metabolism in the myocardium and skeletal muscles of rats under the influence of Simvastatin

E.S. Belousova, Z.I. Mikashinovich, E.V. Vinogradova, T.D. Loseva

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was a comprehensive analysis of biochemical changes in the skeletal muscles and myocardium of rats after the administration of Simvastatin.

Materials and methods. The study was conducted on outbred male rats (4 groups of 35 individuals) aged 12-14 months (300-350 g). The control group (intact animals) received the general diet of the vivarium and 2 ml of purified water daily through an esophageal tube. Animals of group 1 were also on a standard vivarium diet, plus they received an aqueous suspension of simvastatin through an esophageal tube at a dose of 0.012 g/kg body weight once daily for 2 months. In rats of groups 2 and 3, hypercholesterolemia was induced for 3 months, after diagnosis of which, animals of group 2 were on a diet without the addition of simvastatin for two months, and animals of group 3 were administered simvastatin at a dose of 0.012 g/kg body weight once a day during the same period in the form of an aqueous suspension through an esophageal tube. In the myocardium and skeletal muscles of animals, the activity of dehydrogenases of the Krebs cycle, cytochrome oxidase, the content of pyruvic acid and lactate were determined.

Results. The mechanisms of emergency restructuring of myocardial and skeletal muscle metabolism under the action of Simvastatin depended on the initial functional state of the organism. In animals of group 1, under the influence of Simvastatin, an emergency metabolic rearrangement was detected, aimed at activating glycolysis and oxidation of NAD-dependent substrates, as indicated by an increase in lactate levels and pyruvate dehydrogenase activity. The dynamics of the level of lactate and pyruvate and the activity of energy metabolism enzymes in the conditions of modeling alimentary hypercholesterolemia after the administration of Simvastatin reflects a tendency to reduce the severity of hypoxic changes caused by HC, but at the same time, indicates the inferiority of protective intracellular mechanisms and the formation of mitochondrial dysfunction.

Conclusion. Analysis of the revealed changes showed that the myocardium, as a special type of muscle tissue, can be subjected to damaging effects during long-term use of Statins.

Keywords: statins, statin myopathy, mitochondrial dysfunction, energy metabolism.

For citation: Elena S. Belousova – ORCID 0000-0001-8703-4032, Zoya I. Mikashinovich – ORCID 0000-0001-9906-8248, Elena V. Vinogradova – ORCID 0000-0002-1428-4839; Tatyana D. Loseva – ORCID 0009-0004-3245-395X. Some features of changes in carbohydrate-energy metabolism in the myocardium and skeletal muscles of rats under the influence of Simvastatin. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2021;1(54):22–28. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0003.

Поступила/Received: 11.07.2023

Рецензия получена/Review received: 18.10.2023

Принята в печать/Accepted: 25.01.2024

Введение

Уже не одно десятилетие статины являются наиболее востребованной группой лекарственных средств в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Они обладают высокой эффективностью и хорошей переносимостью. В то же время остается актуальным вопрос о молекулярных механизмах поражения органов-мишеней при длительном применении статинов, что может привести к развитию миопатии. В литературе накоплен обширный экспериментальный и клинический материал, посвященный анализу биохимических изменений в скелетной мускулатуре, и лишь незначительное количество работ, затрагивающих изменения в миокарде; не установлена роль митохондриальной дисфункции как возможного пускового механизма осложнений [1,2].

В связи с этим целью исследования явился комплексный анализ биохимических изменений в скелетной мускулатуре и миокарде крыс после введения симвастатина.

Материалы и методы

Исследование проводилось на 140 беспородных крысах-самцах в возрасте 12–14 месяцев (300–350 г), которых в процессе эксперимента разделили на 4 равные группы. Содержание животных соответствовало санитарным правилам СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29.08.2014.

Группа контроля (35 интактных животных), получала общий рацион вивария и ежедневно через пищеводный зонд 2 мл воды очищенной. Животные, составляющие группу 1 (35 особей), находились на стандартном рационе вивария и в течение 2 месяцев ежедневно 1 раз в сутки получали симвастатин (Zocor 20 мг) по 0,012 г/кг массы животного в виде водной суспензии через пищеводный зонд.

Остальные животные в течение 3 месяцев получали рацион, обогащенный животными жирами (топленное сливочное масло) и легко усваиваемыми углеводами (тростниковый сахар, манная крупа), что привело к развитию алиментарной гиперхолестеринемии [3]. По окончании этого срока животные были разделены на равные группы по 35 крыс в каждой: группа 2 – животные, которые питались рационом без добавления симвастатина; группа 3 – животные, которым 2 месяца вводили симвастатин (Zocor 20 мг) по 0,012 г/кг массы единожды в сутки в виде водной суспензии через пищеводный зонд, что приводило к развитию лекарственной миопатии [4]. Животных выводили из эксперимента декапитацией.

Для оценки динамики холестерина обмена определяли уровень общего холестерина (ХС)

в сыворотке крови на анализаторе Bayer Express Plus.

Для исследования выделяли миокард и фрагменты скелетных мышц с задней лапы животного.

Концентрацию пировиноградной кислоты (ПВК) определяли по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином [5]. Концентрацию лактата определяли по реакции уксусного альдегида, который образуется из молочной кислоты в присутствии серной, фосфорной кислот и ионов меди с параоксидифенилом [6].

Митохондрии выделяли в солевом растворе (0,15 М КСl и 10 мМ трис-НСl), после чего для удаления ядерной фракции гомогенаты центрифугировали 15 мин при 640 g. Фракцию митохондрий выделяли в течение 25 мин при 20 000 g с двукратным промыванием средой выделения. Активность субстратных дегидрогеназ цикла Кребса: пируватдегидрогеназы (ПДГ), α -кетоглутаратдегидрогеназы (α -КГ-ДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) определяли спектрофотометрическим методом по реакции восстановления нитросинего тетразолия в присутствии индивидуального субстрата (пирувата Na, α -кетоглутарата, сукцината) [7]. Активность цитохромоксидазы (ЦХО) определяли по цветной реакции с парадитрофениламином [8].

Для гистологических исследований фрагменты тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием программы STATISTICA 10.0. Достоверность отличий определяли после проверки на подчинение нормальному закону распределения с помощью t-критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В миокарде животных группы 1 выявили увеличение уровня лактата на 117% ($p < 0,001$) уровень ПВК достоверно не изменился относительно контрольной группы (табл. 1). Активность субстратных дегидрогеназ имела разнонаправленный характер: активность ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ была увеличена на 50% ($p < 0,001$) и 18% ($p < 0,001$) соответственно, активность СДГ снижена на 20% ($p < 0,001$), ЦХО повышена на 67% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1).

В мышечной ткани животных группы 1 концентрация ПВК была снижена на 59% ($p < 0,001$), лактата – увеличена на 109% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы (табл. 2). Активность ферментов энергетического обмена изменилась следующим образом: выявлено незначительное снижение активности α -КГ-ДГ на 10% ($p < 0,001$) и ЦХО на 8% ($p > 0,05$), активность СДГ и ПВК-ДГ

Таблица 1. Показатели углеводно-энергетического обмена в сердечной мышце крыс после длительного введения симвастатина

Показатель	Группа контроля (интактные животные) n=35	Группа 1 (контроль + симвастатин) n=35	Группа 2 (гиперхолестеринемия) n=35	Группа 3 (гиперхолестеринемия + симвастатин) n=35
Пируват [мкМ/мг белка]	0,7 ± 0,1 0,72 [0,9; 0,8]	0,7 ± 0,08 p>0,1	1,6 [1,6; 1,8]* p<0,001	0,8 [0,7; 0,8]** p<0,001** p>0,1*
Лактат [мкМ/мг белка]	2,9 [2,2; 3]	6,3 [6,2; 6,3]* p<0,001	5,2 [5,1; 5,2]* p<0,001	4,4 [4,1; 4,44]**,* p<0,001**, p<0,001*
ПВК-ДГ [мкМ/мг белка]	1,6 ± 0,3 1,4 [1,4; 1,9]	2,4 ± 0,14 p<0,001	2,9 [2,6; 3,2]* p<0,001	5,5 [5,2; 5,8]**,* p<0,001** p<0,001*
α-КГ-ДГ [мкМ/мг белка]	2,2 [2,1; 2,4]	2,6 [2,4; 2,6]* p<0,001	4,0 [3,6; 4,3]* p<0,001	2,4 [2,4; 2,6]**,* p<0,001** p<0,001*
СДГ [мкМ/мг белка]	10,1 [9,8; 10,5]	8,1 [8,1; 9,7]* p<0,001	8,8 [8,5; 9,3]* p<0,001	4,89 [4,3; 5,3]**,* p<0,001** p<0,001*
ЦХО [нМ/мг белка]	0,012 ± 0,001 0,01 [0,011; 0,012]	0,02 ± 0,002* p<0,001	0,009 [0,009; 0,001] * p<0,001	0,008 [0,007; 0,008] **,* p<0,001** p<0,001*

Примечание: * достоверно при сравнении с группой контроля; ** достоверно при сравнении со 2-ой группой.

Таблица 2. Показатели углеводно-энергетического обмена в скелетных мышцах крыс после длительного введения симвастатина

Показатель	Группа контроля (интактные животные) n=35	Группа 1 (контроль + симвастатин) n=35	Группа 2 (гиперхолестеринемия) n=35	Группа 3 (гиперхолестеринемия + симвастатин) n=35
Пируват [мкМ/мг белка]	2,3 [2,3;2,3]	0,94 [0,88;0,98]* p<0,001	8 [8;8]* p<0,001	3,3 [3;3,5]**,* p<0,001** p<0,001*
Лактат [мкМ/мг белка]	3,9 [3,78;4,44]	8,16 [7,74;8,46]* p<0,001	6,8 ± 0,65 6,9 [6;7,3]* p<0,001	4,4 [4,32;5]**,* p<0,001** p<0,001*
ПВК-ДГ [мкМ/мг белка]	0,82 [0,74;0,82]	1,37 [1,24;1,49]* p<0,001	1,72 [1,72;2,01]* p<0,001	1,47 [1,32;1,61]**,* p<0,001** p<0,001*
α-КГ-ДГ [мкМ/мг белка]	0,82 [0,82;0,98]	0,74 [0,62;0,87]* p<0,001	1,72 [1,72;1,72]* p<0,001	0,73 [0,73;0,88]**,* p<0,001** p<0,001*
СДГ [мкМ/мг белка]	1,81 [1,64;1,9]	2,74 [2,36;2,86]* p<0,001	2,53 [2,23;2,83]* p<0,001	0,73 [0,73;0,88]**,* p<0,001** p<0,001*
ЦХО [нМ/мг белка]	0,0039 ± 0,0005 0,0038 [0,0034;0,0042]	0,0036 ± 0,0004 p>0,05	0,0038 [0,0034;0,0039] p>0,05	0,001 [0,00096;0,00114]**,* p<0,001** p<0,001*

Примечание: * достоверно при сравнении с группой контроля; ** достоверно при сравнении со 2-ой группой.

увеличилась на 51% (p<0,001) и 110% (p<0,001) соответственно относительно контрольной группы (см. табл. 2).

Содержание животных на рационе, обогащённом легкоусваиваемыми углеводами и животными жирами (группа 2), приводило к достоверному увеличению уровня холестерина в сыворотке крови

на 75,38% (p<0,001) относительно контрольной группы, что свидетельствует о формировании алиментарной гиперхолестеринемии (табл. 3).

У животных с алиментарной гиперхолестеринемией (ГХ) (группа 2) в миокарде установили повышение концентрации ПВК на 119% (p<0,001) и лактата на 79% (p<0,001) по сравнению

Таблица 3. Уровень холестерина в сыворотке крови животных исследуемых групп ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля (интактные животные) n=35	Группа 2 (гиперхолестеринемия) n=35	Группа 3 (гиперхолестеринемия + симвастатин) n=35
Холестерин [ммоль/л]	1,588 ± 0,154	2,785 ± 0,342 p < 0,001	1,637 ± 0,136 p1 < 0,001 p > 0,05

Примечание: p достоверно относительно контрольной группы; p1 достоверно относительно животных с гиперхолестеринемией.

с группой контроля. Активность ПВК-ДГ была увеличена на 81% ($p < 0,001$), α -КГ-ДГ – на 82% ($p < 0,001$), при этом активность СДГ была снижена на 13% ($p < 0,001$), ЦХО – на 25% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы (см. табл. 1).

В скелетных мышцах животных группы 2 было выявлено повышение концентрации ПВК на 248% ($p < 0,001$) и лактата на 74% ($p < 0,001$) относительно контрольной группы. Активность ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ была увеличена синхронно на 110% ($p < 0,001$), активность СДГ – на 40% ($p < 0,001$), активность ЦХО достоверно не изменилась относительно группы контроля (см. табл. 2).

После курса симвастатина (группа 3) у животных, несмотря на сохранение характера питания, было выявлено снижение уровня холестерина в сыворотке крови практически до показателя контрольной группы (см. табл. 3).

В миокарде животных было установлено снижение концентрации ПВК на 50% ($p < 0,001$), лактата – на 15% ($p < 0,001$) относительно показателей группы 2. При сравнении с показателями контрольной группы концентрация ПВК достоверно не отличалась, концентрация лактата была увеличена на 52% ($p < 0,001$). Активность ПВК-ДГ относительно группы 2 увеличилась на 90% ($p < 0,001$), а при сравнении с данными контрольной группы была повышена на 244% ($p < 0,001$). Активность α -КГ-ДГ в миокарде животных группы 3 снизилась на 40% ($p < 0,001$) относительно группы 2 и практически не отличалась от контрольной группы (см. табл. 1).

В мышцах животных группы 3 концентрация ПВК снизилась на 63% ($p < 0,001$), лактата – на 35% ($p < 0,001$) относительно показателей группы 2. При сравнении с данными контрольной группы концентрация ПВК оставалась увеличенной на 44% ($p < 0,001$), лактата – на 13% ($p < 0,001$). Активность ПВК-ДГ в мышцах животных группы 3 снизилась относительно группы 2 на 15% ($p < 0,001$), но по сравнению с контрольной группой оставалась увеличенной на 79% ($p < 0,001$). Активность α -КГ-ДГ в мышцах животных группы 3 снизилась на 58% ($p < 0,001$) относительно группы 2, относительно контрольной группы была снижена на 10% ($p < 0,001$). Активность СДГ и ЦХО в мышцах животных группы 3 снизилась на 71% ($p < 0,001$)

и 74% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с показателями группы 2. Относительно контрольной группы активность СДГ была снижена на 60% ($p < 0,001$), ЦХО – на 97% ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Из представленных данных видно, что характерной особенностью метаболического ответа миокарда и скелетных мышц интактных животных на введение симвастатина (группа 1) является увеличение уровня лактата. Исходя из общепринятых представлений, накопление лактата можно рассматривать как признак развития метаболического ацидоза и тканевой гипоксии. С другой стороны, современные представления о роли лактата в метаболизме миокарда и скелетных мышц позволяют полагать, что введение высокой дозы симвастатина является стрессорным фактором, вызывающим адаптивный ответ в виде повышения скорости гликолиза, на что указывает гиперпродукция лактата [9].

Миокард – активно метаболизирующая ткань, потребляющая 60–75% кислорода, и аэробное окисление жирных кислот и глюкозы рассматриваются как основные механизмы его энергообеспечения [10]. Сохранение в миокарде животных группы 1 уровня ПВК в границах, соответствующих контрольной группе, при повышенной активности ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ также косвенно отражает активацию гликолиза. Повышенная активность начальных ферментов цикла Кребса также свидетельствует об активации НАД-зависимого окисления, что тоже характерно для адаптации к гипоксии. При этом представляется логичным некоторое снижение активности СДГ, поставляющей эквиваленты ФАДН₂ в дыхательную цепь, и активация ЦХО как терминального участка дыхательной цепи.

Метаболические изменения в скелетных мышцах животных группы 1 существенно отличались от таковых в миокарде. У животных выявлено снижение концентрации ПВК и повышение активности ПВК-ДГ. С одной стороны, столь выраженное снижение концентрации ПВК в мышцах может быть обусловлено её восстановлением в лактат, с другой – интенсивным окислением в реакции, катализируемой ПВК-ДГ. В то же время была выявлена тенденция к снижению активности α -КГ-ДГ,

что указывает на постепенное уменьшение доли НАД-зависимого окисления в энергообеспечении миоцитов. Выявленное нами повышение активности СДГ в мышцах животных группы 1 может быть направлено на поддержание энергопродукции в обход НАД-зависимого участка дыхательной цепи. При этом нами выявлена тенденция к снижению активности ЦХО, что указывает на напряжение адаптивных механизмов и формирует тканевую гипоксию.

Анализ биохимических показателей в миокарде и скелетных мышцах животных с алиментарной ГХ (группа 2) позволил выявить ряд общих механизмов метаболических перестроек. Так, в анализируемых тканях было выявлено существенное увеличение уровня ПВК и лактата. Накопление ПВК как узлового метаболита обмена глюкозы, аминокислот и жирных кислот, с одной стороны, свидетельствует о формировании дисрегуляции внутриклеточного обмена. С другой стороны, накопление ПВК и повышенная активность ПВК-ДГ может быть обусловлена гиперметаболизмом глюкозы и жирных кислот, поступающих в составе экспериментального рациона.

Согласно данным литературы, даже двухнедельная ГХ характеризуется манифестацией дистрофических изменений кардиомиоцитов, которые проявляются дислипидемической модификацией клеточных мембран, повышением активности катаболических процессов. В динамике развития ГХ наблюдается усугубление дистрофии кардиомиоцитов с нарушением поперечной исчерченности, появлением очагов некроза, кардиосклероза [11].

Гистологическое исследование срезов миокарда животных группы 2 также позволило выявить ряд дистрофических изменений: набухание кардиомиоцитов с утратой поперечной исчерченности, концевая дистрофия миоцитов, венозное полнокровие, периваскулярная гистиоцитарно-фибробластическая реакция, набухание стенок артериол, жировая инфильтрация, гиалиноз стенок отдельных сосудов [3].

Принимая во внимание данные о морфологических изменениях, накопление лактата в миокарде и скелетных мышцах животных группы 2 свидетельствует о формировании гипоксии. В общепринятых представлениях, длительная гипоксия вызывает снижение интенсивности НАД-зависимого окисления. В нашем эксперименте, напротив, было установлено повышение активности ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ. При этом изменения активности СДГ и ЦХО в миокарде отличались от таковых в скелетных мышцах. В миокарде было выявлено снижение активности обоих ферментов, что указывает на общее снижение эффективности митохондриального окисления, поскольку ФАД-зависимый участок дыхательной цепи является наиболее устойчивым и участвует в формировании долгосрочных механизмов адаптации к гипоксии. В скелетных мышцах

животных с алиментарной ГХ, напротив, выявлено повышение активности СДГ, тогда как активность ЦХО не отличалась от контрольной группы.

После курса симвастатина у животных с алиментарной ГХ (группа 3) выявлено снижение уровня ПВК и лактата, что отражает тенденцию к стабилизации углеводного обмена. Однако сравнение с показателями контрольной группы показало, что уровень лактата в миокарде и скелетных мышцах оставался повышенным. Уровень ПВК в скелетных мышцах оставался увеличенным, в миокарде – не отличался. Данные изменения указывают на разный характер метаболических перестроек и несовершенство адаптивных процессов, несмотря на нормализацию уровня холестерина и устранение дестабилизирующего влияния ГХ.

Анализ активности ферментов цикла Кребса позволил установить ряд общих механизмов. Так, активность ПВК-ДГ в миокарде животных группы 3 была повышена относительно показателей группы 2, в скелетных мышцах активность фермента, напротив, была снижена. В то же время сравнение активности ПВК-ДГ у животных группы 3 с показателями контрольной группы показало, что она оставалась повышенной и в миокарде, и в скелетных мышцах. Активность α -КГ-ДГ в миокарде и мышцах животных группы 3 снизилась по сравнению с животными группы 2, а относительно контрольной группы практически не отличалась. Усиление интенсивности НАД-зависимого окисления является ранним и недолгосрочным механизмом адаптации к гипоксии и в динамике развития адаптивных реакций сменяется активацией наиболее устойчивого сукцинатдегидрогеназного [12]. Данный тезис подтверждают полученные нами данные об активации ПВК-ДГ и α -КГ-ДГ в исследуемых органах животных группы 2, а затем снижение их активности у животных группы 3.

Между тем активность СДГ и ЦХО после курса симвастатина как в миокарде, так и в скелетных мышцах значительно снизилась относительно показателей группы 2, а также относительно контрольной группы. Эти изменения отражают сохранение дисрегуляторных процессов в клетках и могут рассматриваться как проявление «биоэнергетической» гипоксии и признаком формирующейся митохондриальной дисфункции.

Заключение

Миокард, наряду со скелетными мышцами, является тканью-мишенью повреждающего действия статинов. Метаболические изменения в миокарде, так же как и в скелетных мышцах, зависят от исходного функционального состояния организма и имеют ряд общих механизмов, характеризующихся клеточной энергетической неполноценностью. В то же время метаболический ответ миокарда имеет свои особенности, что обусловлено особенностью функционирования в режиме

непрерывного сокращения, высокой скоростью окислительного метаболизма, разнообразием и биодоступностью окисляемых субстратов.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Соответствие принципам этики

Проведенная работа выполнена в строгом соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.), и одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол №21/15 от 10.12.2015 г.).

Список литературы / References

1. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, Ogushi Y, Hama R, Kobayashi T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):189-199. doi: 10.1586/17512433.2015.1011125.
2. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. Statins and mitochondria. *Postepy Biochemii*. 2016;62(2):77-84.
3. Mikashinovich Z., Belousova ES, Semenets IA, Romashenko AV, Kantaria AV. Patent for invention №2733693, Russian Federation, G09B 23/28, 2020. In Russian. (Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Семенец И.А., Ромашенко А.В., Кантария А.В. Патент на изобретение №2733693, РФ, G09B 23/28, 2020).
4. Mikashinovich ZI, Belousova ES, Sarkisyan OG, Vikhlyantsev IM, Vinogradova EV. Patent for invention №2632624, Russian Federation, G09B 23/28, 2017. In Russian. (Микашинович З.И., Белоусова Е.С., Саркисян О.Г., Вихлянцева И.М., Виноградова Е.В. Патент РФ на изобретение №2632624, РФ, G09B 23/28, 2017).
5. Kamysbnikov VS. Handbook of clinical and biochemical studies and laboratory diagnostics. M.: MEDpress-inform, 2004. In Russian. (Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2004).
6. Danilova LA, Basharina OB, Krasnikova EN, Litvinenko LA, Ramenskaya NP, Fomenko MO, Mashek ON. Handbook of laboratory research. Saint Petersburg: Piter. 2003. In Russian. (Данилова Л.А., Башарина О.Б., Красникова Е.Н., Литвиненко Л.А., Раменская Н.П., Фоменко М.О., Машек О.Н. Справочник по лабораторным исследованиям. СПб.: Питер. 2003).
7. Modern methods in biochemistry / ed. by V.N. Orekhovich. M.: Medicine, 1977. In Russian. (Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977).
8. Nordmann IN. Determination the activiti dehydrogenasiqie des mitochondries a 1-acid-dichloride-2,3,5-triphenyl-tetrazolium. *Bulletin de la Sociütü de chimie biologique*. 1957;33:189-197.
9. Chepur SV, Pluzhnikov NN, Chubar OV, Fateev IV, Bakulina LS, Litvinenko IV, Shiryayeva AI. Lactic acid: dynamics of ideas about the biology of lactate. *Advances in modern biology*. 2021;141(3):227-247. In Russian. (Ченур С.В., Плужников Н.Н., Чубарь О.В., Фатеев И.В., Бакулина Л.С., Литвиненко И.В., Ширяева А.И. Молочная кислота: динамика представлений о биологии лактата. *Успехи современной биологии*. 2021;141(3):227-247). doi: 10.31857/S0042132421030042.
10. Telkova IL, Teplyakov AT. Clinical and pathophysiological aspects of the effects of chronic hypoxia/ischemia on energetic metabolism of the myocardium. *Clin med*. 2004;82(3):4-11. In Russian. (Телкова И.Л., Тепляков А.Т. Клинические и патофизиологические аспекты влияния хронической гипоксии/ишемии на энергетический метаболизм миокарда. *Клиническая медицина*. 2004;82(3):4-11).
11. Blagodrov VN, Danilishina MV, Lagoda NN, Rudnitskaya OG, Ivanova MD. Cytochemical aspects of energetic deficiency of the myocardium at the atherogenic dislipoproteidemia. *The world of medicine and biology*. 2011;7(4):20-23. In Russian. (Благодаров В.Н., Данилишина М.В., Лагода Н.Н., Рудницкая О.Г., Иванова М.Д. цитохимические аспекты энергетического дефицита миокарда в условиях атерогенной дислипотеидемии. *Світ медицини та біології*. 2011;7(4):20-23).
12. Novikov VE, Katunina NP. Pharmacology and biochemistry of hypoxia. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2002;1(2):73-87. In Russian. (Новиков В.Е., Катунина Н.П. Фармакология и биохимия гипоксии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2002;1(2):73-87).

Сравнительный анализ результатов прямого измерения и расчетного определения холестерина липопротеидов низкой плотности

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0004

© В.Е. Веровский¹, О.В. Островский¹, А.А. Панина^{1,2}, Е.А. Няхина¹, И.Г. Шушкова^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград

² ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2», г. Волгоград

Для цитирования: Веровский Валериан Евгеньевич – ORCID 0000-0001-5944-9572, Островский Олег Владимирович – ORCID 0000-0001-9827-9545, Панина Анна Александровна – ORCID 0000-0003-2750-8579, Няхина Елена Александровна – ORCID 0009-0002-5738-3172, Шушкова Ирина Геннадьевна – ORCID 0000-0003-2750-8579. Сравнительный анализ результатов прямого измерения и расчетного определения холестерина липопротеидов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;1(54):29–36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0004.

Абстракт

Цель. Целью настоящего исследования была оценка влияния результатов определения холестерина липопротеидов низкой плотности, полученных прямым и расчетным по Фридвальду методами, на классифицирование пациентов по группам тяжести гиперхолестеринемии.

Материалы и методы. Анализировались данные 161051 результата исследований липидного профиля, выполненных в крупной централизованной лаборатории, без учета интервенций. Статистическая обработка данных проводилась с использованием регрессионного анализа и метода Бленда-Альтмана.

Результаты. Регрессионный анализ показал высокую степень связи ($R^2=0,91$) между уровнями холестерина липопротеидов низкой плотности, полученными прямым методом и рассчитанными по формуле Фридвальда. Однако выявленная тенденция (наклон регрессионной прямой и прямой при анализе по Бленду-Альтману) показала, что ниже 3,5 ммоль/л ХС ЛНП для прямого метода в целом характерны более высокие значения, по сравнению с методом Фридвальда, а выше 3,5 ммоль/л – более низкие.

Заключение. По всем диапазонам уровней ХС ЛНП различия в классификации пациентов по значениям прямого определения и по расчетным значениям не превышали 3,2% что может быть рассмотрено как прямое подтверждение достаточности формулы Фридвальда.

Ключевые слова: холестерин липопротеидов низкой плотности, формула Фридвальда, метод Бленда-Альтмана.

Comparative analysis of the results of direct measurement against calculated determination of low-density lipoprotein cholesterol

V.E. Verovsky¹, O.V. Ostrovsky¹, A.A. Panina^{1,2}, E.A. Nyakhina¹, I.G. Shushkova^{1,2}

¹ Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation State Healthcare, Volgograd, Russia

² Institution «Consultative Diagnostic Clinic № 2», Volgograd, Russia

Abstract

Aim. The aim of this study was to evaluate the impact of the results of the low-density lipoprotein cholesterol determination, obtained by direct and calculated methods according to Friedwald, on the classification of patients into hypercholesterolemia severity groups.

Materials and methods. The analysis of 161,051 results of lipid profile studies performed in a large centralized laboratory, excluding interventions. Statistical data processing was carried out using regression analysis and the Blend-Altman method.

Results. Regression analysis showed a high degree of relationship ($R^2=0.91$) between the results of low-density lipoprotein cholesterol, obtained by a direct method and calculated by the Friedwald formula. However, the revealed trend (the slope of the regression line and the straight line in the Blend-Altman analysis) showed that below 3.5 mmol /l LDL-C for the direct method, in general, higher values are characteristic, compared with the Friedwald method, and above 3.5 mmol /l – lower.

Conclusion. For all ranges of LDL-C levels, differences in the classification of patients according to the values of direct determination and calculated values did not exceed 3.2%, which can be considered as a direct confirmation of the clinical validity of the Friedwald formula.

Keywords: low-density lipoprotein cholesterol, Friedwald formula, Blend-Altman method.

For citation: Verovsky Valerian Evgenievich ORCID – 0000-0001-5944-9572, Ostrovsky Oleg Vladimirovich ORCID – 0000-0001-9827-9545, Panina Anna Aleksandrovna ORCID – 0000-0003-2750-8579, Nyakhina Elena Aleksandrovna, ORCID – 0009-0002-5738-3172, Shushkova Rina Gennadiyevna ORCID – 0000-0003-2750-8579 Comparative analysis of the results of direct measurement against calculated determination of low-density lipoprotein cholesterol. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):29–36. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2023.04.0004.

Received/Поступила: 04.06.2023

Review received/Рецензия получена: 11.12.2023

Accepted/Принята в печать: 25.01.2024

Введение

Успехи в ряде фундаментальных наук значительно изменили аналитические технологии в клинической лабораторной диагностике. Необходимость в улучшении качества, снижении стоимости, увеличении чувствительности и специфичности анализа, доступность новых материалов и реагентов привели к непрерывному совершенствованию аналитических технологий. Сопоставимость результатов новых технологий с предшествующими обычно успешно решается производителем тест-систем. Однако интерферирующие вещества в биопробе неодинаково, в зависимости от нюансов технологии, искажают результаты измерения и влияют на их интерпретацию. Более того, надо помнить, что конечной целью лабораторного теста является принятие клинического решения, и нельзя исключить, что совершенствование аналитической части не приведет к изменению порогов принятия клинических решений [1].

Содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП)

и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в крови является одним из наиболее часто назначаемых рутинных лабораторных тестов. Последнее десятилетие ознаменовалось быстрым развитием лабораторных технологий. К таковым относится прямое определение ХС ЛНП. Как известно, высокий уровень ХС ЛНП является важнейшим маркером развития атеросклероза и одновременно ценным предиктором сердечных событий [2]. Правила интерпретации результатов измерения ХС ЛНП были получены во Фремингемском исследовании сердца, в ходе которого ХС ЛНП рассчитывался по формуле Фридвальда [3] на основе данных о ХС, ХС ЛВП и концентрации триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. В настоящее время крупные медицинские лаборатории все чаще определяют ХС ЛНП прямым методом. Тем не менее расчетный способ все еще остается актуальным, особенно в скрининговых популяционных исследованиях. В ряде исследований было показано расхождение результатов ХС ЛНП, определяемых прямым и расчетным методами, что привело к поиску и апробации новых математических

моделей более точно отражающих зависимость концентрации ХС ЛНП, измеренной прямым методом, от рассчитанной по Фридвальду [4]. Однако, на наш взгляд, с практической точки зрения особо важным является не аналитическая корреляция результатов, а их влияние на классификацию пациентов в группы с рекомендованными целевыми значениями ХС ЛНП [5].

Целью настоящего исследования была оценка влияния результатов определения ХС ЛНП, полученных прямым и расчетными методами по Фридвальду (1972) [4] и Садовникову с соавт. (2022) [6], на классифицирование пациентов по группам тяжести гиперхолестеринемии.

Материалы и методы

Анализировались данные исследования липидного спектра, полученные в ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника №2» г. Волгограда за 2020–2022 гг. Измерение содержания ХС проводилось ферментативным методом, основанном на спектрофотометрическом измерении конечных продуктов реакции гидролиза эстрифицированного холестерина. Для определения ХС ЛВП использовали сочетание иммуносепарации

с последующей детекцией ферментативным колориметрическим методом. Измерение ТГ в сыворотке крови проводилось унифицированным четырехстадийным ферментативным колориметрическим методом. ХС ЛНП определяли прямым селективным ферментативным методом. Результаты анализа также использовали для расчета ХС ЛНП по формуле Фридвальда и Садовникова ($\text{ХС ЛНП} = \text{ХС неЛВП} - (\text{ТГ}/3 - 0,14)$, где ХС неЛВП – разница между ХС и ХС ЛВП) [6].

Для проведения всех исследований использовались коммерческие наборы реагентов производства Beckman Coulter, а именно: холестерин – диагностический набор OSR6616, холестерин липопротеидов высокой плотности – OSR6687, набор LDL-CHOLESTEROL, триглицериды – OSR66118, измерения проводились на автоматическом биохимическом анализаторе AU5800 (Beckman Coulter).

Ежедневный внутрилабораторный контроль качества осуществляли в автоматическом режиме с использованием двухуровневого контрольного материала производства Beckman Coulter. Результаты исследования при проведении контроля качества в 100 сериях одного и того же лота контрольного образца представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследования контрольных образцов

Наименование аналита	Аттестованное значение (уровень 1)	Результаты исследования контрольного образца (уровень 1)		Аттестованное значение (уровень 2)	Результаты исследования контрольного образца (уровень 2)	
		Хср	CV,%		Хср	CV,%
Холестерин общий, ммоль/л	4,07	4,05	3,28	7,66	7,71	3,25
Триглицериды, ммоль/л	1,69	1,7	2,4	3,79	3,83	2,34
Холестерин ЛВП, ммоль/л	0,91	0,87	4,2	1,67	1,63	4,07
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,07	2,045	4,54	4,19	4,201	4,3

Примечания: ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, Хср – среднее значение, CV – коэффициент вариации.

Были обработаны результаты 165302 заявок на анализ. Причины направления на анализ не уточнялись, то есть включены данные пациентов как на фоне лечения гиполипидемическими препаратами, так и вне лечения. Из анализа исключено 4239 записей о результатах анализа, в которых содержание триглицеридов оказалось выше 4,2 ммоль/л. Также были исключены записи (12), в которых измеренное значение уровня общего холестерина оказалось ниже уровня холестерина ЛНП или ЛВП. Итого были

проанализированы данные 161051 заявки. Расчет холестерина по Фридвальду и Садовникову проводили по формулам, приведенным в [4] и [6] соответственно.

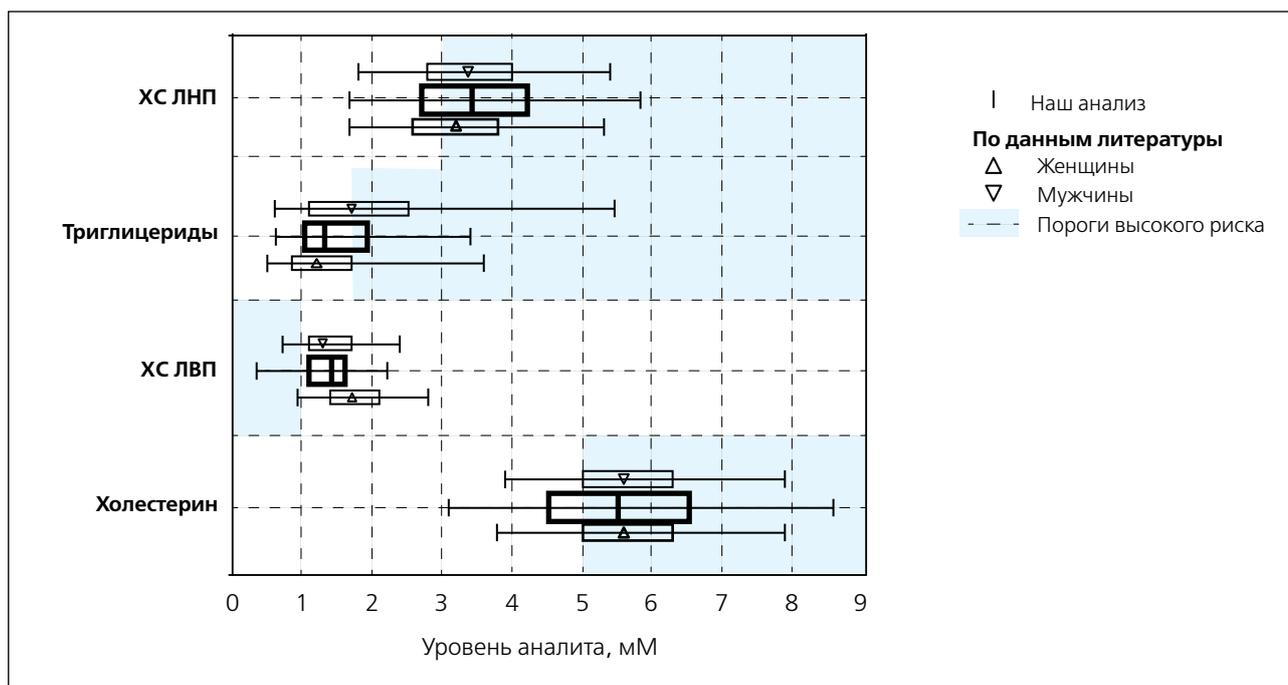
Для статистических расчетов использовали программные продукты: Excel из пакета Microsoft Office 2007 (Microsoft, США), Origin 8,5. При анализе методами регрессии ($Y = a + bX_1 + cX_2 + \dots$) коэффициент a обозначался как «смещение», а коэффициенты при независимых переменных как «наклон».

Результаты

Распределение пациентов по уровню анализов приведено на рисунке 1. Уровень общего холестерина составлял ([медиана; интерквартильный размах]) [5,5; 4,5-6,5] ммоль/л; холестерина липопротеидов высокой плотности – [1,4; 1,1-1,6] ммоль/л; триглицеридов – [1,3;

1,0-1,9] ммоль/л; холестерина липопротеидов низкой плотности – [3,4; 2,7-4,2] ммоль/л. Максимальные значения составляли: для общего холестерина – 28,2 ммоль/л и для ЛНП – 16,7 ммоль/л. В целом распределение пациентов по уровням анализов было близко к данным литературы [7] (см. рис. 1).

Рисунок 1. Распределение пациентов по уровню анализов в сопоставлении с данными литературы [7]. Приведены медиана, интерквартильный интервал и 2,5–97,5% процентиля.



Примечания: ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

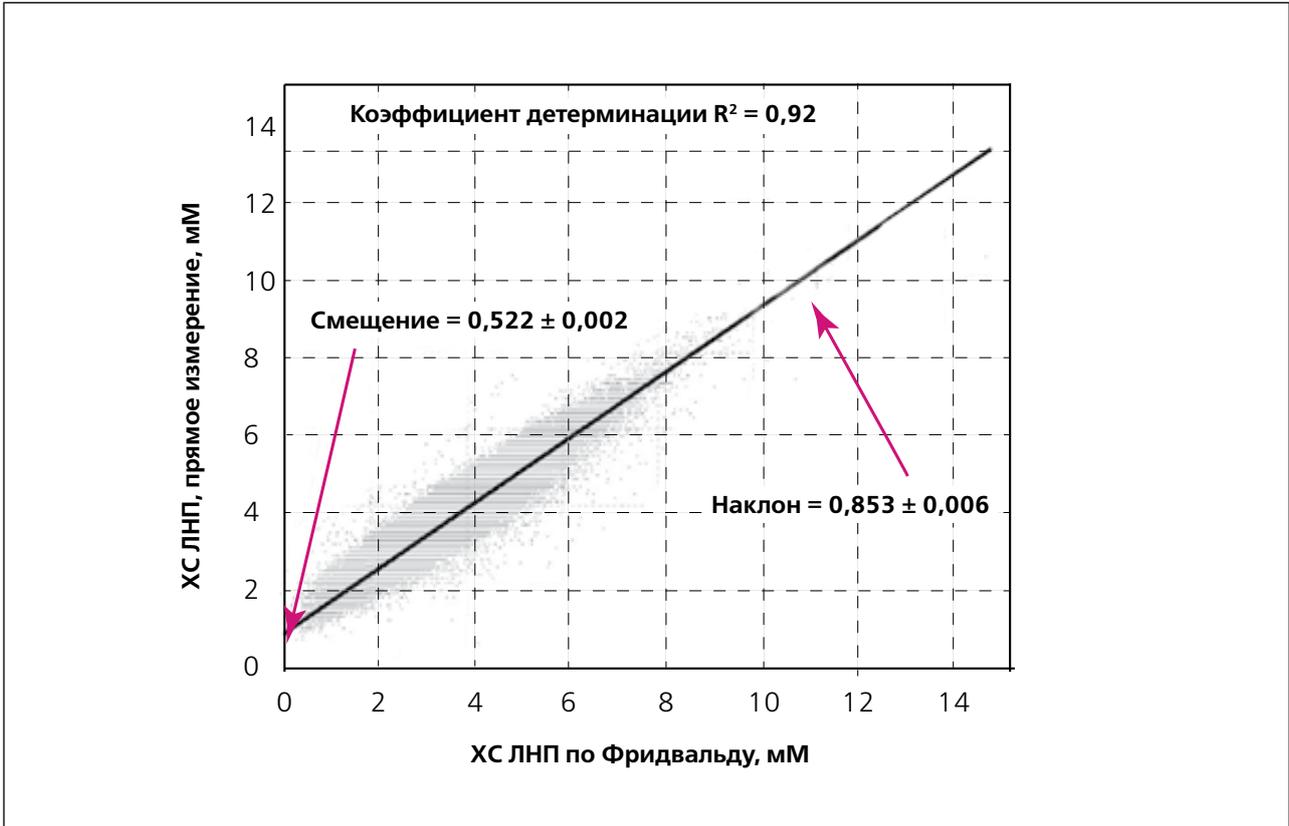
Регрессионный анализ (рис. 2) выявил высокую степень связи ($R^2=0,91$) между результатами прямого определения ХС ЛНП и рассчитанного по формуле Фридвальда. Однако результаты прямого определения в целом оказались смещены примерно на 0,5 ммоль/л к более высоким значениям. Вместе с тем наклон прямой существенно отличается от единицы (0,85, см. рис. 2). То есть прямое определение приводит к более высоким значениям ХС ЛНП при низком уровне анализа, а при высоких уровнях более высокие значения получаются при расчетах по формуле Фридвальда.

Подобная тенденция проявляется и при анализе результатов по Бленду-Альтману (рис. 3). Несмотря на низкую степень зависимости разницы результатов от уровня анализа ($R^2=0,13$), наклон прямой (-0,12) статистически значимо отличается от нуля ($p < 0,05$, см. рис. 3). При этом линия регрессии пересекает уровень среднего значения разницы результатов примерно в точке 3,5 ммоль/л. То есть ниже этой точки для прямого метода в целом характерны более высокие значения по сравнению с методом Фридвальда, а выше нее – более низкие.

Анализ по Бленду-Альтману (см. рис. 3) также показал, что в среднем по массиву разница результатов прямого определения и расчета по Фридвальду не отличается от нуля. Однако в 10,9% случаев отмечается превышение среднего значения в пределах 1-2 стандартных отклонений, а в 2,3% случаев – более чем на 2 стандартных отклонения. Сниженные значения прямого определения, по сравнению с методом Фридвальда: в пределах 1-2 стандартных отклонений – в 10,75% случаев, а более чем на 2 стандартных отклонения – в 2,5% случаев.

Анализ распределения пациентов по уровням ХС ЛНП в зависимости от способа анализа проводили, используя диапазоны содержания ХС ЛНП для пациентов с разным уровнем риска сердечно-сосудистой патологии ([5], табл. 2). Результаты анализа приведены на рисунке 4. Первый (верхний) столбик в каждой группе показывает разницу между долями пациентов в %, по-разному классифицируемых в соответствии с концентрацией ХС ЛНП, измеренной прямым методом или рассчитанной по формуле Фридвальда (прямое – по Фридвальду).

Рисунок 2. Зависимость между результатами измерения ХС ЛНП по Фридвальду и прямым методом



Примечания: ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 3. Сравнительный анализ результатов анализа ХС ЛНП по Бленду-Альтману. Параметры зависимости разницы результатов от уровня анализа: $R^2=0,13$; смещение = $0,42 \pm 0,003$ ($p < 0,05$); наклон = $-0,12 \pm 0,001$ ($p < 0,05$)

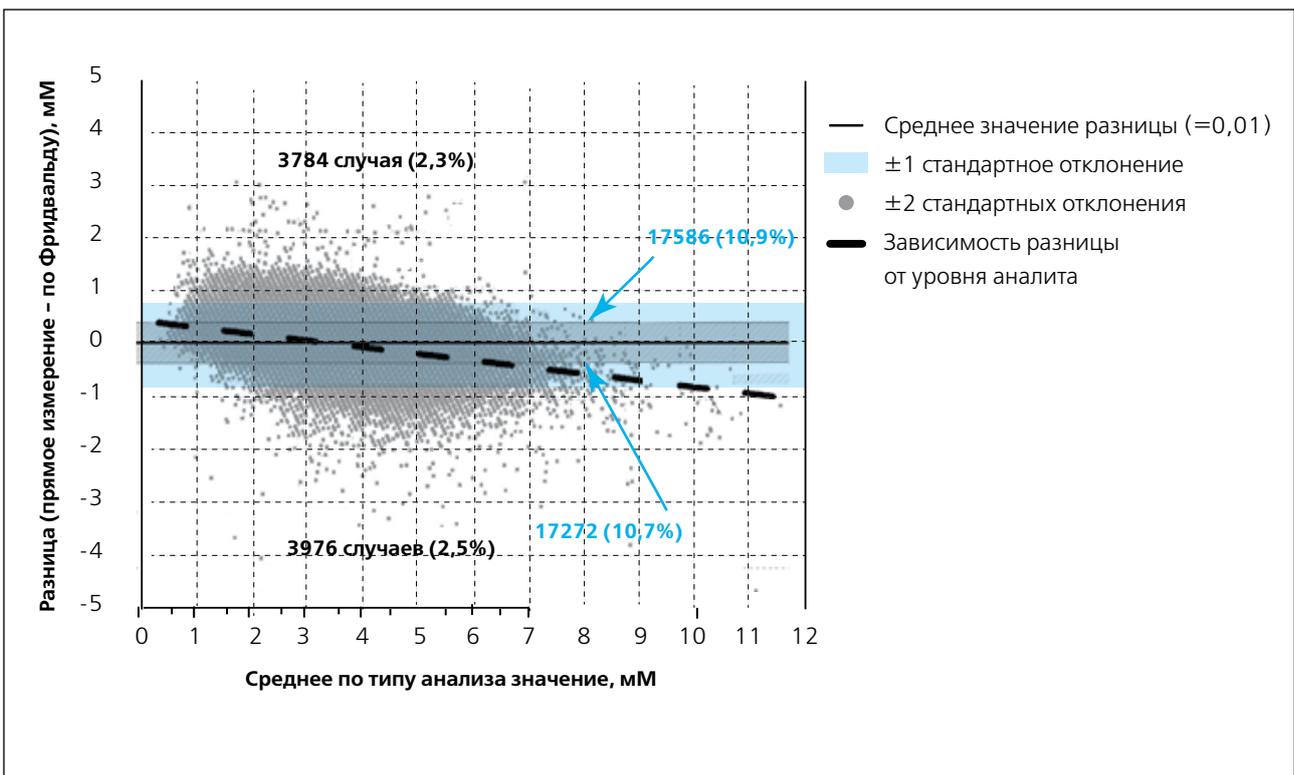
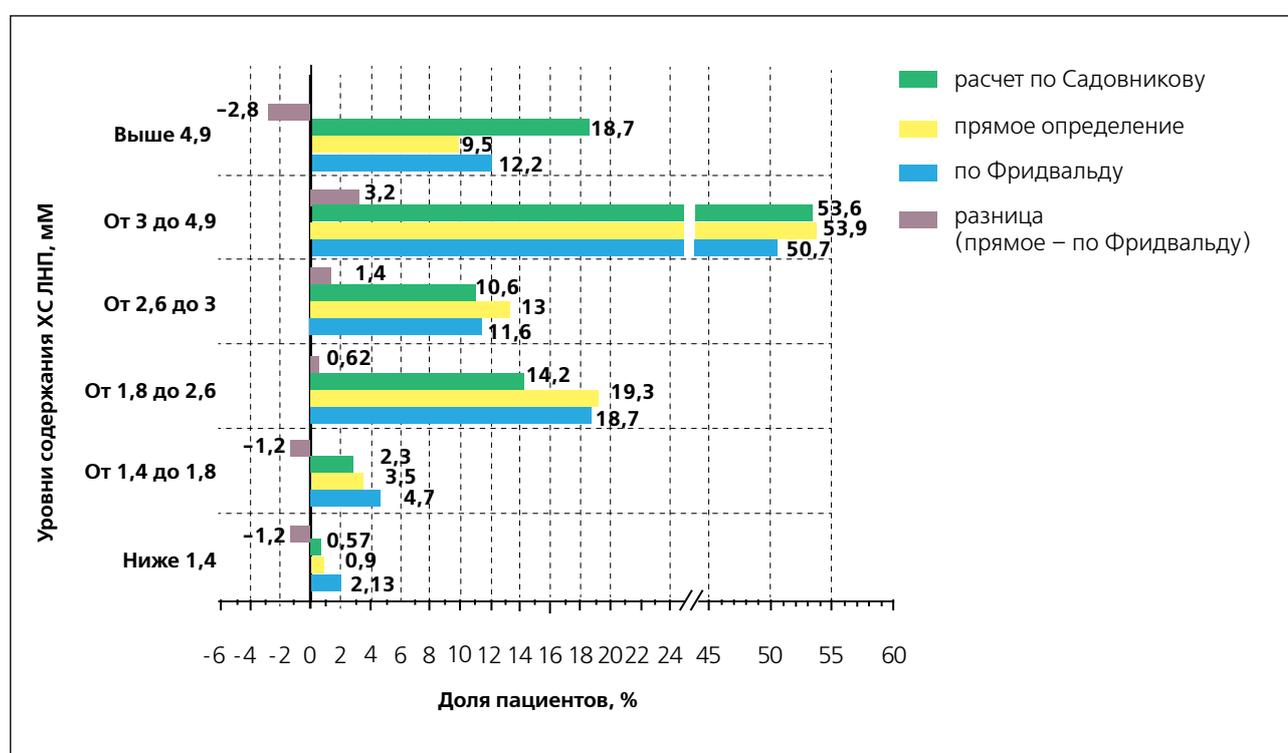


Таблица 2. Результаты анализа зависимости разницы между результатом прямого определения ХС ЛНП и расчетным по Фридвальду от уровней общего холестерина ЛВП и триглицеридов методом множественной регрессии ($F=63922$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,54$)

Параметр	Значение	Ст. ошибка	t	p
Смещение	0,1	0,003	32,2	<0,001
Наклон для «ХС ЛВП»	0,28	0,002	126	<0,001
Наклон для «Триглицериды»	0,37	0,009	375	<0,001
Наклон для «Холестерин»	-0,18	0,005	333	<0,001

Примечания: ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, F – F -статистика, R^2 – коэффициент детерминации, t – t -критерий Стьюдента, p – уровень значимости.

Рисунок 4. Распределение пациентов по уровням содержания ХС ЛНП в зависимости от способа анализа



Обсуждение

В нашем случае лабораторные технологии определения липидного профиля имели большую, чем рекомендованная NCEP (National Cholesterol Education Program – Национальная образовательная программа по холестерину), аналитическую прецизионность: $\pm 3\%$ для смещения и 3% коэффициента вариации (CV) для ХС; $\pm 4\%$ смещения и 4% CV для ХС ЛНП; $\pm 4\%$ смещения и 5% CV для ХС ЛВП; $\pm 5\%$ и 5% CV для измерений ТГ [8]. Это позволяет признать исходные данные как высоко достоверные.

В ранее опубликованной работе [9] на ограниченной группе пациентов мы показали сравнительно невысокую корреляцию определения ХС ЛНП прямым методом с расчетным по Фридвальду ($R^2=0,65$), которая может сказаться на принятии клинических решений. Настоящее исследование было выполнено на более современном оборудовании и реагентах, что, вероятно, уменьшило рассеивание результатов измерения и увеличило их достоверность. Несмотря на это, в нашем исследовании R^2 был равен 0,92 и лишь ненамного ниже, чем в других подобных работах [6].

Выявленная при анализе нашего массива данных тенденция не характерна для некоторых недавних исследований [10]. Возможную причину мы пытались найти, привлекая метод множественной линейной регрессии для анализа зависимости разницы между результатом прямого определения ХС ЛНП и расчетного по Фридвальду от компонент, входящих в формулу расчета (см. табл.1). Результаты указывают на достаточно сильную зависимость разницы результатов от значений независимых переменных ($R^2=0,54$). При этом повышение уровня ХС ЛВП и триглицеридов статистически значимо повышает значение разницы, а уровень холестерина снижает ее значение. С этим, по-видимому, связаны положительные значения разницы при низких уровнях холестерина, а отрицательные – при высоких (см. рис. 3).

Есть две возможные причины отличий нашего анализа от данных литературы [9, 10]: аналитическая ошибка и особенности массива пациентов, включенных в анализ. Что касается случайной ошибки, то размер выборки исключает ее влияние. Влияние систематической ошибки представляется также маловероятным, учитывая уровень оборудования, реагентов и системы контроля качества в лаборатории. То есть наиболее вероятная причина возникновения выявленной зависимости – это особые соотношения значений величин, входящих в формулу Фридвальда, характерные для пациентов исследованного массива данных, обусловленные, возможно, особенностями липидного спектра пациентов с лекарственной коррекцией гиперхолестеринемии.

По всем диапазонам уровней ХС ЛНП [5], различия в классификации пациентов по значениям прямого определения и по расчетным значениям по Фридвальду не превышали 3,2%, в то время как при расчетах по Садовникову разница была более заметной. В исследованном массиве данных преобладает группа (более 50%) пациентов со значениями ХС ЛНП от 3 до 4,9 ммоль/л. Эту группу можно рассматривать как наиболее важную, поскольку пациенты относятся к зоне, возможно, наиболее значимых клинических решений [5].

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании показана высокая корреляция между прямым и расчетным по Фридвальду методами определения ХС ЛНП у 91% пациентов, в то время как различия обнаружены только у 9%. Установлено, что смещение результата определения зависит от диапазона концентрации ХС ЛНП, однако это мало влияет на классификацию пациентов по тяжести гиперхолестеринемии ЛНП. При оценке влияния расчетных методов определения ХС ЛНП на классификацию пациентов метод Фридвальда немногим более предпочтителен, чем метод Садовникова. Очевидно, что расчетные методы определения ХС ЛНП менее затратны, однако при исследованиях полного липидного профиля необходимо помнить, что у больных расчеты сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE базируются на определении общего ХС и ХС ЛВП, определенное клиническое значение имеют триглицериды, особенно при коморбидной патологии. Поэтому нам представляется нецелесообразным универсально рекомендовать тот или иной сокращенный подход к выбору алгоритма исследований липидного профиля. Однако высокая корреляция между расчетными и прямыми методами определения ХС ЛНП делает возможным использование расчетных методов в постаналитическом контроле качества измерений в клинико-диагностических лабораториях.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Jesse RL. On the relative value of an assay versus that of a test: a history of troponin for the diagnosis of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2125-2128. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.014.
2. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*. 1988;4(Suppl A):5A-10A.
3. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
4. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, Wasserman SM, Stein EA, Ce ka R, et al. Comparison of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Assessment by Martin/Hopkins Estimation, Friedewald Estimation, and Preparative Ultracentrifugation: Insights From the FOURIER Trial. *JAMA Cardiol*. 2018;3(8):749-753. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1533.
5. Kukbarchuk VV, Ezhov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VII revision, 2020. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VII пересмотр, 2020. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42.) doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0001.
6. Sadovnikov PS, Olkbovik1 AYu, Gurevich VS. Calculation method for the low-density lipoprotein cholesterol levels on the basis of the lipid metabolism modern paradigm. *Atherosclerosis and Dyslipidemia* 2022;3(48):21-28. (Садовников П.С., Ольховик А.Ю., Гуревич В.С. Расчетный метод определения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на основании современной парадигмы метаболизма липидов. Атеросклероз и дислипидемии. 2022;3(48):21-28). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0003.
7. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A, Chapman MJ, Aakre KM, Baum H, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(4):496-517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253.
8. Cleeman JI, Lenfant C. The National Cholesterol Education Program: progress and prospects. *JAMA*. 1998;280(24):2099-2104. doi: 10.1001/jama.280.24.2099.
9. Ostrovsky OV, Verovsky VE, Salogubova MG, Tverdova VO, Lutchin DN. The alteration of threshold of clinical decision making in connection with the implementation of direct detection of cholesterol-low density lipoproteins in laboratory practice. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012;2:13-15. In Russian. (Островский О.В., Веровский В.Е., Салогубова М.Г., Твердова В.О., Лучинин Д.Н. . Изменение порогов принятия клинических решений в связи с внедрением в лабораторную практику прямого определения холестерина липопротеинов низкой плотности. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;2:13-15).
10. Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*. 2016;37(25):1944-1958. doi: 10.1093/eurheartj/ehw152.

Индекс САVI у пациентов с уязвимыми бляшками в коронарных артериях после перенесенного острого коронарного синдрома

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0005

© А.Н. Ковальская¹, Г.Р. Бикбаева², А.П. Родин², П.Д. Дуплякова², В.А. Сальченко², Р.Р. Кудралеева², Г.Х. Таумова², Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», г. Самара

Для цитирования: Ковальская Анна Николаевна – ORCID 0000-0003-4526-8003, Бикбаева Гузель Рунаровна, Родин Александр Петрович – ORCID 0000-0001-9357-9194, Дуплякова Полина Дмитриевна – ORCID 0000-0003-2773-1682, Сальченко Владимир Алексеевич – ORCID 0000-0001-9254-3544, Кудралеева Раиса Равильевна – ORCID 0009-0003-3624-6192, Таумова Гульслу Хисматовна – ORCID 0000-0002-2459-7740, Дупляков Дмитрий Викторович – ORCID 0000-0002-6453-2976. Индекс САVI у пациентов с уязвимыми бляшками в коронарных артериях после перенесенного острого коронарного синдрома. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2024;1(54):37–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0005.

Абстракт

Цель исследования. Изучить взаимосвязь между сердечно-лодыжечным индексом (САVI) и данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий, а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы. В период с сентября 2022 по март 2023 г. было обследовано 96 пациентов в возрасте 57,3 (55,4-59,1) года (мужчины – 67%), поступивших в экстренном порядке с клиникой острого коронарного синдрома (ОКС) в ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова. Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии. Пациенты получали лечение ОКС, согласно рекомендациям, в том числе статинотерапию в максимальной дозировке. На 2-м визите спустя 1 месяц после ОКС проводилась МСКТ коронарных артерий, оценка индекса САVI и липидного профиля (ОХ, ЛНП, ТГ, ЛВП). Индекс САVI определялся путем метода объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-Series Vascular (Япония). МСКТ выполнялась на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO. Уязвимые бляшки оценивались в программе Plaque ID последующим критериям: положительное ремоделирование, участок низкой плотности (менее 30 HU), точечные кальцинаты в составе бляшки, феномен «кругового свечения», неровный контур или разрыв бляшки. Кальциевый индекс высчитывался по методу Agatson.

Результаты. В целом по группе значение R-CAVI составило 9,3 (8,47-10,2), L-CAVI – 9,3 (8,2-10,3). У женщин R-CAVI – 9,25 (8,7-9,93), L-CAVI – 9,25 (8,57-9,60), у мужчин R-CAVI – 9,5 (8,4-10,4), L-CAVI – 9,3 (8,20-10,5). В результате проведенного корреляционного анализа была обнаружена высоко достоверная связь R-CAVI, L-CAVI с увеличением возраста

($r=0,588$, $p < 0,001$ и $r=0,619$, $p < 0,001$ соответственно). Кальциевый индекс по Agatson, вычисленный по данным МСКТ коронарных артерий в целом по группе составил 58 (11-232) и положительно коррелировал со значениями R-CAVI ($r=0,318$, $p=0,002$), L-CAVI ($r=0,337$, $p < 0,001$). Также выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между индексом CAVI и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и триглицеридов (ТГ). Взаимосвязь индекса CAVI и наличия уязвимых бляшек в коронарных артериях по данным МСКТ не повлекла за собой достоверной статистической значимости ($p=0,563$).

Заключение. Артериальная жесткость – одна из терапевтических целей по снижению общего бремени сердечно-сосудистых событий. Нами была выявлена связь между показателями липидного спектра и индексом CAVI, но корреляции с наличием нестабильных уязвимых бляшек не было установлено. Таким образом, индекс CAVI не может использоваться как прогностический маркер в оценке уязвимых бляшек коронарных артерий.

Ключевые слова: индекс CAVI, артериальная жесткость, уязвимая бляшка, МСКТ.

CAVI index in patients with vulnerable plaques in the coronary arteries after acute coronary syndrome

A.N. Kovalskaya¹, G.R. Bikbaeva², A.P. Rodin², P.D. Duplyakova², V.A. Salchenko², R.R. Kudral-eeva², G.H. Taumova², D.V. Duplyakov^{1,2}

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

² Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, Russia

Abstract

The aim of the study: to study the relationship between the cardio-ankle index (CAVI) and multispiral computed tomography (CCTA) data of coronary arteries, as well as lipid profile indicators in patients with acute coronary syndrome.

Materials and methods. In the period from September 2022 to March 2023, 96 patients aged 57.3 (55.4-59.1) years were examined, 67% of them men who were admitted in an emergency with the acute coronary syndrome (ACS) clinic at the V.P. Polyakov SRCCD. All patients underwent percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery. Patients received ACS treatment according to the recommendations, including statin therapy at the maximum dosage. At the 2nd visit, 1 month after ACS, coronary artery CCTA was performed, the CAVI index and lipid profile (TH, LDL, TG, HDL) were evaluated. The CAVI index was determined by the method of volumetric sphygmography on the VaSera VS-Series Vascular device (Japan). CCTA was performed on a 128-slice GE Revolution EVO. Vulnerable plaques were evaluated in the Plaque ID program according to the following criteria: positive remodeling, low-density non-calcified plaque (less than 30 HU), spotty calcification in the plaque, the phenomenon of napkin ring sign an uneven contour or a plaque rupture. The calcium index was calculated using the Agatson method.

Results. In the whole group, the value of R-CAVI was 9.3 (8,47-10,2), L-CAVI – 9.3 (8,2-10,3). In women, R-CAVI was 9.25 (8,7-9,93), L-CAVI – 9.25 (8,57-9,60), in men R-CAVI – 9.5 (8,4-10,4), L-CAVI – 9.3 (8,20-10,5). As a result of the correlation analysis, a highly reliable association of R-CAVI, L-CAVI with an increase in age was found ($r=0.588$, $p < 0.001$ and $r=0.619$, $p < 0.001$, respectively). The calcium index according to Agatson, calculated according to CCTA of coronary arteries in the whole group, the calcium index was 58 (11-232) and positively correlated with the value of R-CAVI ($r=0.318$, $p=0.002$), L-CAVI ($r=0.337$, $p < 0.001$). Negative correlations between the CAVI index and the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) were also revealed. The relationship between the CAVI index and the presence of vulnerable

plaques in the coronary arteries according to CCTA did not entail significant statistical significance ($p=0.563$).

Conclusion. Arterial stiffness is one of the therapeutic goals to reduce the overall burden of cardiovascular events. We have identified a relationship between the lipid spectrum and the CAVI index, but no correlation with the presence of unstable vulnerable plaques has been established. Thus, the CAVI index cannot be used as a prognostic marker in the assessment of vulnerable coronary artery plaques.

Keywords: CAVI index, arterial stiffness, vulnerable plaque, CCTA.

*For citation: Kovalskaya Anna Nikolaevna – ORCID 0000-0003-4526-8003, Bikbaeva Guzel Runarovna, Rodin Alexander Petrovich – ORCID 0000-0001-9357-9194, Duplyakova Polina Dmitrievna – ORCID 0000-0003-2773-1682, Salchenko Vladimir Alekseevich – ORCID 0000-0001-9254-3544, Kudraleeva Raisa Ravilyevna – ORCID 0009-0003-3624-6192, Taumova Gulslu Khismatovna – ORCID 0000-0002-2459-7740, Duplyakov Dmitry Viktorovich – ORCID 0000-0002-6453-2976. CAVI index in patients with vulnerable plaques in the coronary arteries after acute coronary syndrome. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2024;1(54):37–44. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0005.*

Received/Поступила: 27.09.2023

Review received/Рецензия получена: 03.10.2023

Accepted/Принята в печать: 25.01.2024

Введение

Артериальная жесткость увеличивается с возрастом, а также при различных патологических состояниях, включая ожирение, сахарный диабет, курение и дислипидемии, играя важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В настоящее время получить представление о наличии уязвимых бляшек *in vivo* можно с помощью внутрисосудистого ультразвука, магнитного резонанса высокого разрешения, позитронно-эмиссионной томографии, компьютерной томографии, оптической когерентной томографии, МСКТ коронарных артерий. Неинвазивным методом определения жесткости артериальной стенки и косвенным методом выявления кальцификации артерий является сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). Увеличение скорости пульсовой волны также рассматривается как признак субклинического коронарного атеросклероза [2, 3]. В ряде исследований отмечено изменение индекса CAVI у пациентов с уязвимыми атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях. В нашем понимании это маловероятно, поэтому мы решили изучить данную проблему.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между индексом CAVI и данными МСКТ коронарных артерий (наличие бляшек с признаками нестабильности), а также показателями липидного профиля у пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы

В период с сентября 2022 по март 2023 г. было обследовано 96 пациентов в возрасте 57,3 (55,4–59,1) года (мужчины – 67%), поступивших в экстренном порядке с клиникой ОКС.

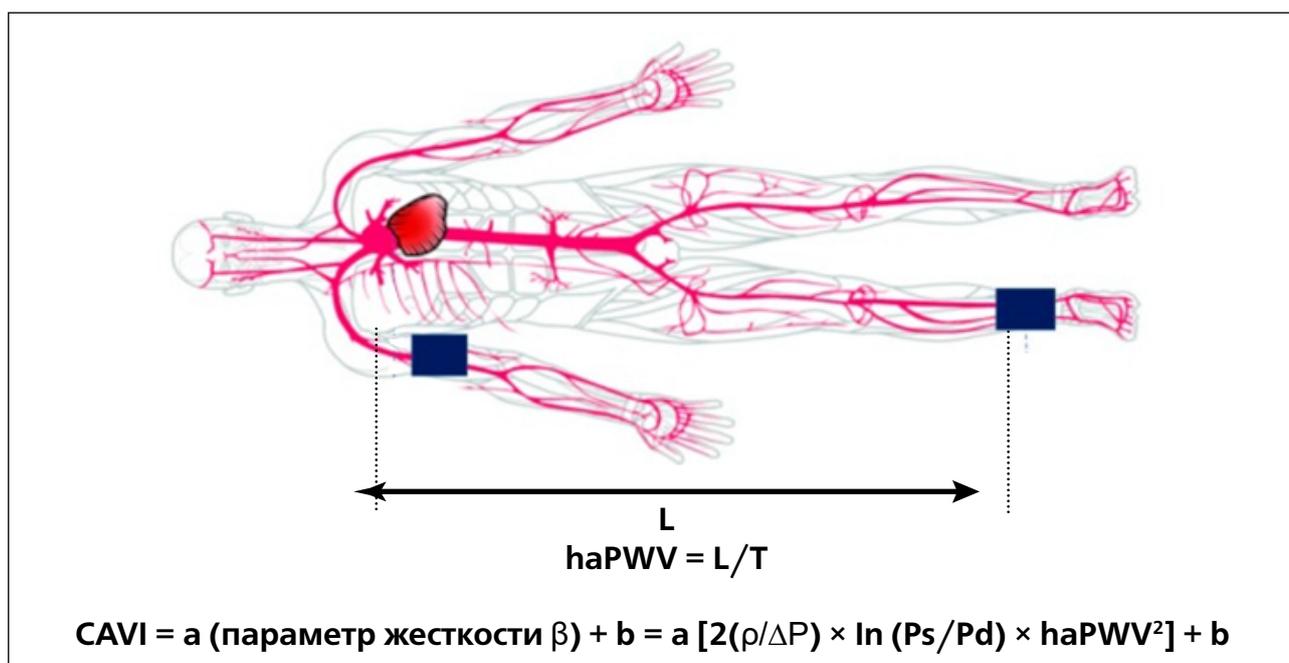
Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1. Инфаркт миокарда был диагностирован у 74 (77%) пациентов. Артериальная гипертензия – у 93 пациентов (97%), а сахарный диабет был диагностирован ранее у 10 пациентов (10%). Всем пациентам выполнялось чрескожное коронарное вмешательство инфаркт-связанной артерии. Все пациенты получали лечение ОКС согласно рекомендациям, в том числе статино-терапию в максимальной дозировке. Через 1 месяц после ОКС всем пациентам проводили МСКТ коронарных артерий, оценку индекса CAVI и динамики липидного профиля (ОХ, ЛНП, ТГ, ЛВП).

Индекс CAVI (R/L-CAVI – справа и слева соответственно) определялся с помощью объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-Series Vascular (Fukuda, Япония) согласно уравнению: $CAVI = a\{(2p \div \Delta P) \times \ln(Ps \div Pd) \times PWV^2\} + b$, где a и b – константы, применяемые в соответствии со значением, полученным из уравнения $(2p \div \Delta P) \times \ln(Ps \div Pd) \times PWV^2$ (a и $b = 0,850$ и $0,695, 0,658$ и $2,103, 0,432$ и $4,441$ соответственно); p – плотность крови (фиксирована на уровне 1,05); и ΔP представляет собой $Ps - Pd$; PWV – скорость пульсовой волны, измеренная от начала аорты до лодыжки (рис. 1) [2, 4, 5].

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Общая группа, n=96
Мужчины, n (%)	67
Возраст, годы (Me, Q1–Q3)	57,3 (55,4–59,1)
НС, n (%)	22 (23)
ИМ, n (%)	74 (77)
АГ, n (%)	93 (97)
СД, n (%)	10 (10)
Курение, n (%)	47 (49)
R-CAVI (Me, Q1–Q3)	9,3 (8,47; 10,2)
L-CAVI (Me, Q1–Q3)	9,3 (8,2; 10,3)
КИ по Agatson (Me, Q1–Q3)	58 (11; 232)
УБ, n (%)	49 (51)

Примечания: НС – нестабильная стенокардия, ИМ – инфаркт миокарда, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, КИ – кальциевый индекс, УБ – уязвимая бляшка.

Рисунок 1. Определение индекса CAVI

Согласно экспертному консенсусу Vascular Failure Committee in the Japan Society for Vascular Failure были использованы следующие пороговые значения CAVI: 8,0–9,0 (норма – <8, пограничное состояние – ≥ 8 –<9, патология – ≥ 9) [1, 2, 6].

МСКТ выполнялась на 128-срезовом аппарате GE Revolution EVO. Уязвимые бляшки оценивались в программе Plaque ID по последующим критериям: положительное ремоделирование, участок низкой плотности (менее 30 HU), точечные кальцинаты в составе бляшки, феномен «кругового свечения», неровный контур или разрыв бляшки [7]. Кальциевый индекс высчитывался по методу Agatson.

Статистическая обработка данных

Первичный статистический анализ был выполнен в программе Jamovi (Version 2.3.21). Оценка нормального распределения числовых переменных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение количественных показателей, отличалось от нормального, данные представлялись в виде медианы Me и 25 и 75 перцентилей (Q1–Q3). Для выявления различий между подгруппами по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляций между

количественными показателями использовался коэффициент корреляции Спирмена. Для оценки корреляции между номинальными и количественными показателями использовался точечный бисериальный коэффициент. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Динамика липидного спектра у пациентов спустя месяц на максимальной дозировке статинов после

ОКС представлена в таблице 2. Уровень общего холестерина снизился на 34% ($p < 0,001$), липопротеидов низкой плотности – на 42% ($p < 0,001$).

В целом по группе значение R-CAVI составило 9,3 (8,47-10,2, $p=0,048$), L-CAVI – 9,3 (8,2-10,3, $p < 0,001$). У женщин R-CAVI – 9,25 (8,7-9,93), L-CAVI – 9,25 (8,57-9,60), у мужчин R-CAVI – 9,5 (8,4-10,4), L-CAVI – 9,3 (8,20-10,5) (рис. 2 а, б).

Вместе с тем индекс CAVI (R-CAVI и L-CAVI) четко был связан с возрастом пациентов $r=0,588$, $p < 0,001$ и $r=0,619$, $p < 0,001$ соответственно (рис. 3 а, б).

Рисунок 2. Значение R-CAVI (а) и L-CAVI (б) в зависимости от пола

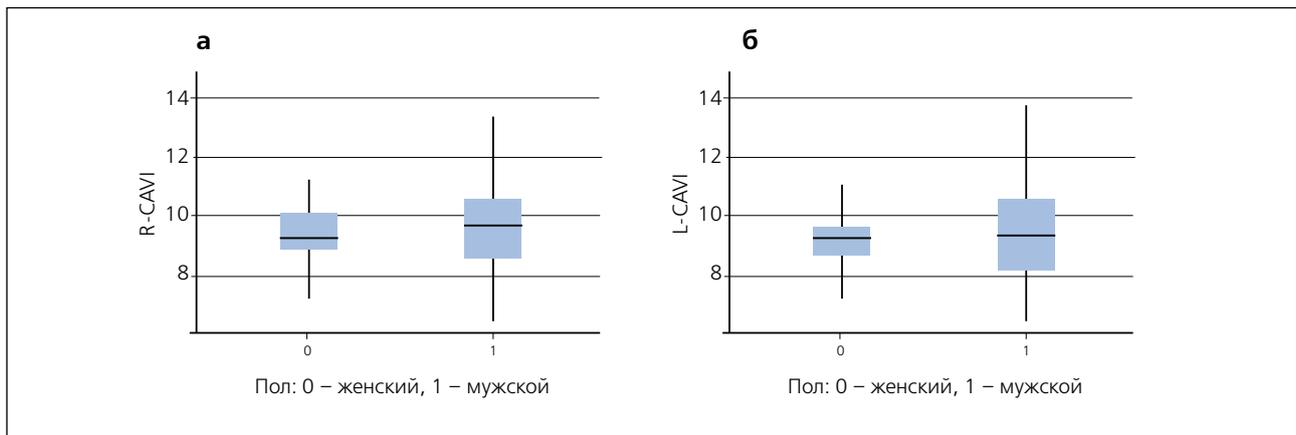
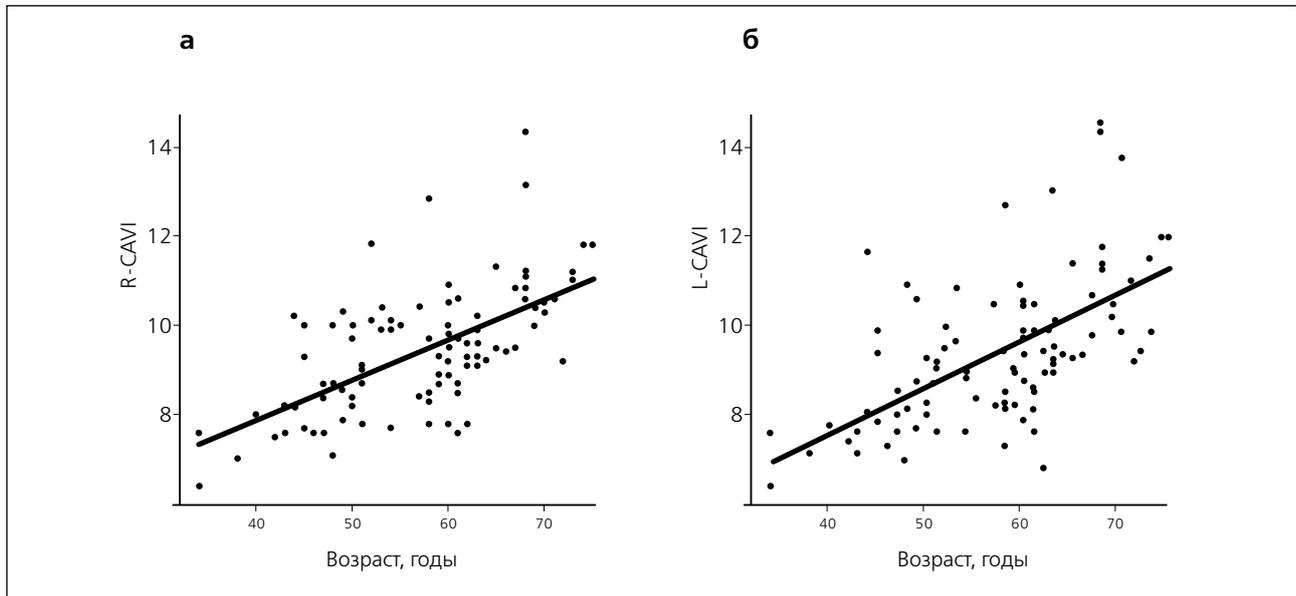


Рисунок 3. Корреляция R-CAVI (а) и L-CAVI (б) с возрастом пациентов



В целом по группе кальциевый индекс по Agatston составил 58 (11-232, $p < 0,001$) и положительно коррелировал со значением R-CAVI ($r=0,318$, $p=0,002$), L-CAVI ($r=0,337$, $p < 0,001$) (рис.4 а, б). У мужчин он составил 67,5 (14,8-254), а у женщин – 35 (9-81).

Также в нашем исследовании выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между

индексом CAVI и уровнем ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ). Результаты представлены на рисунке 5.

У 49 пациентов (51%) по данным МСКТ были выявлены уязвимые бляшки.

По предварительным результатам взаимосвязь индекса CAVI и наличия уязвимых бляшек по данным МСКТ не показала статистически значимых различий (критерий Манна-Уитни $p=0,563$).

Рисунок 4. Корреляция кальциевого индекса с R-CAVI (а) и L-CAVI (б)

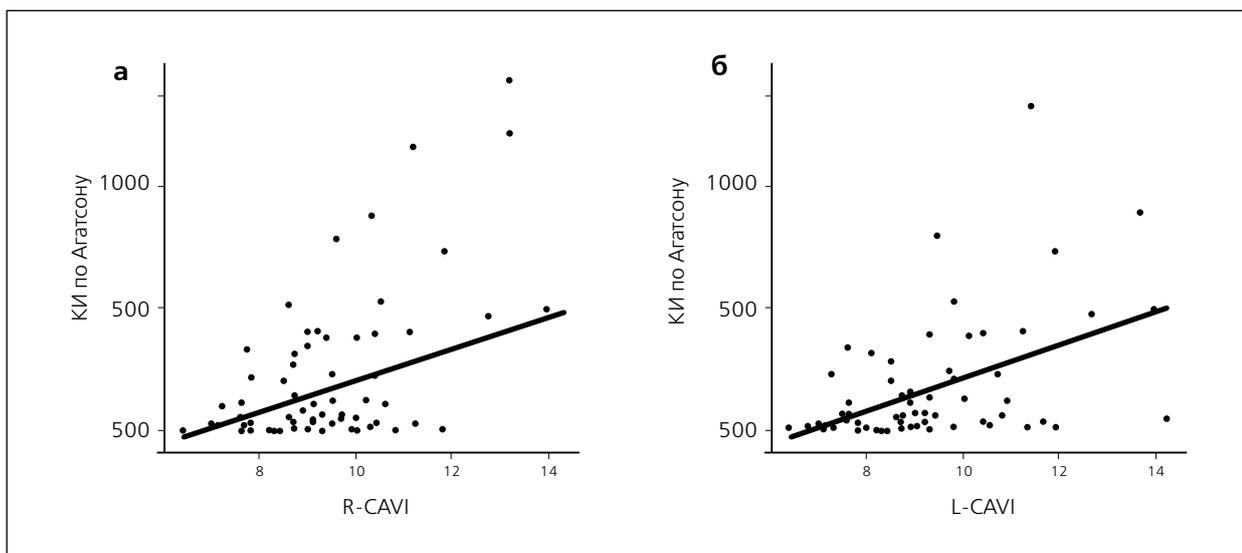
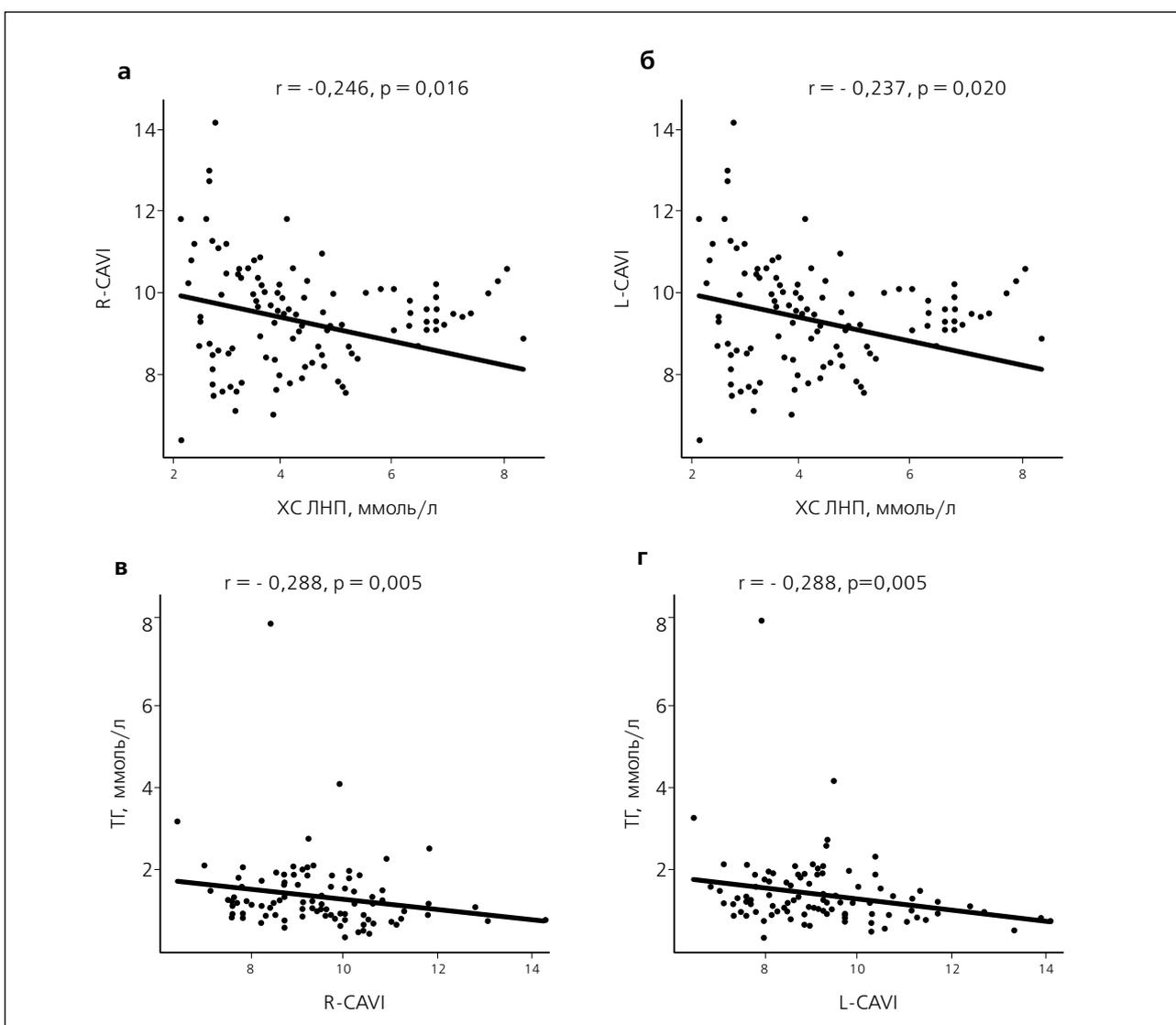


Рисунок 5. Корреляция уровня ХС ЛНП с R-CAVI (а) и L-CAVI (б), а также уровня ТГ с R-CAVI (в) и L-CAVI (г)



В результате проведенного корреляционного анализа также не было выявлено тесных взаимосвязей (табл. 3).

Большое количество исследований продемонстрировало, что индекс CAVI является маркером атеросклероза и тесно связан с возникновением

Таблица 3. Оценка взаимосвязей наличия уязвимых бляшек и индекса CAVI

Критерий УБ	R-CAVI	L-CAVI
Положительное ремоделирование	$r = -0,078$ $p = 0,462$	$r = -0,063$ $p = 0,549$
Участок низкой плотности	$r = 0,100$ $p = 0,345$	$r = 0,111$ $p = 0,294$
Точечные кальцинаты	$r = -0,168$ $p = 0,110$	$r = -0,175$ $p = 0,095$
Феномен «кругового свечения»	$r = -0,017$ $p = 0,875$	$r = -0,014$ $p = 0,927$

Примечание: r – точечный бисериальный коэффициент корреляции.

сердечно-сосудистых событий. Показано, что CAVI статистически значимо коррелирует с выраженностью коронарного атеросклероза. Ряд авторов сообщили, что пациенты с CAVI $\geq 9,0$ имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с CAVI $\leq 9,0$. Наши пациенты, которые были госпитализированы с острым коронарным синдромом, имели значение R-CAVI 9,3 (8,47-10,2), L-CAVI – 9,3 (8,2-10,3). Многие авторы указывали на ассоциацию CAVI с индексом коронарного кальция, что нашло доказательство и в нашем исследовании – кальциевый индекс по Agatston 67,5 (14,8-254) положительно коррелировал с R-CAVI ($r = 0,318$, $p = 0,002$) и L-CAVI ($r = 0,337$, $p < 0,001$).

Известно, что артериальная жесткость увеличивается с возрастом [2,4]. При анализе наших данных была обнаружена высокодостоверная связь между R-CAVI, L-CAVI и возрастом ($r = 0,588$, $p < 0,001$ и $r = 0,619$, $p < 0,001$ соответственно).

Длительно существующие нарушения липидного и углеводного обмена приводят к ремоделированию артерий, развитию атеросклероза и атериосклероза. Литературные данные об изменениях индекса CAVI у пациентов с дислипидемией противоречивы [8]. Существуют исследования, которые продемонстрировали, что индекс CAVI выше у пациентов с дислипидемией, чем в контрольной группе. С другой стороны, несколько исследователей не обнаружили повышения индекса CAVI у пациентов с первичной гиперхолестеринемией, наоборот, у этих больных на ранней стадии индекс CAVI оставался низким, но увеличивался наряду с развитием воспаления или тромбирования фиброзной покрышки бляшки. Таким образом, низкий показатель индекса CAVI не всегда указывает на низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [2, 9, 10].

Мы выявили отрицательные корреляционные взаимосвязи между индексом R/L-CAVI и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности ХС ЛНП, где $r = -0,246$, $p = 0,016$, $r = -0,237$, $p = 0,020$ и между R/L-CAVI и уровнем триглицеридов (ТГ), где $r = -0,288$, $p = 0,005$, $r = -0,288$, $p = 0,005$ соответственно.

Отсутствуют исследования, доказывающие роль индекса CAVI в диагностике уязвимых бляшек. В нашем исследовании у 49 пациентов (51%) по данным МСКТ были выявлены уязвимые бляшки. Проанализированная нами взаимосвязь индекса CAVI и наличия уязвимых бляшек в коронарных артериях не повлекла за собой достоверной статистической значимости ($p = 0,563$), также проведенный корреляционный анализ между критериями уязвимости (положительное ремоделирование, участок низкой плотности, точечные кальцинаты, феномен «кругового свечения») и индексом CAVI не выявил достоверных значимых связей.

Заключение

Артериальная жесткость – одна из терапевтических целей по снижению общего бремени сердечно-сосудистых событий. [11]. Мы выявили связь между показателями липидного спектра и индекса CAVI, но корреляции с наличием нестабильных уязвимых бляшек не было установлено. Таким образом, согласно полученным нами данным индекс CAVI не может использоваться как прогностический маркер в оценке уязвимости бляшек коронарных артерий.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Miyoshi T, Ito H. Arterial stiffness in health and disease: The role of cardio-ankle vascular index. *J Cardiol*. 2021;78(6):493-501. doi: 10.1016/j.jjcc.2021.07.011.
2. Saiki A, Obira M, Yamaguchi T, Nagayama D, Shimizu N, Shirai K, Tatsuno I. New Horizons of Arterial Stiffness Developed Using Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI). *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(8):732-748. doi: 10.5551/jat.RV17043.
3. Piotrowicz K, Gryglewska B, Grodzicki T, Gowski J. Arterial stiffness and frailty – A systematic review and metaanalysis. *Exp Gerontol*. 2021;153:111480. doi: 10.1016/j.exger.2021.111480.
4. Zairova AR, Rogozha AN, Oshchepkova EV, Yarovaya EB, Kutsenko VA, Sbalnova SA, et al. Contribution of cardio-ankle vascular index to prediction of cardiovascular events in the adult urban population: data from the ESSE-RF study (Tomsk). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2967. In Russian. (Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Оценкова Е.В., Яровая Е.Б., Куценко В.А., Шальнова С.А. и др. Значение показателя артериальной жесткости «сердечно-лодыжечный сосудистый индекс – CAVI» для прогноза сердечно-сосудистых событий в популяционной выборке взрослого городского населения (по материалам исследования ЭССЕ-РФ, Томск). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2967). doi: 10.15829/1728-8800-2021-2967.
5. Matsushita K, Ding N, Kim ED, Budoff M, Chirinos JA, Fernhall B, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(1):16-24. doi: 10.1111/jch.13425.
6. Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T. Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index. *Int J Mol Sci*. 2019;20(15):3664. doi: 10.3390/ijms20153664.
7. Channon KM, Newby DE, Nicol ED, Deanfield J. Cardiovascular computed tomography imaging for coronary artery disease risk: plaque, flow and fat. *Heart*. 2022;108(19):1510-1515. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320265.
8. Trifonova SS, Gaisenok OV, Sidorenko BA. Application of methods of assessment of vascular stiffness in clinical practice: the possibility of cardio-ankle vascular index. *Kardiologiya*. 2015;55(4):61-66. In Russian. (Трифонова С.С., Гайсенюк О.В., Сидоренко Б.А. Применение методов оценки жесткости сосудистой стенки в клинической практике: возможности сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. *Кардиология*. 2015;55(4):61-66). doi: 10.18565/cardio.2015.4.61-66.
9. Homma S, Kato K. Validity of Atherosclerotic Calcified Lesions Observed on Low-Dose Computed Tomography and Cardio-Ankle Vascular Index as Surrogate Markers of Atherosclerosis Progression. *Angiology*. 2024;75(4):349-358. doi: 10.1177/00033197231155963.
10. Shimizu Y, Yamanashi H, Honda Y, Nonaka F, Miyata J, Kawashiri SY, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Structural Atherosclerosis, and Functional Atherosclerosis in Older Japanese. *Nutrients*. 2022;15(1):183. doi: 10.3390/nu15010183.
11. Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index – What We Know and What We Strive for. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(4):619-627. In Russian. (Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса – что мы знаем, и к чему стремимся. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(4):619-627). doi: 10.20996/1819-6446-2021- 08-09.

Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0006

© Т.В. Кириченко¹, Л.А. Бочкарева², Л.В. Недосугова², Ю.В. Маркина¹, И.А. Кузина², Т.В. Толстик¹, А.И. Богатырева¹, А.М. Маркин¹

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Для цитирования: Кириченко Татьяна Владимировна – ORCID 0000-0002-2899-9202; Бочкарева Лейла Азимовна – ORCID 0009-0004-7147-5959; Недосугова Людмила Викторовна – ORCID 0000-0002-6823-2487; Маркина Юлия Владимировна – ORCID 0000-0002-3781-6340; Кузина Ирина Александровна – ORCID 0000-0001-7923-4894; Толстик Таисия Владимировна – ORCID 0000-0002-2897-4777; Богатырева Анастасия Ильинична – ORCID 0000-0002-1188-1945; Маркин Александр Михайлович – ORCID 0000-0002-6649-7924. Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с факторами риска атеросклероза при сахарном диабете 2 типа. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;1(54):45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0006.

Абстракт

Цель. В патогенезе СД 2 типа важную роль играет хроническое воспаление, приводящее к активному прогрессированию атеросклероза, что значительно увеличивает сердечно-сосудистую летальность у пациентов с сахарным диабетом. Целью исследования явилось изучение провоспалительной активации моноцитов при СД 2 типа и определение ее взаимосвязи с клиническими характеристиками пациентов с СД 2 типа, в том числе с сердечно-сосудистыми факторами риска и показателями атеросклероза.

Материалы и методы. В исследование были включены 50 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и 40 участников контрольной группы. У участников исследования оценивали сердечно-сосудистые факторы риска – ИМТ, липидный профиль крови и показатели атеросклероза сонных артерий. Для характеристики провоспалительной активации моноцитов оценивали базальную и ЛПС-стимулированную секрецию цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1 в первичной культуре моноцитов участников исследования.

Результаты. В группе пациентов с СД 2 типа были значимо повышены факторы сердечно-сосудистого риска, в частности высокий ИМТ, высокие уровни триглицеридов и ЛНП и сниженный уровень ЛВП, увеличение ТИМС сонных артерий и достоверно более высокая степень стеноза сонных артерий. Уровень базальной секреции ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1 был достоверно выше в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с участниками контрольной группы. Уровни ЛПС-стимулированной секреции

также были выше у пациентов с СД 2 типа, но только по хемокинам ИЛ-8 и MCP-1 были выявлены достоверные различия между группами. В результате корреляционного анализа выявлена взаимосвязь секреции ИЛ-6 с уровнями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, корреляция секреции MCP-1 с уровнем триглицеридов в сыворотке крови, корреляция секреции ФНО- α и ИЛ-8 со степенью атеросклеротического стеноза в бассейне сонных артерий.

Заключение. Таким образом, в результате исследования выявлена провоспалительная активация моноцитов у пациентов с СД 2 типа по сравнению с участниками контрольной группы, ассоциированная с атеросклерозом сонных артерий и показателями липидного профиля крови, что представляет интерес для разработки новых диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий в отношении СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, атеросклероз, моноциты, провоспалительные цитокины.

The association of pro-inflammatory monocyte activation and risk factors for atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus

© T.V. Kirichenko¹, L.A. Bochkareva², L.V. Nedosugova², Yu.V. Markina¹, I.A. Kuzina², T.V. Tolstik¹, A.I. Bogatyreva¹, A.M. Markin¹

¹ Research Institute of Human Morphology named after Academician A.P. Avtsyn «Russian State Scientific Center for Surgery named after Academician B.V. Petrovsky», Moscow

² First Moscow State Medical University named after Sechenov, Moscow

Abstract

Objective: Chronic inflammation plays an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes, leading to active progression of atherosclerosis, which significantly increases cardiovascular mortality in patients with diabetes. The aim of the study was to assess the pro-inflammatory monocyte activation in type 2 diabetes and to determine its association with clinical characteristics of patients with type 2 diabetes, including cardiovascular risk factors and indicators of atherosclerosis.

Materials and methods: The study included 50 patients with newly diagnosed type 2 diabetes and 40 participants of the control group. The study participants were assessed for cardiovascular risk factors such as BMI, blood lipid profile, and indicators of carotid atherosclerosis. To characterize the proinflammatory activation of monocytes, basal and LPS-stimulated secretion of the cytokines TNF- α , IL-6, IL-8 and MCP-1 was assessed in the primary culture of monocytes of study participants. Results: Cardiovascular risk factors were significantly increased in the group of patients with type 2 diabetes, in particular, high BMI, high levels of triglycerides and LDL and reduced levels of HDL, increased cIMT of the carotid arteries and significantly higher degree of atherosclerotic carotid stenosis. The level of basal secretion of TNF- α , IL-6, IL-8 and MCP-1 was significantly higher in the group of patients with type 2 diabetes compared to participants in the control group. The levels of LPS-stimulated secretion were also higher in patients with type 2 diabetes, but only the chemokines IL-8 and MCP-1 showed significant differences between the groups. As a result of the correlation analysis, an association between IL-6 secretion and the levels of total cholesterol and triglycerides in the blood serum, an association between MCP-1 secretion and the level of triglycerides, and an association between TNF- α and IL-8 secretion and atherosclerotic stenosis in the carotid artery were revealed.

Conclusion: Thus, the study revealed pro-inflammatory activation of monocytes in patients with type 2 diabetes compared with participants of the control group, associated with atherosclerosis of the carotid arteries and blood lipid profile indicators, which is of interest for the development of new diagnostic algorithms and therapeutic strategies for diabetes 2 types.

Keywords: diabetes mellitus, atherosclerosis, monocytes, proinflammatory cytokines.

For citation: Kirichenko Tatyana Vladimirovna – ORCID 0000-0002-2899-9202; Bochkareva Leila Azimovna – ORCID 0009-0004-7147-5959; Nedosugova Lyudmila Viktorovna – ORCID 0000-0002-6823-2487; Markina Yulia Vladimirovna – ORCID 0000-0002-3781-6340; Kuzina Irina Aleksandrovna – ORCID 0000-0001-7923-4894; Tolstik Taisiya Vladimirovna – ORCID 0000-0002-2897-4777; Bogatyreva Anastasia Ilinichna – ORCID 0000-0002-1188-1945; Markin Alexander Mikhailovich – ORCID 0000-0002-6649-7924. The association of pro-inflammatory monocyte activation and risk factors for atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):45–51. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0006.

Received/Поступила: 25.11.2023

Review received/Рецензия получена: 07.12.2023

Accepted/Принята в печать: 25.01.2024

Введение

Продолжительность жизни у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в среднем на 5 лет меньше, чем в общей популяции, и в первую очередь это обусловлено именно активным прогрессированием атеросклероза, который в 4-5 раз увеличивает сердечно-сосудистую летальность у пациентов этой группы. В 80% случаев причиной смерти при СД 2 становится атеросклеротическое поражение коронарных, церебральных и периферических сосудов [1]. Ранее было показано, что моноциты, циркулирующие в крови больных с СД 2 типа, характеризуются провоспалительной активацией, вызванной токсическими эффектами гипергликемии и гиперлипидемии. Гипергликемия способствует выработке активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, увеличению образования внутриклеточных конечных продуктов гликирования, что приводит к повышенной экспрессии воспалительных факторов и факторов адгезии, окислительной модификации липопротеидов низкой плотности и развитию резистентности к инсулину [2]. Провоспалительная активация моноцитов является важным механизмом патогенеза хронического воспаления и приводит к прогрессированию СД 2 типа и развитию сосудистых осложнений, в частности, атеросклероза [3,4]. Целью настоящего исследования явилось изучение провоспалительной активации моноцитов у пациентов с СД 2 типа и определение взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с клиническими характеристиками пациентов с СД 2 типа, в том числе с сердечно-сосудистыми факторами риска и показателями атеросклероза.

Материалы и методы

Дизайн исследования

В исследование включали лиц в возрасте от 50 до 70 лет с впервые выявленным СД 2 типа и соответствующих по полу и возрасту условно здоровых

участников контрольной группы. Критериями исключения были возраст младше 50 и старше 70 лет, наличие хронических инфекционно-воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, хроническая сердечно-сосудистая, почечная и печеночная недостаточность, острые респираторные инфекции. Все участники исследования проходили клинико-лабораторное обследование с оценкой традиционных сердечно-сосудистых факторов риска: возраст, индекс массы тела (ИМТ), уровни глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в сыворотке крови, показатели липидного профиля крови – общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды высокой плотности (ЛВП). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией 2013 г. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, протокол № 04-21 от 18.02.2021 г., все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Биохимический анализ крови с определением гликемии и показателей липидного профиля проводился с использованием стандартных методов лаборатории. Ультразвуковое сканирование общих сонных артерий, области каротидного синуса, а также наружной и внутренней сонных артерий в трех фиксированных проекциях – передней, боковой и задней с левой и правой стороны в режиме высокого разрешения проводилось для оценки атеросклеротического статуса. Увеличение толщины интимо-медиального слоя (ТИМС) >1,5 мм или локальное увеличение ТИМС более 50% от окружающего значения в любом визуализируемом сегменте сонных артерий расценивали как атеросклеротическую бляшку (АСБ) [5]. При визуализации АСБ в любом сегменте сонных артерий степень стеноза измеряли по шкале NASCET [6]. ТИМС сонных артерий определяли в области дистального сегмента правой и левой общих сонных артерий в трех проекциях, для статистического анализа использовали среднее значение ТИМС [5].

Исследование провоспалительной активации моноцитов

Провоспалительную активацию моноцитов оценивали по уровню базальной и стимулированной секреции провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов пациентов с СД 2 типа по сравнению с участниками контрольной группы [7]. Для получения первичной культуры моноцитов лейкоцитарную фракцию выделяли из образцов цельной крови методом градиентного центрифугирования. Популяцию CD14+ моноцитов изолировали методом иммуномагнитной сепарации на колонках с использованием парамагнитных наночастиц (Miltenyi Biotec, США). Выделенные клетки культивировали в двух лунках культурального планшета в количестве 500 тыс. клеток на лунку в 0,5 мл культуральной среды X-VIVO (Lonza, Германия) в CO₂ инкубаторе при 37 °С в течение 24 часов. В одну из лунок добавляли бактериальный липополисахарид (ЛПС) в концентрации 1 мкг/мл для стимуляции воспалительного ответа. В другой лунке оценивали базальную секрецию воспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами. Образцы культуральной жидкости получали через 24 ч для определения концентрации воспалительных цитокинов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов-6, -8 (ИЛ-6, ИЛ-8) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) методом иммуноферментного

анализа с использованием коммерческих наборов DuoSet ELISA (R&D Systems, США).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета SPSS 27.0 (SPSS, США). Оценку достоверности различий между группами проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, Mean (SD). Взаимосвязь провоспалительной активации моноцитов с клинико-лабораторными характеристиками участников исследования, в том числе с показателями атеросклероза, проводили с помощью корреляционного анализа.

Результаты

Всего в исследование были включены 90 участников: 50 пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и 40 условно здоровых участников контрольной группы, соответствующих по полу и возрасту. В таблице 1 представлены основные клинико-лабораторные характеристики участников исследования.

Участники контрольной группы соответствовали участникам исследования с СД 2 типа по полу

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Параметр	Контрольная группа	Группа СД 2 типа	Достоверность отличий, p
Возраст, годы	60 (5)	63 (9)	0,167
Пол, м/ж	13/27	16/24	0,263
ИМТ, кг/м ²	26,6 (3,8)	31,8 (6,3)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,9 (0,5)	7,8 (1,0)	<0,001
HbA1c, %	5,7 (0,4)	6,9 (0,8)	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 (0,8)	5,4 (1,1)	0,126
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (0,6)	1,7 (0,9)	0,005
ЛНП, ммоль/л	2,1 (1,3)	3,4 (1,0)	<0,001
ЛВП, ммоль/л	3,7 (3,2)	1,7 (0,7)	<0,001
ТИМС общей СА, мкм	662 (163)	1136 (187)	<0,001
Степень стеноза СА, %	10 (8)	24 (16)	<0,001

Примечания: СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, HbA1c – гликированный гемоглобин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ТИМС – толщина интима-медиаляного слоя, СА – сонная артерия.

и возрасту, а также не имели достоверных отличий по уровню холестеринемии. По остальным исследованным клинико-лабораторным характеристикам группы контроля и СД 2 типа имели достоверные отличия. Пациенты с СД 2 типа имели значимо более высокий ИМТ, уровень гликемии и гликози-

лированного гемоглобина, более высокие уровни триглицеридов и ЛНП и более низкий уровень ЛВП в сыворотке крови, более выраженный атеросклероз сонных артерий, определяемый по степени выраженности стеноза при наличии АСБ, а также более высокую ТИМС общей СА.

Провоспалительную активацию моноцитов оценивали по уровню базальной и ЛПС-стимулированной секреции провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и МСР-1. В таблице 2 представлены результаты оценки секреции цитокинов культивируемыми моноцитами пациентов с СД 2 типа по сравнению с участниками контрольной группы.

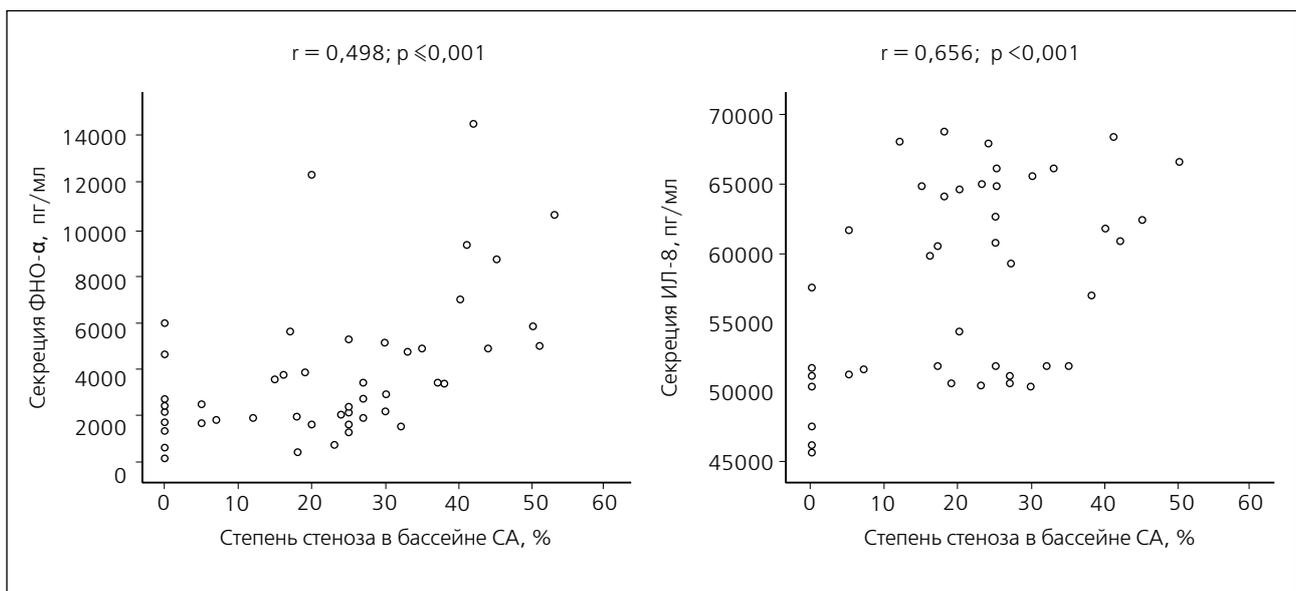
Уровень базальной секреции всех исследованных провоспалительных цитокинов был достоверно выше в группе пациентов с СД 2 типа по сравнению с участниками контрольной группы. Уровень ЛПС-стимулированной секреции хемокинов ИЛ-8 и МСР-1 был достоверно выше у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контролем, уровни цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 также были выше у пациентов с СД 2 типа по сравнению с контролем, однако различия между группами не достигли уровня статистической достоверности.

Был проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи уровней секреции провоспалительных цитокинов в первичной культуре моноцитов с клинико-лабораторными характеристиками участников исследования. В результате анализа корреляции уровней секреции провоспалительных цитокинов с показателями липидного профиля крови у пациентов с СД 2 типа выявлена достоверная корреляция базальной секреции ИЛ-6 с уровнями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,369$, $p=0,043$ и $r=0,435$, $p=0,001$ соответственно, а также корреляция базальной секреции МСР-1 с уровнем триглицеридов в сыворотке крови, $r=0,385$, $p=0,003$. В результате анализа корреляции уровней секреции провоспалительных цитокинов с атеросклерозом сонных артерий у пациентов с СД 2 типа выявлена корреляция ЛПС-стимулированной секреции ФНО- α и ИЛ-8 со степенью атеросклеротического стеноза в бассейне сонных артерий,

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика участников исследования

Секреция цитокина, пг/мл		Контрольная группа	Группа СД 2 типа	Достоверность отличий, p
ФНО- α	Базальная	87 (44)	340 (442)	<0,001
	ЛПС-стимулированная	2791 (1388)	3421 (2856)	0,197
ИЛ-6	Базальная	878 (31)	4790 (8152)	0,001
	ЛПС-стимулированная	33023 (17745)	45088 (17594)	0,105
ИЛ-8	Базальная	5741 (8054)	18565 (10275)	<0,001
	ЛПС-стимулированная	29403 (15981)	58518 (10756)	<0,001
МСР-1	Базальная	12258 (23438)	58808 (79884)	<0,001
	ЛПС-стимулированная	50352 (39496)	89588 (87951)	0,007

Рисунок 1. Взаимосвязь степени стеноза при наличии АСБ в бассейне сонных артерий с секрецией провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами участников исследования



Примечания: АСБ – атеросклеротическая бляшка, СА – сонные артерии, ИЛ-8 – интерлейкин-8, ЛПС – липополисахарид, ФНО- α – фактор некроза опухоли- α .

$r=0,498$, $p < 0,001$ и $r=0,656$, $p < 0,001$ соответственно (рис. 1).

Обсуждение

В результате исследования показано, что у пациентов с СД 2 типа значительно повышена секреция провоспалительных цитокинов культивируемыми моноцитами, что подтверждается данными ранее проведенных исследований. В частности, ранее было показано, что в условиях гипергликемии происходит повышение секреции и экспрессии воспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 в первичной культуре моноцитов-макрофагов [8]. В другом исследовании было продемонстрировано увеличение секреции провоспалительного цитокина ФНО- α и снижение секреции противовоспалительного цитокина CCL18 моноцитами, выделенными из крови пациентов с СД 2 типа, в зависимости от уровня HbA1c и длительности воспалительного процесса [9].

В данном исследовании была выявлена ассоциация секреции провоспалительных цитокинов с показателями липидного профиля крови и прямыми характеристиками атеросклероза. В частности, выявлена корреляция секреции ИЛ-6 с уровнями общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, корреляция секреции MCP-1 с уровнем триглицеридов в сыворотке крови, корреляция секреции ФНО- α и ИЛ-8 со степенью атеросклеротического стеноза в бассейне сонных артерий. Эти результаты подтверждают важную роль провоспалительной активации моноцитов в патогенезе атеросклеротических осложнений при сахарном диабете 2 типа. Известно, что токсическое влияние гипергликемии приводит к поляризации моноцитов/макрофагов по провоспалительному фенотипу, что является важным патогенетическим звеном инсулинорезистентности и атерогенеза при СД 2 типа [10]. При этом неадекватный контроль гликемии также приводит к долгосрочным изменениям в миелоидных клетках-предшественниках костного мозга, что способствует развитию эпигенетических изменений и нарушению толерантности иммунного ответа моноцитов, что в результате стимулирует хронизацию воспаления и ускоренное прогрессирование атеросклероза у пациентов с СД 2 типа [11].

В настоящее время воспалительный статус моноцитов и макрофагов широко исследуется многими научными группами в контексте его роли в прогрессировании СД 2 типа и развитии диабетических осложнений, ассоциированных с хроническим

воспалением [12,13]. Результаты этих исследований имеют важное значение для разработки принципиально новых методов лечения, основанных на применении внеклеточных везикул и клеточной терапии при СД 2 типа и ассоциированных атеросклеротических осложнениях [14]. Ограничением данного исследования является тот факт, что не были изучены механизмы взаимосвязи провоспалительной активации моноцитов с традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска и прямыми характеристиками атеросклероза при СД 2 типа. Также представляет интерес проспективное исследование роли провоспалительной активации моноцитов в динамике развития атеросклероза у пациентов с СД 2 типа.

Заключение

Таким образом, в результате исследования выявлена провоспалительная активация моноцитов у пациентов с СД 2 типа по сравнению с участниками контрольной группы, ассоциированная с атеросклерозом сонных артерий и показателями липидного профиля крови. Изучение механизмов взаимосвязи воспалительной активации моноцитов с развитием сердечно-сосудистой патологии при СД 2 типа является предметом дальнейших исследований и имеет важное значение для разработки новых диагностических алгоритмов и терапевтических стратегий в отношении СД 2 типа.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, Грант № 22-25-00149.

Financing

The study was carried out with financial support from the Russian Science Foundation, Grant No. 22-25-00149.

Список литературы / References

1. Hasbeminasabgorji E, Jha JC. Dyslipidemia, Diabetes and Atherosclerosis: Role of Inflammation and ROS-Redox-Sensitive Factors. *Biomedicines*. 2021;9(11):1602. doi: 10.3390/biomedicines9111602.
2. Mao L, Yin R, Yang L, Zhao D. Role of advanced glycation end products on vascular smooth muscle cells under diabetic atherosclerosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:983723. doi: 10.3389/fendo.2022.983723.
3. Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, Frei IG, Weissenberger D, Meyer-Gerspach AC, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1538-1550. doi: 10.1172/JCI96139.
4. Ngcobo SR, Nkambule BB, Nyambuya TM, Mokgalaboni K, Ntsethe A, Mxinwa V, et al. Activated monocytes as a therapeutic target to attenuate vascular inflammation and lower cardiovascular disease-risk in patients with type 2 diabetes: A systematic review of preclinical and clinical studies. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112579. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112579.
5. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-296. doi: 10.1159/000343145.
6. Hathout G, Nayak N, Abdulla A, Huang J. The Revised Sonographic NASCET Index: A New Hemodynamic Parameter for the Assessment of Internal Carotid Artery Stenosis. *Ultraschall Med*. 2015;36(4):362-368. doi: 10.1055/s-0034-1385070.
7. Nikiforov NG, Wetzker R, Kubekina MV, Petukhova AV, Kirichenko TV, Orekhov AN. Trained Circulating Monocytes in Atherosclerosis: Ex Vivo Model Approach. *Front Pharmacol*. 2019;10:725. doi: 10.3389/fphar.2019.00725.
8. Moganti K, Li F, Schmutzmaier C, Riemann S, Klöter H, Gratchev A, Harmsen MC, Kzhyshkouska J. Hyperglycemia induces mixed M1/M2 cytokine profile in primary human monocyte-derived macrophages. *Immunobiology*. 2017;222(10):952-959. doi: 10.1016/j.imbio.2016.07.006.
9. Galstyan KO, Nedosugova LV, Martirosian NS, Nikiforov NG, Elizova NV, Kolmychkova KI, et al. Modification of Tumor Necrosis Factor- and C-C Motif Chemokine Ligand 18 Secretion by Monocytes Derived from Patients with Diabetic Foot Syndrome. *Biology (Basel)*. 2019;9(1):3. doi: 10.3390/biology9010003.
10. Parisi L, Gini E, Baci D, Tremolati M, Fanuli M, Bassani B, et al. Macrophage Polarization in Chronic Inflammatory Diseases: Killers or Builders? *J Immunol Res*. 2018;2018:8917804. doi: 10.1155/2018/8917804.
11. Thiem K, Stienstra R, Riksen NP, Keating ST. Trained immunity and diabetic vascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(2):195-203. doi: 10.1042/CS20180905.
12. Nedosugova LV, Markina YV, Bochkareva LA, Kuzina IA, Petunina NA, Yudina IY, Kirichenko TV. Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications. *Biomedicines*. 2022;10(5):1168. doi: 10.3390/biomedicines10051168.
13. Banu S, Sur D. Role of Macrophage in Type 2 Diabetes Mellitus: Macrophage Polarization a New Paradigm for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;23(1):2-11. doi: 10.2174/1871530322666220630093359.
14. Yu H, Douglas HF, Wathieu D, Braun RA, Edomwande C, Lightell DJ Jr, et al. Diabetes is accompanied by secretion of pro-atherosclerotic exosomes from vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):112. doi: 10.1186/s12933-023-01833-4.

Баланс жирных кислот в крови и бляшках у пациентов с каротидным атеросклерозом

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0007

© А.В. Тарасов¹, А.Г. Кочетов^{2,3}, Д.М. Галяутдинов¹, А.В. Ершов¹, В.В. Греченко², К.В. Троянов², В.П. Масенко¹

¹ ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ, г. Москва

² ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», г. Москва

³ АНО ДПО «Институт лабораторной медицины», г. Москва

Для цитирования: Тарасов Александр Владимирович – ORCID 0000-0003-4394-4055, Кочетов Анатолий Глебович – ORCID 0000-0003-3632-291X, Галяутдинов Дамир Мажитович – ORCID 0000-0002-0257-1398, Ершов Алексей Владиславович – ORCID 0009-0003-2781-1196, Греченко Вячеслав Владимирович – ORCID 0000-0003-2582-3372. Троянов Константин Викторович – ORCID 0009-0004-1398-4958. Масенко Валерий Павлович – ORCID 0000-0003-3280-3521. Баланс жирных кислот в крови и бляшках у пациентов с каротидным атеросклерозом. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;1(54):52–62. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0007.

Абстракт

Цель. Изучение баланса жирных кислот (ЖК) в крови и бляшках сонных артерий у пациентов с каротидным атеросклерозом.

Материалы и методы. В исследование были включены 27 пациентов с каротидным атеросклерозом, из них 22 мужчины и 4 женщины. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 4,9$ года. Отбор крови у пациентов проводился из локтевой вены. Биоматериал каротидной бляшки получали во время операции в основном путем удаления единым блоком в пределах меди. В сыворотке крови и в бляшках сонных артерий исследовали 28 жирных кислот. Описательная статистика мер центральной тенденции представлена средним значением и медианой с 95% доверительным интервалом, а также модой.

Результаты и обсуждение. Концентрация большинства жирных кислот статистически значимо выше в бляшке, чем в крови. Выявлена тенденция большего накопления в бляшках жирных кислот с меньшими значениями в крови относительно других жирных кислот. За пределами известных референтных интервалов в крови были концентрации только пальмитиновой и стеариновой жирных кислот. Содержание жирных кислот относительно друг друга в крови и бляшке различается количественно, но для большинства жирных кислот сохраняется их пропорциональность, кроме эруковой, гондоиновой, пальмитолеиновой, олеиновой и LA-линолевой жирных кислот, их процентное содержание выше в крови, чем в бляшке.

Заключение. При каротидном атеросклерозе наблюдается различный баланс ЖК в крови и в бляшках сонных артерий, который не зависит от концентрации жирной кислоты в крови.

Ключевые слова: каротидный атеросклероз, жирные кислоты, баланс жирных кислот.

The balance of fatty acids in the blood and plaques in patients with carotid atherosclerosis

© A.V. Tarasov¹, A.G. Kochetov^{2,3}, D.M. Galyautdinov¹, A.V. Ershov¹, V.V. Grechenko², K.V. Troyanov², V.P. Masenko¹

¹ Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

³ Institute of Laboratory Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Aim. The study of the balance of fatty acids in the blood and carotid plaques in patients with carotid atherosclerosis.

Materials and methods. There were enrolled 27 patients with carotid atherosclerosis, including 22 males and 5 females. The average age of the patients was 67.3 ± 4.9 years. Blood samples were collected from the ulnar vein. Surgically-obtained carotid plaque specimens were generally removed en bloc within the media. 28 fatty acids were studied in the blood serum and carotid atherosclerotic plaques. Descriptive statistics of measures of the central tendency are represented by the mean and median with a 95% confidence interval, as well as the mode.

Results and discussion. Plaque concentrations of most fatty acids were statistically significantly higher than those in blood. The tendency of greater accumulation of fatty acids in plaques with lower values in the blood relative to other fatty acids was revealed. In blood, only palmitic and stearic fatty acid levels fell outside the known reference intervals. The contents of fatty acids relative to each other in the blood and plaques differed quantitatively, but for most fatty acids their proportionality remained, except for erucic, gondoic, palmitoleic, oleic, and linoleic fatty acids.

Conclusion: In carotid atherosclerosis, there is a different balance of fatty acids in the blood and carotid atherosclerotic plaques, independent of fatty acid blood concentrations relative to established reference intervals. Unlike other fatty acids, the contents of erucic, gondoic, palmitoleic, oleic, and linoleic fatty acids compared to other fatty acids are higher in the blood than in plaques.

Keywords: carotid atherosclerosis, fatty acids, fatty acid balance.

For citation: Tarasov Aleksandr Vladimirovich – ORCID 0000-0003-4394-4055, Kochetov Anatoliy Glebovich – ORCID0000-0003-3632-291X, Galyautdinov Damir Mazhitovich – ORCID 0000-0002-0257-1398, Ershov Aleksey Vladislavovich – ORCID 0009-0003-2781-1196, Grechenko Vyacheslav Vladimirovich – ORCID 0000-0003-2582-3372, Troyanov Konstantin Viktorovich – ORCID 0009-0004-1398-4958. Masenko Valeriy Pavlovich – ORCID 0000-0003-3280-35214. The association of pro-inflammatory monocyte activation and risk factors for atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):52–62. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0007.

Received/Поступила: 22.12.2023

Review received/Рецензия получена: 10.01.2024

Accepted/Принята в печать: 25.01.2024

Введение

Известно, что атеросклероз является основной причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний, которые занимают первое место по частоте осложнений и смертности среди населения РФ [1].

Открытие Н.Н. Аничковым, создателем основополагающей инфильтрационно-комбинационной теории атеросклероза (АС), важнейшего значения липидов и главным образом холестерина, в морфологии и патогенезе атеросклероза послужило толчком к пристальному изучению роли жирных кислот (ЖК)

в атерогенезе [2]. Взаимосвязь АС и ЖК послужила основой для создания нового направления терапии ССЗ с использованием полиненасыщенных ЖК [3].

Именно ЖК отводит одну из ведущих ролей В.Н. Титов, рассматривая патогенез АС как патологию ЖК [4]. При этом он обращает внимание на важность не только состава ЖК в атеросклеротической бляшке, но и главным образом на происхождение ЖК в ней, считая, что АС – это синдром внутриклеточного дефицита эссенциальных полиеновых ЖК и формирования эндогенного патогена м-ЛНП в качестве их компенсаторного синтеза.

Осипенко А.Н. с соавт. отметили значительное различие в спектрах ЖК атеросклеротических бляшек брюшной аорты, в стенке которой наиболее часто локализуются атеросклеротические бляшки, и общей сонной артерии, обладающей резистентностью в плане образования атером, у пациентов с АС, и высказали предположение что источником основной части ЖК в атеросклеротических бляшках являются процессы, протекающие в гладкомышечных клетках сосудов, а нарушение обмена жирных кислот в них – это один из триггеров атерогенеза [5].

В настоящее время имеется подтверждение изменения жирнокислотного состава крови при коронарном атеросклерозе и взаимосвязи содержания ЖК с изменениями показателей липидного спектра и маркеров воспаления [6].

Рагино Ю.И. и другие исследователи в своих работах показывают, что свободные ЖК являются не только факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, но также тесно связаны с последствиями метаболических синдромов, такими как ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2), оксидативный стресс [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Так, показано, что повышенные уровни свободных ЖК ассоциированы не только с наличием, но и с тяжестью ИБС и объемом бляшек сонных артерий у пациентов с СД2, что как раз позволяет предположить полезность определения уровня ЖК в крови в качестве биомаркера при мониторинге состояния пациентов с СД2 [12, 13].

В соответствии с вышесказанным, поиск в крови и в бляшке изменений спектра ЖК, которые могли бы послужить полезными маркерами возникновения АС, остается актуальной исследовательской задачей. В связи с этим целью нашей работы было изучить баланс ЖК в крови и в бляшках сонных артерий у пациентов с каротидным атеросклерозом.

Материалы и методы

Исследование проведено в рамках научно-исследовательских работ НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России. В исследовании были включены 27 пациентов, из них 22 (81,5%) мужчины и 4 (19,5%) женщины. Средний возраст пациентов составил $67,3 \pm 4,9$ года.

Пациенты поступали на хирургическое лечение в клинику НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Показаниями к каротидной эндартерэктомии (изолированной или сочетанной с коронарным шунтированием) служили: наличие симптомного (инсульт/ТИА в течение последних 6 месяцев) каротидного стеноза более 60% по критериям ECTS; асимптомного двухстороннего стеноза более 70% с линейной скоростью кровотока более 2,5 м/с (либо стеноза более 70% в сочетании с контралатеральной окклюзией); выявление «немых» очагов перенесенного инфаркта головного мозга по данным МРТ с ипсилатеральной каротидному стенозу стороны; либо осложненный (потенциально эмбологенный) характер каротидной бляшки.

Критериями исключения были грубый неврологический дефицит, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST давностью менее 1,5 месяца, острые и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, декомпенсация сахарного диабета, эрозивно-язвенное поражение ЖКТ, системные заболевания, хроническая болезнь почек 3 Б стадии и более, тяжелые формы хронической обструктивной болезни легких, болезни системы крови.

Отбор крови у пациентов проводился из локтевой вены в утренние часы с предварительной паузой в употреблении пищи длительностью 10-12 часов. Биоматериал в виде каротидной бляшки, удаленной единым блоком в пределах меди и небольшого участка ушка правого предсердия в области ушивания места канюляции (в случае сочетанной операции с коронарным шунтированием) отбирали во время операции.

Во всех образцах сыворотки крови и бляшек (навески биоптата массой 200 мг) после процедуры пробоподготовки, которая включала в себя гомогенизацию, экстракцию и метанолиз, проводилось изучение жирно-кислотного состава методом газовой хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе Agilent 6890N с масс-селективным детектором Agilent 5973N. Определялись процентное содержание и концентрации 28 жирных кислот, формулы которых представлены в таблице 2.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов SPSS и Excel. Статистическая значимость различий оценивалась по доверительному интервалу мер центральной тенденции. Различия считались статистически значимыми при расхождении доверительных интервалов.

Результаты и обсуждение

Исследование планировалось изначально как пилотное описательное, одной из основных задач которого являлось представление полученных данных ввиду малого количества подобного рода

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с эндартерэктомией бляшек сонных артерий

Параметр	Значение
Возраст, годы	67,3 ± 4,9
Число мужчин, n (%)	22 (81,5)
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (100)
Курение, n (%)	16 (59,3)
ИМТ, кг/м ²	27,2 ± 3,2
избыточная масса тела, n (%)	23 (85,2)
из них ожирение 1 ст., n (%)	4 (14,8)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	7 (25,9)
ИБС, n (%)	21 (77)
ИМ, n (%)	10 (37)
ЧКВ, n (%)	7 (25,9)
КШ, n (%)	13 (48,1)
ОНМК, n (%)	9 (33,3)
ОХС, ммоль/л	3,39 [2,887; 3,725]
ЛНП, ммоль/л	2,06 [1,788; 2,417]
ЛВП, ммоль/л	0,98 [0,823; 1,100]
ЛП(а), г/л	0,19 [0,103; 0,608]
ТГ, ммоль/л	1,5 [0,950; 1,600]
СРБ, мг/л	1,8 [0,950; 12,550]
Глюкоза, ммоль/л	5,7 ± 1,5
СКФ <60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	6 (22,2)

Примечания: ИМ – инфаркт миокарда, ИМТ – индекс массы тела, КШ – коронарное шунтирование, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛП(а) – липопротеин (а), ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС – общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации (по СКД-EPI), СРБ – С-реактивный белок, ТГ – триглицериды, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

публикаций, касающихся непосредственно мер центральной тенденции большинства известных в настоящее время ЖК у пациентов с каротидным атеросклерозом. Однако в связи с противоречивостью имеющихся данных относительно участия ЖК в патогенезе формирования атеросклеротической бляшки, что описывается во введении данной статьи, немаловажной задачей остается решение вопроса об исключительно прямом, непосредственном участии в этом только ЖК циркулирующей крови. То есть в качестве нулевой в проведенном исследовании была принята гипотеза об отсутствии влияния состава и концентрации ЖК циркулирующей крови как определяющих состав и баланс ЖК в атеросклеротической бляшке сонной артерии.

В рамках опровержения нулевой гипотезы необходимо соблюдение как минимум совокупности

трех результатов: концентрация всех ЖК в атеросклеротической бляшке выше концентрации ЖК в крови, одинаковое соотношение концентраций всех ЖК в крови и бляшке, одинаковое процентное содержание ЖК в крови и бляшке.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что процентное содержание и концентрации ЖК варьируют в крови и бляшках в очень широких пределах. С целью удобства представления и обсуждения ЖК с наиболее выдающимися концентрациями в сторону меньших и больших крайних значений получили от нас наименования «минорных» – в пределах или ниже 10 мкмоль/л и «мажорных» – в пределах или выше 1000 мкмоль/л (табл. 3, 4).

Концентрация всех ЖК, как видно из данных, представленных в таблицах, была статистически

Таблица 2. Жирные кислоты, содержание которых определялось в исследовании

Н/п	Наименование жирной кислоты	Формула
1	Альфа-линоленовая	18:3, ω3
2	Арахидоновая	20:4, ω6
3	Арахиновая	20:0
4	Бегеновая	22:0
5	Гамма-линоленовая	18:3, ω6
6	Гексадеценовая	16:1, ω9
7	Гексакосаноиновая	26:0
8	Гондоиновая	20:1, ω9
9	Дигомо-гамма-линоленовая	20:3, ω6
10	Докозагексаеновая	22:6, ω3
11	Докозодиеновая	22:2, ω6
12	Докозапентаеновая	22:5, ω3
13	Докозатетраеновая	22:4, ω3
14	Каприновая	10:0
15	Лауриновая	12:0
16	Лигноцериновая	24:0
17	Линолевая	18:2, ω6
18	Мидовая	20:3, ω9
19	Миристиновая	14:0
20	Миристолеиновая	14:1, ω5
21	Олеиновая	18:1, ω9
22	Пальмитиновая	16:0
23	Пальмитолеиновая	16:1, ω7
24	Селахоловая	24:1, ω9
25	Стеариновая	18:0
26	Эйкозодиеновая	20:2, ω6
27	Эйкозапентаеновая	20:5, ω3
28	Эруковая	22:1, ω9

значимо выше в бляшке, чем в крови, но их соотношение было различным для разных ЖК. По медиане наиболее преобладающая концентрация в бляшке наблюдалась для бегеновой ЖК – в 32,4 раза, для эруковой превышение было в 26,4 раза, гондоиновой – в 26,2 раза, эйкозодиеновой – в 22,9 раза, арахиновой – в 22,7 раза, гексадеценовой – в 19,7 раза, докозапентаеновой – в 18,0 раз, пальмитолеиновой – в 17,1 раза, миристиновой – в 16,4 раза, селахоловой – в 16,2 раза, GLA гамма-линоленовой – в 15,5 раза, лигноцериновой – в 14,4 раза, миристолеиновой – в 11,6 раза, LA линолевой – в 9,4 раза, DHGLA дигомо-гамма-линоленовой – в 7,93 раза, лауриновой – в 7,23 раза, олеиновой – в 7,11 раза, стеариновой – в 6,9 раза, EPA эйкозапентаеновой –

в 6,10 раза, DHA докозагексаеновой – в 5,37 раза, мидовой – в 5,32 раза, пальмитиновой – в 5,28 раза, докозатетраеновой – в 5,24 раза, AA арахидоновой – в 5,15 раза, ALA альфа-линоленовой – в 3,83 раза.

Гексакосаноиновая ЖК не выявлена в крови и бляшке, каприновая ЖК в крови и бляшке выявлена в 5 пробах в следовых количествах.

Следует отметить тенденцию, что чем меньше была в абсолютных цифрах концентрация ЖК относительно других ЖК в крови, тем больше было её соотношение бляшка/кровь, то есть большее накопление в бляшке. Такая тенденция свидетельствует об участии всех ЖК в атерогенезе вне зависимости от их концентрации в крови, в том числе о важной роли «минорных» ЖК.

Таблица 3. Процентное содержание жирных кислот у больных с эндартерэктомией бляшек сонных артерий

П/н	Показатель	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Мода
3	AA Арахидоновая, %, бляшка	6,81 (5,76-7,86)	6,37 (5,45-8,28)	8,52
4	AA Арахидоновая, %, кровь	8,06 (7,03-9,1)	8,07 (6,48-9,25)	5,62
1	ALA Альфа-линоленовая, %, бляшка	0,03 (0,03-0,04)	0,03 (0,03-0,04)	0,03
2	ALA Альфа-линоленовая, %, кровь	0,04 (0,03-0,05)	0,04 (0,04-0,08)	0,04
17	DHA Докозагексаеновая, %, бляшка	1,23 (0,92-1,54)	1,05 (0,63-1,57)	0,44*
18	DHA Докозагексаеновая, %, кровь	1,87 (1,58-2,16)	1,82 (1,42-2,3)	1,48*
15	DHGLA Дигомо-гамма-линоленовая, %, бляшка	0,52 (0,38-0,66)	0,4 (0,34-0,73)	0,01*
16	DHGLA Дигомо-гамма-линоленовая, %, кровь	0,42 (0,33-0,52)	0,35 (0,28-0,52)	0,26
49	EPA Эйкозапентаеновая, %, бляшка	0,15 (0,1-0,2)	0,12 (0,09-0,17)	0,08*
50	EPA Эйкозапентаеновая, %, кровь	0,21 (0,15-0,28)	0,14 (0,13-0,22)	0,14
9	GLA Гамма-линоленовая, %, бляшка	1,09 (0,83-1,34)	0,92 (0,66-1,13)	0,29*
10	GLA Гамма-линоленовая, %, кровь	0,48 (0,37-0,6)	0,4 (0,34-0,59)	0,68
29	LA Линолевая, %, бляшка	9,77 (8,46-11,09)	9,08 (8,76-11,64)	0,89*
30	LA Линолевая, %, кровь	7,98 (7,07-8,9)	7,93 (7,01-8,9)	3,28*
5	Арахиновая, %, бляшка	0,21 (0,16-0,26)	0,15 (0,11-0,26)	0,11
6	Арахиновая, %, кровь	0,09 (0,06-0,12)	0,05 (0,04-0,07)	0,03*
7	Бегеновая, %, бляшка	0,28 (0,15-0,41)	0,15 (0,11-0,25)	0
8	Бегеновая, %, кровь	0,19 (0,08-0,3)	0,11 (0,07-0,15)	0
11	Гексадеценовая, %, бляшка	0,63 (0,47-0,78)	0,49 (0,38-0,72)	0,31
12	Гексадеценовая, %, кровь	0,27 (0,22-0,33)	0,26 (0,21-0,37)	0,19*
13	Гондоиновая, %, бляшка	0,57 (0,43-0,71)	0,5 (0,3-0,68)	0,20*
14	Гондоиновая, %, кровь	0,22 (0,17-0,28)	0,18 (0,16-0,21)	0,2
19	Докозодиеновая, %, бляшка	1,39 (0,99-1,78)	1,16 (0,76-1,66)	0,55*
20	Докозодиеновая, %, кровь	1,75 (1,44-2,07)	1,73 (1,46-1,9)	0,41*
21	Докозапентаеновая, %, бляшка	0,91 (0,64-1,18)	0,81 (0,46-0,93)	0,29*
22	Докозапентаеновая, %, кровь	0,69 (0,54-0,84)	0,58 (0,5-0,82)	0,54*
23	Докозатетраеновая, %, бляшка	1,22 (0,9-1,54)	1,04 (0,59-1,42)	0,43*
24	Докозатетраеновая, %, кровь	1,9 (1,61-2,19)	1,81 (1,38-2,36)	2,26
25	Лауриновая, %, бляшка	0,97 (0,68-1,27)	0,74 (0,48-1,21)	0,18
26	Лауриновая, %, кровь	0,8 (0,53-1,08)	0,63 (0,49-1,17)	0,63
27	Лигноцериновая, %, бляшка	0,3 (0,15-0,46)	0,15 (0,13-0,28)	0
28	Лигноцериновая, %, кровь	0,07 (0,04-0,1)	0,03 (0,02-0,1)	0
31	Мидовая, %, бляшка	4,01 (3,09-4,93)	3,32 (2,61-4,39)	0,83*
32	Мидовая, %, кровь	5,97 (4,98-6,95)	5,09 (4,52-7,08)	1,42*

П/н	Показатель	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Мода
33	Миристиновая, %, бляшка	0,98 (0,72-1,24)	0,82 (0,67-0,95)	0,38*
34	Миристиновая, %, кровь	0,4 (0,3-0,5)	0,32 (0,24-0,52)	0,15*
35	Миристолеиновая, %, бляшка	0,04 (0,03-0,05)	0,04 (0,04-0,05)	0,01
36	Миристолеиновая, %, кровь	0,04 (0,02-0,05)	0,02 (0,01-0,04)	0,01
37	Олеиновая, %, бляшка	37,55 (32,71-42,39)	40,02 (33,28-45,71)	7,17*
38	Олеиновая, %, кровь	30,81 (28,04-33,58)	30,74 (27,97-33,22)	7,61*
41	Пальмитиновая, %, бляшка	17,99 (15,56-20,42)	17,82 (16,62-19,32)	8,34*
42	Пальмитиновая, %, кровь	25,17 (21,88-28,47)	26,08 (23,78-28,36)	9,33*
39	Пальмитолеиновая, %, бляшка	2,47 (1,85-3,09)	1,99 (1,7-2,59)	1,58
40	Пальмитолеиновая, %, кровь	1,1 (0,85-1,35)	0,85 (0,66-1,47)	0,41
43	Селахолевая, %, бляшка	0,1 (0,04-0,16)	0,05 (0,03-0,07)	0,02
44	Селахолевая, %, кровь	0,02 (0,02-0,03)	0,02 (0,02-0,03)	0,01
45	Стеариновая, %, бляшка	9,57 (8,12-11,02)	8,75 (7,62-10,88)	4,53*
46	Стеариновая, %, кровь	10,84 (9,39-12,3)	10,53 (9,03-12,01)	4,86*
47	Эйкозодиеновая, %, бляшка	0,41 (0,28-0,53)	0,26 (0,22-0,55)	0,06*
48	Эйкозодиеновая, %, кровь	0,09 (0,07-0,1)	0,08 (0,07-0,09)	0,09
51	Эруковая, %, бляшка	0,55 (0,38-0,73)	0,4 (0,27-0,63)	0,23*
52	Эруковая, %, кровь	0,49 (0,28-0,71)	0,29 (0,21-0,5)	0,17*

Таблица 4. Меры центральной тенденции концентрации «мажорных» и «минорных» жирных кислот у больных с эндартерэктомией бляшек сонных артерий

П/н	Показатель	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Мода
1	АА Арахидоновая, мкмоль/л, бляшка	7768,97 (5939,22-9598,73)	6783,32 (5533,8-8266,48)	1052,1*
2	АА Арахидоновая, мкмоль/л, кровь	1651,82 (1212,56-2091,08)	1317,59 (901,62-2047,91)	288,6*
3	ДНА Докозагексаеновая, мкмоль/л, бляшка	832 (587,54-1076,47)	631,84 (356,9-1283,12)	74,24*
4	ДНGLA Дигомо-гамма-линоленовая, мкмоль/л, бляшка	1527,42 (1044,34-2010,51)	980,89 (643,3-2094,22)	104,26*
5	GLA Гамма-линоленовая, мкмоль/л, бляшка	1013,18 (754,59-1271,77)	882,36 (535,9-1340,21)	164,42*
6	LA Линолевая, мкмоль/л, бляшка	30211,79 (22361,09-38062,49)	27831,4 (17485,6-34573,3)	5309,1*
7	LA Линолевая, мкмоль/л, кровь	3992,48 (2990,19-4994,78)	2966,26 (2293,45-4285,23)	1256,01*
8	Арахидиновая, мкмоль/л, бляшка	855,37 (576,66-1134,08)	659,4 (378,6-1062,02)	48,37*
9	Бегеновая, мкмоль/л, кровь	11,49 (5,22-17,76)	2,44 (1,42-12,77)	0
10	Гексадеценивая, мкмоль/л, бляшка	1083,39 (325,45-1841,33)	591,8 (308,24-853,79)	72,0*

П/н	Показатель	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Мода
11	Докозадиеновая, мкмоль/л, бляшка	1,33 (0,89-1,77)	1,01 (0,55-1,57)	0,3
12	Докозадиеновая, мкмоль/л, кровь	0,29 (0,2-0,38)	0,19 (0,12-0,38)	0,08*
13	Докозапентаеновая, мкмоль/л, бляшка	945,43 (1 значение)	945,43 (1 значение)	945,43
14	Лигноцериновая, мкмоль/л, кровь	5,11 (2,9-7,31)	3,11 (2,21-4,76)	0
15	Миристиновая, мкмоль/л, бляшка	7100,32 (4949,66-9250,98)	5769,37 (4568,12-8615,72)	537,49*
16	Олеиновая, мкмоль/л, бляшка	14039,58 (10002,45-18076,71)	11546,07 (9661,6-13198,88)	3999,1*
17	Олеиновая, мкмоль/л, кровь	1962,2 (1498,07-2426,34)	1624,63 (1191-2400,45)	453,52*
18	Пальмитиновая, мкмоль/л, бляшка	31995,45 (26810,92-37179,99)	35113 (22909,4-42989,1)	7461,96*
19	Пальмитиновая, мкмоль/л, кровь	7547,75 (5956,47-9139,04)	6647,13 (5233,54-8624,29)	1497,08*
20	Пальмитолеиновая, мкмоль/л, бляшка	17292,07 (11956,58-22627,56)	13727,4 (11711,6-20406,6)	1033,8*
21	Пальмитолеиновая, мкмоль/л, кровь	1144,42 (780,26-1508,57)	803,25 (618,84-1311,66)	110,09*
22	Селахолевая, мкмоль/л, бляшка	3106,71 (1255,1-4958,31)	1397,36 (915,91-2537,45)	223,17*
23	Стеариновая, мкмоль/л, бляшка	21837,11 (17979,37-25694,85)	23049,2 (15130-27997,4)	3393,57*
24	Стеариновая, мкмоль/л, кровь	4174,21 (3075,43-5272,99)	3332,4 (2907,94-4511,05)	758,45*
25	Эйкозадиеновая, мкмоль/л, бляшка	1467,91 (782,67-2153,14)	736,56 (558,4-1398,21)	65,35*
26	Эруковая, мкмоль/л, кровь	10,77 (5,89-15,64)	5,16 (4,13-7,59)	0,75*

* наименьшая мода при мультимодальном распределении.

ЖК с концентрациями между вышеуказанными крайними значениями получили название промежуточных (табл. 5).

Таблица 5. Меры центральной тенденции концентрации «промежуточных» жирных кислот у больных с эндартерэктомией бляшек сонных артерий

П/н	Показатель	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Мода
1	ALA Альфа-линоленовая, мкмоль/л, бляшка	391,18 (237,27-545,1)	256,1 (208,19-354,11)	103,75*
2	ALA Альфа-линоленовая, мкмоль/л, кровь	75,4 (60,32-90,49)	66,87 (52,28-94,96)	20,27*
3	DHA Докозагексаеновая, мкмоль/л, кровь	212,32 (144,96-279,68)	117,6 (96,51-254,81)	36,50*
4	DHGLA Дигомо-гамма-линоленовая, мкмоль/л, кровь	175,98 (123,44-228,53)	123,76 (87,38-209,6)	25,98*
5	EPA Эйкозапентаеновая, мкмоль/л, бляшка	165,55 (116,9-214,19)	151,02 (101,51-203,06)	27,29*
6	EPA Эйкозапентаеновая, мкмоль/л, кровь	39,69 (24,71-54,68)	24,8 (20,46-39,83)	8,99*

П/н	Показатель	Среднее (95% ДИ)	Медиана (95% ДИ)	Мода
7	GLA Гамма-линоленовая, мкмоль/л, кровь	78,96 (56,02-101,89)	56,77 (45,16-91,9)	13,23*
8	Арахидиновая, мкмоль/л, кровь	44,44 (30,42-58,45)	29 (17,44-65,25)	5,52*
9	Бегеновая, мкмоль/л, бляшка	178,4 (76,16-280,64)	79,14 (24,17-189,84)	0
10	Гексадеценовая, мкмоль/л, кровь	46,69 (33,31-60,08)	30,01 (27,39-51,45)	3,87*
11	Гондоиновая, мкмоль/л, бляшка	259,44 (176,24-342,65)	214,72 (123,4-327,07)	17,60*
12	Гондоиновая, мкмоль/л, кровь	15,16 (10,24-20,08)	8,2 (7,15-17,53)	1,88*
13	Докозапентаеновая, мкмоль/л, кровь	52,34 (.-.)	52,34 (.-.)	52,34
14	Докозатетраеновая, мкмоль/л, бляшка	207,56 (145,71-269,41)	158,76 (87,33-316,2)	18,69*
15	Докозатетраеновая, мкмоль/л, кровь	57,91 (38,64-77,18)	30,28 (24,85-63,84)	10,46*
16	Лауриновая, мкмоль/л, бляшка	148,76 (100,66-196,85)	117,94 (74,76-191,36)	4,79*
17	Лауриновая, мкмоль/л, кровь	21,82 (13,15-30,49)	16,32 (6,26-21,43)	1,01*
18	Лигноцериновая, мкмоль/л, бляшка	144,69 (54,99-234,38)	44,86 (14,37-157,74)	0
19	Мидовая, мкмоль/л, бляшка	75,21 (54,33-96,1)	65,43 (35,07-93,82)	9,65*
20	Мидовая, мкмоль/л, кровь	18,56 (13,28-23,85)	12,31 (10,18-23,85)	11,75
21	Миристиновая, мкмоль/л, кровь	457,89 (287,38-628,39)	352,12 (225,12-455,86)	32,14*
22	Миристолеиновая, мкмоль/л, бляшка	228,91 (141,88-315,95)	180,6 (111,59-229,65)	4,23*
23	Миристолеиновая, мкмоль/л, кровь	39,34 (17,53-61,15)	15,53 (6,69-24,35)	1,60*
24	Селахоловая, мкмоль/л, кровь	97,79 (81,82-113,76)	86,08 (77,33-90,01)	49,39*
25	Эйкозодиеновая, мкмоль/л, кровь	45,44 (31,18-59,7)	32,2 (25,14-43,13)	4,91*
26	Эруковая, мкмоль/л, бляшка	212,23 (127,55-296,92)	135,98 (57,67-230,99)	8,51*

* наименьшая мода при мультимодальном распределении.

Также обращает на себя внимание мультимодальное распределение концентрации большинства ЖК.

Референтные интервалы (РИ) для тринадцати ЖК в крови в когорте практически здоровых людей были получены из лаборатории или представлены из имеющихся в настоящее время публикаций в виде 95% доверительного интервала от меры центральной тенденции, по остальным ЖК данных нет [14, 15, 16]. В обследованной группе больных мера центральной тенденции ЖК была выше верхней границы РИ для пальмитиновой и стеариновой ЖК (интервалы соответственно 1480-3730 и 590-1170 мкмоль/л), в пределах интервала – для арахидиновой (50-90 мкмоль/л), бегеновой (0-96,3 мкмоль/л), гондоиновой (3,7-18,1 мкмоль/л), лауриновой (6-90 мкмоль/л),

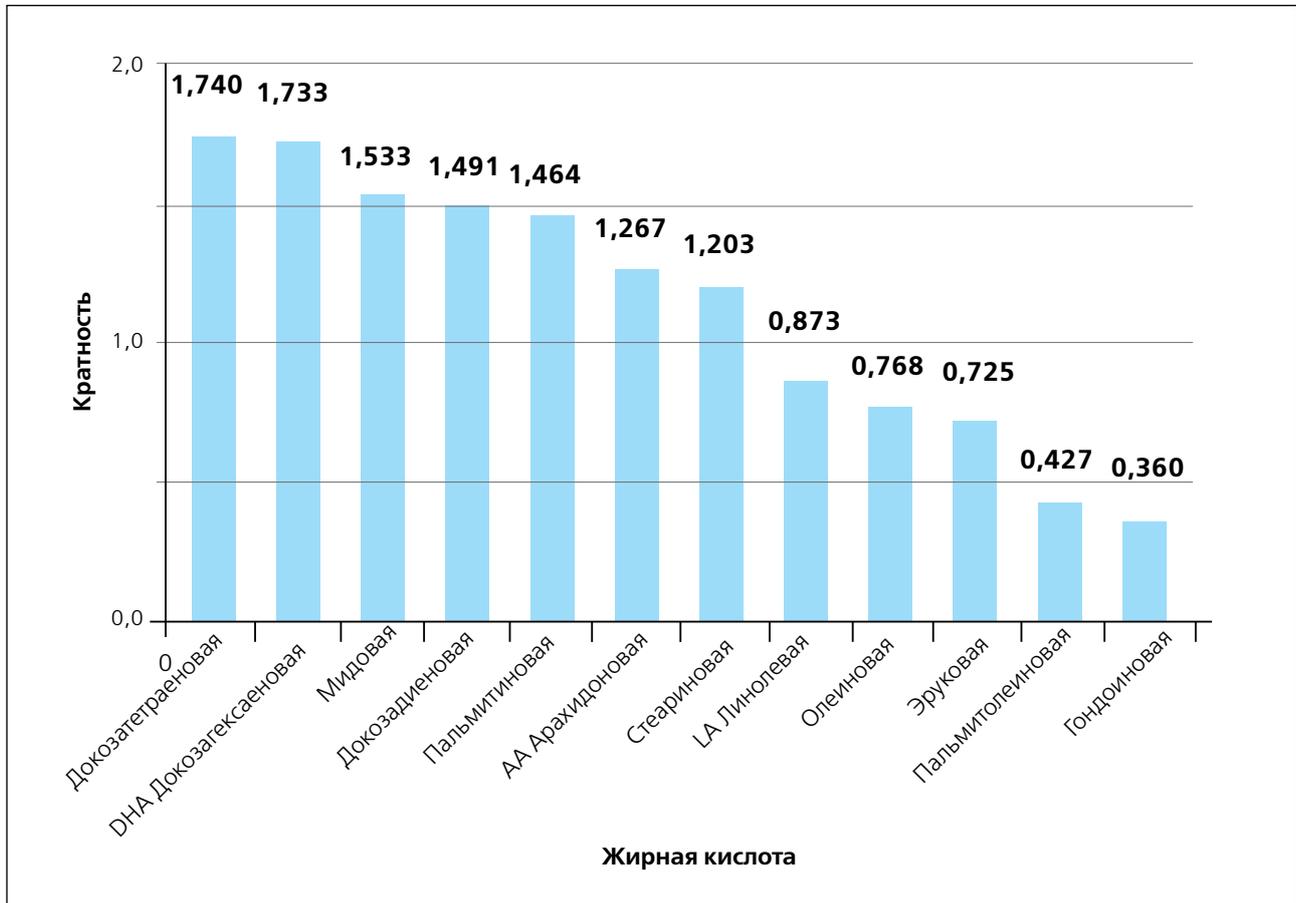
лигноцериновой (0-91,4 мкмоль/л), миристиновой (30-450 мкмоль/л), миристолеиновой (3-64 мкмоль/л), олеиновой (650-3500 мкмоль/л), пальмитолеиновой (110-1130 мкмоль/л), селахоловой (60-100 мкмоль/л), эруковой (4-13 мкмоль/л) ЖК.

Процентное содержание каждой ЖК относительно других жирных кислот отличалось в крови и бляшке. В отличие от соотношения концентрации ЖК, соотношение процентного содержания не имело столь четкой направленности большего содержания ЖК в бляшке, чем в крови. Более того, для таких жирных кислот, как линолевая, олеиновая, эруковая, пальмитолеиновая и гондоиновая, их процентное содержание в крови относительно других ЖК было больше, чем таковое в бляшке (рис. 1). На рисунке эти ЖК со значением соотношения

«бляшка/кровь» меньше 1 представлены на фоне некоторых других ЖК, чье процентное содержание было выше в бляшке и имело соотношение больше 1. Они оказались ЖК с различными значениями

концентрации в крови: «минорной» – эруковая, «промежуточной» – гондоиновая, «мажорными» – пальмитолеиновая, олеиновая и линолевая.

Рисунок 1. Соотношение бляшка/кровь процентного содержания жирной кислоты у больных с энтертерэктомией бляшек сонных артерий



Заключение

Таким образом, по результатам проведенного поисково-описательного исследования нулевая гипотеза не опровергнута, и можно утверждать, что при каротидном АС отсутствует влияние ЖК, циркулирующих в крови, в качестве основного на состав и концентрацию ЖК атеросклеротической бляшки, так как соотношение концентраций и процентного содержания ЖК в крови и бляшке было различным для разных ЖК.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю благодарность за содействие в реализации данной работы сотрудникам НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова О.В. Степановой, Г.М. Хеймец, Т.В. Кузнецовой, А.Д. Вороновой, Э.В. Курилиной.

Gratitude

The authors express their sincere gratitude for the assistance in the implementation of this work to the staff of the Research Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikova O.V. Stepanova, G.M. Kheimets, T.V. Kuznetsova, A.D. Voronova, E.V. Kurilina.

Конфликт интересов не заявлен

Conflict of interests: none declared

Список литературы / References

1. Ivanov DO, Orel VI, Aleksandrovich YS, Pshbenisnov KV, Lomovceva RH. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: ways of problem solution. *Medicine and health care organization*. 2019;2:4-12. In Russian. (Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшенисннов К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. Медицина и организация здравоохранения. 2019;2:4-12).
2. Lipovetsky B.M. Evolution of concepts about the pathogenesis of atherosclerosis over the last 100 years. *National Association of Scientists*. 2015;7(12):153-155. In Russian. (Липовецкий Б.М. Эволюция представлений о патогенезе атеросклероза за последние 100 лет. НАУ. 2015;7(12):153-155).
3. Taratukhin EO. Atherosclerosis and fatty acids: important association and new therapeutic approach. *Russian Journal of Cardiology*. 2011;5(91):77-80. In Russian. (Таратухин Е.О. Атеросклероз и жирные кислоты: важная взаимосвязь и новое направление терапии. Российский кардиологический журнал. 2011;5(91):77-80).
4. Titov VN. Atherosclerosis as a pathology of polyene fatty acids. *Biological basis of the theory of atherosclerosis*. M., 2002. In Russian. (Титов В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атеросклероза. М., 2002).
5. Osipenko AN, Akulich NV, Biryukov AE. Fatty acid profile of intact and atherosclerotic elastic arteries. *New challenges of modern medicine: 1st International scientific conference*. 2012;32-34. In Russian. (Осипенко А.Н., Акулич Н.В., Бирюков А.Е. Профиль жирных кислот интактных и пораженных атеросклерозом артерий эластического типа. Новые задачи современной медицины: материалы I Междунар. науч. конф. 2012;32-34).
6. Polonskaya YaV, Shramko VS, Morozov SV, Chernyak EI, Chernyavskiy AM, Ragino YuI. Spectrum of fatty acids, lipids and markers of inflammation in patients with coronary atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2018;1(30):32-37. In Russian. (Полонская Я.В., Шрамко В.С., Морозов С.В., Черняк Е.И., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. Спектр жирных кислот, липидов и маркеров воспаления у больных с коронарным атеросклерозом. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;1(30):32-37).
7. Ibaguren M, Lypetz DJ, Escrivá PV. The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochim Biophys Acta (BBA) Biomembr*. 2014;1838:1518-1528. doi: 10.1016/j.bbame.2013.12.021.
8. Egan BM, Greene EL, Goodfriend TL. Nonesterified fatty acids in blood pressure control and cardiovascular complications. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(2):107-116. doi: 10.1007/s11906-001-0021-y.
9. Boden G. Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(3):635-646, viii-ix. doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.007.
10. Kondo T, Ogawa K, Satake T, Kitazawa M, Taki K, Sugiyama S, Ozawa T. Plasma-free eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio: a possible new coronary risk factor. *Clin Cardiol*. 1986;9(9):413-416. doi: 10.1002/clc.4960090905.
11. Ragino YI, Shramko VS, Stakbneva EM, Chernyak EI, Morozov SV, Shakhbshneider EV, et al. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis. *J Med Biochem*. 2020;39(1):46-53. doi: 10.2478/jomb-2019-0010.
12. Zhang MH, Cao YX, Wu LG, Guo N, Hou BJ, Sun LJ, et al. Association of plasma free fatty acids levels with the presence and severity of coronary and carotid atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):156. doi: 10.1186/s12902-020-00636-y.
13. Ménégaut L, Laubriet A, Crespy V, Nguyen M, Petit JM, Tarris G, et al. Profiling of lipid mediators in atherosclerotic carotid plaques from type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2022;184:102477. doi: 10.1016/j.plefa.2022.102477.
14. Stachowska E, Dogowska B, Gblubek D, Wesowska T, Ciechanowski K., Gutowski P, et al. Dietary trans fatty acids and composition of human atheromatous plaques. *Eur J Nutr*. 2004;43:313-318. doi: 10.1007/s00394-004-0479-x.
15. Salakhova LR, Nikitina EV, Garusov AV. Rapid determination of fatty acids in blood by capillary gas chromatography. *Vestn. The Kazan technological University*. 2007;3-4:27-32. In Russian. (Салахова Л.Р., Никитина Е.В., Гарусов А.В. Экспрессное определение жирных кислот в капиллярной крови методом газовой хроматографии. Вестн. Казанского технологического университета. 2007;3-4:27-32).
16. Rozbkova TA, Aripovsky AV, Yarotaya EB, Kaminnaya VI, Kukbarchuk VV, Titov VN. The individual fatty acids of blood plasma: biological role of substrates, parameters of quantity and quality, diagnostic of atherosclerosis and atheromatosis. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017; 62(11): 655-665. In Russian. (Рожкова Т.А., Ариповский А.В., Яровая Е.Б., Каминная В.И., Кухарчук В.В., Титов В.Н. Индивидуальные жирные кислоты плазмы крови: биологическая роль субстратов, параметры количества и качества, диагностика атеросклероза и атероматоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2017;62(11):655-665). doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-11-655-665.



Памяти Наталии Владимировны Перовой

In the memory of N.V. Perova

Памяти Наталии Владимировны Перовой – доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации. 12.08. 1939 – 20.12.2023

20 декабря 2023 года в возрасте 84 лет ушла из жизни Наталия Владимировна Перова – наша коллега, соратник, наш друг, крупный ученый, широко известный специалист в области липидологии, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ.

Всю свою трудовую жизнь Наталия Владимировна посвятила служению медицинской науке, более 50 лет проработав в одном и том же институте (ныне Центр терапии и профилактической медицины) и пройдя путь от ординатора до руководителя крупного научного отдела.

Наталия Владимировна Перова стояла у истоков создания отечественной клинической и популяционной липидологии. Широкую известность в нашей стране и за рубежом Н.В. Перовой принесли ее исследования в области изучения патогенеза атеросклероза и обусловленных им болезней системы кровообращения, в первую очередь, по изучению механизмов участия в этих патологических процессах системы транспорта липидов и ее нарушений, диагностики и коррекции. К наиболее значимым относятся результаты, посвященные изучению атерогенных и антиатерогенных дислипидемий, взаимоотношению различных типов дислипидемий с другими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом. Впервые в России профессор Перова Н.В. начала и успешно осуществляла изучение состава и структурно-функциональных свойств белковых компонентов липопротеидов – различных апобелков.

Н.В. Перову отличал широкий научный кругозор, в сфере ее научных интересов были не только нарушения липидного обмена, она активно разрабатывала целый ряд параллельных направлений: метаболический синдром, жировые и физические нагрузки, нарушения системы гемостаза; участвовала в молекулярно-генетических исследованиях, в испытаниях различных лекарственных препаратов. Будучи врачом-кардиологом, профессор Н.В. Перова все экспериментальные и теоретические исследования показателей обмена и транспорта в плазме крови липидных компонентов связывала и проводила в интересах медицинской науки. Результаты и выводы таких исследований имели и в настоящее время имеют большую значимость для практического здравоохранения, позволяя диагностировать риск ранних форм атеросклероза и связанных с ним заболеваний, оценивать прогноз, проводить первичную и вторичную их профилактику и лечение.

Профессор Н.В. Перова – активный организатор и участник международного сотрудничества в области кардиологии. Начиная с 1975 г. она активно участвовала в межправительственном советско(российско)-американском сотрудничестве в области кардиологии по проблеме «Патогенез атеросклероза». В результате совместных с американскими коллегами научных исследований были выявлены особенности спектра липопротеидов в отечественной популяции, которые объясняли более высокую смертность от заболеваний,

связанных с атеросклерозом, в СССР по сравнению с США. Результаты этой работы послужили созданию в СССР сети кардиологических центров, проведению в них соответствующих кооперативных эпидемиологических и профилактических программ.

Наталья Владимировна Перова воспитала не одно поколение научных кадров – кандидатов и докторов наук, достойных продолжателей дела,

которому она посвятила всю жизнь, и успешно развивающих начатые ею научные направления. Значимое место в ее работе занимала и деятельность в научных общественных организациях, она была активным членом ряда российских и зарубежных научных обществ, включая Национальное общество по изучению атеросклероза, членом редколлегий ведущих научно-практических отечественных и зарубежных журналов.

Национальное общество по изучению атеросклероза и редакция журнала «Атеросклероз и дислипидемии» скорбит вместе с близкими и соратниками в связи с безвременным уходом выдающегося ученого и прекрасного человека – Перовой Натальи Владимировны.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

- В журнале «Атеросклероз и дислипидемии» публикуются оригинальные статьи и обзоры, связанные с исследованиями липидного метаболизма, маркеров воспаления и тромбоза, нарушений липидного обмена, патологии сосудов, факторов риска и прогноза сердечно-сосудистых заболеваний, профилактики атеросклероза и его осложнений.
- Вопросы, касающиеся публикации материалов и статей, должны направляться по электронному адресу JAD_cardio@mail.ru. Все рукописи принимаются через сайт www.noatero.ru.
- Направление рукописи в редакцию автоматически означает согласие всех авторов данной рукописи с тем, что она будет рассмотрена на предмет возможности ее публикации в журнале.
- Все статьи рецензируются, публикация возможна только после получения положительной рецензии.
- Статья должна быть написана на русском языке. Название статьи, данные авторов, абстракт и конфликт интересов следует представить на двух языках, русском и английском.
- Печатный вариант рукописи должен иметь полуторный интервал, шрифт Times New Roman, размер 12, поля страницы по 2,0 см с обеих сторон, нумерацию страниц и содержание в следующем порядке: (1) титульная страница, (2) абстракт, (3) текст с соответствующими заголовками и заключением, (4) благодарности, (5) конфликт интересов, (6) список литературы. Текст должен быть представлен в формате Microsoft Word.
- Требуется сопроводительное письмо, в котором указываются полностью фамилия, имя, отчество авторов, должность, организация, электронная почта и личные подписи, а также ORCID каждого автора. Необходимо указать контактное лицо (автора, ответственного за переписку), его телефон (с кодом города и страны) и электронную почту.
- При оформлении текста используйте общепринятую международную систему единиц и сокращений при указании единиц измерения; при первом упоминании аббревиатуры как в тексте, так и в абстракте необходимо написать текст полностью, без сокращений, с указанием используемой аббревиатуры в скобках (далее расшифровка аббревиатуры не требуется); таблицы и рисунки располагаются по ходу текста (название указывается над таблицей/рисунком, а примечание в виде сноски со списком всех использованных аббревиатур в алфавитном порядке с расшифровкой под таблицей/рисунком). Более детально с правилами оформления текста вы можете ознакомиться на сайте журнала (www.noatero.ru).
- В разделе «Благодарности» указываются лица, которые оказали помощь и поддержку при проведении исследования, но не отвечают критериям авторства.
- В разделе «Конфликт интересов» укажите все варианты финансовой и материальной поддержки исследования, описанного в рукописи, а также продланной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора). Оформляется на двух языках, русском и английском.
- Список литературы должен быть представлен в порядке цитирования. Ссылки на литературные источники должны быть приведены согласно принятому журналом стандарту (необходимо ознакомиться на сайте журнала www.noatero.ru). Указываются фамилии и инициалы всех авторов. Ссылки на русские печатные работы должны быть указаны на двух языках, русском и английском, согласно оригинальной публикации. Авторы несут ответственность за точность и полноту представленных ссылок на литературные источники, а также за точность и аккуратность цитирований, представленных в тексте.
- При подготовке рукописи к подаче на рецензию необходимо ознакомиться с полной версией раздела «Правила для авторов», размещенной на сайте журнала (www.noatero.ru).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редколлегия оставляет за собой право вносить изменения в публикацию. Присланные статьи не возвращаются.
3. Плата за публикации с авторов не взимается.

По всем вопросам обращайтесь в редакцию журнала «Атеросклероз и дислипидемии».