

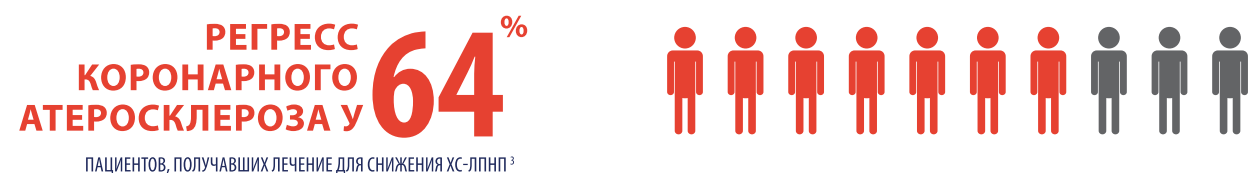
# РЕПАТА МАКСИМАЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СО СТАРТА<sup>1</sup>

При применении с целью снижения ХС-ЛПНП, Репата продемонстрировала выраженное уменьшение уровней ХС-ЛПНП, что приводило к значительному регрессу атеросклероза в коронарных сосудах<sup>2,3</sup>

## ДОБАВЬТЕ РЕПАТУ ДЛЯ МАКСИМАЛЬНО ЭФФЕКТИВНОГО СНИЖЕНИЯ ХС-ЛПНП\*



## РЕПАТА+ СТАТИНЫ СНИЖАЮТ УРОВЕНЬ ХС-ЛПНП И ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС АТЕРОСКЛЕРОЗА В КОРОНАРНЫХ СОСУДАХ



Репата обеспечивает существенное снижение ХС-ЛПНП.<sup>2</sup> При применении с целью уменьшения уровня ХС-ЛПНП был продемонстрирован регресс атеросклеротического поражения коронарных сосудов.<sup>3</sup>

- Репата показана для снижения высоких уровней ХС-ЛПНП. См. Инструкцию по применению.<sup>1</sup>

\* **LAPLACE дизайн исследования:** В среднем значении между 10 и 12 неделями при режиме дозирования один раз в две недели ХС-ЛПНП снижался на 66-75% (среднее - 72%) и 88-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. При режиме дозирования один раз в месяц ХС-ЛПНП снижался на 63-75% (среднее - 69%) и 86-94% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 1,8 ммоль/л (< 70 мг/дл) в зависимости от вида одновременно применявшегося статина. В ходе исследования применялись следующие виды статинов: аторвастатин 10мг и 80мг, розувастатин 5мг и 40мг или симвастатин 40мг.<sup>2</sup>

<sup>†</sup> **GLAGOV дизайн исследования:** 64% пациентов в группе Репаты продемонстрировали регресс атеросклероза коронарных сосудов в сравнении с 47% пациентами в группе сравнения (p<0.001). В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 применялось внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) для оценки эффекта от терапии препаратом Репата в дозе 420 мг один раз в месяц при добавлении к терапии статинами высокой и средней интенсивности в сравнении с группой монотерапии статинами по влиянию на объем атеросклеротической бляшки у пациентов с ишемической болезнью сердца. Первичная конечная точка в виде изменения показателя относительного объема атеросклеротической бляшки от исходного значения к 78 неделе исследования.<sup>3</sup>



Краткая информация о лекарственном препарате РЕПАТА (ЭВОЛОКУМАБ) РАСТВОР ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ 140 МГ/МЛ  
**ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.**

**Регистрационный номер:** ЛП-003574  
**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** Эволюмаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропореин конвертазу субтилизина/кексина типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюмаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), апо-липопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС-не-ЛПВП), холестерина на липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина(а) (Лп(а)), повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и апо-липопротеина А1 (АпоА1), улучшает соотношение СДХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/апо-липопротеина А1 (АпоА1).  
**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Репата назначается взрослым с **первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона)** в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-не-ЛПВП, общего холестерина (ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а)), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1 в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с **гомозиготной семейной гиперлипидемией** (тип Va по классификации Фредриксона) для снижения концентрации ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперлипидемии.  
**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатининфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы; нестабильная стенокардия; тяжелые аритмии; неконтролируемая артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; сахарный диабет 1 типа.  
**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюмаб с грудным молоком.

**ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ** приведены в ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.  
Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с **первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными. Взрослые и дети старше 12 лет с **гомозиготной семейной гиперлипидемией:** рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата.

**НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией:  
*Инфекции и инвазии:* грипп, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей; *со стороны системы пищеварения:* тошнота; *со стороны кожи и подкожных тканей:* кожная сыпь, крапивница; *со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани:* боль в спине, артрит; *общие нарушения и реакции в месте введения препарата:* реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома). Профиль безопасности в популяции Го-СТХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.  
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:** Не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

**За дополнительной информацией по препарату, пожалуйста, обращайтесь:**  
ООО «Амджен»  
123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7-й этаж  
Тел.: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

# 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

### Обзоры

Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза

Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки

### Оригинальные статьи

Оценка осведомленности о семейной гиперхолестеринемии среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России

Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома

Роль интраабдоминальной жировой ткани в развитии коморбидной кардиальной патологии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией

Тауомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнидефицитных животных

www.noatero.ru

2020 № 2

ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности  
1. Инструкция по применению лекарственного препарата РЕПАТА (per, номер ЛП-003574). 2. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870-82. 3. Nichols SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-84.

RU-P-145-0417-047895a

AMGEN  
Cardiovascular

ООО «Амджен»  
Россия, 123317, Москва,  
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.  
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-19-65

Репата  
(эволюмаб)

# ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО УРОВНЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ СНИЖАЕТ СС РИСКИ НА 31%<sup>1</sup>



**ФЕНОФИБРАТ  
(ТРАЙКОР)<sup>1</sup>, %**



## ТРАЙКОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО СНИЖАЕТ ТГ<sup>1, 2</sup>

Трайкор, 145 мг  
Международное непатентованное наименование: фенофибрат. Регистрационный номер: ЛСР-002450/08. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 145 мг. Фармакодинамика: В ходе клинических исследований было отмечено, что применение фенофибрата снижает концентрацию общего холестерина на 20-25 % и триглицеридов на 40-55 % и повышает концентрацию ЛПВП-холестерина на 10-30 %. Учитывая влияние фенофибрата на концентрацию ЛПНП-холестерина и триглицеридов, применение препарата эффективно у пациентов с гиперхолестеринемией, как сопровождающейся, так и не сопровождающейся гипертриглицеридемией, включая вторичную гиперлипидотемию, например, при сахарном диабете 2-го типа. Терапия фенофибратом также привела к уменьшению потребности в лазерном лечении диабетической ретинопатии (3,6 % по сравнению с 5,2 %, P=0,0003) и исследованиях FIELD. Показания к применению: гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия изолированная или смешанная (дислипидемия тип **IIa**, **IIb**, **III**, **IV**, **V** по классификации Фредриксона) у пациентов, для которых диета или другие немедикаментозные лечебные мероприятия (например, снижение массы тела или увеличение физической активности) оказались неэффективными, особенно при наличии связанных с дислипидемией факторов риска, таких как артериальная гипертензия и курение. Для лечения вторичной гиперлипидотемию препарат применяется в тех случаях, когда гиперлипидотемия сохраняется, несмотря на эффективное лечение основного заболевания (например, дислипидемия при сахарном диабете). Противопоказания: повышенная чувствительность к фенофибрату или другим компонентам лекарственного средства; тяжелые нарушения функции печени – класс С по шкале Чайлд-Пью (включая билирубин цирроз и персистирующее нарушение функции печени неяской этиологии); тяжелое и умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин для данной дозировки препарата); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); наличие в анамнезе фотосенсибилизации или фототоксичности при лечении бифобатами или кеторофеном; заболевания желчного пузыря в анамнезе: период грудного вскармливания; врожденная галактоземия, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу); врожденная фруктоземия, недостаточность сахаразы-изомальтазы (препарат содержит сахарозу); пациенты с аллергией к арахису, арахисовому маслу, соевому лецитину или родственным продуктам в анамнезе (в связи с риском развития реакции повышенной чувствительности); хронический или острый панкреатит, за исключением случаев острого панкреатита, обусловленного выраженной гипертриглицеридемией. С осторожностью\*: у пациентов с факторами, предрасполагающими к развитию миопатии и/или рабдомиолиза, включая возраст старше 70 лет, отягощенный анамнез по наследственным мышечным заболеваниям, гипотиреоз и злоупотребление алкоголем; применение при беременности; при одновременном приеме пероральных антикоагулянтов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания\*. Фертильность. Клинические данные по влиянию препарата на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют. Беременность. Потенциальный риск для человека не известен. Поэтому применять препарат во время беременности можно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы к возможному риску. Период грудного вскармливания. Не следует применять препарат во время грудного вскармливания. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание необходимо прекратить. Способ применения и дозы\*: необходимо продолжать соблюдать гиполипидемическую диету, которой пациент придерживался до начала лечения препаратом Трайкор 145 мг. Трайкор 145 мг можно принимать в любое время дня, независимо от времени приема пищи. Взрослые. По одной таблетке препарата Трайкор 145 мг один раз в сутки. Пожилые пациенты без нарушения функции почек. Рекомендуется принимать стандартную дозу для взрослых (1 таблетка в сутки). При отсутствии терапевтического эффекта после нескольких месяцев терапии (как правило, после 3-х месяцев) следует рассмотреть целесообразность назначения сопутствующей или альтернативной терапии. Пациенты с нарушениями функции печени. В связи с недостаточным количеством накопленных данных по применению препарата Трайкор у пациентов с нарушениями функции печени, не представляется возможным дать рекомендации по применению препарата у данной категории больных. Пациентам с нарушениями функции почек. Пациентам с легкой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина выше 60 мл/мин) коррекция дозы не требуется. Побочное действие: признаки и симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта (боль в животе, тошнота, рвота, диарея, метеоризм); повышение активности сывороточных трансаминаз; повышение уровня гомоцистеина в крови. Перечень всех побочных действий представлен в инструкции по медицинскому применению. Передозировка\*: специфический антидот неизвестен. При подозрении на передозировку следует назначить симптоматическое и, при необходимости, поддерживающее лечение. Гемодиализ неэффективен. Взаимодействие с другими лекарственными средствами\*: фенофибрат усиливает эффект пероральных антикоагулянтов и может повысить риск кровотечений, что связано с вытеснением антикоагулянта из мест связывания с белками плазмы крови. Описано несколько тяжелых случаев обратимого нарушения почечной функции во время одновременного лечения фенофибратом и симиастатином. При приеме фенофибрата одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или другими фибратами повышается риск серьезного токсического воздействия на мышечные волокна. Замену комбинированную терапию следует проводить с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациентов на предмет наличия признаков токсического влияния на мышечную ткань. При одновременном применении фенофибрата и глитазонов сообщалось о нескольких случаях обратимого парадоксального снижения концентрации холестерина ЛПВП. Поэтому при проведении одновременной терапии рекомендуется контроль концентрации холестерина ЛПВП, и в случае выраженного снижения концентрации холестерина ЛПВП препараты отменить. Пациенты, применяющие фенофибрат совместно с лекарственными препаратами, метаболизируемыми изоферментами CYP2C19, CYP2A6 и особенно CYP2C9 у узким терапевтическим индексом, должны находиться под тщательным наблюдением и, при необходимости рекомендуется корректировать дозы этих препаратов. Особые указания\*: Влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ACCORD было проведено с участием 5518 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших фенофибрат в дополнение к терапии симиастатином. Анализ подгруппы пациентов с дислипидемией (уровень триглицеридов (ТГ)  $\geq 2,3$  ммоль/л и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)  $\leq 0,88$  ммоль/л), продемонстрировал статистически значимое снижение относительного риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий на 31 % в группе комбинации фенофибрата с симиастатином по сравнению с группой монотерапии симиастатином. Функция печени: рекомендуется контролировать активность трансаминаз (АЛТ, АСТ) каждые 3 месяца в течение первых 12 месяцев и периодически в течение дальнейшего лечения. Пациенты, у которых на фоне лечения повысилась активность «печеночных» трансаминаз, требуют внимания, и в случае повышения активности АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы прием препарата прекращают. При появлении симптомов гепатита (желтуха, кожный зуд) следует провести лабораторные исследования и, в случае подтверждения диагноза гепатит, отменить препарат Трайкор. Панкреатит: были описаны случаи развития панкреатита в период лечения препаратом Трайкор. Мышцы: при приеме препарата Трайкор и других нестероидных средств, снижающих концентрацию липидов, описаны случаи токсического влияния на мышечную ткань, с или без почечной недостаточности, включая очень редкие случаи рабдомиолиза. Частота такого нарушения повышается в случае гипопальбунии и почечной недостаточности в анамнезе. Токсическое влияние на мышечную ткань может быть заподозрено на основании жалоб пациента на слабость, диффузную миалгию, миозит, мышечные спазмы и судороги и/или выраженного повышения активности креатининфосфокиназы (КФК) (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы). В этих случаях лечение препаратом Трайкор 145 мг необходимо прекратить. Почечная функция: в случае повышения концентрации креатинина более чем на 50 % выше верхней границы нормы лечение следует приостановить. Рекомендуется определять концентрацию креатинина в первые 3 месяца и периодически в течение дальнейшего лечения. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Трайкор 145 мг не влияет или влияет в минимальной степени на способность к вождению транспортного средства и управлению механизмами (риск развития гиповождения). Условия отпуска\*: отпускает по рецепту.

\*Полная информация представлена в инструкции по применению.

СИП от 04.10.2019 г. на основании ИМП от 28.08.2019 г.

ОХ – общий холестерин. ЛНП – липопротеиды низкой плотности. ЛВП – липопротеиды высокой плотности. ТГ – триглицериды. СС – сердечно-сосудистый.

1. Keating G. M., Croom K. F., Fenofibrate: A Review of its Use in Primary Dyslipidaemia, the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes mellitus. Drugs 2007; 67 (1): 121–153.

2. Feher M. D., Caskale M., Foxton J., Cox A., Packard C. J. Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. Diabetes Metab Res Rev. 1999; 15: 395–9.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.  
ООО «Збботт Лэбораториз», 125171, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис». Тел.: (495) 258-4280, факс: (495) 258-42-81, www.ru.abbott







ISSN 2219-8202



## АТЕРОСКЛЕРОЗ и ДИСЛИПИДЕМИИ (АиД)

[www.noatero.ru](http://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

**№ 2 (39) 2020**

### Главный редактор

**В. В. Кухарчук** (Москва)

### Заместители главного редактора

**Ю. П. Никитин** (Новосибирск)

**Г. Г. Арабидзе** (Москва)

### Научные редакторы

**А. А. Лякишев** (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)

**И. Е. Чазова** (Москва)

**М. В. Ежов** (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)

**И. В. Сергиенко** (Москва)

**В. В. Скибицкий** (Краснодар)

**А. А. Ширяев** (Москва)

### Редакционный совет

**А. А. Абдуллаев** (Махачкала)

**Ф. Бартер** (Австралия)

**М. Враблик** (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)

**П. Лансберг** (Нидерланды)

**И. В. Логачева** (Ижевск)

**Ю. М. Лопатин** (Волгоград)

**О. Ш. Ойроткинова** (Москва)

**В. Э. Олейников** (Пенза)

**Ю. М. Поздняков** (Московская обл.)

**А. И. Попугаев** (Вологда)

**Р. И. Сайфутдинов** (Оренбург)

**М. С. Сафарова** (Москва)

**А. Е. Семенова** (Москва)

**В. В. Симерзин** (Самара)

**В. Н. Смирнов** (Москва)

**О. Г. Смоленская** (Екатеринбург)

**Т. В. Тюрина** (Санкт-Петербург)

**К. Ховинг** (Нидерланды)

**Л. А. Хаишева** (Ростов-на-Дону)

**С. В. Шалаев** (Тюмень)

**С. В. Шлык** (Ростов-на-Дону)

**С. С. Якушин** (Рязань)

### Редакция:

Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс,  
отдел атеросклероза  
121552, Россия, Москва,  
ул. 3-я Черепковская, 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](http://www.noatero.ru)) и на сайте  
Научной электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Правила для авторов: [www.noatero.ru](http://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»



ISSN 2219-8202



## Journal of **ATHEROSCLEROSIS AND DYSLIPIDAEMIAS (JAD)**

[www.noatero.ru](http://www.noatero.ru)

Official Journal of the Russian National Atherosclerosis Society (RNAS)

Founded in 2010

Subscription index 90913

The Journal is included in the List of scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission (VAK)

## Nº 2 (39) 2020

### Editor-in-Chief

**V. V. Kukharchuk** (Moscow)

### Deputy Editors

**Y. P. Nikitin** (Novosibirsk)

**G. G. Arabidze** (Moscow)

### Senior Editors

**A. A. Lyakishev** (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)

**M. V. Ezhov** (Moscow)

**Y. A. Karpov** (Moscow)

**G. A. Konovalov** (Moscow)

**V. O. Konstantinov**

(Saint Petersburg)

**P. P. Malyshev** (Moscow)

**A. I. Martynov** (Moscow)

**S. N. Pokrovskii** (Moscow)

**D. I. Sadykova** (Kazan)

**A. N. Samko** (Moscow)

**I. V. Sergienko** (Moscow)

**V. V. Skibitskii** (Krasnodar)

**A. A. Shiryayev** (Moscow)

### Editorial Board

**A. A. Abdullaev** (Makhachkala)

**P. Barter** (Australia)

**A. A. Demidov** (Astrakhan)

**O. M. Drapkina** (Moscow)

**I. V. Dvoriashina** (Arkhangelsk)

**S. Ya. Eregina** (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)

**P. J. Lansberg** (Netherlands)

**I. V. Logacheva** (Izhevsk)

**Y. M. Lopatin** (Volgograd)

**O. Sh. Oinotkinova** (Moscow)

**V. E. Oleynikov** (Penza)

**A. I. Popugaev** (Vologda)

**Y. M. Pozdnyakov** (Moscow region)

**M. S. Safarova** (Moscow)

**R. I. Sayfutdinov** (Orenburg)

**A. E. Semenova** (Moscow)

**S. V. Shalaev** (Tyumen)

**S. V. Shlyk** (Rostov-on-Don)

**V. V. Simerzin** (Samara)

**V. N. Smirnov** (Moscow)

**O. G. Smolenskaya** (Ekaterinburg)

**T. V. Tyurina** (Saint Petersburg)

**M. Vrablik** (Czech Republic)

**S. S. Yakushin** (Ryazan)

**N. E. Zakirova** (Ufa)

### Editorial office:

Russian Cardiology Research Complex,  
Atherosclerosis Department  
15a, 3-rd Cherepkovskaya St,  
121552, Moscow, 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](http://www.noatero.ru)) and within the Russian Science Citation Index ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Instructions for Authors: [www.noatero.ru](http://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

### Обзоры

#### Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза

С. А. Москаленко, Ю. А. Шувалова, А. И. Каминный ..... 5

#### Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки

Р. А. Жетишева, М. А. Ковалева, И. А. Каменихина, Л. И. Ковалев, В. Г. Наумов ..... 12

### Оригинальные статьи

#### Оценка осведомленности о семейной гиперхолестеринемии среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России

Б. В. Помогайбо, М. И. Пугачев, В. В. Цома ..... 20

#### Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симvastатина в аспекте кардиоренального синдрома

В. Ю. Копылов ..... 26

#### Роль интраабдоминальной жировой ткани в развитии коморбидной кардиальной патологии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

И. В. Логачева, Т. А. Рязанова, В. Р. Макарова ..... 33

#### Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией

У. В. Чубыкина, О. И. Афанасьева, Н. А. Тмоян, М. В. Ежов ..... 43

#### Таутомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных

Н. Н. Чучкова, М. В. Сметанина, Н. В. Кормилина, К. А. Пазиненко, О. М. Канунникова ..... 49

Правила для авторов ..... 56

## Contents

### Reviews

- The role of the Interleukin-6 system in the development of atherosclerosis**  
S. A. Moskalenko, Yu. A. Shuvalova, A. I. Kaminnii ..... 5
- Search for protein biomarkers in atherosclerosis using proteomic technologies – as a promising area of science**  
R. A. Zhetisheva, M. A. Kovaleva, I. A. Kamenikhina, L. I. Kovalev, V. G. Naumov ..... 12

### Original articles

- Awareness assessment of familial hypercholesterolemia among medical practitioners of medical institutions in south regions of Russian Federation**  
B. V. Pomogaybo, M. I. Pugachev, V. V. Tsoma ..... 20
- Changes in the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in individuals with dyslipidemia associated with obesity complications of type 2 diabetes, when taking simvastatin, in the aspect of cardio-renal syndrome**  
V. Yu. Kopylov ..... 26
- The role of intra-abdominal adipose tissue in patients with overweight and obese comorbid cardiac pathology**  
I. V. Logacheva, T. A. Ryazanova, V. R. Makarova ..... 33
- Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia**  
U. V. Chubykina, O. I. Afanasyeva, N. A. Tmoyan, M. V. Ezhov ..... 43
- Tautomeric forms of magnesium orotate in the correction of magnesium deficiency and lipid status in magnesium-deficient animals**  
N. N. Chuchkova, M. V. Smetanina, N. V. Kormilina, K. A. Pazinenko, O. M. Kanunnikova ..... 49

- Instructions for authors** ..... 56

# Роль системы интерлейкина–6 в развитии атеросклероза

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001

© С. А. Москаленко, Ю. А. Шувалова, А. И. Каминный

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Москаленко Светлана Александровна, Шувалова Юлия Андреевна, Каминный Александр Иванович. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 5–11.

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0001

## Абстракт

Воспалительная теория развития атеросклероза до сих пор актуальна. В ряде работ было показано, что развитие атеросклероза ассоциировано с циркулирующими провоспалительными маркерами. Интерлейкин-6 (IL-6) повышен у пациентов с ишемической болезнью сердца и может быть маркером воспаления, связанного с сердечно-сосудистым риском. В то же время общепризнанным является факт наличия как провоспалительных и атерогенных, так и защитных свойств IL-6. В последнее время изучение этого цитокина и его влияния на клетку позволило открыть наличие сложной системы – IL-6/IL-6R/gp130, посредством которой осуществляется реализация эффекта IL-6. В настоящей статье описана биологическая роль IL-6 и систематизированы результаты имеющихся на данный момент клинических исследований.

**Ключевые слова:** интерлейкин-6; мембранный рецептор IL-6R; растворимый рецептор sIL-6R; белок трансдуктор gp130; растворимая форма gp130; атеросклероз.

## The role of the Interleukin–6 system in the development of atherosclerosis

S. A. Moskalenko, Y. A. Shuvalova, A I Kaminnyi

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

## Abstract

The inflammatory theory of the development of atherosclerosis is relevant. A number of studies have shown that the development of atherosclerosis is associated with circulating inflammatory markers. IL-6 is elevated in patients with coronary heart disease and may be a marker of inflammation associated with cardiovascular risk. At the same time, the fact of the presence of both pro-inflammatory and atherogenic and protective properties of IL-6 is generally recognized. Recently, the study of this cytokine and its effect on the cell has revealed the presence of a complex system – IL-6/IL-6R/gp130, through which the effect of IL-6 is realized. This article describes the biological role of IL-6 and systematizes the results of currently available clinical studies.

**Keywords:** cytokine; Inflammation; receptor – IL-6R, sIL-6R; signal transduction-gp130; trans-signaling; atherosclerosis; sgp130.

Атеросклероз – это сложный патофизиологический процесс, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, сопровождающееся модификацией липопротеидов, и хроническое воспаление, запускающее целый ряд патологических процессов. Важная роль воспаления подтверждается наличием циркулирующих в крови провоспалительных маркеров, повышенный уровень которых ассоции-

рован с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Одним из таких маркеров является интерлейкин-6.

Интерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный цитокин широкого спектра действия. Первоначально идентифицирован в 1985 году как фактор дифференцировки В-клеток (BSF-2), способный индуцировать созревание В-клеток, продуцирующих антитела [1].



Представляет собой гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, ген которого располагается в хромосоме 7p21 [2]. Рентгеновская структура IL-6 показывает 4-спиральный пучок, в котором спирали А и В ориентированы в одном направлении, а С и D – в противоположном [3]. IL-6 является членом-основателем семейства связанных цитокинов, которые имеют схожую структуру (4 спирали) и взаимодействуют с гликопротеином 130 рецептора клеточной поверхности (gp130) в качестве элемента, передающего сигнал к соответствующим рецепторам цитокинов. Члены этого семейства, также известные как семейство цитокинов gp130, включают цилиарный нейротрофический фактор, IL-11, IL-31, фактор, ингибирующий лейкемию, кардиотрофин-1 и онкостатин М [4–6].

Система IL-6/IL-6R/gp130 состоит из цитокина IL-6, его рецептора IL-6R, находящегося на поверхности клеточной мембраны, и белка трансдуктора сигнала gp130, являющегося элементом мембраны всех клеток организма. Причем мембранный рецептор IL-6R и gp130 имеют растворимые формы – sIL-6R и sgp130. Мембранный рецептор IL-6R в основном обнаруживается в гепатоцитах и иммунных клетках, что ограничивает количество клеток, на которые нацелена классическая передача сигналов IL-6. В то же время gp130 экспрессируется во всех клетках повсеместно, и передача сигналов через растворимый рецептор sIL-6R может активировать практически все клетки организма [7].

Существует два пути передачи сигнала между IL-6 и клеткой-мишенью. IL-6 может взаимодействовать с клеткой как через мембраносвязанный (IL-6R) классический путь, так и через растворимый рецептор (sIL-6R) – транссигнальный путь [8, 9].

Классическая передача сигнала включает в себя взаимодействие IL-6 с его мембранным рецептором IL-6R. Образующийся комплекс с мембранным IL-6R должен связывать два мономера gp130, чтобы образовать гексамер (2 IL-6, 2 IL-6R и 2 gp130), который вызывает передачу сигнала [10, 11]. Активированный комплекс IL-6 – IL-6R на мембране клетки взаимодействует с белком трансдуктором gp130 и сигнал передается в клетку-мишень. Образование гексамера приводит к активации gp130, который затем индуцирует фосфорилирование рецепторассоциированных киназ (JAK1, JAK2 и Tyk2) внутри клетки. Факторы транскрипции сигнального преобразователя и активатора транскрипции (STAT) напрямую фосфорилируются и активируются тирозинкиназами семейства JAK, что приводит к активации генов мишеней для транскрипции с последующим образованием компонентов воспаления [12–14]. Считается, что классическая передача сигналов IL-6 индуцирует реакцию белков острой фазы и оказывает гомеостатическое и противовоспалительное действие в организме. Кроме описанного пути существует альтернативный путь передачи сигнала через рецептор, находящийся в растворенном виде. Растворимый рецептор

интерлейкина-6 – sIL-6R обеспечивает передачу сигналов IL-6 в клетках, которые не способны экспрессировать IL-6R. Сформированный комплекс IL-6 + sIL-6R приобретает возможность взаимодействовать с gp130.

Растворимый рецептор sIL-6R может быть обнаружен в различных жидкостях организма и в местах поражения [15] и образуется путем протеолитического расщепления и альтернативного сплайсинга [16]. sIL-6R обладает агонистической активностью. Исследования на мышах с использованием модели множественной миеломы показали, что увеличение sIL-6R предшествует увеличению sgp130, предположительно оба белка независимо регулируются *in vivo* [17]. Полагают, что транссигнализация IL-6 в основном регулирует провоспалительные реакции в организме, для чего существует защитный механизм – растворимая форма gp130 (sgp130), которая циркулирует на относительно высоких уровнях (100–300 нг/мл) в сыворотке крови человека. Этот естественный антагонист предотвращает передачу сигналов путем инактивации комплекса IL-6/sIL-6R, тем самым блокируя транссигнальный путь [18]. При этом классическая передача сигналов IL-6 в значительной степени не затрагивается [19].

У здоровых людей в условиях гомеостаза IL-6 находится в плазме на уровне около 1–10 пг/мл. Во время инфекции, воспалительных заболеваний или рака уровни IL-6 – в сыворотке превышают уровень 10 нг/мл. Тяжелый сепсис приведет даже к гораздо более высокой концентрации IL-6 в диапазоне 100–1000 нг/мл. Важно отметить, что sIL-6R всегда присутствует в более высоких концентрациях (25–75 нг/мл) в сыворотке крови человека, и этот уровень увеличивается лишь умеренно во время воспаления – в 2–3 раза. Наконец, sgp130 обнаруживается в диапазоне концентрации 100–400 нг/мл в сыворотке здоровых людей [20, 21].

IL-6 является необычным цитокином с документированными аспектами про- и противовоспалительного характера [22]. IL-6 оказывает влияние на размножение и активацию Т-клеток. Т-клетки являются как источником, так и мишенью для IL-6. IL-6 способствует дифференцировке CD8<sup>+</sup> Т-клеток в цитотоксические Т-клетки. IL-6 отдельно или в сочетании с другими цитокинами способствует дифференцировке клеток Т-хелперов 1, Т-хелперов 17 (Th17 продуцируют IL-17) и Т follicular helper (Tfh) в лимфоидной ткани. Tfh, генерируемый предшественниками CD4<sup>+</sup> Т-клеток, участвует в дифференцировке антигенспецифических В-лимфоцитов в клетки памяти. Непрерывный синтез избытка IL-6 приводит к гипергаммаглобулинемии и продукции аутоантител. IL-6 также ингибирует TGF- $\beta$ -индуцированную регуляторную дифференцировку Т-клеток [23–25].

IL-6 является основным индуктором синтеза белка в острой фазе посредством стимуляции гепатоцитов [26]. Белки острой фазы, стимулируемые IL-6, включают С-реактивный белок (СРБ),

фибриноген, амилоидный белок, гаптоглобин и гемопексин. Повышение уровня амилоидного белка и СРБ связано с атеросклерозом [27]. Считается, что реакция острой фазы является полезной реакцией, которая мобилизует защиту хозяина от бактериальных патогенов [28]. Еще одним доказательством его воспалительного влияния является хемотаксическая активность IL-6 для нейтрофилов и макрофагов [29]. Способность активировать эндотелиальные клетки и индуцировать выработку хемокинов, экспрессию молекул адгезии в совокупности способствует высокой атерогенной и воспалительной активности [30]. Иммуногистохимические исследования показывают высокую экспрессию IL-6 в богатых макрофагами областях плечевых зон коронарных бляшек в пораженных коронарных артериях человека [31]. IL-6 способствует активации эндотелиальных клеток и индуцирует экспрессию молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин в эндотелиальных клетках путем трансигнализирования [32]. Молекулы адгезии, продуцируемые эндотелиальными клетками, выстилающими артериальную стенку, являются ключевым фактором в развитии атеросклероза, поскольку они рекрутируют моноциты, которые трансигрируют, оседают в субэндотелии в виде макрофагов и превращаются в пенистые клетки [33]. Рядом авторов (Erzen B, Sabovic M et al.) отмечена корреляция между уровнем IL-6 и эндотелиальной дисфункцией, определяемой по расширению плечевой артерии у молодых пациентов, перенесших инфаркт миокарда [34].

IL-6 также действует противовоспалительным образом, ингибируя выработку фактора некроза опухоли (TNF)  $\alpha$  и IL-1 [35]. Вливание рекомбинантного человеческого IL-6 в низкой дозе молодым здоровым добровольцам мужского пола способствовало синтезу двух противовоспалительных цитокинов: агониста рецептора IL-1 (IL-1ra) и IL-10 [36]. IL-6 также индуцирует тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы (TIMP) 1, который препятствует активности коллагеназы и, следовательно, обладает антипротеолитической активностью [37].

Несмотря на свои противовоспалительные свойства, IL-6 в целом оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Уровень IL-6 увеличивается с возрастом и связан с более высокой смертностью у людей возрасте старше 65 лет как от сердечно-сосудистых, так и от других причин [38], при этом у лиц молодого возраста с отягощенным семейным анамнезом преждевременной ИБС уровень IL-6 в плазме был выше, чем у их ровесников, не имеющих отягощенного семейного анамнеза ( $p < 0,001$ ) [39].

Повышение уровня IL-6 у пациентов с ишемической болезнью сердца в целом ряде исследований рассматривается как маркер воспаления, связанный с сердечно-сосудистым риском [40, 41]. Наиболее подробно этот вопрос изучался в исследовании Fisman et al., в котором было по-

казано, что у больных с ранее подтвержденной ИБС, наблюдаемых в течение 6 лет, более высокий уровень IL-6 был связан с наиболее неблагоприятным прогнозом. В этом исследовании каждое увеличение IL-6 на 1 пг/мл было связано с увеличением отношения шансов последующего ИМ или внезапной смерти до 1,70 (95% ДИ: 1,23–2,45) [42]. Результаты этого исследования подтверждаются данными работы Joan Walter et al., которые показали, что концентрация IL-6 является сильным и независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин. Так, например, пациенты с концентрациями IL-6 выше медианы имели значительно более высокую вероятность сердечно-сосудистой смерти (4% против 1%,  $p < 0,001$ ) и смерти от всех причин (8% против 2%,  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами с концентрацией интерлейкина-6 ниже медианы (1,41 пг/мл) в течение двух лет наблюдения, при этом концентрация IL-6 была выше у пациентов с клинически значимой ИБС по сравнению с пациентами без нее (1,56 пг/мл против 1,30 пг/мл,  $p < 0,001$ ) [43]. Возможно, это объясняется тем, что уровень IL-6 может быть связан с наличием «мягких» (и с определенной вероятностью «нестабильных») бляшек в коронарных артериях. Поводом к такому предположению может служить результат исследования Lai Chun-li et al., в котором оценена взаимосвязь между характеристиками атеросклеротических бляшек и маркерами воспаления, такими как высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) и интерлейкин-6 (IL-6). Было обследовано 256 пациентов с подозрением на ОКС. Им проводилась 64-срезовая КТ-ангиография с целью определения структуры бляшек в пораженных коронарных артериях и диагностическая КАГ, а также определение уровней сывороточных hsCRP и IL-6. В ходе исследования пациенты были разделены на 4 группы: с мягкими бляшками, средними, кальцинированными и группу контроля. При сравнении уровней hsCRP и IL-6 в сыворотке крови у исследуемых групп пациентов обнаружилось, что средние значения у пациентов со стенотическим поражением коронарного русла были значительно выше, чем в контрольной группе (26 пг/мл против 7,65 пг/мл в группе контроля,  $p < 0,01$ ). Средние уровни сывороточных hsCRP и IL-6 в группе с мягкими бляшками и в группе со смешанными бляшками были значительно выше, чем в группе с кальцинированными бляшками (26,82 пг/мл против 13,26 пг/мл,  $p < 0,01$ ) [44].

Аналогичная связь повышенного уровня IL-6 с наличием значимого стенозирования коронарных артерий была описана в работе I. Gotsman et al., при этом также была выявлена положительная корреляция повышенного уровня IL-6 с индексом Gensini score при обследовании более чем 200 пациентов [45].

Вместе с тем хроническое повышение сывороточного IL-6 было связано не только с риском

развития коронарного атеросклероза, но и с прогрессированием каротидного атеросклероза у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска. Это было показано в проспективном исследовании S. Okazaki et al., в котором наблюдали 210 пациентов с одним и более факторами сосудистого риска в течение 9 лет. Тяжесть атеросклеротического поражения сонной артерии оценивали по средней-максимальной толщине комплекса интима-медиа (mmIMT) в динамике каждые 3 года. Прогрессирование mmIMT положительно коррелировало как с уровнем hsCRP ( $p = 0,001$ ), так и с уровнем IL-6 ( $p < 0,001$ ), однако только уровень IL-6 был независимым предиктором прогрессирования брахиоцефального атеросклероза [46].

IL-6 может оказывать прямое проатерогенное действие на процессы, связанные с развитием и прогрессированием атеросклероза. Проатерогенные эффекты включают стимуляцию пролиферации гладких мышц сосудов [47], активацию эндотелиальных клеток и активацию тромбоцитов [48], высокие уровни IL-6 также связаны с низким уровнем ЛПВП [49].

Однако нужно понимать, что биологическое действие IL-6 зависит от клеток-мишеней и пути передачи сигнала между цитокинами и клеткой. В процессе передачи сигнала участвуют не только мембранные рецепторы, но и их растворимые формы. В связи с чем в последнее время появился интерес к изучению комплексного взаимодействия IL-6 с его белком трансдуктором gp130 посредством мембранных и растворимых рецепторов. Так, Schuett et al. изучали роль трансигнального пути передачи сигнала IL-6 и показали важную роль этого механизма в проатерогенных свойствах IL-6. Они использовали гибридный белок растворимого ингибитора транспередачи сигналов IL-6 gp130 (sgp130Fc) для блокирования трансигнальных процессов у мышей, склонных к атеросклерозу. Авторы обнаружили, что лечение этим гибридным белком уменьшает прогрессирование атеросклеротического поражения, что сопровождалось уменьшением экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия и уменьшением количества макрофагов в стенке аорты [50]. В дальнейшем изучалась связь между циркулирующими уровнями растворимого рецептора IL-6 (sIL-6R) и растворимого gp130 (sgp130) с риском развития инфаркта миокарда и изучалось взаимодействие между sIL-6R и sgp130. В популяционном исследовании случай-контроль SHEEP повышенные концентрации sIL-6R (значение  $> 75$ -го перцентиля) были связаны с повышением частоты возникновения ИМ, с учетом поправки, ОШ 1,4 (95% ДИ: 1,1–1,8), а очень высокие ( $> 90$ -го перцентиля) уровни sgp130 обладали протективным эффектом и были связаны со снижением частоты возникновения ИМ (ОШ 0,7; 95% ДИ: 0,5–0,9), при этом оба показателя были

независимыми предикторами, т. к. анализ данных проводился с учетом других факторов риска развития ИМ [51].

Аналогичные данные были получены и в работе A. Korotaeva et al., в которой в двух группах больных – с атеросклеротическим поражением коронарных артерий ( $n = 128$ ) и с интактными коронарными артериями ( $n = 48$ ) – измеряли уровни IL-6, sIL-6R и sgp130 в плазме и оценивали степень тяжести коронарного атеросклероза как по количеству пораженных артерий, так и по индексу Gensini score. Было показано, что концентрация sgp130 в сыворотке крови у пациентов со стабильной ИБС обратно пропорциональна тяжести коронарного повреждения, а низкий уровень sgp130 может служить дополнительным показателем тяжести коронарного атеросклероза [52]. Таким образом, в настоящее время роль IL-6 подтверждена результатами клинических и экспериментальных исследований, при этом становится понятным, что только комплексное изучение IL-6 в системе IL-6/IL-6R/gp130 позволяет открывать новые данные о его роли в развитии патологии.

## Заключение

Воспаление играет важную роль в развитии атеросклероза, т.к. способствует не только формированию бляшки, но и, весьма вероятно, играет определенную роль в ее нестабильности, что приводит к развитию различных сердечно-сосудистых событий. Данные клинических исследований подтверждают, что IL-6 оказывает негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Повышенные уровни IL-6 увеличиваются с возрастом, связаны с более высокой смертностью и могут рассматриваться как маркер воспаления. Учитывая важность роли IL-6 в процессах атерогенеза, представляется обоснованным дальнейшее изучение механизмов его регуляции в плазме крови. Полученные результаты могут быть использованы для поиска новых подходов в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

## Конфликт интересов

Конфликт интересов: отсутствует. Исследование проведено без спонсорской поддержки.





## Список литературы

1. Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kasbiwamura S, Shimizu K, Nakajima K, Pyun KH, Kishimoto T. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc Nat Acad Sci USA*. 1985; 82: 5490-5494.
2. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, Taga T, Watanabe Y, Matsuda T, Kasbiwamura S, Nakajima K, Koyama K, Iwamatsu A. Complementary DNA for a novel human Interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature*. 1986; 324 (6092): 73-76.
3. Somers W, Stahl M, Seebra JS. 1.9 A crystal structure of Interleukin 6: implications for a novel mode of receptor dimerization and signaling. 1997; 16: 989-997.
4. Dayer J, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the Interleukin-6 receptor. *Rheumatology*. 2010; 49: 15-24.
5. Cron L, Allen T, Febbraio M A. The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis. *J Exp Biol*. 2016; 219 (Pt 2): 259-265.
6. Garbers C, Hermanns HM, Schaper F, Muller-Newen G, Grotzinger G, Rosse-John S, Shiller J. Plasticity and cross-talk of Interleukin 6-type cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2012; 23: 85-97.
7. Rose-John S. The soluble Interleukin 6 receptor: Advanced therapeutic options in inflammation. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102: 591-598.
8. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015; 26: 475-487.
9. Yamasaki K, Taga T, Hirata Y, Yawata H, Kawanishi Y, Seed B, Taniguchi T, Hirano T, Kishimoto T. Cloning and expression of the human Interleukin-6 (BSF-2/IFN beta 2) receptor. *Science*. 1988; 241: 825-858.
10. Rose-John S, Waetzig GH, Scheller J, Grotzinger J, Seegert G. The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert Opin Ther Targets*. 2007; 11: 613-624.
11. Waetzig GH, Chalaris A, Rosenstiel P, Suthaus J, Holland C, Karl N, Valles Uriarte L, Till A, Shiller J, Grotzinger J, Rose-John S, Seegert D. N-linked glycosylation is essential for the stability but not the signaling function of the Interleukin-6 signal transducer glycoprotein 130. *J Biol Chem*. 2010; 285: 1781-1789.
12. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of Interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003; 374: 1-20.
13. Schindler C, Darnell JE Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway. *Ann Rev Biochem*. 1995; 64: 621-652.
14. Garbers C, Aparicio-Siegmund S, Rose-John S. The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Curr Opin Immunol*. 2015; 34: 75-82.
15. Wolf J, Rose-John S, Garbers C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*. 2014; 70: 11-20.
16. Horiuchi S, Koyanagi Y, Zhou Y, Miyamoto H, Tanaka Y, Waki M, Matsumoto A, Yamamoto M, Yamamoto N. Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism. *Eur J Immunol*. 1994; 24: 1945-1948.
17. Rebouissou C, Wijdenes J, Autissier P, Tarte K, Costes V, Liautard J, Rossi J-F, Brochbier J, Klein B. A gp130 interleukin-6 transducer-dependent SCID model of human multiple myeloma. *Blood*. 1999; 91: 4727-4737.
18. Nazaraki M, Yasukawa K, Saito T, Obsugi Y, Fukui H, Koishihara Y, Yancopoulos GD, Taga T, Kishimoto T. Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. *Blood*. 1993; 82 (4): 1120-1126.
19. Jostock T, Møllberg J, Ozbek S, Atreya R, Blinn G, Voltz N, Fischer M, Neurath MF, Rose-John S. Soluble gp130 is the natural inhibitor of soluble interleukin-6 receptor transsignaling responses. *Eur J Biochem*. 2001; 268 (1): 160-167.
20. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993; 54: 1-78.
21. Jones SA. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. *J Immunol*. 2005; 175 (6): 3463-3468.
22. Reiss AB, Siegert NM, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin Lipidology*. 2017; 12 (1): 14-23.
23. Okada M, Kitabara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T. IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol*. 1988; 141: 1543-1549.
24. Craft JE. Follicular helper T cells in immunity and systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8: 337-347.
25. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441: 235-238.

26. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H. Impaired immune and acute phase responses in Interleukin-6-deficient mice. *Nature*. 1994; 368: 339-342.
27. Thompson JC, Jayne C, Thompson J, Wilson PG, Yoder MH, Webb N, Tannock LR. A brief elevation of serum amyloid A is sufficient to increase atherosclerosis. *J Lipid Res*. 2015; 56: 286-293.
28. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990; 265: 621-636.
29. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003; 24: 25-29.
30. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Hematol*. 2001; 115: 3-12.
31. Schieffler B, Schieffler E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and Interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000; 101: 1372-1378.
32. Chen Q, Fisher DT, Clancy KA, Gauguet JM, Wang WC, Unger E, Rose-John S, von Andrian UH, Baumann H, Evans SS. Fever-range thermal stress promotes lymphocyte tracking across high endothelial venules via an interleukin 6 trans-signaling mechanism. *Nat Immunol*. 2006; 7: 1299-1308.
33. Patel SS, Thiagarajan R, Willerson JT, Yeh ET. Inhibition of  $\alpha_4$  integrin and ICAM-1 markedly attenuate macrophage homing to atherosclerotic plaques in ApoE-deficient mice. *Circulation*. 1998; 97: 75-81.
34. Erzen B, Sabovic M, Sebestjen M, Keber I. Interleukin-6 correlates with endothelial dysfunction in young post-myocardial infarction patients. *Cardiology*. 2007; 107: 111-116.
35. Starkie R, Ostrowski SR, Jaufred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- $\alpha$  production in humans. *FASEB J*. 2003; 17: 884-846.
36. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen VK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285: 433-437.
37. Lotz M, Guerne PA. Interleukin-6 induces the synthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases-1/erythroid potentiating activity (TIMP-1/EPA). *J Biol Chem*. 1991; 266: 2017-2020.
38. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated Interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999; 106: 506-512.
39. Lefkou E, Fragakis N, Ioannidou E, Bounda A, Theodoridou S, Klonizakis P, Garipidou V. Increased levels of proinflammatory cytokines in children with family history of coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2010; 33: 6-10.
40. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*. 1997; 78: 273-277.
41. Zakai NA, Katz R, Jenny NS, Psaty BM, Reiner AP, Schwartz SM, Cushman M. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 1128-1135.
42. Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, Tanne D, Matas Z, Tenenbaum A. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006; 98: 14-18.
43. Walter J, Tanglay Y, du Fay de Lavallaz J, Strebel I, Boeddinghaus J, Twerenbold R, Doerflinger S, Puelacher C, Nestelberger T, Wussler D, Amrein M, Badertscher P, Todd J, Rentsch K, Fabrizi G, Jeger R, Kaiser C, Reichlin T, Mueller C. Clinical utility of circulating interleukin-6 concentrations in the detection of functionally relevant coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2019; 275: 20-25.
44. Lai CL, Ji YR, Lui XN, Xing GP, Zhao JQ. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6. *Chin Med J*. 2011; 124 (16): 2452-2456.
45. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Soskolne A, Lotan C. Serum Cytokine Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Associated with the severity of Coronary Artery Disease: Indicators of an Active Inflammatory Burden. *IMAJ*. 2008; 10: 494-498.
46. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, Mochizuki H, Kitagawa K. Association of Interleukin-6 With the Progression of Carotid Atherosclerosis A 9-Year Follow-Up Study. *Stroke*. 2014; 45: 2924-2929.
47. Kahn A, Jing N, Li JH, Lan HY, Nakagawa G, Obasbi R, Johnson RJ. Role of JAK/STAT pathway in IL-6-induced activation of vascular smooth muscle cells. *Am J Nephrol*. 2004; 24: 387-392.
48. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2482-2494.
49. Zuliani G, Volpato S, Blu A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Paolisso G, Fellin R, ferrucci L. High Interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community - dwelling older adults: the inchiatti study. *Atherosclerosis*. 2007; 192: 384-390.



50. Schuett H, Oestreich R, Waetzig GH, Annema V, Luchtefeld M, Hillmer A, Bavendiek U, von Felden J, Divchev D, Kempf T, Wollert KC, Seegert D, Rose-John S, Tiedge UG, Sbieffer B, Grote K. Transsignaling of Interleukin-6 crucially contributes to atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 281–290.
  51. Velasques IM, Golabkesb Z, Kallberg H, Leander K, de Faire U, Gigante B. Circulating levels of Interleukin 6 soluble receptor and its natural antagonist, sgp130 and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2015; 240 (2): 477–481.
  52. Korotaeva AA, Samoilova EV, Shuvalova YU, Chepurnova DA, Zhitareva IV. Soluble glycoprotein 130 is inversely related to severity of coronary atherosclerosis. *Biomarkers.* 2018; 23 (6): 527–532.
-



# Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0002

© Р. А. Жетишева<sup>1</sup>, М. А. Ковалева<sup>2</sup>, И. А. Каменихина<sup>2</sup>, Л. И. Ковалев<sup>2</sup>, В. Г. Наумов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> Институт биохимии им. А. Н. Баха ФИЦ биотехнологии РАН, г. Москва

Для цитирования: Жетишева Радима Анатольевна, Ковалева Марина Анатольевна, Каменихина Инна Анатольевна, Ковалев Леонид Иванович, Наумов Владимир Геннадьевич. Поиск белковых биомаркеров при атеросклерозе с помощью протеомных технологий как перспективное направление науки. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 12–19.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0002

## Абстракт

В обзоре представлен анализ литературных данных о роли протеомики в патогенезе атеросклероза и о потенциальных биомаркерах заболеваний, с ним ассоциированных. Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) во всем мире. Изучение молекулярных механизмов развития и прогрессирования атеросклероза с выявлением его биомаркеров – перспективное направление клинической медицины. С этой целью используют протеомный анализ биологических жидкостей и атеросклеротической ткани.

**Заключение.** Современные протеомные технологии позволяют понять молекулярные механизмы патогенеза атеросклероза, дают возможность выявить новые диагностические и прогностические биомаркеры развития и прогрессирования атеросклероза, что может быть использовано в разработке принципиально новых методов профилактики и лечения ССЗ.

**Ключевые слова:** атеросклероз, патогенез атеросклероза, протеомика, белки, протеомные технологии, масс-спектрометрия, двумерный электрофорез.

## The protein biomarkers search in atherosclerosis using proteomic technologies – as a promising area of science

R. A. Zhetisheva<sup>1</sup>, M. A. Kovaleva<sup>2</sup>, I. A. Kamenihina<sup>2</sup>, L. I. Kovalev<sup>2</sup>, V. G. Naumov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Organisation National Medical Research Center of Cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Bach Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.

## Abstract

The review presents the analysis current data on the role of proteomics in the pathogenesis of atherosclerosis and potential biomarkers of diseases associated with it. Atherosclerosis is the leading cause of cardiovascular disease (CVD) worldwide. The study of molecular mechanisms of the development and progression of atherosclerosis with the identification of its biomarkers is a promising area of clinical medicine. For this purpose, proteomic analysis of biological fluids and atherosclerotic tissue is used.

**Conclusion:** modern proteomic technologies make it possible to understand the molecular mechanisms of the pathogenesis of atherosclerosis and to identify new diagnostic and prognostic biomarkers for the development and progression of atherosclerosis, which can be used in the elaboration of fundamentally new methods for the prevention and treatment of CVD.

**Keywords:** atherosclerosis, pathogenesis of atherosclerosis, proteomics, proteins, proteomic technologies, mass spectrometry, two-dimensional electrophoresis.



Несмотря на заметные успехи в медицине за последние несколько десятилетий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Примерно одна треть всех смертей в мире связана с ишемической болезнью сердца (ИБС). Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистой патологии и может быть охарактеризован как воспалительное заболевание, связанное с определенными факторами риска, такими как дислипидемия, гипертония и курение [1]. Свидетельства наличия воспалительного процесса при атеросклеротических поражениях были отмечены в самых ранних гистологических наблюдениях; показано, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [2, 3]. Макрофаги, поглощающие окисленный ЛПНП, выделяют ряд провоспалительных веществ, цитокинов и факторы роста. Среди многих вовлеченных молекул основными являются: хемотаксический белок моноцитов (MCP)-1; молекула межклеточной адгезии (ICAM)-1; макрофагальные и гранулоцитарно-макрофагальные колониестимулирующие факторы; лиганд CD40; интерлейкин (IL) – 1, IL-3, IL-6, IL-8 и IL-18; фактор некроза опухоли альфа [4, 5]. Доказательства, подтверждающие важность воспаления в патогенезе атеросклероза, получены из наблюдения, что маркеры повышенного или пониженного системного воспаления связаны с риском развития атеросклероза. Так, результаты исследования CANTOS показали, что ингибирование бета-интерлейкина-1 с помощью канакинумаба существенно снижает воспалительные биомаркеры – С-реактивный белок и IL-6 без изменения атерогенных липидов у пациентов с предшествующим инфарктом миокарда. При этом риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта снизился на 15 процентов ( $p = 0,021$ ) при подкожной инъекции канакинумаба по 150 мг каждые три месяца [6].

Высокий уровень холестерина ЛПНП является одним из важнейших факторов риска развития атеросклероза [7]. Холестерин аккумулируется в пенистых клетках и в липидном ядре атеросклеротической бляшки. Окисленный ЛПНП способствует поглощению макрофагами холестерина с помощью фагоцитарных рецепторов, таких как CD36, также называемый фагоцитарным рецептором В. Поглощение макрофагами ЛПНП может первоначально быть адаптивным ответом, который предотвращает повреждение эндотелия липопротеинами низкой плотности, однако далее накопление холестерина в пенистых клетках приводит к митохондриальной дисфункции, апоптозу и некрозу с последующим высвобождением клеточных протеаз, воспалительных цитокинов и протромботических молекул. Неоднократно продемонстрировано, что уменьшение уровня ЛПНП может снизить частоту сердечно-сосуди-

стых событий и связано с лучшим клиническим исходом [8, 9]. ЛПВП, напротив, обладают антиатерогенными свойствами, заключающимися в обратном транспорте холестерина, поддержании эндотелиальной функции и антитромбогенном эффекте. Существует обратная связь между уровнем ЛПВП в плазме крови и риском развития ССЗ. Тем не менее не было зарегистрировано снижения частоты ССЗ вследствие повышения уровня ЛПВП. Также не было выявлено снижения риска развития инфаркта миокарда при повышении уровня ЛПВП в плазме с помощью некоторых генетических механизмов [10]. Таким образом, ЛПВП могут служить биомаркером риска атеросклероза, но пока нет доказательств того, что это модифицируемый фактор риска.

Достижения последних лет в области геномики, протеомики, метаболомики произвели революцию в поиске многочисленных предполагаемых маркеров, которые могут быть информативными в отношении различных стадий атеросклероза [11]. Поиск биомаркеров ССЗ является перспективным научным направлением в медицине, имеющим значение в скрининге, диагностике, прогнозе и контроле эффективности проводимой терапии при патологии ССЗ. Биомаркерами считаются определенные молекулы, белки или ферменты в плазме крови, которые имеют независимую диагностическую или прогностическую ценность, отражая основное заболевание или состояние [12]. Биомаркером является биологический параметр, который можно определить и измерить и который может служить показателем состояния здоровья и физиологии [13, 14]. При ССЗ биомаркеры можно разделить на установленные (тропонин), потенциально устаревшие (изоформы КФК-МВ, миоглобин и креатинкиназа), исследующиеся (С-реактивный белок, натрийуретический пептид В-типа) и новые (лиганд sCD40, миелопероксидаза, модифицированный ишемией альбумин, связанный с беременностью белок плазмы А, холин, плацентарный фактор роста, цистатин С, белок, связывающий жирные кислоты, и т.д.) [15, 16].

Среди всех возможных технологий поиска новых биомаркеров заболеваний протеомные являются наиболее перспективными. Протеомика – исследование структуры и функции белков, включающее в себя быстро развивающуюся клиническую протеомику, которая направлена на идентификацию белков, участвующих в патогенезе различных заболеваний, изучение их экспрессии и состава. Термин «протеомика» был предложен Марком Уилкинсом в 1994 году. Объектом изучения протеомики являются белки, которые экспрессируются в данной клетке, ткани или организме в данный момент времени [17].

Скрининговые тесты на основе протеомных методов дают возможность сравнить белки, экспрессируемые в крови, образце ткани или клетках с белковыми паттернами у пациентов

с установленным конкретным заболеванием. Особое значение приобретают протеомные технологии при изучении патогенеза атеросклероза.

С появлением новых протеомных методов разделения белков с помощью двумерного электрофореза 2DE и их идентификации с помощью масс-спектрометрии (МС) стала возможна оценка тысяч белков одновременно. Протеомные технологии позволяют сравнивать экспрессию большого количества белков из различных биологических образцов, в том числе из жидкостей, тканей и клеток [18, 19]. Первые экспериментальные работы с электрофорезом проводились в 1930–40 гг. В 1948 году нобелевским лауреатом стал Арне Тисселиус за открытие комплекса белков в сыворотке крови с помощью электрофореза и адсорбционного анализа. Дальнейшее развитие и применение этого метода разделения белков произошло в 1955 году. Оливер Смитис разработал зональный электрофорез в крахмальном геле, впоследствии тоже ставший нобелевским лауреатом. Метод совершенствовался, и в 1959 году был предложен метод электрофореза белков в полиакриламидном геле (ПААГ). В 1970 году Лэммли значительно усовершенствовал электрофорез в ПААГ, разделив 28 белковых компонентов бактериофага Т4. В 1975 году появился двумерный (2DE) электрофорез. Метод нашёл широкое применение в биологических исследованиях, а с появлением идентификации белков методом масс-спектрометрии стало возможно оценивать тысячи белков. МС – это физический метод измерения отношения массы заряженных частиц материи (ионов) к их заряду и определения количества ионов с определенным отношением массы к заряду. История МС ведется с начала XX века с создания Дж. Дж. Томсоном первого масс-спектрометра и получения им масс-спектров молекул кислорода, азота, угарного газа, углекислого газа и фосгена. Признанием важности МС для развития современной науки стало присуждение в 2002 г. Нобелевской премии создателям методов электроспрея и MALDI (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация) Джону Фенну и Коичи Танаке [20–23].

В настоящее время можно применять дифференциальный протеомный подход к различным биологическим образцам, включая клетки, ткани или биологические жидкости. В контексте открытия биомаркеров биологические жидкости, такие как плазма или моча, представляют собой наиболее логичные биоматериалы для исследования вследствие их легкой доступности. Однако анализ плазмы крови является наиболее сложным вследствие содержания в ней огромного количества разных белков [24].

В настоящее время существует довольно ограниченное число биомаркеров заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом, используемых в рутинной клинической практике [25, 26]. При

атеросклерозе из атеросклеротических бляшек (АБ) белки в ограниченных количествах диффундируют в плазму крови, где их обнаружение и последующая идентификация затруднительна, так как они маскируются большим количеством основных белков плазмы, таких как альбумин и иммуноглобулины. Новые технологии «истощения» обильных основных белков плазмы, совместимые с протеомным анализом, облегчают задачу обнаружения биомаркеров, отражающих сосудистые заболевания [27, 28]. Другой подход заключается в анализе клеток/ткани сосудистой стенки при атеросклеротическом поражении в сравнении со здоровыми клетками/тканью с целью изучения секретируемых ими белков.

Для лучшего понимания патогенеза атеросклероза необходимо идентифицировать и охарактеризовать экспрессируемые на разных стадиях атерогенеза белки в сосудистой стенке и АБ. Фактически многие белки (факторы роста, липидассоциированные белки, мембранные рецепторы, тканевые ферменты и т.д.) вовлечены в сложный процесс атерогенеза. Таким образом, профиль экспрессируемых белков из образцов атеросклеротической ткани может показать «молекулярный снимок» функционального и морфологического состояния АБ. С этой целью можно использовать несколько экспериментальных подходов: 1) определение всех экспрессируемых белков в ткани и их анализ с помощью 2DE [29, 30]; 2) фокусировка на определенной группе белков с использованием специфических антител [31]; 3) изучение протеомного состава сосудистой стенки и АБ с использованием прямой тканевой протеомики – метода, который позволяет идентифицировать белки непосредственно в фиксированных в парафине образцах ткани с помощью формалина [32]; 4) применение МС с получением пептидных профилей и двумерных карт белков из образцов тонкой замороженной ткани [33]; 5) фокусирование внимания на субпротеомах (интима, внеклеточные белки и протеоглики, ассоциированные с неоваскуляризацией белки и т.д.) [34]; 6) изучение белков, экспрессируемых в относительно чистых клеточных популяциях, полученных из атеросклеротических тканей с использованием лазерной микродиссекции [35].

Большинство работ по изучению белкового состава сыворотки крови, мочи, пораженных атеросклеротических очагов *ex vivo* выполнено на животных моделях [36, 37]. В этих работах показана роль апополипротеина Е (АпоЕ). С использованием модели мышей с дефицитом АпоЕ изменения белка, проанализированные на различных стадиях атерогенеза, были изучены с помощью 2DE и МС, при этом выявлено 79 белков, измененных на разных стадиях атерогенеза. Аналогично в модели коронарного атеросклероза, вызванного диетой с высоким содержанием холестерина, у крыс было выявлено 46 измененных





белков в сравнении с контрольной группой, в том числе редокс-ферменты, HSP-27, белок, ингибирующий кальций-кальмодулин-киназу II, и фруктозо-бифосфат-альдолаза [38, 39].

Ряд исследований продемонстрировал, что большое количество белков вовлечено в патогенез атеросклероза [40]. Поэтапный патогенез атеросклероза, приводящий в конечном счете к разрыву АБ, включает в себя ключевые внутриклеточные и внеклеточные белковые сигнальные механизмы. Создаются протеомные базы данных в норме. При этом большое внимание уделяется протеому исследованию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Так, методом 2DE выделены белки у человека в норме в большой подкожной вене [41] и во внутренней артерии молочной железы [42]. В основной культуре гладкомышечных клеток из внутренней артерии молочной железы выявлено 83 внутриклеточных и 18 секретируемых различных белков. Эти результаты помогают понять механизмы нормального регулирования дифференциации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и следующим шагом является сравнение экспрессии белков в норме и при различных патологиях. В исследовании, проведенном Жетишевой Р.А. и соавт. с помощью протеомных технологий подтверждена миграция гладкомышечных клеток из медиального слоя в интиму и их локализация в области липофиброзных бляшек при атеросклерозе. Специфическими биомаркерами миграции оказались белки кальпонин и трансгелин [43].

Одно из первых исследований ткани на предмет патологической экспрессии белков *in vivo* проведено в 1986 году с использованием 2DE, при этом сравнивалась экспрессия белка в участках с атеросклеротическим поражением интимы аорты и в норме. В небольшой когорте пациентов исследователи выявили повышенную экспрессию белков плазмы: альбумина, альфа-1-антитрипсина, трансферрина и АпоА-1 [44].

В 2004 году введено исследование, в котором сравнивали экспрессию белков у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с контрольной здоровой группой. Обнаружено изменение следующих белков плазмы у пациентов с ОКС: альфа-1-антитрипсин, иммуноглобулин-γ, аполипопротеин-а-1 и цепи фибриногена-γ, а уменьшение концентрации некоторых изоформ альфа-1-антитрипсина и аполипопротеина А-1 и повышение уровня тяжелых цепей фибриногена и гамма-иммуноглобулина наблюдается в плазме крови пациентов с ОКС [45]. Успех этой пилотной работы позволил провести более крупное исследование, в котором приняли участие 53 пациента с ИБС с соответствующей контрольной группой здоровых лиц. При проведении тандемной МС было выявлено 95 белков, различно экспрессируемых по группам [46].

При использовании прямой тканевой протеомики в 35 образцах атеросклеротически

измененных коронарных артерий человека было идентифицировано более 800 белков, включая белки экстрацеллюлярного матрикса, липидсвязывающие белки, провоспалительные белки и др. [32].

Вызывают большой интерес результаты работы, в которой показано, что у пациентов с АБ в сонных артериях выявлено 202 различных белка в полученном супернатанте, тогда как в случае сонных артерий, не пораженных атеросклерозом, в супернатанте было обнаружено лишь 42 белка [47]. Используя наборы антител, идентифицировали новые белки, связанные с развитием нестабильных бляшек в каротидных артериях. Сравнили экспрессию белка в образцах, полученных при каротидной эндартерэктомии, гистологически разделенных на стабильные и нестабильные АБ. Согласно авторам, модуляция этих новых клеточных сигнальных белков может быть использована при ангиогенезе и апоптозе с целью предупреждения образования нестабильных бляшек [31]. Проведен протеомный анализ стабильных АБ в сравнении с атеротромботическими бляшками. В атеротромботических бляшках идентифицирован 71 белок, отличный от белков стабильной бляшки. Наиболее показательной была разница в экспрессии альфа-1-антитрипсина. Так, в стабильной бляшке выявлено 6 изоформ альфа-1-антитрипсина, в то время как в атеротромботической – только одна [29]. При протеомном анализе очагов атеросклеротических поражений выявлено, что при увеличенном содержании в атероме остеопонтина повышается риск развития острых сердечно-сосудистых событий [48,49].

В 2009 году, используя методы 2DE и время-полетной МС, было обнаружено, что высокие уровни плазменного гаптоглобина и амилоида А в сыворотке крови связаны с атеротромботическим типом инсульта [50].

Результаты исследования, опубликованного в 2011 году в журнале «Молекулярная и клеточная протеомика», показали изменение 13 белков, участвующих в миграции эндотелиальных гладкомышечных клеток, построении внеклеточного матрикса, коагуляции, апоптозе, в том числе: ферритин LC, ANXAA4, MRLC, виментин, которые потенциально могут быть новыми биомаркерами атеросклероза [51].

В исследовании протеомного состава циркулирующих моноцитов крови у пациентов с ОКС с использованием 2DE и МС, проведенного Barderas M.G. et al. в 2007 году, было обнаружено 17 протеинов с нарушенной экспрессией по сравнению с группой пациентов со стабильной ИБС, в том числе зарегистрировано снижение антиатерогенных протеинов, таких как параоксаназа-1 и HSP70, а также противовоспалительных протеинов – протеиндисульфидизомеразы. В то же время зафиксирована повышенная экспрессия проатерогенных белков: катепсина Д и энлазы-1,

участвующих в трансформации макрофагов в пенистые клетки. Проведено несколько исследований, целью которых было выявить маркеры воспаления в плазме крови, обладающие предикторной ценностью в отношении возможного развития ОКС. Однако ни один из них не был принят единогласно клиницистами вследствие отсутствия достаточного количества исследований, подтверждающих их прогностическую ценность [52, 53].

Наиболее широко изученным потенциальным биомаркером на сегодняшний день является С-реактивный белок (СРБ) [54, 55]. Сывороточный ультрачувствительный С-реактивный белок (hsCRP) является одним из важнейших маркеров воспаления, имеющих прямую корреляцию с повышенным риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний независимо от уровня холестерина [56]. Другие потенциально прогностически ценные белки: CD40L, хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1), молекулы адгезии, миелопероксидаза и несколько интерлейкинов. Тем не менее ни один из них не был внедрен в рутинную клиническую практику, и в большинстве случаев коммерчески доступных стандартизированных анализов нет. Одним из ограничений исследований биомаркеров является то, что до настоящего времени каждое исследование может анализировать данные тысяч пациентов, но фокусируется только на небольшом количестве белков. Новые протеомные подходы могут предоставить возможность исследовать сотни белков одновременно и выявлять новые непредвиденные биомаркеры.

Поиск биомаркеров различных заболеваний, в том числе новых биомаркеров коронарного атеросклероза и ССЗ, является перспективным направлением современной медицинской диагностики. В клинической практике используются различные биомаркеры, но многие из них не полностью соответствуют современным требованиям. В клинической биохимии протеомный анализ применяется для выявления типа патологического процесса (воспаление, дегенерация, рост опухоли). При различных заболеваниях синтезируются «нетипичные» белки, а синтез «нормальных» белков приостанавливается. Особое внимание обращается на белки острой фазы и белки системы комплемента. Было показано, что снижение уровня церулоплазмينا является неблагоприятным прогностическим

фактором у пациентов с ИБС и сердечной недостаточностью [57, 58]. В исследовании, проведенном в 2016 году Е. М. Stakhneva, I. A. Meshcheryakova et al. изменения в белках сыворотки крови оценивали у мужчин с ИБС. Белки разделяли с помощью 2DE, белковые фракции были идентифицированы по их пептидному «отпечатку» методом MALDI. В сыворотках крови больных с ИБС уровень С4-комплемента был повышен, в то время как уровень церулоплазмينا снижен, что характерно для сердечной недостаточности и ИБС [59].

Известно, что геном человека содержит не менее 30 000 генов, которые кодируют более миллиона белков. Белки участвуют во всех клеточных функциях, контролируют каждый регулирующий механизм. Идентификация конкретных белков может дать четкое понимание патогенеза заболевания [52, 60, 61].

В 2001 г. была основана HUPO (Human Proteome Organization) – международная организация, которая объединяет и направляет усилия ученых. Основные направления исследований: протеом человека, протеомика мозга, протеомика стволовых клеток, изучение антител, определение биомаркеров заболеваний и т. д. В сентябре 2010 года стартовал международный проект «Протеом человека», который стал продолжением проекта «Геном человека». Этот проект значительно более масштабен, чем «Геном человека». Геном человека состоит из порядка 20 тыс. генов, а количество белков в организме человека за счёт наличия различных белковых протеоформ превышает 2 млн, а также в отличие от генома протеом непрерывно меняется в зависимости от влияния внутриклеточных и внешних факторов и, по сути, представляет собой фиксированную во времени совокупность белков в конкретном биологическом объекте и в определённой ситуации. Первоочередной задачей проекта является составление протеомных карт основных белков [62–64]. Полученные результаты в этой области могут в корне поменять представления о патогенезе различных заболеваний, что может быть полезно в вопросах ранней диагностики и разработки новых групп лекарственных препаратов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.



## Список литературы

1. Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018; 123 (10): 1118–1120. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313816.
2. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016; 109 (12): 708–715. doi: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.
3. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *J Cardiol*. 2019 Jan;73(1):22–7. doi: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
4. Fatkullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochemistry (Mosc)*. 2016; 81 (11): 1358–1370.
5. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2019; 124 (2): 315–327. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313591.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377: 1119–1131.
7. Khosravi M, Hosseini-Fard R, Najafi M. Circulating low density lipoprotein (LDL). *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018; 35 (2): 20180024. doi: 10.1515/bmbci-2018-0024.
8. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. 2016; 316 (12): 1289–1297. DOI: 10.1001/jama.2016.13985.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
10. Gordon SM, Chung JH, Playford MP, Dey AK, Sviridov D, Seifuddin F, Chen YC, Pirooznia M, Chen MY, Mehta NN, Remaley AT. High density lipoprotein proteome is associated with cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden as evaluated by coronary CT angiography. *Atherosclerosis*. 2018; 278: 278–285. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.032.
11. Mourino-Alvarez L, Baldan-Martin M, Rincon R, Martin-Rojas T, Corbacho-Alonso N, Sastre-Oliva T, Barderas MG. Recent advances and clinical insights into the use of proteomics in the study of atherosclerosis. *Expert Rev Proteomics*. 2017 2017; 14 (8): 701–713. doi: 10.1080/14789450.2017.13539
12. Rosado M, Silva R, G Bexiga M, G Jones J, Manadas B, Anjo S. Advances in biomarker detection: Alternative approaches for blood-based biomarker detection. *Adv Clin Chem*. 2019; 92: 141–199. doi: 10.1016/bs.acc.2019.04.003.
13. Antoranz A, Sakellaropoulos T, Saez-Rodriguez J, Alexopoulos LG. Mechanism-based biomarker discovery. *Drug Discov Today*. 2017; 22 (8): 1209–1215. doi: 10.1016/j.drudis.2017.04.013.
14. Huang Y, Gulshan K, Nguyen T, Wu Y. Biomarkers of Cardiovascular Disease. *Dis Markers*. 2017; 2017: 8208609. doi: 10.1155/2017/8208609.
15. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1–11. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.056.
16. Balogh E, Pusztai A, Hamar A. Autoimmune and angiogenic biomarkers in autoimmune atherosclerosis. *Clin Immunol*. 2019; 199: 47–51. 10.1016/j.clim.2018.12.011.
17. Aslam B, Basit M, Nisar MA. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci*. 2017; 55 (2): 182–196. doi: 10.1093/chromsci/bmw167.
18. Tunon J, Martin-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Lorenzo O, Lopez JA, Egido J. Proteomic strategies in the search of new biomarkers in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 2009–2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.036.
19. Li X, Wang W, Chen J. Recent progress in mass spectrometry proteomics for biomedical research. *Sci China Life Sci*. 2017; 60 (10): 1093–1113. doi: 10.1007/s11427-017-9175-2.
20. Tiselius A. A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures. *Faraday Society*. 1937; 33: 524–531.
21. Bier M. Electrophoresis: Theory, Methods and Applications. Academic Press. 1964; 3: 225–563.
22. Laemmli U. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227 (5259): 680–685.
23. Tanaka K, Waki H, Ido Y, Akita S, Yoshida Y, Yoshida T. Protein and Polymer Analyses up to m/z 100,000 by Laser Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom*. 1988; 2: 151.
24. Geyer PE, Kulak NA, Picbler G, Holdt LM, Teupser D, Mann M. Plasma proteome profiling to assess human health and disease. *Cell Syst*. 2016; 2 (3): 185–195. doi: 10.1016/j.cels.2016.02.015.
25. Ahmad N, Thomas GN, Chan C, Gill P. Ethnic differences in lower limb revascularisation and amputation rates. Implications for the aetiopathology of atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2014; 233: 503–507. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.039.

26. Tibaut M, Caprnda M, Kubatka P. Markers of Atherosclerosis: Part 1 – Serological Markers. *Heart Lung Circ.* 2019; 28 (5): 667–677. doi: 10.1016/j.blc.2018.06.1057.
27. Darde V.M., Barderas M.G., Vivanco F. Depletion of high-abundance proteins in plasma by immunoaffinity subtraction for two-dimensional difference gel electrophoresis analysis. *Methods Mol Biol.* 2007; 357: 351–364. DOI: 10.1385/1-59745-214-9.351.
28. Fu Q, Bovenkamp DE, Van Eyk JE. A rapid, economical, and reproducible method for human serum delipidation and albumin and IgG removal for proteomic analysis. *Methods Mol Biol.* 2007; 357: 365–371. DOI: 10.1385/1-59745-214-9.365.
29. Donners M, Verluyten MJ, Bouwman FG, Mariman E, Devrese B, et al. Proteomic analysis of differential protein expression in human atherosclerotic plaque progression. *J Pathol.* 2005; 206: 39–45. DOI: 10.1002/path.1749.
30. Naryzbny S. Inventory of proteoforms as a current challenge of proteomics: Some technical aspects. *J Proteomics.* 2019; 191: 22–28. doi: 10.1016/j.jprot.2018.05.008.
31. Slevin M, Elaslali AB, Turu M, Krupinski J, Badimon L, et al. Identification of differential protein expresiyn associated with development of unstable human carotid plaques. *Am J Pathol.* 2006; 168: 1004–1021. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050471.
32. Lee R, Fischer R, Charles PD, Adlam D, Valli A, Di Gleria K, Kharbanda R.K., Choudbury R.P., Antoniadis C., Kessler B.M., Channon K.M. A novel workflow combining plaque imaging, plaque and plasma proteomics identifies biomarkers of human coronary atherosclerotic plaque disruption. *Clin Proteomics.* 2017; 14: 22. doi: 10.1186/s12014-017-9157-x.
33. Stoeckli M, Chaurand P, Hallaban DE, Caprioli RM. Imaging mass spectrometry: a new technology for the analysis of protein expression in mammalian tissues. *Nat Med.* 2001; 7: 493–496. DOI: 10.1038/86573.
34. Talusan P, Bedri S, Yang S, Kattapuram T, Silva N, Roughley PJ, Stone JR. Analysis of intimal proteoglycans in atherosclerosis-prone and atherosclerosis-resistant human arteries by mass spectrometry. *Mol Cell Proteom.* 2005; 4: 1350–1357. DOI: 10.1074/mcp.M500088-MCP200.
35. Trogan E, Fisher EA. Laser capture microdissection for analysis of macrophage gene expression from atherosclerotic lesions. *Methods Mol Biol.* 2013; 1027: 123–135. DOI: 10.1007/978-1-60327-369-5\_5.
36. Emini Veseli B, Perrotta P, De Meyer GRA, Roth L, Van der Donckt C, Martinet W, De Meyer GRY. Animal models of atherosclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2017; 816: 3–13. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.010.
37. Ob JG, Ishikawa K. Experimental Models of Cardiovascular Diseases: Overview. *Methods Mol Biol.* 2018; 1816: 3–14. doi: 10.1007/978-1-4939-8597-5\_1.
38. Mayr M, Chung YL, Mayr U, Yin X, Ly L, Troy H, Fredericks S, Hu Y, Griffiths JR, Xu Q. Proteomic and metabolomic analyses of atherosclerotic vessels from apolipoprotein E deficient mice reveal alterations in inflammation, oxidative stress, and energy metabolism. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 2135–2142. DOI: 10.1161/01.ATV.0000183928.25844.f6.
39. Almofti MR, Huang Z, Yang P, Rui Y. Proteomic analysis of rat aorta during atherosclerosis induced by high cholesterol diet and injection of vitamin D3. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33: 305–309. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04366.x.
40. Gremmel T, Koppensteiner R, Kaider A, Eichelberger B, Mannhalter C, Panzer S. Impact of variables of the P-selectin – P-selectin glycoprotein ligand-1 axis on leukocyte-platelet interactions in cardiovascular disease. *Thromb Haemost.* 2015; 113 (4): 806–812. doi: 10.1160/TH14-08-0690.
41. McGregor E, Kempster L, Wait R, Welson SY, Gosling M, Dunn MJ, Power JT. Identification and mapping of human saphenous vein medial smooth muscle proteins by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Proteomics.* 2001; 1: 1405–1414. DOI: 10.1002/1615-9861(200111)1:1<1405::AID-PROT1405>3.0.CO;2-H.
42. Dupont A, Corseaux D, Dekeyzer O, Drobecq H, Guibot AL, Susen S, Vincentelli A, Amouyel PH, Jude B, Pinet F. The proteome and secretome of human arterial smooth muscle cells. *Proteomics.* 2005; 5: 585–596. DOI: 10.1002/pmic.200400965.
43. Zhetisheva R, Kovaleva M, Kamenibina I, Isaykina T, Karpov A, Kovalev L, Naumov V. Comparative characteristics of the proteome of thoracic aorta intima and media in normal and atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis.* 2019; 287: E270. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.834.
44. Stastny J, Fosslien E, Robertson AL. Jr. Human aortic intima protein composition during initial stages of atherogenesis. *Atherosclerosis* 1986; 60: 131–139.
45. Mateos-Caceres PJ, Garcia-Mendez A, Lopez Farre A, Macaya C, Nunez A, Gomez J, Alonso-Ortiz S, Carrasco C, Burgos ME, Raimundo De Andr s, Juan J, Jerynimo G Farr , Rico LA. Proteomic analysis of plasma from patients during an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 1578–1583. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.073.
46. Donabue MP, Rose K, Hochstrasser D, Vonderscher J, Grass P, Chibout SD, Nelson CL, Sinnaeve P, Goldschmidt-Clermont PJ, Granger CB. Discovery of proteins related to coronary artery disease using industrial-scale proteomics analysis of pooled plasma. *Am Heart J.* 2006; 152: 478–485. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.03.007.



47. Duran MC, Mas S, Martin-Ventura JL, Meilbac O, Michel JB, Gallego-Delgado J, L6zaro A, Tucon J, Egido J, Vivanco F. Proteomic analysis of human vessels: application to atherosclerotic plaques. *Proteomics*. 2003; 3: 973-978. DOI: 10.1002/pmic.200300389.
48. de Kleijn DP, Moll FL, Hellings WE, Ozsarlak-Sozer G, de Bruin P, Doevedans PA, Vink A, Catanzariti LM, Schoneveld AH, Algra A, Daemen MJ, Biessen EA, de Jager W, Zhang H, de Vries JP, Falk E, Lim SK, van der Spek PJ, Sze SK, Pasterkamp G. Local atherosclerotic plaques are a source of prognostic biomarkers for adverse cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 612-619. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.194944.
49. Ding Y, Chen J, Cui G. Pathophysiological role of osteopontin and angiotensin II in atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 471 (1): 5-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.142.
50. Brea D, Sobrino T, Blanco M, Fraga M, Agulla J, Rodriguez-Y6cez M, Rodriguez-Gonz6lez R, P6rez de la Ossa N, Leira R, Forteza J, D6valos A, Castillo J. Usefulness of haptoglobin and serum amyloid A proteins as biomarkers for atherothrombotic ischemic stroke diagnosis confirmation. *Atherosclerosis*. 2009; 205: 561-567. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.194944.
51. de la Cuesta F, Alvarez-Llamas G, Maroto AS. A proteomic focus on the alterations occurring at the human atherosclerotic coronary intima. *Mol Cell Proteomics*. 2011; 10 (4): M110.003517. DOI: 10.1074/mcp.M110.003517.
52. Zhu H, Han R, Duan DD. Novel Biomarkers and Treatments of Cardiac Diseases. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 1315627. doi: 10.1155/2016/1315627.
53. Barderas MG, Tuco'n J, Dard6 VM, De La Cuesta F, C Dur6n M, Jim6nez-N6cher JJ, Tarun N, Lypez-Bescys L, Egido J, Vivanco F. Circulating human monocytes in the acute coronary syndrome express a characteristic proteomic profile. *J Proteome Res*. 2007; 6: 876-886. DOI: 10.1021/pr0601990.
54. Stone PA, Kazil J. The relationships between serum C-reactive protein level and risk and progression of coronary and carotid atherosclerosis. *Semin Vasc Surg*. 2014; 27 (3-4): 138-142. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2015.04.002.
55. Hou D, Liu J, Feng R, Gao Y, Wang Y, Wu J. The role of high-sensitivity C-reactive protein levels in functional outcomes in patients with large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion. *Neurol Res*. 2017; 39 (11): 981-987. doi: 10.1080/01616412.2017.1358937.
56. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, Fonseca F, Nicolau J, Koenig W, Anker SD, Kastelein JJP, Cornel JH, Pais P, Pella D, Genest J, Cifkova R, Lorenzatti A, Forster T, Kobalava Z, Vida-Simiti L, Flather M, Shimokawa H, Ogawa H, Dellborg M, Rossi PRF, Troquay RPT, Libby P, Glynn RJ; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl Med*. 2017; 377: 1119. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
57. Cabassi A, Binno SM, Tedeschi S, Ruzicka V, Dancelli S, Rocco R, Vicini V, Coghi P, Regolisti G, Montanari A, Fiaccadori E, Govoni P, Piepoli M, de Champlain J. Low serum ferroxidase I activity is associated with mortality in heart failure and related to both peroxynitrite-induced cysteine oxidation and tyrosine nitration of ceruloplasmin. *Circ Res*. 2014; 114 (11): 1723-1732. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302849.
58. Cao DJ, Hill JA. Copper futures: ceruloplasmin and heart failure. *Circ Res*. 2014; 114 (11): 1678-1680. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.304091.
59. Stakhneva EM, Mesbcheryakova IA, Demidov EA, Starostin KV, Ragino YI, Peltek SE, Voevoda MI. Proteomic study of blood serum in coronar atherosclerosis. *Bull Exp Biol Med*. 2017; 162 (3): 343-345. doi: 10.1007/s10517-017-3611-7.
60. Wang XL, Fu A, Spiro C, Lee HC. Clinical application of proteomics approaches in vascular sciences. *Proteomics Clin Appl*. 2008; 2: 238-250. DOI: 10.1002/prca.200780005.
61. Mourino-Alvarez L, Baldan-Martin M, Rincon R, Martin-Rojas T, Corbacho-Alonso N, Sastre-Oliva T, Barderas MG. Recent advances and clinical insights into the use of proteomics in the study of atherosclerosis. *Expert Rev Proteomics*. 2017; 14 (8): 701-713. doi: 10.1080/14789450.2017.1353912.
62. Archakov A, Zgoda V, Kopylov A, Naryzhny S, Chernobrovkin A, Ponomarenko E, Lisitsa A. Chromosome-centric approach to overcoming bottlenecks in the Human Proteome Project. *Expert Rev Proteomics*. 2012; 9 (6): 667-676. doi: 10.1586/epr.12.54.
63. Дедов ИИ, Тюльпачов АН, Чехонин ВП, Баклаушев ВП, Арчаков АИ, Мошковский СА. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2012; 67(12): 4-12/ Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, Baklaushev VP, Archakov AI, Mosbkovskij SA. Personalizirovannaya medicina: sovremennoe sostoyanie i perspektivy. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2012; 67(12): 4-12. (in Russian) DOI:10.15690/vramn.v67i12.474.
64. Ahmad MT, Zhang P, Dufresne C. The Human Eye Proteome Project: Updates on an Emerging Proteome. *Proteomics*. 2018; 18 (5-6): e1700394. doi: 10.1002/pmic.201700394.

# Оценка осведомленности о семейной гиперхолестеринемии среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0003

© Б. В. Помогайбо<sup>1</sup>, М. И. Пугачев<sup>2</sup>, В. В. Цома<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П. В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва

<sup>2</sup> ФГКУ «1602 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград

Для цитирования: Помогайбо Борис Вениаминович, Пугачев Максим Игоревич, Цома Вера Владимировна. Оценка осведомленности о семейной гиперхолестеринемии среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 2(39): 20–25. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0003

## Абстракт

**Цель:** изучить осведомленность в области семейной гиперхолестеринемии (СГХС) среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России.

**Материал и методы.** В период с января по апрель 2019 года структурированный опросник по СГХС, включавший вопросы распространенности, наследуемости и диагностики СГХС, сопутствующего ей сердечно-сосудистого риска, тактики ведения больных СГХС, анонимно заполнялся врачами разных специальностей лечебно-профилактических учреждений Волгоградской, Ростовской области и Республики Калмыкии.

**Результаты.** Из 184 опрошенных врачей 40% были осведомлены о наследуемости СГХС, 31% – о ее распространенности. Уровень сердечно-сосудистого риска, связанный с СГХС, правильно указали только 5% специалистов, а правильный возрастной порог преждевременной ИБС у мужчин – 10%. Большинство опрошенных указали в качестве наиболее эффективных диагнозов СГХС кардиологов и генетиков. Среди мер по улучшению качества первичной профилактики СГХС 42% врачей предпочли комментарий к биохимическому анализу, указывающий на гиперхолестеринемия. О вариантах лечения больных СГХС в виде монотерапии статинами осведомлены 67% опрошенных, а в виде комбинации статина и эзетимиба – 42%. Также только 37% врачей знают специалистов по СГХС в близлежащем районе.

**Выводы.** Осведомленность врачей в области СГХС оказалась недостаточной, но не имела статистически значимой взаимосвязи с демографическими и трудовыми параметрами. Имплементация национальных рекомендаций по СГХС и увеличение осведомленности по СГХС врачей разных специальностей могут быть основой для улучшения первичной помощи больным СГХС.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, осведомленность, профилактика.

## Knowledge and awareness of familial hypercholesterolaemia among physicians in south regions of Russian Federation

B. V. Pomogaibo<sup>1</sup>, M. I. Pugachev<sup>2</sup>, V. V. Tsoma<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Central Military Clinical Hospital. P.V. Mandryka of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> FGKU "1602 military clinical hospital" of the Ministry of defense of the Russian Federation, Rostov-on-don

<sup>3</sup> Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

### Abstract

**Objective:** to assess physician's awareness, knowledge and practices of familial hypercholesterolaemia (FH) in south regions of Russian Federation.

**Materials and methods:** a structured questionnaire was anonymously completed by physicians and specialists from Volgograd, Rostov and Kalmykia regions between January 2019 and April 2019. Questionnaire included diagnostic, inheritance, prevalence, cardiovascular risk, management practices and options on familial hypercholesterolaemia screening.

**Results:** of 184 physicians and other specialists surveyed, 40% were aware of the heritability, 31% of the prevalence, and 5% of the risk of cardiovascular disease relating to FH, 10% of the clear age threshold for premature coronary artery disease in males. Most of doctors considered cardiologists and geneticists more effective health professionals to detect FH with 42% preferring laboratory interpretative commenting to highlight individuals at risk of FH. Physicians identified appropriate cholesterol lowering drugs as mono (67%) or combination therapies (42%). Only 37% of doctors were aware of specialist clinical services for lipid disorders in their geographic area.

**Conclusion:** physician's awareness of prevalence, heredity of FH, high cardiovascular risk, diagnostic features and management practices and options on FH screening were suboptimal. Extensive and continuous medical education programs are required to close the gap in coronary prevention.

**Keywords:** familial hypercholesterolaemia, knowledge, awareness, management practices.

### Введение

Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии (СГХС) является распространенным наследственным заболеванием с описанной клинической картиной и изученным патогенезом [1, 2]. Известно, что неблагоприятному клиническому характеру СГХС, выражающемуся в преждевременном развитии атеросклероза коронарных артерий и существенном сокращении продолжительности жизни, может эффективно противостоять своевременная липидснижающая терапия [1–3]. В то же время в большинстве стран доля диагностированных больных СГХС, подвергнутых превентивному воздействию на липидный обмен, составляет преимущественно от 1 до 5% от их ожидаемого количества [2, 3]. Важным ресурсом для развития ранней диагностики СГХС может служить информированность специалистов здравоохранения, в первую очередь представляющих его первичное звено, об этом заболевании [4]. Результаты изучения осведомленности врачей по СГХС в других странах показали не только недостаточность исходного уровня, но и возможность ее существенного повышения при реализации учебных программ [5–10]. В Российской Федерации подобных исследований врачебных компетенций не представлено.

Цель исследования: изучить осведомленность в области СГХС среди практикующих врачей лечебно-профилактических учреждений юга России.

Материал и методы: исследование проводилось в период с 10 января по 30 апреля 2019 года в трех

стационарах и трех поликлиниках Волгоградской области и Ростова-на-Дону, а также среди врачей разных учреждений Волгоградской области и Республики Калмыкии, обучавшихся на курсах тематического усовершенствования на базе кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета. Тестирование было анонимным и добровольным. Каждый участник тестирования был проинформирован о цели исследования. Бумажный вариант опросника был представлен врачам для заполнения во время их обычной ежедневной трудовой (учебной) деятельности. Критерием согласия на участие в исследовании подразумевалось предоставление заполненного опросника. В исследовании мы использовали перечень вопросов, разработанный с учетом международного опыта изучения данного направления [5, 6, 9, 10], включавший разделы теоретических основ СГХС, а также практических знаний в области диагностики и лечения СГХС. В каждый опросник вносились демографические и трудовые сведения: возраст и пол врача, его специализация, врачебный стаж, место работы (стационар или поликлиника). Каждый участник указывал факт предшествующей самостоятельной диагностики и лечения больных СГХС. Опрос состоял преимущественно из вопросов с множественным выбором, но также содержал несколько простых вопросов с вариантом ответа: да/нет.

Опросники были доведены до 200 врачей, 184 полностью заполненных опросника были включены в анализ и составили объем выборки.

16 опросников, незаполненных или заполненных не в полном объеме, не учитывались в анализе. Таким образом, коэффициент отклика составил 92%.

Данные из 184 заполненных опросников были закодированы и внесены в базу данных программы Statistica 10.0. Описательная статистика, включающая частоту распределения и проценты, применялась как к демографическим данным, так и к ответу на каждый вопрос. Уровень знаний определялся путем суммирования правильных ответов на 11 вопросов об определении, наследовании, распространенности СГХС, сопутствующем уровне сердечно-сосудистого риска (ССР), возрастном пороге ранней ишемической болезни сердца (ИБС), целевых уровнях липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у больных СГХС и оценивался как удовлетворительный при сумме баллов  $\geq 6$ . Тестирование нормальности распределения сумм баллов участников указало на нормальный тип распределения. Для оценки статистической связи суммы правильных ответов с демографическими и трудовыми показателями использовалась процедура рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для сравнения частоты правильных ответов с результатами других исследований применяли непараметрический метод парного сравнения частот по критерию  $\chi^2$  Пирсона с возможной поправкой по Йетсу, при этом достоверность различий оценивалась при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Среднему возрасту врача в  $47,7 \pm 1,3$  года соответствовал врачебный стаж  $22,1 \pm 1,2$  года. Из 184 врачей большинство (81%) составили женщины, 62% врачей представляли амбулаторно-поликлиническое звено. Большинство опрошенных специалистов (70,6%) было представлено терапевтами. 26% врачей заявили, что никогда не встречали больных СГХС и не имели опыта диагностики и лечения этого заболевания. 13% опрошенных врачей указали, что самостоятельно диагностировали и лечили СГХС, 5,4% были знакомы с национальными рекомендациями по диагностике и лечению СГХС.

Средняя сумма баллов участника, набранная в опросе, составила  $4,1 \pm 0,19$  баллов из 11 возможных. Правильное определение СГХС выбрали 61,9% опрошенных врачей. С учетом новых данных [11] распространенность СГХС считалась правильной в интервале от 1:100 до 1:500, но и этот диапазон был выбран только 31,4% врачей. Полное распределение вариантов оказалось следующим: 1:100 – 5,4%, 1:250 – 4,3%, 1:500 – 21,7%, 1:1000 – 13%, затруднились ответить 55,6%. 40,2% врачей правильно указали вероятность заболевания при наличии больного СГХС родителя. Правильный вариант уровня повышения ССР у нелеченных пациентов с СГХС выбрали 5,4% опрошенных, а полное распределение вариантов оценки ССР больных СГХС выглядело следую-

щим образом: в 2 раза – 8,7%, в 5 раз – 28,3%, в 10 раз – 22,8%, в 20 раз – 5,4%, в 100 раз – 1,1%, затруднились ответить 33,7%. Правильное определение возрастного порога преждевременной ИБС для мужчин выполнили 9,7% опрошенных, для женщин – 16,3%. При этом предполагаемый участниками средний возраст преждевременной ИБС в нашем исследовании составил для мужчин:  $45,6 \pm 0,8$  года, для женщин –  $52,9 \pm 0,7$  года. Исключили генетический анализ как условие точной диагностики СГХС 33,7% опрошенных врачей.

При анализе ответов по целевым значениям ЛПНП для взрослых вариант менее 2,5 ммоль/л при СГХС без сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) выбрали 37% врачей, вариант менее 1,8 ммоль/л – 32% опрошенных, вариант менее 3,3 ммоль/л – 17%, 14% специалистов затруднились с ответом. Вариант уровня ЛПНП менее 1,8 ммоль/л при СГХС и ССЗ выбрали 62% врачей, 15% специалистов затруднились с ответом. 67,4% опрошенных врачей выбрали статины в качестве препаратов первой линии лечения СГХС, 12% опрошенных предпочли эзетимиб, 5% – фибраты, 14% затруднились с ответом. В случаях выраженной гиперхолестеринемии у больных СГХС вариант комбинированной терапии, включающий статин и эзетимиб, выбрали 41,3% врачей, вариант комбинации статина, эзетимиба и никотиновой кислоты – 29%, комбинацию статина и секвестранта желчных кислот – 14%, комбинацию статина и никотиновой кислоты – 9%.

Наиболее предпочтительным вспомогательным способом при диагностике СГХС для 42% опрошенных врачей оказался технический комментарий к липидному профилю, предупреждающий о возможной СГХС, 15,2% врачей также выбрали этот вариант, но дополненный возможностью телефонного звонка из лаборатории и предупреждением другого медицинского софта.

При наличии молодого пациента с ИБС 56,5% опрошенных врачей предпочли комплексную оценку фенотипических признаков СГХС, семейного анамнеза ИБС и рассмотрение скрининга близких родственников на наличие высокого холестерина.

Большинство врачей посчитали оптимальным возрастом для выявления повышенного холестерина у детей с семейным анамнезом раннего инфаркта миокарда интервал 13–18 лет (42,4%). Детский возраст до 2 лет, представленный в национальных рекомендациях как приоритетный для ранней диагностики детей, указали 5,6% специалистов.

17,4% врачей выбрали сахарный диабет в качестве дополнительного маркера повышения ССР у больных СГХС, курение – 16,3%, повышенный липопротеид(а) – 13%, для большинства опрошенных врачей (41,3%) маркером ССР оказалась комбинация дополнительных факторов.

Осведомленность о диагностических критериях СГХС оказалась низкой и составила 7,6–13%,



причем чаще был выбран вариант британских критериев. О знакомстве с методикой каскадного скрининга СГХС заявили 13% опрошенных специалистов. 36,9% врачей сообщили, что среди их знакомых специалистов есть сотрудники, компетентные в вопросах дислипидемий, диагностики и лечения СГХС. Наиболее компетентными специалистами по диагностике и каскадному скринингу СГХС опрошенные врачи посчитали в большинстве случаев кардиологов (38%), генетиков (33,7%), терапевтов (16,3%) и эндокринологов (7,6%) и только 11% опрошенных указали свою собственную специальность.

Большинству опрошенных врачей (59,8%) новые препараты для лечения СГХС оказались неизвестными, но среди представленных вариантов ингибиторы PCSK9 указывались значимо чаще мипомерсена и ломитапида ( $p < 0,05$ ).

Далее мы проанализировали взаимосвязь набранной суммы баллов по осведомленности по СГХС и других параметров. При непараметрической оценке по коэффициенту Спирмена значимой корреляции суммы баллов, набранной в опроснике, с возрастом, полом, специальностью, стажем и местом работы, предшествующей курацией больных СГХС выявить не удалось.

Для объективного сравнения уровня осведомленности с доступными результатами других исследований мы провели попарное сравнение частот правильных ответов по коэффициенту Спирмена (Хи-квадрат), результат представлен в таблице 1.

В нашей работе частота выбора правильного определения СГХС значимо не отличалась от результата индийских и аравийских исследований, но была значимо ниже значений австралийской исследовательской группы (62% против 80%,  $\chi^2 = 15,05$ ,  $p < 0,05$ ). Правильная оценка распространенности и наследуемости СГХС значимо не отличалась от данных других исследований. Частота правильной оценки уровня ССР больных СГХС в нашем исследовании оказалась значимо ниже данных австралийских (5,4% против 29%,  $\chi^2 = 35,7$ ,  $p < 0,05$ ) и индийских исследователей (5,4% против 13,5%,  $\chi^2 = 5,3$ ,  $p < 0,05$ ). Необязательность проведения генетического анализа для диагностики СГХС в нашей работе указали 33,7% опрошенных врачей, что оказалось значимо ниже, чем в австралийском (33,7% против 50%,  $\chi^2 = 9,9$ ,  $p < 0,05$ ) и аравийском (33,7% против 46,6%,  $\chi^2 = 7,7$ ,  $p < 0,05$ ) исследовании, но этот результат не отличался от данных индийской группы. Выбор статинов в качестве препаратов первой линии лечения больных СГХС нашими специалистами оказался значимо ниже данных по Западной Австралии (67,4% против 95%,  $\chi^2 = 44$ ,  $p < 0,05$ ) и Индии (67,4% против 91,7%,  $\chi^2 = 24$ ,  $p < 0,05$ ). Выбор комбинации статина и эзетимиба для лечения выраженной СГХС оказался значимо выше, чем в индийском исследовании (41% против 19,5%,  $\chi^2 = 15,8$ ,  $p < 0,05$ ), но значимо ниже австралийских данных (41% против 74%,  $\chi^2 = 40$ ,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика ответов опрошенных врачей по определению, диагностике и лечению СГХС

Место проведения исследования	Россия	Индия	Австралия	Саудовская Аравия
Объем выборки, n	184	133	191	294
Правильно определили СГХС, %	61,9	71,4	80*	67,7
Правильно определили распространенность гетерозиготной формы СГХС	26,1	31,6	27	22,8
Правильно определили наследуемость СГХС	40,2	35,3	45	33
Правильно определили уровень сердечно-сосудистого риска нелеченных больных СГХС	5,4	13,5*	29*	5,1
Правильно определили возрастной порог преждевременной ИБС у мужчин	9,7	–	30*	9,2
Правильно определили возрастной порог преждевременной ИБС у женщин	16,3	–	22	8,2*
Правильно определили, что генетическое тестирование не является обязательным для постановки диагноза СГХС	33,7	33,1	50*	46,6*
Выбрали статины для лечения СГХС	67,4	91,7*	95*	70,1
Выбрали комбинацию статина и эзетимиба для лечения тяжелой СГХС	41,3	19,5*	74*	38,1

Примечание: СГХС – семейная гиперхолестеринемия; \*показатель имел статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) с нашим результатом при их парном сравнении с помощью критерия Пирсона.

## Обсуждение

Новые эпидемиологические данные о распространенности гетерозиготной формы СГХС в РФ подразумевают более 1 миллиона больных СГХС в нашей стране [11]. При этом существует возможность достижения ранней диагностики у 30–50% больных СГХС [12]. Одним из факторов, определяющих рост эффективности скрининга СГХС, является осведомленность специалистов в вопросах диагностики СГХС [2, 12]. При этом осведомленность специалистов первичного звена здравоохранения может представляться более значимой, учитывая распространенность СГХС, структуру медицинской помощи и особенности направления пациентов на определение липидного спектра крови [5].

В нашем исследовании вопросы определения СГХС, ее наследуемости и распространенности показали низкий уровень осведомленности врачей, но сопоставимый с результатами, полученными в других странах [5, 8, 10]. Но в тоже время опрошенные нами врачи оказались склонны к большей недооценке ССР больных СГХС и занижению возрастного порога преждевременной ИБС у мужчин и женщин, что может снижать способность к эффективному скринингу значительной части больных СГХС [6, 10]. В случае раннего инфаркта миокарда у больного только половина врачей предпочла бы обследовать родственников пациента, а с методикой каскадного скрининга оказались осведомлены только 13% опрошенных врачей. Этот пробел в знаниях представляется важным, поскольку именно каскадный скрининг при СГХС является более эффективным [1–4]. Умение выявлять больных СГХС определяется способностью оценивать их по известным критериям (Simon-Broom, DLCN, MedPed), однако в нашем опросе для большинства опрошенных врачей они оказались неизвестными, а на необязательность проведения генетического анализа для постановки диагноза СГХС указала треть опрошенных специалистов. Исследование практических вопросов лечения СГХС показало ряд недостатков: невысокую частоту выбора статинов в качестве препаратов первой линии лечения СГХС и возможной комбинации статина с эзетимибом в случае недостижения целевых значений липидов на монотерапии статинами. Также, исходя из того, что неспособность достичь

целевых значений липидограммы у больных СГХС может быть связана с факторами как пациента, так и врача [10], мы установили, что только около половины специалистов имеют представление об уровне ЛПНП, рекомендованном больным СГХС. При опросе предполагаемым источникам вспомогательных инструментов диагностики СГХС большинство опрошенных врачей предпочли комментарий к липидному профилю, указывающий на гиперхолестеринемию. В нашем исследовании большинство опрошенных врачей для проведения скрининга СГХС выбрали кардиологов и генетиков, в то время как собственную специальность в качестве наиболее эффективной для выявления больных СГХС рассматривал только каждый девятый специалист. Такая низкая решительность в выявлении больных СГХС многократно уступает значениям других исследований, где себя видели эффективными диагностами СГХС от 70 до 84% опрошенных врачей [4, 9].

## Заключение

Таким образом, в нашем исследовании установлена недостаточная осведомленность врачей лечебно-профилактических учреждений по вопросам определения, диагностики и лечения СГХС. Врачебная недооценка распространенности СГХС, уровня ССР больных СГХС и преждевременности ИБС сопоставима с результатами, полученными исследователями в других странах. Уровень врачебной осведомленности по СГХС не имел статистически значимой взаимосвязи с демографическими и трудовыми параметрами врачей. Для развития раннего выявления больных СГХС необходимо включить вопросы ее изучения и развития умений самостоятельной диагностики СГХС в программу подготовки и тематического совершенствования врачей разных специальностей, а также рекомендовать дополнить результаты анализов липидного спектра комментарием, указывающим на возможную гиперхолестеринемию.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Список литературы

1. Ezbov MV, Sergienko IV, Rozhkova TA, Kubarchuk VV, Konovalov GA, Meshkov AN, Ershova AI, Gurevich VS, Konstantinov VO, Sokolov AA, Shcherbakova MYu, Leontieva IV, Bazhan SS, Voevoda MI, Shaposhnik II. Russian guidelines on familial hypercholesterolemia diagnosis and treatment. JAD. 2016; 4(25): 21–29. Russian (Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ, Коновалов ГА, Мешков АН, Ершова АИ, Гуревич ВС, Константинов ВО, Соколов АА, Щербакова МЮ, Леонтьева ИВ, Бажан СС, Воевода МИ, Шапошник ИИ. Российские рекомендации по диагностике и лечению семейной гиперхолестеринемии. АиД. 2016; 4 (25): 21–29.



2. Watts G, Gidding S, Wierzbicki AS, Totb PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol.* 2014; 171 (3): 309–325. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.025.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Borün J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is under diagnosed and under treated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34 (45): 3478–3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehb273.
4. Vallejo-Vaz AJ, Ray KK. Epidemiology of familial hypercholesterolaemia: community and clinical. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 289–297. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.855.
5. Bell DA, Garton-Smith J, Vickery A, Kirke AB, Pang J, Bates TR, Watts GF. Familial hypercholesterolemia in primary care: knowledge and practices among general practitioners in Western Australia. *Heart Lung Circ.* 2014; 23 (4): 309–313. doi: 10.1016/j.blc.2013.08.005.
6. Schofield J, Kwok S, France M, Capps N, Eatough R, Yadav R, Ray K, Soran H. Knowledge gaps in the management of familial hypercholesterolaemia. A UK based survey. *Atherosclerosis.* 2016; 252: 161–165. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.009.
7. Zimmerman J, Duprez D, Veach PM, Zierbut HA. Barriers to the identification of familial hypercholesterolemia among primary care providers. *J Community Genet.* 2019; 10 (2): 229–236. doi: 10.1007/s12687-018-0383-3.
8. Rangarajan N, Balasubramanian S, Pang J, Watts GF. Knowledge and awareness of familial hypercholesterolaemia among registered medical practitioners in Tamil Nadu: Are they suboptimal. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10 (5): OC52–56. doi: 10.7860/JCDR/2016/18798.7893.
9. Pang J, Sullivan DR, Harada-Shiba M, Dyng PY, Selvey S, Ali S, Watts GF. Significant gaps in awareness of familial hypercholesterolemia among physicians in selected Asia-Pacific countries: a pilot study. *J Clin Lipidol.* 2015; 9 (1): 42–48. doi: 10.1016/j.jacl.2014.09.011.
10. Batais MA, Almigbal TH, Bin Abdulhak AA, Altaradi HB, AlHabib KF. Assessment of physicians' awareness and knowledge of familial hypercholesterolemia. *PLoS One.* 2017; 12(8): e0183494. doi: 10.1371/journal.pone.0183494.
11. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, Medvedeva IV, Indukaeva EV, Danilchenko YV, Kuzmina OK, Barbarash OL, Deev AD, Shalnova SA, Boytsov SA. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One.* 2017; 12(7): e0181148. doi: 10.1371/journal.pone.0181148.
12. EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiburger T, Hovingh GK, Kastelein JJP, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Watts GF, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Al-Khifasawi M, AlKindi FA, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Al-Sarraf A, Ashavaid TF, Binder CJ, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Chlebus K, Corral P, Descamps O, Durst R, Ezbov M, Fras Z, Genest J, Grosej U, Harada-Shiba M, Kayikcioglu M, Lalic K, Lam CSP, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Lin J, Maber V, Majano N, Marais AD, Mörz W, Mirrahimov E, Miserez AR, Mitchenko O, Nawawi HM, Nordestgaard BG, Paragh G, Petrulioniene Z, Pojskic B, Postadzhiyan A, Reda A, Reiner , Sadob WE, Sabekkar A, Shehab A, Shek AB, Stoll M, Su TC, Subramaniam T, Susekov AV, Symeonides P, Tilney M, Tomlinson B, Truong TH, Tselepis AD, Tybjaerg-Hansen A, Vázquez-Córdenas A, Viigimaa M, Vobnout B, Widén E, Yamashita S, Banach M, Gaita D, Jiang L, Nilsson L, Santos LE, Schunkert H, Tokgözoğlu L, Car J, Catapano AL, Ray KK; EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018; 277: 234–255.
13. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, Kastelein JJ, Mata P, Raal FJ, Santos RD, Soran H, Watts GF, Abifadel M, Aguilar-Salinas CA, Akram A, Alnouri F, Alonso R, Al-Rasadi K, Banach M, Bogsrud MP, Bourbon M, Bruckert E, Car J, Corral P, Descamps O, Dieplinger H, Durst R, Freiburger T, Gaspar IM, Genest J, Harada-Shiba M, Jiang L, Kayikcioglu M, Lam CS, Latkovskis G, Laufs U, Liberopoulos E, Nilsson L, Nordestgaard BG, O'Donoghue JM, Sabekkar A, Schunkert H, Shehab A, Stoll M, Su TC, Susekov A, Widén E, Catapano AL, Ray KK. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis.* 2015; 243 (1): 257–259. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021.

# Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0004

© В. Ю. Копылов

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, г. Оренбург

Для цитирования: Копылов Владимир Юрьевич. Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020; 2(39): 26–32.

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0004

## Абстракт

**Цель.** Оценить изменение уровня активности почечных органоспецифичных ферментов нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы (НАГ) и L-аланинаминопептидазы (ЛАП) у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа (СД2), при терапии симвастатином в течение трех месяцев.

**Материалы и методы.** Исследовано 86 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц (14 мужчин и 16 женщин). Группу сравнения составили 27 обследуемых – 11 мужчин и 16 женщин. Основную группу (14 обследуемых) составили лица с хронической сердечной недостаточностью I стадии (ХСН I), страдающие сахарным диабетом 2 типа (7 мужчин и 7 женщин) и 15 обследуемых с ХСН I без сахарного диабета 2 типа (5 мужчин и 10 женщин). Пациенты основной группы принимали симвастатин в суточной дозе 20 мг.

**Результаты.** Согласно полученным данным уровень активности НАГ в группе сравнения ( $1,75 \pm 0,16$  нкат/1 ммоль креатинина мочи), у пациентов основной группы без СД2 ( $22,75 \pm 5,97$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) и у пациентов группы с наличием СД2 ( $17,27 \pm 2,47$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы ( $1,34 \pm 0,14$  нкат/1 ммоль креатинина мочи). Так же и уровень ЛАП в группах сравнения ( $1,17 \pm 0,21$  нкат/1 ммоль креатинина мочи), у пациентов основной группы без СД2 ( $16,57 \pm 3,68$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) и у пациентов основной группы с СД2 ( $22,91 \pm 4,26$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) достоверно выше, чем у исследуемых контрольной группы ( $0,72 \pm 0,09$  нкат/1 ммоль креатинина мочи). Через 3 месяца приема симвастатина в дозе 20 мг в сутки пациентами основной группы наблюдается снижение активности как НАГ ( $13,17 \pm 2,71$  нкат/1 ммоль креатинина мочи), так и ЛАП ( $9,4 \pm 1,62$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) в моче пациентов без СД2, снижение активности ЛАП ( $14,9 \pm 3,72$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) и рост активности НАГ ( $26,7 \pm 6,03$  нкат/1 ммоль креатинина мочи) – у пациентов с СД2.

**Заключение.** Прием симвастатина у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения без СД2 снижает уровень активности НАГ и ЛАП, у пациентов с СД2 происходит снижение активности ЛАП при одновременном повышении концентрации НАГ в моче.

**Ключевые слова:** ожирение, липидный спектр, ферментурия, сахарный диабет 2 типа, симвастатин.



## Changes in the functional state of the epithelium of the proximal renal tubules in individuals with dyslipidemia associated with obesity complications of type 2 diabetes, when taking simvastatin, in the aspect of cardio-renal syndrome

V. Y. Kopylov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

### Abstract

**Goal.** To assess the change in the level of activity of renal organ-specific enzymes neutral  $\alpha$ -glucosidase (NAG) and L-alanine aminopeptidase (PAP) in patients with dyslipidemia on the background of obesity complicated by type 2 diabetes mellitus (DM2) during simvastatin therapy for three months.

**Materials and methods.** 86 people were studied. 30 subjects were a control group of healthy individuals, 14 men and 16 women. The comparison group consisted of 27 subjects-11 men and 16 women. The main group-14 subjects were persons suffering from type 2 diabetes, of which 7 are male and 7 are female, and 15 subjects without type 2 diabetes, 5 men and 10 women. Patients in the main group took simvastatin at a daily dose of 20 mg.

**Results.** According to the data obtained the level of activity of NAG in the comparison group  $1,75 \pm 0,16$  nkat/mmol creatinine 1 urine, patients of the main group without T2DM of  $22,75 \pm 5,97$  nkat/1 mmol of creatinine and urine of the patients with the presence of T2DM  $17,27 \pm 2,47$  nkat/1 mmol of urine creatinine was significantly higher than in patients of control group  $1,34 \pm 0,14$  nkat/1 mmol of urine creatinine. Similarly, the level of CLUTCHES in the comparison group was  $1.17 \pm 0,21$  nkat/mmol creatinine 1 urine, patients of the main group without T2DM accounting period  $16.57 \pm 3,68$  nkat/1 mmol of creatinine and urine of the patients of the main group with T2DM  $22,91 \pm 4,26$  nkat/1 mmol of urine creatinine significantly higher in the investigated control group  $0,72 \pm 0,09$  nkat/1 mmol of urine creatinine. After 3 months of taking simvastatin at a dose of 20 mg per day the study group patients, a decrease in activity as the NAGA of  $13.17 \pm 2,71$  nkat/mmol creatinine 1 urine and PAWS of  $9.4 \pm 1,62$  nkat/1 mmol of urine creatinine in the urine of patients without T2DM, the reduction in the activity of the CLUTCHES of  $14.9 \pm 3,72$  nkat/1 mmol of urine creatinine and increased activity of NAG was  $26.7 \pm 6,03$  in patients with T2DM.

**Conclusion.** Simvastatin administration in patients with dyslipidemia on the background of obesity, without SD2 reduces the level of activity of NAG and PAWS, in patients with SD2, there is a decrease in the activity of PAWS, while increasing the concentration of NAG in the urine.

**Keywords:** obesity, lipid spectrum, fermenturia, type 2 diabetes, simvastatin.

В настоящее время в основе понимания процессов развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) лежит концепция сердечно-сосудистого, кардиоцеребрального и почечного континуума [1–3].

Сердечно-сосудистый континуум — это цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), дислипидемии, ожирения, курения и др.) через постепенное возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) до развития сердечной недостаточности (СН) и летального исхода [4].

Параллельно этим процессам в большинстве случаев развивается и прогрессирует патология почек от факторов риска, большинство из которых являются общими для сердечно-сосудистых и почечных заболеваний, через появление

альбинурии различной степени выраженности, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до развития терминальной почечной недостаточности (ПН) и летального исхода [5–7].

В течение последних 10 лет все чаще говорят о проблеме «двойной эпидемии» сердечной и почечной недостаточности [8], поскольку у многих больных одновременно имеются проявления этих двух клинических состояний, что привело к широкому распространению понятия «кардиоренальный синдром» [9–13].

Еще одним патогенетическим звеном, участвующим в развитии поражения почек при СН, может являться атеросклероз. С одной стороны, патология почек и снижение их функциональной способности — известный фактор риска развития атеросклероза. С другой стороны, атеросклероз может приводить к нарушению кровоснабжения, повреждению и дисфункции почек и в ряде случаев — к ишемической болезни почек. В связи с этим

атеросклероз и патология почек могут взаимно усиливать друг друга и способствовать прогрессированию кардиоренального синдрома [14]. В некоторых работах среди механизмов развития дисфункции почек при ХСН также указывается дислипидемия, нарушения коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [15, 16].

В настоящее время ожирение стало одной из наиболее важных медико-социальных проблем в мире в связи с его высокой распространенностью и существенными затратами на преодоление его последствий. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2% и 24,1% соответственно [16]. По данным 7 доклада ООН, в 2013 году Российская Федерация занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8%. По данным многоцентрового (11 регионов РФ) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25 224 человек в возрасте 25–64 лет распространенность ожирения в популяции составила 29,7% [17].

За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30–50% среди взрослых и детей соответственно [18].

Сегодня ожирение рассматривается как важнейший фактор риска не только сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (по данным Всемирной организации здравоохранения, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44–57% всех случаев сахарного диабета 2 типа, 17–23% случаев ишемической болезни сердца, 17% — артериальной гипертензии, 30% — желчнокаменной болезни, 14% — остеопороза, 11% — злокачественных новообразований [19, 20]), но и нарушения репродуктивной функции и развития онкологических заболеваний [21, 22]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смерти в 4 раза и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [23, 24].

Эпидемиологические данные о распространенности дислипидемии у больных с ожирением получены из наблюдательных и кросс-секционных исследований (WHO MONICA и HAPPIE), согласно которым абдоминальное ожирение имело место у 59% мужчин и 79% женщин с дислипидемией. При ожирении значительно чаще встречаются гипертриглицеридемия и снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [25, 26].

Ожирение рассматривается как одна из значимых причин развития хронической болезни почек (ХБП). Патологический процесс, развивающийся в почках при ожирении, называется гломерулопатией, обусловленной ожирением (ГО) (obesity-related glomerulopathy). Для ГО характерно

значимое ( $> 1,34$  раза) увеличение объема клубочка, развитие гломерулярного сегментарного склероза, увеличение мезангия, утончение гломерулярной мембраны с последующим снижением числа функционирующих клубочков и развитием интерстициального фиброза и атрофии канальцев [19, 26–28].

В последние годы при изучении механизмов прогрессирования нефропатий все большее внимание привлекает к себе роль тубулоинтерстициальных изменений. Было замечено, что уровень креатинина сыворотки у больных ПН больше коррелирует с тубулоинтерстициальными изменениями, чем с клубочковыми. В течение многих лет ведущую роль тубулоинтерстициальных изменений в прогрессировании ПН отстаивают М.Я. Ратнер и соавт. и А. Bohle [10, 29]. По выражению Bohle, «ахилловой пятой» почечной функции является не клубочек, а постгломерулярные капилляры. При этом подчеркивается, что даже тяжелое поражение клубочков не приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН) в отсутствие тубулоинтерстициальных изменений.

В повреждении канальцев и интерстиция играет роль целый ряд факторов — протеинурия, трансферинурия, активация альтернативного пути комплемента, вызванная повышением продукции аммония в остаточных нефронах, избыток образования в канальцах свободных радикалов кислорода из-за повышенной метаболической нагрузки, а также ухудшение кровоснабжения канальцев.

Результаты ряда исследований, проведенных в 80–90-е годы, позволяют предположить, что ведущим фактором повреждающего действия липидов на почки является обусловленное гиперлипидемией отложение липидов в структурах почки. Установлено, что гиперхолестериновая диета у экспериментальных животных сопровождается накоплением холестериновых кристаллов в клубочках, а также увеличением мезангиального матрикса, гиперклеточностью мезангия и моноцитарной инфильтрацией.

Существуют различные способы определения состояния проксимальных канальцев почек: исследуются спектр свободных аминокислот плазмы крови в моче, а также их клиренс, состояние активного транспорта глюкозы, почечный клиренс фосфатов, реабсорбация воды и электролитов. Для выявления повреждения эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев широко используется энзимодиагностика.

Разработка новых диагностических критериев тубулярного повреждения является сегодня актуальной задачей. Гистоэнзимологические исследования показали, что эпителий канальцев почек очень богат ферментами. При его повреждении выход этих ферментов в мочу резко возрастает. Распределены ферменты по канальцевой системе неравномерно. Наибольшее их содержание характерно для проксимальных



канальцев, в эпителии которых содержатся N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза,  $\beta$ -глюкуронидаза,  $\beta$ -галактозидаза, кислая и нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза, щелочная фосфатаза и другие. Внутри клеток эти ферменты также имеют различную локализацию:  $\beta$ -гексозаминидаза (N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза),  $\beta$ -глюкуронидаза,  $\beta$ -галактозидаза и кислая  $\alpha$ -глюкозидаза располагаются в лизосомах, нейтральная  $\alpha$ -глюкозидаза – частично в цитозоле, частично в мембранах щеточной каймы (мембраносвязанная форма). Другие ферменты локализуются в митохондриях (сукцинатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, частично малатдегидрогеназа). При незначительной степени повреждений почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, связанных преимущественно с плазматической мембраной, при выраженном повреждении повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов (L-аланинаминопептидаза,  $\beta$ -глюкуронидаза,  $\beta$ -гексозаминидаза), при некрозе клеток увеличивается активность митохондриальных ферментов (глутатион-S-трансфераза) [30].

Большинство энзимов не являются органоспецифичными, то есть кроме почек они содержатся в больших количествах и во многих других органах и тканях, поражение которых может способствовать усиленному выходу их в плазму крови и затем увеличению их экскреции с мочой. Это объясняет особый интерес нефрологов к исследованию ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, экскреция которых с мочой не зависит от состояния других органов и тканей.

Наибольший интерес заслуживает определение активности в моче ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, поскольку их концентрация меняется уже при незначительном обратимом повреждении почечной ткани. Данными ферментами являются НАГ и ЛАП [30].

## Цель

Оценить изменение уровня активности почечных органоспецифичных ферментов НАГ и ЛАП у пациентов с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной СД2, при терапии симвастатином в течение трех месяцев.

## Материалы и методы

Отбор пациентов производился на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая больница». Критериями отбора были уровень общего холестерина крови выше 6,0 ммоль/л, отсутствие грубой дисфункции органов и систем (тиреотоксикоз, терминальная хроническая почечная недостаточность, печеночная недостаточность, застойная сердечная недостаточность), отсутствие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем).

В исследование были включены 86 человек. 30 обследуемых составили контрольную группу практически здоровых лиц: 14 мужчин и 16 женщин, средний возраст –  $20,67 \pm 0,18$  года, индекс массы тела –  $21,36 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>. Группу сравнения составили 27 обследуемых: 11 мужчин и 16 женщин, средний возраст –  $22,38 \pm 0,76$  года, индекс массы тела –  $31,48 \pm 0,56$  кг/м<sup>2</sup>. Основную группу составили 14 (7 мужчин и 7 женщин) обследуемых с СД2: средний возраст –  $46,15 \pm 3,61$  года, индекс массы тела –  $30,37 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>, и 15 обследуемых без СД2: 5 мужчин и 10 женщин, средний возраст –  $56,8 \pm 1,8$  года, индекс массы тела –  $30,28 \pm 1,11$  кг/м<sup>2</sup>. Пациентам основной группы был назначен симвастатин в суточной дозе 20 мг в течение 3 месяцев.

Лечение пациентов основной группы, помимо назначения симвастатина, проводилось согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа.

Всем обследуемым проводилось определение показателей липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), триацилглицериды (ТАГ), индекс атерогенности (ИАГ) в начале исследования, а пациентам основной группы еще и после 3 месяцев приема симвастатина. У обследуемых основной группы определялись уровни активности НАГ и ЛАП в диализованной моче в начале исследования и через 3 месяца, а у представителей контрольной группы и группы сравнения активность ферментов оценивалась только в начале исследования. Группа сравнения была включена в исследование с целью оценки функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев на этапе перехода от нормы к клинически значимой патологии.

До начала отбора пациентов было получено разрешение Локально-этического комитета ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, и от каждого обследуемого получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты исследования

В результате проведенного исследования были получены данные, указанные в табл. 1–4.

## Выводы

1. Данное исследование в очередной раз доказало эффективность симвастатина в виде улучшения показателей липидного обмена сыворотки крови исследуемых основной группы, причем у пациентов без сахарного диабета 2 типа все показатели улучшились статистически достоверно.

2. В результате оценки активности НАГ и ЛАП в начале исследования было выявлено рост концентрации данных анализов у обследуемых лиц

**Таблица 1.** Показатели липидного спектра в исследуемых группах в начале исследования

Показатели	Группы			
	контрольная	сравнения	ХСН I без СД2	ХСН I + СД2
ОХС	4,59 ± 0,15	4,79 ± 0,13	6,31* ± 0,17	6,27* ± 0,23
ЛПВП	1,05 ± 0,05	0,91 ± 0,05	1,20* ± 0,08	1,11 ± 0,06
ЛПНП	3,16 ± 0,18	3,31 ± 0,13	3,74* ± 0,19	3,78* ± 0,34
ТАГ	0,99 ± 0,06	1,26 ± 0,12	2,13* ± 0,27	2,29* ± 0,37
ИАГ	3,46 ± 0,14	4,56 ± 0,25	4,62* ± 0,74	4,06 ± 0,46

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТАГ – триацилглицериды; ИАГ – индекс атерогенности, \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

**Таблица 2.** Показатели липидного спектра основной группы после терапии симвастатином (в ммоль/л)

Показатели	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	начало	через 3 месяца	начало	через 3 месяца
ОХС	6,31 ± 0,17	5,15* ± 0,20	6,27 ± 0,23	5,18* ± 0,18
ЛПВП	1,20 ± 0,08	1,52* ± 0,10	1,11 ± 0,06	1,20 ± 0,06
ЛПНП	3,74 ± 0,19	2,90* ± 0,17	3,78 ± 0,34	3,16 ± 0,16
ТАГ	2,13 ± 0,27	1,62* ± 0,21	2,29 ± 0,37	1,80 ± 0,16
ИАГ	4,62 ± 0,74	2,54* ± 0,20	4,06 ± 0,46	3,45 ± 0,28

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ТАГ – триацилглицериды; ИАГ – индекс атерогенности, \*  $p < 0,05$  по сравнению с началом исследования

**Таблица 3.** Активность ферментов в начале исследования (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	Исследуемые группы			
	контрольная	сравнения	без СД2	с СД2
Нейтральная $\alpha$ -глюкозидаза	1,34 ± 0,14	1,75* ± 0,16	22,75* ± 5,97	17,27* ± 2,47
L-аланинаминопептидаза	0,72 ± 0,09	1,17* ± 0,21	16,57* ± 3,68	22,91* ± 4,26

Примечание: СД – сахарный диабет; \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

**Таблица 4.** Активность ферментов основной группы после 3 месяцев приема симвастатина (в нкат/1 ммоль креатинина мочи)

	ХСН I без СД2		ХСН I + СД2	
	начало	через 3 месяца	начало	через 3 месяца
Нейтральная $\alpha$ -глюкозидаза	22,75 ± 5,97	13,17* ± 2,71	17,27 ± 2,47	26,7 ± 6,03
L-аланинаминопептидаза	16,57 ± 3,68	9,4* ± 1,62	22,91 ± 4,26	14,9 ± 3,72

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; \*  $p < 0,05$  по сравнению с началом исследования





с ожирением и особенно у пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой, что говорит о несомненном усугублении трофики эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией.

3. Через 3 месяца приема симvastатина пациентами основной группы без СД2 в дозировке 20 мг/сут, наблюдается снижение активности НАГ и ЛАП.

4. У исследуемых основной группы с СД2 через 3 месяца приема симvastатина наблюдается

снижение ЛАП, тогда как активность НАГ повышается, что, вероятнее всего, свидетельствует об усугублении дистрофии эпителия щеточной каемки проксимальных почечных канальцев.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Список литературы

1. Dzaу VJ, Antman EM, Black HR. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: Clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006; 114 (25): 2871–2891.
2. Dzaу V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J*. 1991; 121 (4 Pt 1): 1244–1263.
3. Dzaу VJ, Antman EM, Black HR. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114 (25): 2850–2870.
4. Karpov YuA, Gendlin GE. Efficiency of angiotensin receptor blockers at different stages of the cardiovascular continuum — focus on valsartan. *Atmosphere. News of Cardiology*. 2012; 2: 27–31. [In Russian]. Карпов Ю.А., Гендлин ГЕ. Эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина на разных этапах сердечнососудистого континуума — фокус на валсартан. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2012; 2: 27–31.
5. Bagsbaw SM, Cruz DN. Epidemiology of cardiorenal syndromes. *Contrib Nephrol*. 2010; 165: 68–82.
6. Farag YM, Gaballa MR. Diabetes: an overview of a rising epidemic. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011; 26: 28–35.
7. Garcia-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 975782.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NME, Achoki T. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Kobalava ZHD, Dmitrov TB. Cardiorenal Syndrome. *Russ Med J*. 2003; 11(12): 699–702 [In Russian]. Кобалава ЖД, Дмитрова ТБ. Кардиоренальный синдром. *РМЖ*. 2003; 11(12): 699–702.
10. Ratner M Ya, Serov VV, Rosenfeld BI. Clinical and morphological variants and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Rubbed. arch*. 1983; 6: 14–9. [In Russian]. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Розенфельд БИ. Клинико-морфологические варианты и прогноз хронического гломерулонефрита. *Тер. арх*. 1983; 6: 14–9.
11. Smirnov, AV, Dobronravov, VA, Kayukov, IV. Cardiorenal Continuum: The Pathogenetic Basis of Preventive Nephrology. *Nephrology*. 2005; 9(3): 7–15 [In Russian]. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИВ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология*. 2005; 9(3): 7–15.
12. Storozhakov GI, Gendlin GE, Reznik EV. The heart is ill — the kidneys suffer: cardiorenal syndrome in chronic heart failure. *Medical business*. 2009; 1: 27–36 [In Russian]. Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ, Резник ЕВ. Болеет сердце — страдают почки: кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности. *Лечебное дело*. 2009; 1: 27–36.
13. Shutov AM, Mashina TV, Marder NYa. Chronic heart failure in patients with chronic kidney disease. *Nephrology and dialysis*. 2005; 7(2): 140–144 [In Russian]. Шутов АМ, Машина ТВ, Мардер НЯ. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ*. 2005; 7(2): 140–144.
14. Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9 (2): 99–111.
15. Dobre D, Rossignol P, Metra M. Can we prevent or treat renal dysfunction in chronic heart failure? *Heart Fail Rev*. 2012; 17 (2): 283–290.

16. Mahmood TA, Arulkumaran S. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health. Newnes, 2012.
17. Muromtseva GA. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. *Cardiovasc ther prevent*. 2014; 13 (6): 4–11. [In Russian]. Муромцева ГА. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11.
18. McCullough PA. Why is chronic kidney disease the “spoiler” for cardiovascular outcomes? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (5): 725–728.
19. James WPT, Jackson-Leach R, Mburdu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.
20. Waters J, Ashford J, Jøger B. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension—results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study. *J Clin Basic Cardiol*. 1999; 2 (2): 219–224.
21. Katayama S, Yagi S, Yamamoto H. Is renoprotection by angiotensin receptor blocker dependent on blood pressure?: the Saitama Medical School, Albuminuria Reduction in Diabetics with Valsartan (STAR) study. *Hypertens Res*. 2007; 30 (6): 529–533.
22. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wabnefried W, Burger RA. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32 (31): 3568–3574.
23. James WPT, Jackson-Leach R, Mburdu CN, Kalamara E, Shayeghi M, Rigby N, Nishida C, Rodgers A. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*: eds. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. WHO, Geneva, 2003.
24. Jiao L, Silverman D, Schairer C. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Can Caus Control*. 2010; 21 (8): 1305–1314.
25. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obst Gyn Clin North Am*. 2012; 39 (4): 479–493.
26. Pokbrel N, Maharjan N, Dbakal B, Arora RR. Cardiorenal syndrome: A literature review. *Exp Clin Cardiol*. 2008; 13 (4): 165–170.
27. Adelman RD. Obesity and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; 11 (3): 331–335.
28. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gaftor U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *Am Soc Nephrol*. 2003; 14 (6): 1480–1486.
29. Boble A, Mutter G, Webrmann W. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int*. 1996; 331: 371–374.
30. Lavrenova TP. The enzymes of the urine and their significance for the diagnosis of renal disease: review of lit. *Lab Case*. 1990; 7: 3–6 [In Russian] (Лавренова Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек: обзор лит. Лаб. дело. 1990; 7: 3–6).

# Роль интраабдоминальной жировой ткани в развитии коморбидной кардиальной патологии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0005

© И. В. Логачева<sup>1</sup>, Т. А. Рязанова<sup>1,2</sup>, В. Р. Макарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ижевск

<sup>2</sup> БУЗ УР Республиканский клинико-диагностический центр МЗ УР, г. Ижевск

Для цитирования: Логачева Ирина Вячеславовна, Рязанова Татьяна Александровна, Макарова Виктория Равильевна. Роль интраабдоминальной жировой ткани в развитии коморбидной кардиальной патологии у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 33–42. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0005

## Абстракт

**Цель.** Оценить значение интраабдоминального жирового депо и изучить его взаимосвязь с параметрами ремоделирования сердца и морфометрическими показателями печени у коморбидных кардиологических больных.

**Материалы и методы.** Обследовано 112 пациентов мужского пола с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ) в возрасте  $61,2 \pm 1,7$  года. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) пациенты распределены на три подгруппы: первая – 29 человек с ИМТ до  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , вторая – 43 человека с ИМТ от  $25 \text{ кг/м}^2$  до  $29,9 \text{ кг/м}^2$  (избыточный вес), третья – 40 человек с ИМТ  $> 30 \text{ кг/м}^2$  (ожирение I–II степени). Исследовали антропометрические и метаболические показатели, с помощью ультразвукового аппарата определяли толщину интраабдоминального жира (ТИЖ). На основании эхо- и доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ) оценивались линейные и объемные параметры левого желудочка и предсердия. Для диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (на стадии стеатоза) выполнялось УЗИ гепатобилиарной системы с оценкой морфометрических и качественных показателей печени.

**Результаты.** Наибольшая величина интраабдоминального жира определялась у больных с избыточной массой тела и ожирением (2 и 3 группы). Установлены положительные корреляции ТИЖ с основными метаболическими показателями (липидным и углеводным спектром, индексом адипозопатии). Результаты исследования выявили корреляцию между ТИЖ и индексом массы миокарда во 2 и 3 группах больных, конечным диастолическим объемом, объемом левого предсердия ( $p < 0,001$ ). Установлена взаимосвязь между балльными значениями УЗИ печени и ТИЖ у тучных больных ( $r_2 = 0,59$ ;  $p < 0,001$  и  $r_3 = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ), а также наличие прямой корреляции между ТИЖ и увеличением размеров правой и левой доли печени. На основании факторного анализа подтверждена прямая связь НАЖБП (на стадии стеатоза) с основными факторами метаболизма, структурной перестройкой сердца, а также с величиной ТИЖ.

**Заключение.** У больных ИБС и АГ с избыточной массой тела и ожирением (при исходно равноценном коморбидном статусе) интраабдоминальный жир выступает в качестве дополнительного эктопического висцерального маркера и демонстрирует прямые ассоциации с параметрами углеводного, жирового обмена, а также ремоделирования сердца и печени.

**Ключевые слова:** кардиальная патология, интраабдоминальный жир, тучные пациенты.

## The role of intraabdominal adipose tissue in patients with comorbid cardiac pathology with overweight and obesity

I. V. Logacheva<sup>1</sup>, T. A. Ryazanova<sup>1,2</sup>, V. R. Makarova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> Republican Clinical Diagnostic Centre, Izhevsk, Russia

### Abstract

**Goal.** To estimate the value of the intra-abdominal fat depot and study its relationship with the parameters of heart remodeling and morphometric indices of the liver in comorbid cardiac patients.

**Material and methods.** We examined 112 male patients with coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension (HA) aged  $61.2 \pm 1.7$  years. Depending on body mass index (IMB), patients divided into three subgroups: the first – 29 people with IMB of up to  $24.9 \text{ kg/m}^2$ , the second – 43 people with IMB of  $25 \text{ kg/m}^2$  to  $29.9 \text{ kg/m}^2$  (overweight), the third – 40 people with IMB  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (obesity I–II degree). Anthropometric and metabolic parameters were studied and the thickness of intraabdominal fat (TIA) was determined using an ultrasound apparatus. Based on Echo – and Doppler echocardiography (EchoCG), linear and volume parameters of the left ventricle and atrium were evaluated. For the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD (at the stage of steatosis), an ultrasound of the hepatobiliary system was performed with an assessment of the morphometric and qualitative parameters of the liver.

**Results.** The highest value of intra-abdominal fat was determined in patients with overweight and obesity (groups 2 and 3). Positive correlations of TIA with the main metabolic parameters (lipid and carbohydrate spectrum, adiposopathy index) were established. The results of the study revealed a correlation between TIA – myocardial mass index in groups 2 and 3 of patients, final diastolic volume, the volume of the left atrium ( $p < 0.001$ ). The relationship between the scores of ultrasound of the liver and TIA in obese patients was established ( $r_2 = 0.59$ ;  $p < 0.001$  and  $r_3 = 0.59$ ;  $p < 0.001$ ), as well as the presence of a direct correlation between TIA and an increase in the size of the right and left lobes the liver. Based on factor analysis, a direct relationship between NAFLD (at the stage of steatosis) and the main metabolic factors, structural restructuring of the heart, and also with the size of TIA was confirmed.

**Conclusion.** In patients with coronary artery disease and arterial hypertension with overweight and obesity (with an initially equivalent comorbid status), intraabdominal fat appears in as an additional ectopic visceral marker and demonstrates direct associations with the parameters of carbohydrate, fat metabolism, remodeling parameters of the heart and liver.

**Keywords:** cardiac pathology, intraabdominal fat, obese patients.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), ассоциируясь с избыточной массой тела и ожирением, вышли на первое место среди причин смерти [1]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в РФ составляет 59,2% и 24,1% соответственно [2]. Глобальный характер в кардиологии приобрела проблема коморбидности. С одной стороны, сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) с артериальной гипертензией (АГ) регистрируется в 87–90%, с другой – доказана ассоциация АГ и ожирения. Кроме того, рассматривается связь ожирения с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, дислипидемией, патологией печени. Ожирение включено в тройку основных факторов сердечно-сосудистого (СС) риска [2]. Между тем, ввиду разнородности и неоднозначности ожирения, его предложено рассматривать в зависимости от наличия и количества висцеральной жировой ткани [3, 4]. Результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований по-

казали неблагоприятное влияние эпикардального жира на метаболические, гормональные и гемодинамические нарушения, функцию эндотелия и развитие коронарного атеросклероза, что позволило говорить о липотоксичности висцеральной жировой ткани [5, 6]. Появились отдельные публикации, связанные с эктопией интраабдоминального жира [7, 8]. Вместе с тем остался открытым вопрос, касающийся значения и влияния интраабдоминального жира на метаболические, структурно-геометрические и функциональные параметры сердца и сосудов, структурно-морфометрические параметры печени.

В национальных клинических рекомендациях по ожирению индекс массы тела (ИМТ) не рассматривается как единственный критерий диагностики ожирения; было предложено дополнить классификацию оценкой фенотипа ожирения и кардиометаболического риска (КМР) [2]. Установлено, что КМР при ожирении обусловлен гетерогенностью распределения жировой ткани [9]. В результате комбинирования афункционального подкожного





жира и висцерального жира с активной нейро-гуморальной регуляцией выделяются различные метаболические фенотипы. Висцеральная жировая ткань (абдоминальная, эпикардальная) и ее дисфункция (адипозопатия) определяют развитие метаболически нездорового фенотипа (МНЗФ). Для МНЗФ характерна эктопия висцерального жира и наличие как минимум двух аномальных метаболических маркеров (окружность талии – ОТ > 94 см, ОТ/ОБ > 0,9, уровень триглицеридов – ТГ  $\geq 1,70$  ммоль/л, глюкоза плазмы натощак – ГПн  $\geq 5,6$  ммоль/л, индекс НОМА-IR > 2,52, холестерин липопротеинов высокой плотности – ХС ЛПВП < 1,04 ммоль/л, повышение артериального давления – АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст.) [2]. Кроме того, в рекомендациях в качестве заболеваний, ассоциирующихся с ожирением, рассматриваются в первую очередь АГ и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а также патология многих органов и систем. В то же время известно, что АГ и НАЖБП могут быть независимыми факторами риска (ФР) развития атеросклероза, увеличивая риск ССЗ [10].

Таким образом, проблема коморбидности в кардиологии приобрела масштабный характер, увеличивая риск развития осложнений в 3-4 раза [11]. Тем не менее крупные эпидемиологические и клинические исследования, посвященные проблемам коморбидности, весьма малочисленны. Остается недостаточно изученной роль висцеральной жировой ткани (особенно внутрибрюшинной) в прогрессировании дисфункции сердца, сопровождающейся геометрической трансформацией миокарда. Отсутствие единой трактовки параметров, определяющих метаболический фенотип, актуализирует изучение ассоциативных связей между структурно-функциональными нарушениями сердечно-сосудистой системы, признаками жировой инфильтрации печени и висцеральным жировым депо.

## Цель исследования

Оценить значение интраабдоминального жирового депо и изучить его взаимосвязь с параметрами ремоделирования сердца и морфометрическими показателями печени у коморбидных кардиологических больных.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ. Исследование и лечение проводили на основе информированного добровольного согласия больного. Протокол настоящего исследования был одобрен комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (аппликационный № 667 от 22.10.2019). В условиях стационара Республиканского клинико-диагностического центра УР обследовано 112 пациентов мужского пола. При от-

боре пациентов учитывались критерии включения и исключения. Исследование было открытым проспективным сравнительным рандомизированным. Критерии включения: пациенты мужского пола с диагностированной ИБС, стабильной стенокардией напряжения I–III ФК и АГ III стадии, 1–3 степени с метаболическими нарушениями – МНЗФ. АГ была верифицирована при наличии офисного АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. Стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН) оценивалась по классификации Стражеско–Василенко, для оценки выраженности симптомов использовалась шкала NYHA. Согласно Российским рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике пациенты основной группы относились к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска и по шкале CMD5 имели 4 стадию КМР [12].

Критериями исключения из исследования являлись: острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда), симптоматическая АГ, ХСН IV ФК, сахарный диабет, постоянная форма фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек, проведенные ранее инвазивные хирургические вмешательства сроком менее 6 мес, употребление алкоголя в токсической дозе (более 40 г/сут этанола), гепатиты, фиброзы и циррозы печени любой этиологии, обострение любого хронического заболевания, а также исключались больные, не подписавшие информированного согласия на участие в исследовании. Анализ мощности исследования составил 90%, что свидетельствовало о соответствии объема выборки для достижения надежных статистических результатов.

Группа наблюдения, состоящая из 112 пациентов мужского пола (средний возраст  $61,2 \pm 1,7$  года) с коморбидной кардиальной патологией (ИБС, АГ), в зависимости от ИМТ распределена на три подгруппы: первая – 29 человек с ИМТ до  $24,9 \text{ кг/м}^2$ , вторая – 43 человека с ИМТ от 25 до  $29,9 \text{ кг/м}^2$  (избыточный вес), третья – 40 человек с ИМТ >  $30 \text{ кг/м}^2$  (ожирение I–II степени) – таблица 1. Пациенты обследованы в первые дни поступления, когда уровень АД и липидный профиль были выше целевого.

В качестве антропометрических показателей служили: ОТ, окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ > 0,9, ИМТ. Было проведено исследование основных метаболических ФР: общий холестерин (ХС), ТГ, ХС ЛПВП и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также ГПн и индекс НОМА-IR. Всем обследуемым производился расчет индекс висцерального ожирения (VAI, visceral adiposity index) по формуле:  $VAI = \frac{OT}{(39,68 + (1,88 \times ИМТ))} \times \frac{TГ}{1,03} \times \frac{1,31}{ЛПВП}$  (нормативные показатели VAI для мужчин от 52 до 66 лет < 1,93).

Пациентам проводилось измерение толщины интраабдоминального жира (ТИЖ) между передней стенкой аорты и задней поверхностью прямых мышц живота с помощью ультразвукового аппарата Siemens Acuson Antares, оснащенного мультисекторным абдоминальным конвексным датчиком УЗИ

**Таблица 1.** Клинико-метаболическая характеристика групп

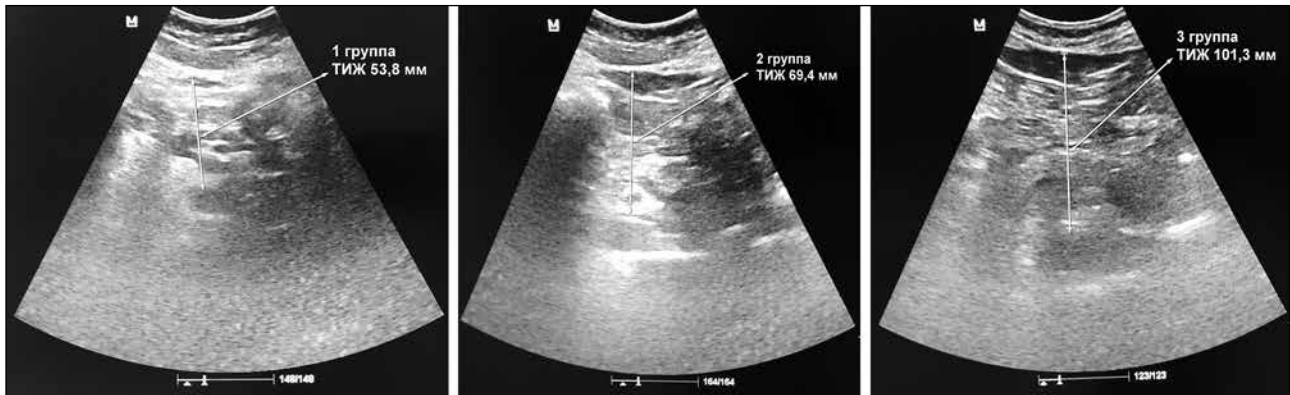
Показатели	1 группа, n = 29	2 группа, n = 43	3 группа, n = 40	p
Возраст (годы)	62,3 ± 2,2	61,2 ± 1,7	60,0 ± 1,2	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,6 ± 1,9	27,3 ± 1,1	34,2 ± 2,8	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,01
САД (мм рт. ст.)	160,8 ± 11,5	164,7 ± 13,5	165,7 ± 14,3	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Окружность талии, (см)	86,3 ± 1,4	96,8 ± 1,7	116,2 ± 2,9	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
ОТ/ОБ	0,89 ± 0,01	0,95 ± 0,01	1,04 ± 0,02	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
Толщина интраабдоминального жира (ТИЖ), мм	55,03 ± 3,5	72,4 ± 4,4	103,1 ± 5,2	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001
ТГ, ммоль/л	2,3 ± 0,48	3,2 ± 0,59	3,9 ± 0,52	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,23	1,2 ± 0,27	1,1 ± 0,18	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,53	3,0 ± 0,84	3,5 ± 0,68	p <sub>1-2-3</sub> > 0,05
Индекс атерогенности	2,4 ± 0,32	2,9 ± 0,41	4,2 ± 0,39	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,01
Индекс VAI	1,4 ± 0,43	1,9 ± 0,87	4,5 ± 1,36	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,01 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ГПн, ммоль/л	5,4 ± 0,52	5,6 ± 0,48	6,4 ± 0,46	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> < 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
НОМА-IR	1,5 ± 0,18	2,6 ± 0,31	5,1 ± 0,42	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> < 0,001

Примечание: ГПн – глюкоза плазмы натощак, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер, САД – систолическое артериальное давление, ТГ – триглицериды, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, VAI – индекс висцерального ожирения.

Siemens CN 6-2 (2,0 – 6,67 МГц). При УЗИ верхний порог ТИЖ при высоком риске ССЗ находится на уровне 90 мм (рис. 1).

Оценка структурных и функциональных параметров сердца выполнялась с помощью эхо- и доплер-эхокардиографии (ЭхоКГ). Измерялись линейные

**Рис. 1.** Ультразвуковое изображение толщины интраабдоминального жира у пациентов 1, 2, 3 групп при метаболически нездоровом фенотипе



и объёмные показатели левого желудочка (ЛЖ): конечный систолический размер/объём (КСР/КСО), конечный диастолический размер/объём (КДР/КДО), вычислялся индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ). Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводился на основании линейных измерений, полученных в М-режиме под контролем В-режима. Систолическая функция ЛЖ диагностировалась на основании модифицированного метода Симпсона. Для оценки диастолической функции ЛЖ проводили исследование трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме, скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в фазу раннего наполнения измерялась в тканевом доплеровском режиме в латеральной и септальной зоне ФК МК. Индекс объема ЛП (ВЛП) был измерен с помощью метода Симпсона (для мужчин норма <34 мл/м<sup>2</sup>).

Для выявления НАЖБП было проведено УЗИ гепатобилиарной системы с оценкой морфометрических и качественных показателей печени. Оценивались следующие морфометрические показатели: кранио-каудальный размер (ККР) и передне-задний размер (ПЗР), косо-вертикальный размер (КВР) правой и левой доли печени по общепринятой в эхографии методике. Была разработана оригинальная шкала, включающая ультразвуковые признаки НАЖБП, прогнанированная в баллах. Визуально оценивались следующие качественные показатели печени: эхогенность, эхоструктура, звукопроводимость (по выраженности звукозатухания) и характеристика края печени по общепринятой методике. Максимальная выраженность ультразвуковых симптомов НАЖБП соответствовала 13 баллам.

Статистический анализ материала и достоверность различий параметров в группах выполнялся с помощью программы «IBM SPSS Statistics Base 22.0». Оценка нормальности распределения исследуемых показателей проводилась на основе

значений асимметрии и критерия Шапиро–Уилка. Показатели асимметрии и эксцесса соответствуют необходимым критическим значениям для применения многомерных методов исследования. При нормальном распределении определялся показатель средней величины (М) с данными ошибки репрезентативности (m) и среднего квадратичного отклонения (σ). Для определения статистически достоверных различий в группах сравнения применялся t-критерий Стьюдента. Уровень достоверной значимости принимался при  $p \leq 0,05$ . Для оценки наличия или отсутствия линейной связи между двумя количественными показателями был использован параметрический коэффициент корреляции Пирсона (r). Для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. В исследовании был использован многомерный метод: факторный анализ с определением факторной нагрузки каждого параметра.

## Результаты

В возрастном аспекте группы были одинаковы. У всех больных с ИБС отмечалось наличие АГ разной степени, что согласуется с практическими и литературными данными о коморбидности двух нозологий. Суммарно в трех группах больных чаще была диагностирована АГ 2 степени (54 человека/48,2%), реже встречалась АГ 1 степени (26/23,2%) и АГ 3 степени (32/28,6%); величина САД/ДАД между группами значимо не различалась. Ожирение 1–3 степени констатировано у больных третьей группы. Диагноз сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ=50% и более) был установлен у всех больных с МНЗФ. У больных 1–3 групп в 100% случаев диагностирована ХСН IIА стадии. Преобладающими оказались больные II ФК (102/90,2%). У 11 больных (9,8%) диагностирован III ФК. Независимо от значения ИМТ, тяжести

ИБС, АГ и ХСН группы с МНЗФ имели равноценный коморбидный статус (см. табл. 1).

При анализе метаболических ФР установлено однонаправленное постепенное (в зависимости от роста ИМТ) во 2 и 3 группах больных увеличение уровня атерогенных липидов, индекса атерогенности, адипозопатии и инсулинорезистентности. Так, пиковый показатель ТГ регистрировался при ожирении, который в 1,7 раза превосходил величину ТГ в 1 группе ( $\chi^2 = 15,56$ ;  $p < 0,001$ ), а индекс адипозопатии увеличился в 3,2 раза ( $\chi^2 = 19,86$ ;  $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, имеющими оптимальную массу тела (1 группа). Увеличение индекса НОМА-IR определялось только у тучных пациентов (2 и 3 группы), причем индекс НОМА-IR у больных с ожирением был в 3,4 раза выше, чем у больных 1 группы ( $\chi^2 = 65,032$ ;  $p < 0,001$ ) и в 1,9 раза выше по отношению к больным 2 группы ( $\chi^2 = 57,025$ ;  $p < 0,001$ ). У больных с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>

наблюдалось повышение уровня ТГ, ХС ЛПНП, индекса атерогенности.

Известно, что дисфункциональный висцеральный жир в избыточном количестве может накапливаться в интраабдоминальном пространстве, вокруг и внутри паренхиматозных органов, оказывая существенную роль в формировании МНЗФ [13]. В нашем исследовании повышенное количество интраабдоминального жира определялось у больных с избыточной массой тела и ожирением (2 и 3 группы), что превосходило толщину внутрибрюшинных отложений больных с нормальным весом (1 группа) соответственно на 31,6% (ОШ = 0,002; ДИ от 0 до 0,01;  $p < 0,0001$ ) и 87,4% (ОШ = 0,003; ДИ от 0,0001 до 0,0109;  $p < 0,0001$ ) (см. табл. 1). Кроме того, установлены положительные корреляции ТИЖ с основными метаболическими ФР (липидным и углеводным спектром, индексом адипозопатии) (табл. 2).

**Таблица 2.** Корреляция между толщиной интраабдоминального жира и основными метаболическими факторами риска

Показатели	ОТ	ОТ/ОБ	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ	ГПн	НОМА-IR	VAI
<b>ТИЖ 1 группа (r)</b>	0,21	0,11	0,31*	-0,21	0,19	0,17	0,13	0,12
<b>ТИЖ 2 группа (r)</b>	0,50***	0,38**	0,50***	-0,49***	0,54***	0,59***	0,73***	0,51***
<b>ТИЖ 3 группа (r)</b>	0,61***	0,47**	0,43**	-0,43**	0,42**	0,42**	0,43**	0,67***

Примечание: ТИЖ – толщина интраабдоминального жира, ГПн – глюкоза плазмы натощак, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, VAI – индекс висцерального ожирения; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – достоверность значения коэффициента корреляции.

Полученные сведения дали нам основания предположить, что внутрибрюшное депо жировой ткани (в метаболическом отношении весьма агрессивное), так же как и эпикардальное, может служить у тучных больных маркером висцерального ожирения. Избыточное отложение интраабдоминального жира не определялось у коморбидных кардиологических больных с ИМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>; обнаружена лишь ассоциация ТИЖ с ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ). Тем не менее эта группа больных также считалась метаболически нездоровой (наличие АГ, дислипидемии).

При анализе данных, полученных при проведении двухмерной ЭхоКГ, видно, что по мере увеличения висцеральных жировых отложений закономерно происходило увеличение ИММ ЛЖ: в 1 группе – у 8 пациентов (27,6%), во 2 группе – у 24 (55,8%), в 3 группе – у 36 (90%). Однако выраженная, диагностически значимая, ГЛЖ с ИММ ЛЖ более 115 г/м<sup>2</sup> определялась только у больных с ожирением (3 группа). Что касается ИОТ, то с большей долей достоверности у всех больных с МНЗФ (2-3 группы) эта величина превосходила нормативную. Показатель ФВ ЛЖ в группах с МНЗФ указывал на наличие СНсФВ ( $\geq 50\%$ ) (табл. 3).

Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ диагностирована у 100% больных с ИБС и АГ (1–3 группы) независимо от ИМТ, что свидетельствовало о нарушении податливости (расслабления) стенок ЛЖ. Индекс объема ЛП в группе с общим ожирением значительно превышал данный показатель больных 1 группы ( $p_{1-3} < 0,001$ ). Результаты исследования выявили корреляцию между ТИЖ–ИММ во 2 и 3 группах больных ( $r_2 = 0,51$ ;  $p < 0,001$  и  $r_3 = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), ТИЖ–КДО ( $r_2 = 0,46$ ;  $p < 0,01$  и  $r_3 = 0,50$ ;  $p < 0,001$ ), ТИЖ–ВЛП ( $r_2 = 0,53$ ;  $p < 0,05$  и  $r_3 = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ). Полученные ассоциации демонстрировали прямое негативное влияние интраабдоминального жира на структурно-функциональные параметры сердца.

Ассоциация атеросклероза и НАЖБП отражена во многих исследовательских работах. На основании основных морфометрических проявлений НАЖБП на стадии стеатоза была диагностирована у 100% больных 2–3 группы. Максимальное количество набранных баллов, свидетельствующее о выраженных изменениях паренхимы печени, определялось у тучных пациентов (во 2 группе –  $10,6 \pm 0,13$ ; в 3 –  $12,2 \pm 0,72$ ), в 1 группе –  $0,22 \pm 0,51$  балла. Балльную оценку



**Таблица 3.** Клинико-метаболическая характеристика групп

Показатели	1 группа, n = 29	2 группа, n = 43	3 группа, n = 40	p
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	102,3 ± 22,5	110,5 ± 12,4	121,1 ± 19,6	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
МЖП, мм	10,3 ± 1,1	10,9 ± 1,1	11,9 ± 0,9	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ТЗС <sub>д</sub> , мм	10,0 ± 1,1	10,72 ± 1,2	11,6 ± 0,7	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ИОТ	0,39 ± 0,01	0,42 ± 0,008	0,43 ± 0,009	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> > 0,05
КДО, мл	140,8 ± 20,5	148,3 ± 23,1	151,3 ± 22,9	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
ФВ, %	59,7 ± 1,48	59,3 ± 1,53	59,2 ± 1,72	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05
Индекс ВЛП, мл/м <sup>2</sup>	25,8 ± 0,8	28,8 ± 0,6	29,2 ± 0,7	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> > 0,05
V TP, м/с	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,4 ± 0,3	p <sub>1-2</sub> > 0,05 p <sub>1-3</sub> > 0,05 p <sub>2-3</sub> > 0,05

Примечание: ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ИОТ – индекс относительной толщины стенки ЛЖ, КДО – конечный диастолический объем, МЖП – межжелудочковая перегородка, ТЗС<sub>д</sub> – толщина задней стенки в диастолу, ФВ – фракция выброса, ВЛП – объем левого предсердия, V TK – максимальная скорость трикуспидальной регургитации.

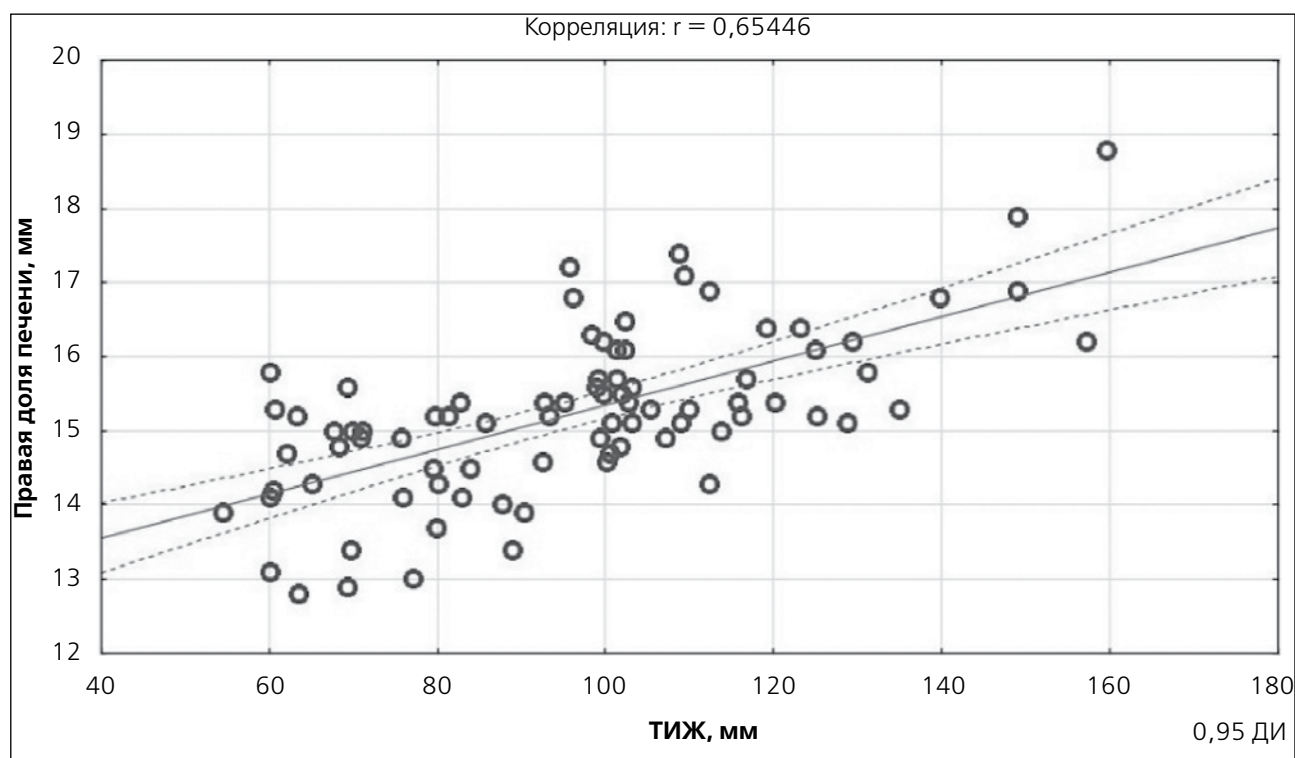
(по данным УЗИ) подтверждало увеличение размеров печени у тучных больных по сравнению с пациентами 1 группы (у 18/41,9% больных во 2 группе и у 30/75,0% – в 3 группе;  $\chi^2 = 9,33$ ;  $p = 0,003$ ). Выявлена ассоциация ТИЖ–НАЖБП (баллы) у тучных больных 2 и 3 групп ( $r_2 = 0,59$ ;  $p < 0,001$  и  $r_3 = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ), а также наличие прямой корреляции между ТИЖ и КВР правой доли печени (рис. 2).

При проведении факторного анализа был получен ранжированный ряд наиболее значимых параметров, связанных с проявлениями НАЖБП (табл. 4). Наиболее весомым в этом ранжированном ряду у тучных больных оказалось наличие НАЖБП, которая являлась системообразующим параметром. На основании факторного анализа подтверждена прямая связь НАЖБП на стадии стеатоза

с основными факторами метаболизма, структурной перестройкой сердца, а также с толщиной интраабдоминального жира.

## Обсуждение

Висцеральная жировая ткань включает интраабдоминальный жир и внеабдоминальные экстраабдоминальные жировые депо (эпикардиальный жир, периваскулярная жировая ткань, жир паренхиматозных органов и др.) [13]. Избыточное накопление интраабдоминального жира независимо от массы тела ведет к дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ, увеличивает риск ИБС, неалкогольной жировой болезни печени [14, 15]. Так, увеличение объема абдоминального жира у 1106 мужчин и женщин, взятых из когорты третьего поколения

**Рис. 2.** Взаимосвязь между косо-вертикальным размером (КВР) правой доли печени и ТИЖ у тучных больных

Примечание:  $r_{2-3} = 0,65$ ;  $p < 0,001$ .

**Таблица 4.** Показатели факторного анализа у тучных пациентов с метаболически нездоровым фенотипом

	Факторная нагрузка (r)	%	Достоверность (p)
НАЖБП	0,972	0,071525	0,0001
ИМТ	0,965	0,070478	0,0001
НОМА-IR	0,939	0,066745	0,0001
ОТ	0,933	0,06592	0,0001
ТИЖ	0,891	0,060159	0,001
VAI	0,890	0,06001	0,001
ОТ/ОБ	0,873	0,05771	0,001
ТГ	0,842	0,053681	0,002
ИММ	0,538	0,021943	0,04

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ИММ – индекс массы миокарда, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер, ТИЖ – толщина интраабдоминального жира, ТГ – триглицериды, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, VAI – индекс висцерального ожирения.

Framingham Heart Study, было прямо связано с АГ и гипертриглицеридемией [16]. Абдоминальный жир коррелировал с ССЗ у 3086 участников исследования при анализе влияния жировых депо на заболеваемость и смертность от разных причин [17]. Данные исследования Reykjavik Study (11 лет наблюдения) показали увеличение риска смер-

ности при преобладании висцерального жира над подкожно-жировой клетчаткой передней брюшной стенки [18]. Таким образом, эпидемиологические исследования создали предпосылки для клинического изучения и осмысления роли интраабдоминального жира. В отечественной литературе также появились суждения, свидетельствующие о том, что

не только эпикардиальный жир, но и наибольшее количество внутрибрюшного жира увеличивает риск липотоксического фиброза миокарда [19]. Результаты нашей работы продемонстрировали не столько увеличение толщины интраабдоминального жира в зависимости от ИМТ (что, в общем, предсказуемо), сколько ассоциацию ТИЖ с основными липидными и углеводными параметрами, а также со структурными и функциональными изменениями ЛЖ и левого предсердия у больных с ИБС и АГ при избыточной массе тела и ожирении. Интересные результаты получены и в исследовании О. Ю. Дружиловой и соавт., указывающие на преобладающее содержание абдоминальной жировой ткани при определении скорости пульсовой волны в аорте [20].

Поскольку кардиологические больные в своем большинстве имеют избыточную массу тела, мы изучили сопряженность основных предикторов висцерального ожирения, параметров сердечного ремоделирования и морфометрических проявлений НАЖБП на стадии стеатоза у коморбидных больных с ИБС и АГ. В немногочисленных исследованиях отражена связь между наличием стеатоза печени и структурно-геометрическими и функциональными нарушениями сердца (ГЛЖ, дилатация камер сердца, диастолическая дисфункция) [21]. В процессе нашего исследования получена прямая ассоциация УЗИ-признаков НАЖБП, выраженных в баллах, с ТИЖ. О параллельных изменениях в сердечно-сосудистой системе и печени при ожирении свидетельствовало нарастание кардиоваскулярного ремоделирования и признаков НАЖБП, что согласуется с другими исследованиями, указывающими на увеличение риска развития НАЖБП при росте жировых депо [22]. По результатам факторного анализа жировая инфильтрация печени оказалась ведущим показателем высокого порядка, связывающим основные показатели метаболической дисфункции. Интраабдоминальный

жир, ассоциируясь с основными кардиометаболическими факторами риска и показателями жировой инфильтрации печени, вероятно, может выступать в качестве дополнительного маркера висцерального ожирения.

## Заключение

У больных с избыточной массой тела и ожирением (при исходно равноценном коморбидном статусе) интраабдоминальный жир выступает в качестве дополнительного эктопического висцерального маркера и демонстрирует прямые ассоциации с параметрами углеводного и жирового обмена, характеризуя усиленную метаболическую активность висцеральной жировой ткани. Избыточное отложение интраабдоминального жира не определяется у больных с нормальной массой тела.

Патологическое увеличение висцеральной (интраабдоминальной) жировой ткани усугубляет ремоделирование сердца и углубляет диастолическую дисфункцию (увеличивается масса миокарда, конечный диастолический объем ЛЖ и индексированный объем левого предсердия, нарушаются процессы релаксации), изменяет морфометрические параметры печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) на стадии стеатоза диагностируется у 100% кардиологических больных при условии наличия избыточного веса, висцерального ожирения и выраженных метаболических факторов риска. По результатам факторного анализа НАЖБП оказалась фактором высокого порядка, связывающим основные показатели метаболической дисфункции (величину интраабдоминального жира, углеводного и липидного статуса).

## Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Imaeva AE, Kontsevaya AV, Muromtseva GA, Kapustina AV, Evstifeeva SE, Drapkina OM. Obesity in russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. *Russ J Cardiol.* 2018; 23 (6): 123–130. Russian (Баланова ЮА, Шальнова СА, Деев АД, Имаева АЭ, Концевая АВ, Муромцева ГА, Капустина АВ, Евстифеева СЕ, Драпкина ОМ. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (6): 123–130.)
2. Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, Baranova EI, Fomin VV, Vertkin AL, Chumakova GA. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016; 4 (132): 7–13. Russian (Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Конради АО, Баранова ЕИ, Фомин ВВ, Верткин АЛ, Чумакова ГА. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 4 (132): 7–13.)
3. Sharma S. Normal-Weight Central Obesity and Mortality Risk in Older Adults With Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc.* 2016; 4 (23): 1–9.
4. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullab O. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;2 (61): 114–123.
5. Smirnova EN, Loran EA, Shulkina SG. Vegetative regulation and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Klin Med.* 2017; 95 (6): 548–552. Russian (Смирнова ЕН, Лоран ЕА, Шулькина СГ. Вегетативная регуляция и эндотелиальная дисфункция у пациентов с метаболическим синдромом. *Клиническая медицина.* 2017; 95 (6): 548–552.)

6. Yang W, Aijun Z, Dale J. Epicardial Fatin the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017; 13 (1): 20–24.
7. Wang L, Liu W, He X, Chen Y. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 40 (2): 220–228.
8. Magda GC, Castell NP, Carme M. Blood Concentrations of Persistent Organic Pollutants and Unhealthy Metabolic Phenotypes in Normal-Weight, Overweight and Obese Individuals. *Am J Epidemiol*. 2018; 187 (3): 494–506.
9. Vecchié A, Dallegri F, Carbone F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2018; 48 (3): 6–17.
10. Drapkina OM, Yafarova AA. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: state of the problem. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017; 13 (5): 645–650. Russian (Драпкина ОМ, Яфарова АА. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 645–650.)
11. Oganov RG, Simanenkov VI, Bakulin IG et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. Russian (Оганов РГ, Симаненков ВИ, Бакулин ИГ и соавт. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66.)
12. Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova OM, Drapkina OM, Gavrilova NE et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018; 23 (6): 7–122. Russian (Бойцов СА, Погосова НВ, Бубнова ОМ, Драпкина ОМ, Гаврилова НЕ и соавт. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 7–122.)
13. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation/ *J Clin Invest*. 2015; 125 (5): 1790–1792.
14. Gentile CL, Weir TL, Cox KA. The role of visceral and subcutaneous adipose tissue fatty acid composition in liver pathophysiology associated with NAFLD. *Adipocyte*. Gijss, H. Goos sens. 2015; 4 (2): 101–112.
15. Liu L, Feng J, Zhang G, Yuan X. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34 (1): 123–129.
16. Lee J, Peddle A, Hoffmann U. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality with Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68 (14): 1509–1521.
17. Britton K, Massaro J, Murabito J. Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-Cause Mortality. *Body J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (10): 921–925.
18. Koster A, Murphy R, Eiriksdottir G. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik study. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23 (4): 893–897.
19. Chumakova GA, Pokutnev A., Veselovskaya NG. Clinical specifics of patients state after revascularized myocardial infarction, depending on the baseline obesity status. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (5): 21–26. Russian (Чумакова ГА, Покутнев АВ, Веселовская НГ. Клинические особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с реваскуляризацией, в зависимости от исходного статуса ожирения. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 21–26.)
20. Druzhilova OY, Druzhilov MA, Kuznetsova TY. Predictive significance of arterial stiffness parameters in evaluation of cardiometabolic risk in obesity patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23 (5): 15–20. Russian (Дружилова ОЮ, Дружилов МА, Кузнецова ТЮ. Прогностическое значение показателей артериальной жесткости при оценке кардиометаболического риска у пациентов с ожирением. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (5): 15–20.)
21. Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart*. 2014; 100 (5): 938–943.
22. Li L, Liu DW, Yan HY. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016; 17 (6): 510–519.





# Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0006

© У.В. Чубыкина, О.И. Афанасьева, Н.А. Тмоян, М.В. Ежов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, г. Москва

Для цитирования: Чубыкина Ульяна Валериевна, Афанасьева Ольга Ильинична, Тмоян Нарек Арамаисович, Ежов Марат Владиславович. Программы наблюдения и скрининга больных с семейной гиперхолестеринемией. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 43–49. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.02.0006

## Абстракт

Семейная гиперхолестеринемия является самым распространенным моногенным заболеванием, связанным с преждевременным развитием ишемической болезни сердца. Осведомленность об эффективности, значимости и доступности скрининговых программ, направленных на идентификацию индексных пациентов и их родственников с семейной гиперхолестеринемией, может привести к существенному снижению бремени сердечно-сосудистых заболеваний. Раннее выявление, инициация адекватной гиполипидемической терапии и контроль за пациентами с семейной гиперхолестеринемией на базе липидных центров приведут к снижению смертности и инвалидизации населения от сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, каскадный скрининг, оппортунистический скрининг, универсальный скрининг, таргетный скрининг, липидные центры, регистр семейной гиперхолестеринемии, липопропротеид(а).

## Monitoring and screening programs for patients with familial hypercholesterolemia

U. V. Chubykina, O. I. Afanasyeva, N. A. Tmoyan, M. V. Ezhov

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

## Abstract

Familial hypercholesterolemia is the most common monogenic disease associated with the premature development of coronary heart disease. Awareness of the effectiveness, significance, and availability of screening programs aimed at identifying index patients and their relatives with familial hypercholesterolemia can lead to a significant decrease in the burden of cardiovascular disease. Early detection, initiation of adequate lipid-lowering therapy and monitoring of patients with familial hypercholesterolemia based on lipid centers will lead to decrease in mortality and disability from cardiovascular diseases.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, cascade screening, opportunistic screening, universal screening, targeted screening, lipid centers, register of familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a).

## Введение

Несмотря на значительно возросший интерес, семейная гиперхолестеринемия (СГХС) по-прежнему остается недооцененным, плохо диагностируемым и не подверженным лечению распространенным фактором риска преждевременного развития ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

СГХС является аутосомно-доминантным моногенным заболеванием, которое характеризуется повышением уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), и обусловлена, чаще всего, наличием патогенных мутаций в гене рецептора ЛПНП (*LDLR*), апобелка В (*APOB*) и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин 9 типа (*PCSK9*), также встречаются и редкие формы

с аутосомно-рецессивным типом наследования [2]. В настоящее время распространенность гетерозиготной СГХС (геСГХС) оценивается как 1 на 250 человек, что соответствует почти 30 миллионам человек во всем мире [3]. По данным исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), в Кемеровской и Тюменской областях распространенность определенной и вероятной СГХС составляет 1 на 108 человек [4]. Предположительно, число пациентов с СГХС в нашей стране может превышать 1 миллион [4].

Хорошо известно, что СГХС обуславливает развитие атеросклероза и, как следствие, преждевременную манифестацию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Воздействие высоких концентраций ХС ЛПНП в течение жизни приводит к развитию атеросклеротического поражения в раннем возрасте [5, 6]. В клинической практике СГХС недооценена, и часто диагноз верифицируют только после манифестации сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Время манифестации ССЗ определяется скоростью кумулятивного эффекта и зависит от уровня ХС ЛПНП и наличия других факторов риска [7]. Так, в случаях гомозиготной СГХС, которая опосредована наследованием двух мутантных аллелей в одном из генов и характеризуется крайне высоким уровнем ХС ЛПНП, ССЗ развиваются в возрасте до 20 лет, и, как правило, больные не доживают до 30 лет [8]. Предполагаемый риск развития преждевременного ССЗ у пациентов с геСГХС, которая обусловлена наследованием одной мутантной аллели в одном из трех генов, в 20 раз выше, чем у населения в целом [9], а ССО в течение жизни в 3,9 раза более вероятны, чем у пациентов с аналогичными факторами риска без СГХС [10]. Таким образом, геСГХС влечет за собой значительно больший риск развития ИБС, который, по оценкам, по меньшей мере на 30% выше у женщин в возрасте 60 лет и на 50% выше у мужчин в возрасте 50 лет по сравнению с лицами без СГХС [11]. В России продолжительность жизни у мужчин с геСГХС – 53 года, у женщин – 62 года [12]. Эти данные свидетельствуют о необходимости ранней диагностики СГХС посредством внедрения в рутинную клиническую практику скрининговых программ и инициации гиполипидемической терапии в молодом возрасте.

### Скрининг на семейную гиперхолестеринемию

Крайне высокий риск развития ССЗ, обусловленный СГХС, требует раннего выявления. В настоящее время СГХС диагностируется в менее чем в 1% случаев, за исключением нескольких стран, в которых проводились активные программы скрининга [5]. Для поиска пациентов с СГХС применяются 4 вида скрининга: универсальный, оппортунистический, таргетный и каскадный. Для выявления индексных

пациентов (первых диагностированных пациентов в семье), используют первые три.

**Универсальный скрининг** направлен на обследование широких слоев населения с целью выявления новых случаев СГХС, в идеале – у лиц моложе 20 лет или до начала полового созревания [13]. International FH Foundation рекомендует проведение скрининга в возрасте от 5 до 10 лет [6], American College of Endocrinology предлагает проводить динамический скрининг детей в возрасте 3, 9, 11 и 18 лет [14], Словения является единственной страной, которая на сегодняшний день успешно внедрила программу универсального скрининга СГХС для детей 5 лет в рутинную клиническую практику [15]. Как выявление индексного пациента (ребенка) методом универсального скрининга, так и проведение обратного каскадного скрининга родителей и родственников, являются наиболее целесообразными и эффективными методами диагностики СГХС. Так, в Великобритании проведено проспективное исследование более чем 10 000 детей в возрасте от одного до двух лет, у которых при иммунизации взят образец крови на липидный профиль и проведено генетическое тестирование на 48 мутаций, ассоциированных с СГХС [16]. В качестве порогового значения для верификации СГХС определен уровень ОХ, соответствующий 95-му перцентилю в совокупности с выявленной мутацией, или 99-й перцентиль без диагностированной мутации. На каждые 1000 обследованных выявлено восемь больных СГХС (четыре ребенка и четыре родителя). Таким образом, скрининг детей и родителей рассматривается как простой, эффективный и практичный метод обследования населения на наличие СГХС [16].

**Оппортунистический (возможностный) скрининг** основан на исследовании липидов крови (скорректированных по полу и возрасту) у взрослых и детей, обращающихся в медицинские учреждения первичного звена. Данный метод требует более высокой осведомленности медицинских работников о значимости повышенных уровней ХС у пациентов с высоким риском развития ССО, наследственного и персонального анамнеза, фенотипических знаков СГХС. Оппортунистический скрининг может быть дополнен систематическим поиском пациентов с СГХС через электронные истории болезни. Так, в клинике Мейо (США) разработан алгоритм электронного фенотипирования для быстрой идентификации СГХС [17]. Из 131 000 жителей графства Ольмстед было идентифицировано 5992 пациента с первичной гиперлипидемией (средний возраст  $52 \pm 13$  лет, 42% мужчин, ХС ЛПНП  $\geq 190$  мг/дл (4,9 ммоль/л), триглицериды  $< 400$  мг/дл (4,5 ммоль/л) [17]. Метод электронного фенотипирования эффективен как для постановки диагноза, так и для динамической оценки достижения целевых уровней ХС ЛПНП.

**Таргетный (прицельный) скрининг** направлен в первую очередь на поиск лиц с СГХС среди



взрослых с преждевременным развитием ССЗ (мужчины в возрасте менее 55 лет, женщины – менее 60 лет). Наиболее часто индексные случаи СГХС выявляются в кардиологических и неврологических отделениях, в отделениях кардиоторакальной и сосудистой хирургии [18]. В 2019 году опубликован метаанализ, который объединил данные 22 исследований и включил 31 436 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которые поступили в отделение интенсивной терапии. Распространенность геСГХС составила 7,3% (95% ДИ: 5,3–10,0%) у пациентов в возрасте до 60 лет и увеличилась до 13,7% (95% ДИ: 8,2–22,0) у пациентов в возрасте до 45 лет [19]. Таким образом, 1 из 21 пациента с ОКС имеет геСГХС, и эта распространенность увеличивается до 1 из 7 у пациентов в возрасте ≤ 45 лет. Эти результаты подчеркивают важность таргетного (прицельного) скрининга на наличие СГХС в отделениях интенсивной терапии, в особенности среди лиц молодого возраста.

**Каскадный скрининг** — наиболее эффективный способ выявления пациентов с СГХС, который способствует проведению профилактических мероприятий, включающих изменение образа жизни, коррекцию факторов риска ССЗ, а также назначение адекватной лекарственной терапии, снижающей уровень ХС в крови и предотвращающей развитие сосудистых катастроф. Данный метод используется для диагностики родственников первой (родители, сибсы, дети) и более высоких степеней родства от индексного пациента с СГХС. Цикл повторяется (каскадом) для каждого родственника с диагнозом СГХС, тем самым расширяя количество обнаруженных потенциальных объектов. Концентрация ХС ЛПНП обычно превышает двукратный уровень у лиц с СГХС, по сравнению с их незатронутыми родственниками. Родственники первой, второй и третьей степени родства будут иметь вероятность СГХС на 50%, 25% и 12,5% соответственно. Впервые попытки внедрения и систематического использования каскадного скрининга предприняты в Нидерландах в 1994 году, в настоящее время данный алгоритм успешно работает в Дании, Норвегии, Испании, Уэльсе и Новой Зеландии. Программа каскадного скрининга в Нидерландах выявила в среднем 8 родственников с СГХС для каждого индексного случая, было идентифицировано более 28 000 лиц с СГХС и почти 23 000 родственников, что значительно увеличивает долю пациентов с диагностированной СГХС и получающих гиполипидемическую терапию [20]. Данная стратегия тестирования основана на аутосомно-доминантном пути наследования СГХС. В семьях, где выявлена мутация, вызывающая заболевание, генетическое тестирование также может быть частью каскадного скрининга. В настоящее время ограниченные данные свидетельствуют о том, что генетический анализ может добавить дополнительную ценность для клинического каскадного скрининга. Поскольку степень выраженности

гиперхолестеринемии (ГХС) у пациентов с СГХС разная, приблизительно 20% лиц с мутациями *LDLR* и умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП, остаются не диагностированными [20]. Из этого следует, что включение генетического тестирования в каскадный скрининг может улучшить частоту выявления СГХС. Также о пользе этого метода говорят данные программы SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) в Испании, где проведение генетического скрининга способствовало идентификации пациентов с СГХС в более молодом возрасте (средний возраст – 49,5 лет), увеличению приверженности больных гиполипидемической терапии и, соответственно, уменьшению возраста начала такой терапии [5]. Несмотря на разработку различных программ для диагностики пациентов с СГХС, данные американского регистра CASCADE FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia) показывают значительную временную задержку между выявлением ГХС (любой этиологии) (медиана возраста на момент постановки диагноза – 39 лет) и постановкой диагноза СГХС (47 лет) [21]. Эти данные свидетельствуют о необходимости строгого учета пациентов с СГХС, их динамического наблюдения с контролем параметров липидного профиля и приверженности гиполипидемической терапии. Глобальная программа скрининга в Нидерландах показала, что каскадные стратегии тестирования СГХС являются экономически эффективными для выявления новых случаев (затраты на скрининг, пожизненную гиполипидемическую терапию и лечение ССО составили 7500 US \$, в то время как одна сохраненная жизнь приносит 8700 US \$ в год), и для каждого нового диагностированного случая было сохранено 3,3 года жизни [22].

#### **Скрининг гиперлипопротеидемии(а) у пациентов с СГХС**

Согласно метаанализу 2015 года ( $n = 1\,320\,581$ ) распространенность повышенных концентраций липопротеида(а) [Лп(а)] в когорте СГХС достигает 1 из 3 человек [23]. Лп(а) состоит из частицы, подобной ЛПНП, в которой апобелок В100 ковалентно связан с апобелком(а) с помощью одной дисульфидной связи. Высокая распространенность гиперлипопротеидемии(а) [гиперЛп(а)] при СГХС играет важную роль в прогнозе ССО и выборе тактики лечения. СГХС и гиперЛп(а) являются независимыми факторами риска развития ССЗ и их сочетание приводит к исключительно высокому риску развития ИБС [24–28]. Кроме того, у пациентов с СГХС повышенный уровень Лп(а) является независимым предиктором риска ИБС [29]. Таким образом, поскольку оба нарушения липидного обмена являются генетически опосредованными, необходим комплексный подход в скрининге СГХС, учитывающий верификацию лиц с высокой концентрацией Лп(а). При анализе исследования SAFEHART (2927 родственников индексных

пациентов и 755 пробандов с СГХС) проведена оценка распространенности высоких уровней Лп(а) у родственников индексных пациентов с СГХС (исследовались родственники пробандов как с высокой, так и с низкой концентрациями Лп(а)) [30]. Каскадный скрининг индексных пациентов с СГХС и уровнем Лп(а) более 50 мг/дл выявил 1 новый случай гиперЛп(а) на каждые 2,4 пробанда. Каскадный скрининг индексных пациентов с СГХС и уровнем Лп(а) менее 50 мг/дл выявил 1 человека на 5,8 пробанда. В течение 5 лет наблюдения СГХС (отношение рисков [ОР]: 2,47;  $p = 0,036$ ) и повышение концентрации Лп(а) (ОР: 3,17;  $p = 0,024$ ) были связаны с высоким риском возникновения ССЗ или смерти по сравнению с людьми без СГХС и нормальным уровнем Лп(а) [30]. Наибольший риск наблюдался у родственников как с СГХС, так и с повышенным уровнем Лп(а) (ОР 4,40;  $p < 0,001$ ) независимо от традиционных факторов риска. Таким образом, каскадный скрининг на гиперЛп(а) у пациентов с СГХС эффективен для выявления родственников с высоким уровнем Лп(а) и повышенным риском ССЗ, особенно когда у пробанда с СГХС имеется повышенный уровень Лп(а).

### Наблюдение и стратегии лечения семейной гиперхолестеринемии

Лечение СГХС направлено на снижение уровня ХС ЛПНП до целевых значений с помощью модификации образа жизни и фармакотерапии, обычно это статины и эзетимиб, а в некоторых случаях – комбинация с моноклональными антителами против PCSK9. Раннее начало гиполипидемической терапии снижает кумулятивную нагрузку ХС ЛПНП при СГХС и эффективно замедляет манифестацию ИБС [31].

Несмотря на имеющиеся возможности гиполипидемической терапии, на сегодняшний день процент пациентов с СГХС, которые получают гиполипидемическую терапию и/или достигают целевых уровней ХС ЛПНП, остается низким. Наряду с этим о важности скрининговых программ для выявления лиц с СГХС в более юном возрасте говорит существенная разница в вероятности возникновения ССО в первичной и вторичной профилактике. Так, первая приводит к снижению смертности от ИБС на 48%, в то время как вторая – всего на 25% [32]. Таким образом, преимущество вторичной профилактики вдвое меньше, чем у пациентов с СГХС при первичной профилактике.

В настоящее время во всем мире ведутся регистры СГХС, которые являются полезным и необходимым инструментом для улучшения системы здравоохранения. Регистры позволяют вести учет пациентов данной группы, проводить своевременную коррекцию гиполипидемической терапии

и существенно облегчают проведение каскадного скрининга.

С 2013 года на территории Российской Федерации действует Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС), который в 2017 году был преобразован в регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недооцененной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии) [33]. Согласно недавно опубликованным данным, за период наблюдения в регистре процент пациентов, получающих гиполипидемическую терапию, с момента включения до настоящего времени увеличился с 27 до 72 [33]. РЕНЕССАНС включен в крупнейший проект Европейского общества атеросклероза EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), насчитывающий 69 стран-участников [34]. На сегодняшний день в EAS FHSC зарегистрировано 61 370 пациентов с СГХС (средний возраст при включении составил 46,7 года, при постановке диагноза – 44,9 года). Согласно недавно опубликованным предварительным результатам EAS FHSC, при включении в регистр только 59% пациентов получали гиполипидемическую терапию (большинство – статины) [35]. Менее 3% пациентов из группы высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛПНП  $< 1,8$  ммоль/л (70 мг/дл). Анализ крупнейшей базы данных EAS FHSC свидетельствует о необходимости изменений в глобальной политике здравоохранения, которые включают внедрение скрининговых программ и адекватное лечение пациентов с СГХС.

### Заключение

СГХС является самым частым генетическим заболеванием, связанным с повышенным риском развития ССЗ. Оно характеризуется низкой осведомленностью как среди населения, так и среди врачей общей практики, несвоевременной диагностикой и неадекватным лечением. Выявление пациентов с СГХС является одним из приоритетов современной профилактической кардиологии и клинической липидологии. Ведение регистра пациентов с СГХС, своевременная и адекватная коррекция и контроль гиполипидемической терапии могут внести существенный вклад в снижении смертности и инвалидизации населения от ССЗ.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.



## Список литературы

1. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Neely B, Sniderman AD, Pencina MJ. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation*. 2015; 131: 451–458.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolaemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1384–1394.
3. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJOpen*. 2017; 7 (9): e016461.
4. Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, Storozhok MA, Efanov AY, Medvedeva IV, Indukaeva EV, Danilchenko YV, Kuzmina OK, Barbarash OL, Deev AD, Shalnova SA, Boytsov SA. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017; 12 (7): e0181148.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478a–3490a.
6. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ. International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22 (7): 849–854.
7. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA Sr, Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2631–2639.
8. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, Kuivenhoven JA, Nordestgaard BG, Descamps OS, Steinbagen-Thiessen E, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF, Aversa M, Boileau C, Borén J, Catapano AL, Defesche JC, Hovingh GK, Humphries SE, Kovanen PT, Masana L, Pajukanta P, Parhofer KG, Ray KK, Stalenboef AF, Stroes E, Taskinen MR, Wiegman A, Wiklund O, Chapman MJ. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Eur Heart J*. 2014; 35 (32): 2146–2157.
9. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2013; 34: 962–971.
10. Villa G, Wong B, Kutikova L, Ray KK, Mata P, Bruckert E. Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J. Qual Care Clin Outcomes*. 2017; 3: 274–280.
11. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 1935–1947.
12. Meshkov AN, Malyshev PP, Kukharchuk VV. Familial hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ter Arch*. 2009; 81 (9): 23–28. Russian (Мешков АН, Малышев ПП, Кухарчук ВВ. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (9): 23–28.)
13. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE; National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5 (3): S1–8.
14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JI, Pessab-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract*. 2017; 23 (2): 1–87.
15. Kusters DM, de Beaufort C, Widbalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, Wiegman A. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child*. 2012; 97 (3): 272–276. doi:10.1136/archdischild-2011-300081
16. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med*. 2016; 375 (17): 1628e1637.
17. Safarova MS, Bailey KR, Kullo IJ. Association of a Family History of Coronary Heart Disease With Initiation of Statin Therapy in Individuals at Intermediate Risk: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016; 1 (3): 364–366.
18. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton P. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass I, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Sutbers G, Tonkin A, Towler S, Trent R; Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). *Atheroscler Suppl*. 2011; 12: 221–263.

19. Kramer AI, Trinder M, Brunham LR. Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2019; 35 (10): 1322–1331.
20. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minbas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. *Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial Hypercholesterolemia: the Identification and Management of Adults and Children With Familial Hypercholesterolemia.* London, England: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. 2008.
21. de Goma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Sbrader P, Newman CB, Pokharel Y, Baum SJ, Hemphill LC, Hudgins LC, Ahmed CD, Gidding SS, Duffy D, Neal W, Wilemon K, Roe MT, Rader DJ, Ballantyne CM, Linton MF, Duell PB, Shapero MD, Moriarty PM, Knowles JW. Treatment gaps in adults with heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States: data from the CASCADE- familial hypercholesterolemia registry. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016; 9: 240–249.
22. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJ, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med.* 2004; 4 (1): 97–104.
23. Miller PE, Martin SS, Toth PP, Santos RD, Blaha MJ, Nasir K, Virani SS, Post WS, Blumenthal RS, Jones SR. Screening and advanced lipid phenotyping in familial hypercholesterolemia: The Very Large Database of Lipids Study – 17 (VLDL-17). *J ClinLipidol.* 2015; 9: 676–683.
24. Alonso R, Andres E, Mata N, Fuentes-Jiménez F, Badimyn L, Lypez-Miranda J, Padry T, Muciz O, Duaz-Duaz JL, Mauri M, Ordovás JM, Mata P. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: An important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (19): 1982–1989.
25. Alonso R, Mata P, Muciz O, Fuentes-Jimenez F, Duaz JL, Zambyn D, Tomás M, Martin C, Moyon T, Croyal M, Thebrez A, Lambert G. PCSK9 and lipoprotein(a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2016; 254: 249–253.
26. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 577–587.
27. Chan DC, Pang J, Hooper AJ, Burnett JR, Bell DA, Bates TR, van Bockxmeer FM, Watts GF. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2015; 201: 633–638.
28. Jansen AC, van Aalst-Coben ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004; 256: 482–490.
29. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernández-Pérez C, Muciz O, Duaz-Duaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jiménez F, de Andrés R, Zambyn D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea B, Sanchez Mucoz-Torrero JF, Padry T, Argueso R, Miramontes-González JP, Badimyn L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017; 135: 2133–2144.
30. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (9): 1029–1039.
31. Ellis KL, Hooper AJ, Burnett JR, Watts GF. Progress in the care of common inherited atherogenic disorders of apolipoprotein B metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12: 467–484.
32. Neil A, Cooper J, Betteridge J, Capps N, McDowell I, Durrington P, Seed M, Humphries SE. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2625–2633.
33. Ezbov MV, Bliznyuk SA, Tmoyan NA, Rozbkova TA, Duplyakov DV, Salchenko VA, Kachkovsky MA, Shaposhnik II, Genkel VV, Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Tregubov AV, Muzalevskaya MV, Bazhan SS, Timoshchenko OV, Urvantseva IA, Kozhokar KG, Sokolov AA, Tishko VV, Boyeva OI, Bolotova EV, Namitokov AM, Kusbnaryova YB, Kuznetsova TY, Korneva VA, Bogdanov DY, Chichina EE, Solovyov VM, Ershova AI, Mesbkov AN, Makogonenko VI, Galyavich AS, Sadykova DI, Pomogaybo BV, Barbarash OL, Kashtalap VV, Shutemova EA, Isaeva IG, Khokhlov RA, Oleynikov VE, Avdeeva IV, Malakhov VV, Chubykina UV, Konstantinov VO, Aliyeva AS, Ovsyannikova VV, Furmenko GI, Chernykh TM, Abashina OE, Dzhanibekova AR, Slastnikova ES, Galimova LF, Duplyakova PD, Voyevoda MI. Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS). *RJC.* 2019; 25 (5): 7–13. Russian (Езов МВ, Ближнюк СА, Тмоян НА, Рожкова ТА, Дупляков ДВ, Сальченко ВА, Дуплякова ПД, Качковский МА, Шапошник ИИ, Генкель ВВ, Гуревич ВС, Уразгильдеева СА, Трегубов АВ, Музалевская МВ, Воевода МИ, Бажан СС, Тимошенко ОВ, Урванцева ИА, Кожокар КГ, Соколов АА, Тишко ВВ, Боева ИО, Болотова ЕВ, Намитоков АМ, Кушнарёва ЮБ, Кузнецова ТЮ, Корнева ВА, Богданов ДЮ, Чичина ЕЕ, Соловьёв ВМ, Еришова АИ, Меишков АН и др. Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (ПЕНЕСАНС). *РЖ.* 2019; 25 (5): 7–10.)
34. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018; 277: 234–255.
35. Stock J. First insights from the EAS familial hypercholesterolaemia collaboration registry: FH is still underdiagnosed and undertreated. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 138–139.



# Таутомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0007

© Н. Н. Чучкова<sup>1</sup>, М. В. Сметанина<sup>1</sup>, Н. В. Кормилина<sup>1</sup>, К. А. Пазиненко<sup>1</sup>, О. М. Канунникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск

<sup>2</sup> ФГБУН УдмФИЦ УрО РАН «Научный центр металлургической физики и материаловедения», г. Ижевск

Для цитирования: Чучкова Наталья Николаевна, Сметанина Марина Викторовна, Кормилина Наталья Владимировна, Пазиненко Ксения Андреевна, Канунникова Ольга Михайловна Канунникова. Таутомерные формы магния оротата в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 2(39): 29–36. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2020.02.0007

## Абстракт

**Цель исследования.** Сравнительная оценка терапевтического эффекта таутомеров магния оротата – оксо- и гидроксид-форм – в коррекции магниевого дефицита и липидного статуса у магнийдефицитных животных.

**Материал и методы.** У животных формировали лекарственно обусловленный дефицит магния (введение фуросемида 30 мг/кг 14 дней), затем они получали оксо-форму (Magnetot<sup>®</sup>, Верваг Фарма ГмбХ и Ко, Германия) и гидроксид-форму магния оротата (МО), полученную методом механоактивации. В крови анализировали уровни магния, кальция и натрия, рассчитывали скорость компенсации магния, оценивали липидный статус (триглицериды, общий холестерин, липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности), вычисляли индекс атерогенности.

**Результаты.** При введении гидроксид-формы МО в отличие от оксо-формы, скорость компенсации магниевого дефицита выше (на 14 день составляет 29,2% при оксо- и 77,8% – при гидроксид-форме МО), восстанавливается соотношение Ca/Mg. Положительная динамика показателей липидного обмена в сравнении с магнийдефицитными животными отмечается на 14 день введения препаратов магния оротата в обеих группах экспериментальных животных, однако у крыс с введением оксо-формы уровни общего холестерина (на 13,68%,  $p < 0,05$ ) и холестерина ЛПНП (в 1,28 раза,  $p < 0,05$ ) остаются выше исходных показателей, тогда как в группе с введением гидроксид-формы МО результаты сопоставимы с данными интактного контроля. Различия в уровнях ХС ЛПНП между экспериментальными группами на этом сроке введения препаратов составляют 25,66%. Коэффициент атерогенности, рассчитываемый на основе полученных данных, возвращается к исходным показателям в группе, получавшей механомодифицированный магния оротат (гидроксид-форма) и остается повышенным (на 26,14%) у животных, получавших исходную оксо-форму препарата.

**Выводы.** Гидроксид-форма магния оротата, полученная методом механоактивации исходного препарата «Магнерот» проявляет более выраженную биологическую (терапевтическую) активность, что проявляется в опережающем восстановлении уровней магния в крови, скорости компенсации дефицита магния, восстановлении соотношения Mg/Ca, нормализации уровня триглицеридов и холестерина ЛПНП, выравнивании коэффициента атерогенности.

**Ключевые слова:** дефицит магния, липидный статус, таутомерные формы магния оротата.

## Tautomeric forms of magnesium orotate in correction of magnesium deficiency and lipid status in magnesium-deficient animals

N. N. Chuchkova<sup>1</sup>, M. V. Smetanina<sup>1</sup>, N. V. Kormilina<sup>1</sup>, K. A. Pazinenko<sup>1</sup>, O. M. Kanunnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk state medical Academy, Izhevsk, Russia

<sup>2</sup> Udmurt Federal center, Ural branch Russian Academy of Sciences "Scientific center of metallurgy physics and materials science", Izhevsk, Russia

### Abstract

**Aim** of research is the comparative evaluation of therapeutic effect oxo – and hydroxyl-forms of magnesium orotate in correcting magnesium deficiency and lipid status in magnesium-deficient animals.

**Material and methods.** A drug-induced magnesium deficiency was formed in animals (furosemide 30 mg/kg was injected for 14 days), then the rats received an oxo-form (Magnerot®, Verwag Pharma GmbH and Co, Germany) and a hydroxyl-form of magnesium orotate (MO) obtained by mechanical activation. Levels of magnesium, calcium and sodium in blood were analyzed, the rate of magnesium compensation was calculated, the lipid status (triglycerides, total cholesterol, low, very low and high density lipoproteids) was evaluated, and the atherogenicity index was calculated.

**Results.** When administrating the hydroxy-form of MO, in contrast to the oxo-form, the rate of compensation for magnesium deficiency is higher (on day 14, it is 29.2% for the oxo-form and 77.8% for the hydroxy-form of MO), and the Ca/Mg ratio is restored. The positive dynamics of lipid metabolism in comparison with magnificient animals is observed on the 14th day of drug administration of magnesium orotate in both groups of experimental animals, however, rats with the injection of oxo-forms have levels of total cholesterol (by 13.68%,  $p < 0.05$ ) and cholesterol LDL (1.28 times,  $p < 0.05$ ) remain above baseline, while in the group with the administration of the hydroxy-form MO results comparable to those of intact control. Differences of level of cholesterol LDL between experimental groups at this time of administration of drugs are 25.66%. The index atherogenicity was calculated on the basis of the obtained data returns to the initial parameters in the group receiving mechanomodified magnesium orotate (hydroxy-form) and remains elevated (by 26.14%) in animals receiving the original oxo-form of the drug.

**Conclusions.** The hydroxy-form of magnesium orotate obtained by mechanoactivation of the original drug "Magnerot" shows a more pronounced biological (therapeutic) activity, which is manifested in the rapid recovery of magnesium levels in the blood, the rate of compensation of magnesium deficiency, the recovery of the Mg/Ca ratio, normalization of triglycerides, cholesterol LDL and atherogenicity index.

**Keywords:** magnesium deficiency, lipid status, tautomeric forms of magnesium orotate.

## Введение

Взаимосвязь пониженного уровня магния в крови и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) считается доказанной [1–4]. Данные ряда исследований свидетельствуют о прямом участии магния в патогенезе ССЗ в целом и в атерогенезе в частности. В научной литературе, в том числе последних лет, демонстрируется взаимосвязь между липидами сыворотки крови и магниевым дисбалансом [5–7]. Использование магниевых солей показано не только для коррекции магниевых дефицита, но и вызываемых изменений липидного статуса. К примеру, употребление мышами со сниженным уровнем аполипопротеида воды, обогащенной ионами магния, одновременно с высокохолестериновой диетой приводило к ингибированию атерогенеза [8]. Действующими веществами большинства используемых при гипомagneзии препаратов являются магниевые соли

органических кислот. Магнерот – препарат, широко применяемый для коррекции гипомagneзии. Оротат магния находится в таблетках в оксо-форме, однако имеет таутомеры различающихся между собой природой функциональных азот- и кислородсодержащих групп (гидрокси-форма). Известно, что именно различия в структурном составе молекулы определяют участие в биологических и биохимических процессах. Получение гидрокси-формы в устойчивом состоянии возможно методом механоактивации [9–10].

**Цель исследования** – сравнительная оценка терапевтического эффекта таутомеров оротата магния в коррекции магниевых дефицита и липидного статуса у магнидефицитных животных.

## Материалы и методы

Работа выполнена на 50 беспородных белых крысах *Rattus norvegicus* Berk обоего пола в возрасте





2-3 месяца, массой тела 180–200 граммов. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ (аппликационный номер). Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении, стандартном режиме питания, свободном доступе к воде и двигательной активности. Для устранения влияния сезонной циркадной зависимости эксперименты проводились в осенне-зимний период во второй половине дня. Для формирования магнийдефицитного состояния (МДС) была использована модель фуросемидной нагрузки [11]. Для этого животным внутривенно вводился 1% раствор фуросемида в дозе 30 мг/кг в течение 2 недель. На 14-й день введение фуросемида отменяли и животные разделялись на 2 группы: первая – экспериментальная группа №1 – получала внутривенно через зонд исходную оксо-форму магния оротата (Magnerot®, Верваг Фарма ГмбХ и Ко, Германия); вторая – экспериментальная группа №2 – гидроксид-форму магния оротата, полученную методом механоактивации. Механоактивация осуществлялась в шаровой планетарной мельнице АГО-2С в отделе структурно-фазовых превращений научного центра металлургической физики и материаловедения (Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО РАН, Ижевск). При скорости вращения барабанов 600 об/мин энергонапряженность составила 2 кДж/г. Температура стенок барабанов в процессе механоактивации не превышала 60 °С за счет принудительного водяного охлаждения. Механоактивация не вносит посторонних примесей в обрабатываемое вещество, которые могут появиться при истирании шаров и стенок сосудов для измельчения [12].

Доза препарата (исходного и механоактивированного) составляла 50 мг/кг элементарного магния, что соответствует терапевтической дозе магния оротата, применяемой для лечения и профилактики ССЗ. Длительность курса введения препаратов магния составила 2 недели. Кровь исследовалась на момент окончания введения фуросемида, а также на 6-й, 10-й и 14-й дни введения препаратов для регистрации уровней магния и кальция в крови, на 6-й и 14-й дни для исследования липидного состава (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды). Скорость компенсации уровня магния в крови магнийдефицитных животных до и после введения препаратов рассчитывалась по формуле, предложенной Спасовым А.А. и др. [11]: Скорость компенсации =  $(K_{\text{преп.}} - K_{\text{мдс}} / K_{\text{инт.}} - K_{\text{мдс}}) \times 100\%$ , где  $K_{\text{преп.}}$  – концентрация магния в крови при введении исследуемого препарата,  $K_{\text{мдс}}$  – концентрация магния в крови при магнийдефицитном состоянии,  $K_{\text{инт.}}$  – концентрация магния в крови у интактных животных. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле  $KA = (ОХС - ХС \text{ ЛПВП}) : ХС \text{ ЛПВП}$ . Анализы крови выполнены на оборудовании

и тест-системами фирмы ARKREY (Япония).

Все процедуры проводились в строго контролируемых условиях, материал от опытных и контрольных животных каждой серии обрабатывался одновременно.

Статистическая обработка материала велась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартную ошибку средней ( $m$ ). Использовали 95% уровень статистической значимости различий результатов исследования. Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике.

## Результаты

На фоне введения диуретика у крыс формируется магнийдефицитное состояние (МДС), при котором количество магния в сыворотке крови снижается в 1,94 раза ( $p < 0,05$ ). Одновременно несколько снижается концентрация кальция – на 15,96% (табл. 1). Соотношение кальция/магний повышается до 3,1 (в 1,63 раза). Содержание натрия достоверно не меняется (см. табл. 1).

При введении животным с МДС механомодифицированного (гидроксид-форма) магния оротата в течение 6 дней количество магния в крови в сравнении с МДС увеличивается в 1,24 раза (что составляет 64% от нормы), тогда как за этот же период при введении исходного, необработанного препарата (оксо-форма) количество исследуемого элемента не изменяется и остается ниже контрольных показателей в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). На 10 день изменений не отмечается. На 14 день введения гидроксид-формы МО количество магния в крови животных, получавших модифицированную форму магния оротата, составляет 89% от исходного, тогда при введении исходной (оксо-формы) формы – 65,7%. Расчет скорости компенсации уровня магния в крови показал, что на 6 день введения гидроксид-формы МО этот показатель составляет 25,71%, 10-й – 29,25%, 14 – 77,59%. Введение оксо-формы также сопровождается компенсацией МДС, но аналогичный эффект достигается только через 2 недели введения МО, компенсация к этому моменту составляет 29,25% (рис. 1).

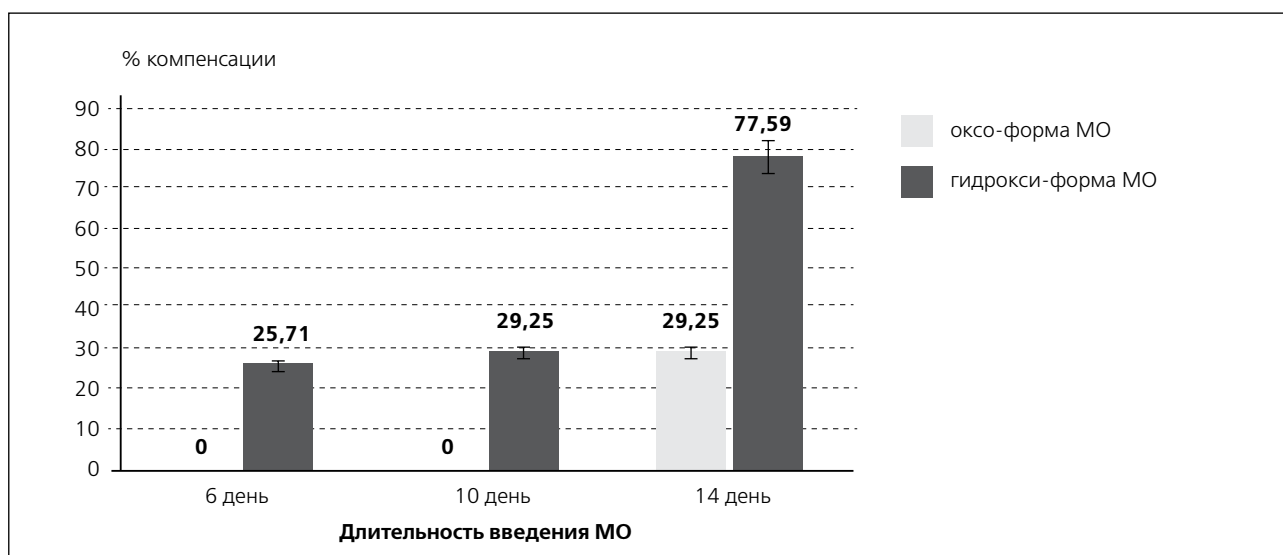
На фоне введения препаратов магния повышается содержание кальция в сыворотке крови экспериментальных животных, на 24–27% превышая нормальные значения. Соотношение количества элементов  $Ca/Mg$  резко нарушено при МДС и не восстанавливается на 14 день. Относительная нормализация соотношения отмечается только при приеме механомодифицированного препарата магния (см. табл. 1).

Данные по липидному спектру крови представлены в таблице 2. В крови экспериментальных животных с МДС достоверно повышаются триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности (см. табл. 2).

**Таблица 1.** Количество Mg, Ca, Na в сыворотке крови животных при магнидефицитном состоянии и введении таутомеров магния оротата (ммоль/л,  $M \pm m$ ) А

	Контроль	МДС	Введение магния оротата					
			6 дней		10 дней		14 дней	
			Гидроксиформа МО	Оксоформа МО	Гидроксиформа МО	Оксоформа МО	Гидроксиформа МО	Оксоформа МО
<b>Mg</b>	1,75 ± 0,08	0,90 ± 0,18*	1,12 ± 0,102**	0,86 ± 0,05**	1,15 ± 0,16*	0,845 ± 0,09*#	1,56 ± 0,18*	1,15 ± 0,25*#
<b>Ca</b>	3,32 ± 0,89	2,79 ± 0,76*	3,47 ± 1,21*	3,41 ± 0,95*	3,25 ± 0,5	3,4 ± 0,9	3,51 ± 0,89	3,68 ± 0,76
<b>Ca/Mg</b>	1,90 ± 0,09	3,10 ± 0,12*	3,09 ± 0,14*	3,88 ± 0,21*	2,78 ± 0,21*	4,02 ± 0,24*	2,23 ± 0,16*	3,20 ± 0,18*
<b>Na</b>	143,95 ± 0,21	142,802 ± 0,8	141,03 ± 0,40	142,71 ± 0,18	140,35 ± 0,57	145,21 ± 0,21#	144,12 ± 0,51	144,22 ± 0,71

Примечания: \* различия достоверны в сравнении с интактным контролем; \*\* различия достоверны в сравнении с группой МДС; # различия достоверны между экспериментальными группами с введением различных таутомеров магния оротата ( $p < 0,05$ ). МДС – магнидефицитное состояние, МО – магния оротат.

**Рис. 1.** Скорость компенсации дефицита магния в крови при введении оксо-и гидроксиформ магния оротата

Примечание: МО – магния оротат

Наиболее устойчивыми показателями в экспериментальной группе с МДС оказываются уровни ЛПВП. Уровень триглицеридов повышается на 10,92%, общий холестерин – на 25,18%. Наиболее значимо изменяется холестерин липопротеидов низкой плотности, который повышен в 1,57 раза. В связи с чем коэффициент атерогенности увеличивается в 1,61 раза (см. табл. 2).

Через неделю после введения препаратов анализируемые показатели не возвращаются к данным интактного контроля, оставаясь повышенными. Различия между группами, которым вводились таутомеры магния оротата, касаются уровня триглицеридов и общего холестерина: при введении

механомодифицированной формы МО отмечается положительная динамика. Коэффициент атерогенности в этой группе на 10,94% ниже, чем у крыс с введением исходной формы МО.

Более значимые различия появляются через 2 недели введения препаратов МО. Положительная динамика показателей в сравнении с животными с МДС отмечается в обеих группах экспериментальных животных, которым вводились препараты магния. Уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП остаются повышенными у крыс с введением оксо-формы, тогда как не отличаются от данных интактного контроля в группе с введением гидроксиформы МО. Так, уровень ЛПНП при введении

**Таблица 2.** Липидограммы крыс при магниидефицитном состоянии и введении исходной (оксо) и механомодифицированной (гидрокси) форм магния оротата (ммоль/л,  $M \pm m$ )

Группа животных	Триглицериды	Общий холестерин	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ХС ЛПОНП	Коэффициент атерогенности
Интактные	$1,19 \pm 0,65$	$1,39 \pm 0,37$	$0,74 \pm 0,11$	$0,47 \pm 0,02$	$0,54 \pm 0,03$	$0,88 \pm 0,12$
МДС	$1,32 \pm 0,03^*$	$1,74 \pm 0,15^*$	$0,72 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,09^*$	$0,6 \pm 0,09^*$	$1,42 \pm 0,04^*$
Введение магния оротата 6 дней						
Оксо-форма МО	$1,302 \pm 0,4^4$	$1,72 \pm 0,12^*$	$0,71 \pm 0,07$	$0,74 \pm 0,04^*$	$0,59 \pm 0,08^*$	$1,42 \pm 0,08^{**}$
Гидрокси-форма МО	$1,21 \pm 0,12$	$1,64 \pm 0,13^{* \times}$	$0,72 \pm 0,05$	$0,702 \pm 0,02^{* \times}$	$0,55 \pm 0,03^{\times}$	$1,28 \pm 0,05^{* \times \#}$
Введение магния оротата 14 дней						
Оксо-форма МО	$1,18 \pm 0,12^{\times}$	$1,58 \pm 0,03^{* \times}$	$0,75 \pm 0,05$	$0,601 \pm 0,02^{* \times}$	$0,54 \pm 0,01^{* \times}$	$1,11 \pm 0,12^*$
Гидрокси-форма МО	$1,15 \pm 0,02^{\times}$	$1,44 \pm 0,101^{* \times \#}$	$0,77 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,04^{* \times \#}$	$0,52 \pm 0,02^{* \times \#}$	$0,87 \pm 0,06^{\#}$

Примечания: \* различия достоверны в сравнении с интактным контролем;  $^{\times}$  различия достоверны в сравнении с группой МДС;  $^{\#}$  различия достоверны между экспериментальными группами с введением различных таутомеров магния оротата ( $p < 0,05$ ); МДС – магниидефицитное состояние; МО – магния оротат; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

оксо-формы на 14 день в 1,28 раза выше, чем в интактном контроле. Различия в уровнях ХС ЛПНП между экспериментальными группами на этом сроке введения препаратов составляют 25,66%. Коэффициент атерогенности, рассчитываемый на основе полученных данных, возвращается к исходным показателям в группе, получавшей механомодифицированный магния оротат, и остается несколько повышенным (на 26,14%) у животных, получавших исходную форму магния оротата.

## Обсуждение

В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что гипомагниемия и гиперхолестеринемия – взаимосвязанные процессы. Так, дефицит магния приводит к формированию в организме неспецифического хронического воспаления, развитию оксидативного стресса, повышению активности перекисного окисления липидов, к повышению уровня липидов в крови [1–2, 13–14], нарушению элементного статуса [15–16]. Высокий уровень холестерина усугубляет канальцевую дисфункцию, развивающуюся в результате дефицита магния [17–18], что повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии. Действующими веществами большинства используемых при гипомагниемии препаратов являются магниевые соли органических кислот. Выбранный нами препарат магния оротата является известным лекарственным средством. Доказано, что именно оротат-анион проявляет уни-

кальные свойства при лечении ряда заболеваний [2, 19], обеспечивая препаратам на основе солей оротовой кислоты преимущества по сравнению с действием солей другой природы. Изменение активности лекарственного средства на основе механоактивации достигается обработкой в высокоэнергетических устройствах при режимах, не приводящих к деструкции веществ, при которой происходит изменение кристаллической или изомерной структуры (например, формирование нового оптического изомера) [20–22]. Ранее было показано [23], что механомодифицированный магния оротат в гидрокси-форме проявляет большую активность *in vitro* (на эритроцитах и клетках щечного эпителия). Повышенная активность гидрокси-формы может быть обусловлена рядом свойств, которые приобретает вещество после его обработки и перехода в новую структурную форму. Так, в связи с уменьшением размера частиц при механоактивации (механомодифицированный препарат представлен частицами порядка 60 нм, тогда как исходный препарат – крупными конгломератами, измеряемыми в мкм) [12] увеличивается скорость растворения его в водных растворах, а следовательно, объем поступающего вещества через мембрану эпителия кишечной стенки. Известно, что в кишечнике всасывается не более 40% от поступившего перорально в организм магния, и повышение объема поступившего препарата сможет повысить характеристики терапевтического действия препарата. Методом рентгеновской

фотоэлектронной спектроскопии оротата магния в исходном состоянии и после механоактивации установлено наличие в молекуле гидроксид-формы магния оротата 4 активных функциональных группировок [12], что обеспечивает большее число мест связывания на клеточной мембране, а это в свою очередь обеспечивает активное взаимодействие с плазмолеммой и поступление молекул МО в клетки-мишени. Кроме того, в молекуле магния оротата не только магний оказывает свое биологическое действие, но и оротат-анион. Оротовая кислота, являясь промежуточным звеном в биосинтезе пиримидина, обеспечивает широкий спектр полезных эффектов, включая кардиопротекцию, адаптацию к физическим нагрузкам [24].

## Заключение

Гидроксид-форма магния оротата имеет более выраженную биологическую (терапевтическую)

активность, что проявляется в опережающем восстановлении показателей уровня магния в крови, скорости его компенсации, восстановлении соотношения Mg/Ca, нормализации показателей липидного профиля (ХС ЛПНП), выравнивании коэффициента атерогенности. Засвидетельствованные изменения гидроксид-формы МО могут быть использованы для рассмотрения ее в качестве перспективного применения в комплексной терапии гипомagneзиемии и дислипидемии.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данное исследование не имело какой-либо финансовой поддержки от сторонних организаций.

## Список литературы

1. Al Alawi AM, Majoni SW, Falbamm H. Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 9041694. Published 2018, Apr 16. doi:10.1155/2018/9041694.
2. Gromova OA, Torshin IYu. Magnesium and "diseases of civilization". GEOTAR-media publishing house, 2018: 800. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018: 800.)
3. Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and Cardiovascular Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25 (3): 251-260.
4. Kolte D, Vijayaraghavan K, Khera S, Sica DA, Frishman WH. Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiol Rev*. 2014; 22 (4): 182-192.
5. Devaux S, Adrian M, Laurant P, Berthelot A, Quignard-Boulangué A. Dietary magnesium intake alters age-related changes in rat adipose tissue cellularity. *Magn Res*. 2016; 29 (4): 175-183.
6. Gupta M, Solanki MH, Chatterjee PK, Xue X, Roman A, Desai N, Rochelson B, Metz CN. Maternal Magnesium Deficiency in Mice Leads to Maternal Metabolic Dysfunction and Altered Lipid Metabolism with Fetal Growth Restriction. *Mol Med*. 2014; 20 (1): 332-340.
7. Yu L, Zhang J, Wang L, Li S, Zhang Q, Xiao P, Wang K, Zhuang M, Jiang Y. Association between serum magnesium and blood lipids: influence of type 2 diabetes and central obesity. *Br J Nutr*. 2018; 120 (3): 250-258.
8. Ravn B, Korsholm TL, Falk E. Oral magnesium supplementation induces favorable antiatherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 858-862.
9. Avakumov EG, Boldyrev VV. Fundamentals of mechanical activation, mechanosynthesis and mechanochemical technologies. Novosibirsk: publishing house of SB RAS, 2009: 343. Russian (Авакумов ЕГ, Болдырев ВВ. Фундаментальные основы механической активации, механосинтеза и механохимических технологий. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2009: 343.)
10. de Cossia Zaghi Compri J, Andres Felli VM, Lourenzo FR, Takatsuka T, Fotaki N, Lybenberg R, Bou-Chacra NA, Barros de Araujo GL. Highly water-soluble orotic acid nanocrystals produced by high-energy milling. *J Pharm Sci*. 2019; 108 (5): 1848-1856. doi: 10.1016/j.xphs.2018.
11. Spasov AA, Iezbitsa IN, Kharitonova MV, Zbeltova AA. Violation of the exchange of magnesium and potassium and its pharmacological correction. *OSU Bulletin*. 2011; 5 (134): 131-135. Russian (Спасов АА, Иезица ИИ, Харитоновна МВ, Желтова АА. Нарушение обмена магния и калия и его фармакологическая коррекция. Вестник ОГУ. 2011; 5 (134): 131-135.)
12. Kanunnikova OM, Karban OV, Chubchkova NN, Mukhgalin VV, Gilmudtinov FZ, Komissarov VB. Preparation, physical, chemical, and biological properties of tautomeric nanoforms of MAGNEROT. *Nanotechnologies. Sci prod*. 2014; 4 (31): 80-88. Russian (Канунникова ОМ, Карбань ОВ, Чучкова НН, Мухгалин ВВ, Гильмутдинов ФЗ, Комиссаров ВВ. Получение, физико-химические и биологические свойства таутомерных наночастиц препарата «МАГНЕРОТ». Нанотехнологии. Наука и производство. 2014; 4 (31): 80-88.)
13. Shabi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2019; 27 (4): 649-661.
14. Kostov K, Halacheva L. Role of Magnesium Deficiency in Promoting Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, and Arterial Stiffening as Risk Factors for Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018; 11; 19 (6): pii: E1724. doi: 10.3390/ijms19061724.



15. Chubchkova NN, Kanunnikova OM, Smetanina MV. Bioelement composition of organs of experimental animals under furosemide load. *Trace Elem Med.* 2019; 20 (4): 51–56. Russian (Чучкова НН, Канунникова ОМ, Сметанина МВ. Биозлементный состав органов экспериментальных животных при фуросемидной нагрузке. *Микроэлементы в медицине.* 2019; 20 (4): 51–56.)
16. Zbeltova AA, Kharitonova MV, Iezbitsa IN, Serebryansky EP, Evsyukov OY, Spasov AA, Skalny AV. Low magnesium diet alters distribution of macroelements and trace elements in tissues and organs of female rats. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 39: 36–42.
17. Dey R, Rajappa M, Parameswaran S, Revathy G. Hypomagnesemia and atherogenic dyslipidemia in chronic kidney disease: surrogate markers for increased cardiovascular risk. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19 (6): 1054–1061.
18. Favaro VF, Osbiro-Monreal FM, de Braganza AC, Andrade L, Seguro AC, Helou CM. High cholesterol feeding may induce tubular dysfunction resulting in hypomagnesemia. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (3): 137–146.
19. Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG. Metabolomic compendium for magnesium orotate. *Effect pharm.* 2015; 44: 14–26. Russian (Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ. Метаболомный компендиум по магния оротату. *Эффективная фармакотерапия.* 2015; 44: 14–26.)
20. Kanunnikova OM, Mikhailova SS, Volkhin IA, Mukhgalin VV, Aksenova VV, Vasilyev YuG, Berestov DS, Ladyanov VI. Preparation, physical, chemical, and biological properties of crystal modifications of piracetam I and II. *Sci rev.* 2015; 5: 74–82. Russian (Канунникова ОМ, Михайлова СС, Вольхин ИА, Мухгалин ВВ, Аксенова ВВ, Васильев ЮГ, Берестов ДС, Ладьянов ВИ. Получение, физико-химические и биологические свойства кристаллических модификаций пирacetama I и II. *Научное обозрение.* 2015; 5: 74–82.)
21. Kanunnikova O, Karban O, Aksenova V, Perevoschikova N, Mukhgalin V, Pechina E, Solovyev A, Ladyanov V. Effect of mechanoactivation on the structure, physical, chemical and biological properties of Calcium lactate, Calcium gluconate and Calcium citrate. *MAYFEB J Chem Chem Engin.* 2017; 1: 10–23.
22. Konygin GN, Gilmutdinov FZ, Bystrov SG, Karban OV, Dorofeev GA, Elsukov EP, Shakov AA, Strelkov NS, Tyulkin EP, Pozdeev BB, Shishkin SB, Maximov PN, Filippov AN, Korepanova BB. Mechanoactivated drug calcium gluconate: x-ray diffraction, microscopic, and x-ray electron studies. *Chemistry for sustainable development.* 2005; 13 (2): 249–252. Russian (Коньгин ГН, Гильмутдинов ФЗ, Быстров СГ Карбань ОВ, Дорофеев ГА, Елсуков ЕП, Шаков АА, Стрелков НС, Тюлькин ЕП, Поздеев ВВ, Шишкин СБ, Максимов ПН, Филиппов АН, Корепанова ВВ. Механоактивированный лекарственный препарат кальция глюконат: рентгеноструктурные, микроскопические и рентгеноэлектронные исследования. *Химия в интересах устойчивого развития.* 2005; 13 (2): 249–252.)
23. Chubchkova NN, Kanunnikov MM, Smetanina MV, Komissarov VB, Solovyev AA. Comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate for magnesium deficiency. Part I. Effect of magnesium orotate tautomers on isolated cells of laboratory animals and humans. *Ural Med J.* 2018; 4 (159): 141–146. Russian (Чучкова НН, Канунников ММ, Сметанина МВ, Комиссаров ВВ, Соловьев АА. Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть I. Влияние таутомеров магния оротата на изолированные клетки лабораторных животных и человека. *Уральский медицинский журнал.* 2018; 4 (159): 141–146.)
24. Beiter T, Hudemann J, Burgstaller C, NieЯ AM, Munz B. Effects of extracellular orotic acid on acute contraction-induced adaptation patterns in C2C12 cells. *Mol Cell Biochem.* 2018; 448 (1-2): 251–263.

## 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](http://www.noatero.ru) или по электронной почте JAD\_cardio@mail.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 и абстракт 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. 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](http://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 проделанной работы (например, номер гранта и финансирующую организацию, отдельного автора).
- 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](http://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](http://www.noatero.ru)).

1. Не принимаются статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал.
2. Редакция 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».