

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И. С. ТУРГЕНЕВА»**

На правах рукописи

ПЛОТНИКОВА МАРИЯ ОЛЕГОВНА

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И
ИММУНОПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРЫХ ФОРМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
3.1.20 – кардиология
3.2.7 – аллергология и иммунология

Научные руководители:

Вишневский Валерий Иванович
доктор медицинских наук, профессор

Снимщикова Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор

Орёл – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Эпидемиологические аспекты и факторы риска сердечно-сосудистых... заболеваний.....	13
1.2 Роль иммунопатофизиологических механизмов в диагностике острых форм ИБС.	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	37
2.1. Клиническая характеристика больных	37
2.2. Методы лабораторного обследования больных.....	41
2.3. Методы оценки качества жизни и факторов риска ССЗ	42
2.4. Методы экспериментальных исследований	43
2.5. Методы инструментальных исследований	45
2.6. Методы статистической обработки.....	45
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ФАКТОРОВ РИСКА В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ ..	49
ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОРФОГЕННЫХ БЕЛКОВ WNT – СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	68
4.1. Исследование роли β -катенина в патогенезе острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии	69
4.2. Изучение роли склеростина в патогенезе острых форм ИБС.....	75
4. 3 Исследование роли WIF-1 в патогенезе острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии.....	80
4.4 Анализ содержания DVL-1 в сыворотке крови и его клинико- прогностическая значимость у пациентов с острыми формами ИБС	84
4. 5 Исследование роли GSK-3 в патогенезе острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии	88
ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА	95
5.1 Изучение сывороточных цитокинов при острых формах ИБС.....	95

5.2	Исследование показателей окислительного стресса у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.....	101	
5.3	Изучение маркеров митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС	106	
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ			
БИОМАРКЕРОВ ОСТРЫХ ФОРМ ИБС.....			112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ			121
ВЫВОДЫ			130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....			134
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....			137
ПРИЛОЖЕНИЯ.....			170

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) до настоящего времени остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины, что обусловлено их широкой распространенностью и высокой смертностью, в том числе, у лиц молодого и среднего возраста [99, 112]. По данным официальной статистики в Российской Федерации смертность лиц трудоспособного возраста от болезней системы кровообращения составляет 30% и характеризуется «сверхсмертностью» мужчин, которая превышает смертность среди женщин в 5,2 раза, из них от ишемической болезни сердца (ИБС) в 8,6 раза [9]. Результаты ряда крупномасштабных исследований, реализованных в различных регионах РФ по изучению эпидемиологии и факторов риска (ФР) ССЗ среди лиц трудоспособного возраста, свидетельствуют о широкой вариабельности заболеваемости ИБС и прогностической значимости кардиоваскулярных ФР [4, 10, 11, 13, 19, 20, 21]. Эти данные подтверждают актуальность и нерешенность проблемы ССЗ, приобретающей все большую социально-экономическую значимость, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения этиопатогенеза «преждевременной» ИБС среди лиц до 60 лет с учетом региональных особенностей и ФР.

Значительный прогресс в изучении молекулярно-клеточных основ функционирования иммунной системы в норме и при патологии позволил существенно изменить представления о патофизиологических механизмах, вовлеченных в воспалительный процесс при ишемическом повреждении миокарда [120, 226]. Сформулирована концепция о ремоделировании миокарда при сердечно-сосудистой патологии [73]. В настоящее время активно изучаются структурные и функциональные изменения, лежащие в основе патологического ремоделирования, включая процессы, связанные с гибелью кардиомиоцитов, формированием миокардиального фиброза, дефектной аутофагией, метаболическими нарушениями, дисбалансом продукции цитокинов, изменениями гомеостаза внеклеточного матрикса и др. [14, 30, 34, 174, 180]. Вместе с тем молекулярные механизмы сложной сигнальной сети,

вовлеченные в патогенез воспалительной реакции и неблагоприятного ремоделирования при острых формах ИБС, все еще являются предметом дискуссий и нуждаются в уточнении. Нет единого мнения о диагностической значимости показателей цитокинового и оксидантного статуса, об использовании их в качестве прогностических биомаркеров неблагоприятного течения острых форм ИБС. Недостаточно изученным до настоящего времени остается вопрос о молекулярных аспектах митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС у лиц трудоспособного возраста.

В последние годы внимание исследователей направлено на изучение WNT-сигнального пути, регулирующего процессы эмбриогенеза и участвующего в развитии различных патологических состояний. В экспериментальных моделях получены неоднозначные данные о роли WNT-сигналинга при сердечно-сосудистых заболеваниях, а клинические исследования по данной проблеме у больных с ИБС немногочисленны и противоречивы [98, 115, 291, 295].

Это обосновывает актуальность дальнейшего изучения иммунопатофизиологических механизмов, вовлеченных в процесс воспаления и ремоделирования миокарда, разработки комплексного диагностического подхода с использованием различных биомаркеров современных мультимаркерных моделей для оценки неблагоприятного течения и исходов ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Степень разработанности темы

Проведенные в РФ многоцентровые эпидемиологические исследования показали широкую распространенность и вариабельность форм ИБС и ФР, в том числе у лиц трудоспособного возраста [4, 10, 13], однако на территории Орловской области подобные исследования не проводились, что требует дополнительного изучения влияния ведущих ФР на региональном уровне.

Изучение структурно-функционального состояния миокарда после перенесенной острой ишемии позволило сформулировать концепцию миокардиального ремоделирования [34, 73], однако в литературе неоднозначно освещено значение ремоделирования при острых формах ИБС.

Работы ряда авторов посвящены оценке роли иммунной системы в патогенезе ИБС [30, 34, 120], но несмотря на многочисленность экспериментальных и клинических исследований, показывающих значимость цитокинов при ишемическом повреждении миокарда, полученные результаты достаточно противоречивы, а участие цитокинов в ремоделировании сердца остается дискуссионным.

В последние годы появились данные о роли WNT-сигналинга при различных физиологических и патологических процессах в организме [128, 291, 295], при этом участие морфогенных белков WNT-сигнального пути в патогенезе кардиоваскулярной патологии практически не выяснено.

Большой интерес ведущих мировых ученых проявляется и в изучении патогенетической роли оксидативного стресса, вторичной митохондриальной дисфункции в процессах ишемически-реперфузионного повреждения и ремоделирования миокарда. Появившиеся в последнее время исследования показывают, что уровни маркеров окислительного стресса в биологических жидкостях, как и митохондриальные нарушения, тесно коррелируют с тяжестью ишемического процесса [180, 206, 265], однако комплексный подход к оценке митохондриального и оксидантного статуса нуждается в дополнительных исследованиях.

Цель исследования: провести комплексную оценку лабораторных и инструментальных показателей ремоделирования миокарда и установить их прогностическую значимость у больных острыми формами ИБС молодого и среднего возраста.

Задачи исследования:

1. Провести клинико-эпидемиологический анализ распространенности ССЗ и их факторов риска у жителей Орловской области.

2. Провести исследование и сравнительный анализ основных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , GSK-3 β , WIF-1 и DVL-1) сыворотки крови больных острыми формами ИБС и здоровых лиц.

3. Установить взаимосвязь морфогенных белков WNT-сигналинга с клинико-лабораторными данными, показателями структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с острыми формами ИБС трудоспособного возраста.

4. Изучить ряд показателей цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α), оксидантного и митохондриального статуса, оценить их диагностическую и прогностическую значимость у больных острыми формами ИБС.

5. Разработать прогностическую модель вероятностного исхода острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Научная новизна исследования

Изучена распространенность, структура и ФР ССЗ в Орловской области среди лиц молодого и среднего возраста за период с 2016 по 2021 гг.

Впервые получены данные об изменении продукции основных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1) при ИБС, которые расширяют представления об иммунопатофизиологических механизмах, вовлеченных в процесс ремоделирования миокарда.

Впервые показана возможность комплексного использования показателей (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10, оксида азота, миелопероксидазы) в качестве дополнительных маркеров острого воспалительного ответа на развитие ишемии и некроза кардиомиоцитов.

Получены новые данные об изменении биомаркеров митохондриальной дисфункции (мембранного потенциала и степени митофагии мононуклеаров периферической крови) при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Впервые предложены величины пороговых значений показателей оксида азота, миелопероксидазы, WIF-1, ИЛ-6 в качестве дополнительных диагностических и прогностических маркеров ОКС у больных трудоспособного возраста.

Впервые разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» для прогнозирования исхода ОКС у лиц молодого и среднего возраста (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2022668140).

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Получены новые данные об изменении продукции агонистов и антагонистов WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1), кото-

рые позволили расширить представление о молекулярных механизмах миокардиального ремоделирования и при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Показана целесообразность определения сывороточного уровня склеростина для оценки наличия очагов внекостной кальцификации клапанов сердца и магистральных сосудов.

Определена диагностическая информативность исследования показателей митохондриальной дисфункции мононуклеаров периферической крови (мембранного потенциала и степени митофагии) для выявления патогенетических нарушений у больных ИБС молодого и среднего возраста.

Определены дополнительные биомаркеры неблагоприятного течения ОКС у лиц молодого и среднего возраста, основанные на изменениях показателей оксидантного статуса (оксида азота, миелопероксидазы), уровня ИЛ-6 и морфогенного белка WIF-1, установлены их пороговые значения.

Выявлены распространенность, возрастные и гендерные особенности факторов сердечно-сосудистого риска среди лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области. Показано, что такие ФР как артериальная гипертензия, малоподвижный образ жизни, нерациональное питание, употребление алкоголя, нарушения липидного обмена, ожирение и курение обладают высокой прогностической значимостью в отношении риска развития острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Разработана прикладная компьютерная программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» у больных молодого и среднего возраста.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач был проведен ретроспективный анализ базы данных медицинского информационно-аналитического центра, регистра РЕГИОН-ИМ по Орловской области; проспективно обследованы пациенты молодого и среднего возраста с ОКС с использованием комплекса клинических, лабораторно-инструментальных, в том числе иммунологических методов исследования,

проведена оценка качества жизни и факторов риска ССЗ. Обработка результатов осуществлялась с применением методов статистического анализа и машинного обучения. Работа выполнена в соответствии со стандартами клинической практики и соблюдением этических принципов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Структура ИБС у лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области, имеет свои гендерные, возрастные различия и характеризуется высокой распространенностью традиционных факторов сердечно-сосудистого риска.

2. Одним из иммунопатофизиологических механизмов ремоделирования миокарда при острых формах ИБС у лиц трудоспособного возраста является дисбаланс агонистов и антагонистов WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина, GSK-3 α , WIF-1 и DVL-1).

3. Острые формы ИБС у лиц молодого и среднего возраста характеризуются нарушениями цитокинового (повышением в сыворотке крови концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) и оксидантного статуса (повышением концентрации миелопероксидазы, метаболитов оксида азота, супероксиддисмутазы), комплексная оценка которых служит дополнительными критериями острого воспалительного ответа на развитие ишемии и некроза кардиомиоцитов.

4. Одним из факторов патогенеза острых форм ИБС у лиц трудоспособного возраста является системная митохондриальная дисфункция, определяемая по уровню мембранного потенциала митохондрий и степени митофагии мононуклеаров периферической крови.

5. Использование в комплексной диагностике ОКС прикладной компьютерной программы «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» позволяет стратифицировать лиц с высокой вероятностью развития инфаркта миокарда.

Реализация результатов работы

Результаты научных исследований были внедрены в лечебно-профилактическую работу БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», БУЗ Орловской области «Поликлиника №3», а также в учебный процесс кафедр внутренних болезней, иммунологии и специализированных клинических дисциплин ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», кафедры клинической иммунологии, аллергологии и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», кафедры факультетской терапии медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Степень достоверности и апробация результатов работы

Задачи, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на данных, полученных в ходе исследования. Достоверность результатов работы обеспечена достаточным количеством объектов исследования, использованием широкого спектра высокоинформативных и воспроизводимых клинико-лабораторных, инструментальных и иммунологических методов, а также применением современных программ статистического анализа для обработки полученных данных.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на Всероссийской юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», Орел, 2019; Межрегиональной научно-практической конференции «Клинические лабораторные исследования: современные стандарты, перспективы развития» Рязань, 2020; XIII Всемирном конгрессе по астме, аллергии и иммунопатологии, III Международном конгрессе по молекулярной аллергологии, Москва, 2020; XV Всероссийской конференции с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске», г. Челябинск, 2020; I-II Междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы врачебной практики. Тургеневские встречи», Орел, 2020, 2021; XVI международной конференции «Дистанционное образование в медицине», Узбекистан, Ташкент, 2021; 1-ом Международном

Конгрессе «Врач-Пациент-Общество: Иммунитет 2021», Екатеринбург, 2021; Конференции студентов и молодых ученых «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», Орел, 2022; Международной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения аллерго- и иммунопатологии», Курск, 2022; Всероссийской научно-практической конференции «Здравоохранение и инновации: комплексный подход», Саранск, 2022; Второй международной конференции «Врач – Пациент — Общество: иммунология и генетика 2022», Екатеринбург, 2022.

Личный вклад автора

Автором работы проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, разработан дизайн и протокол исследования, произведен отбор клинического материала. Все иммунологические и экспериментальные исследования, а также анализ и статистическая обработка результатов проведены автором лично.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 14 работ, среди которых 1 статья в журнале, включенном в международную базу Scopus, 5 - в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства Образования Российской Федерации, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Связь с научно-исследовательской работой университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева» (номер государственного учета научно-исследовательской работы 122092900003-6).

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 рисунками и 20 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований (главы 3-6), заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений, а

также библиографического указателя, содержащего 301 источник литературы, из которых 30 отечественных и 271 иностранный.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной инвалидизации и смертности населения в мире в течение последних 20 лет. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году от ССЗ умерло 17,9 миллиона человек, что составляет 32% всех случаев смерти в мире. Из этих смертей 85% были вызваны ИБС и инсультом. Более 75% смертей ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем доходов [289].

В 2013 г. Организация Объединенных Наций поставила цель сократить к 2025 г. преждевременную смертность от ССЗ на 25%, уделяя особое внимание снижению поведенческих и биологических факторов риска [256].

В 2014 г. страны БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай и Южная Африка) подтвердили свою приверженность борьбе с неинфекционными заболеваниями, включая ССЗ. При этом, наибольшее бремя ССЗ в странах БРИКС, наблюдается в наиболее молодых и продуктивных возрастных группах, что наносит ущерб национальному экономическому развитию и отрицательно влияет на мировую экономику [223].

Проанализировав данные исследования GBD (Global Burden of Disease Study), опубликованного в 2017 и 2019 гг. [99], оценивавшего временные тенденции смертности от ССЗ, можно отметить, что в период с 1992 по 2017 год стандартизованный по возрасту коэффициент смертности (ASMR) от ССЗ снизился в большинстве европейских стран, однако в странах БРИКС сохраняются высокие показатели, отчасти из-за высокой распространенности факторов ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия и курение [81, 169].

За 25-летний период (с 1992 по 2016 гг.) авторы наблюдали 17-процентное снижение стандартизованного по возрасту коэффициента смертности (ASMR) от

ССЗ в странах БРИКС, что было значительно ниже, чем в Северной Америке (снижение ASMR на 39 %). Однако, между странами альянса наблюдались поразительные различия, так в России стабильно была самая высокая смертность от ССЗ, (составляя более 40% общей смертности в стране), а в Бразилии самая низкая. При этом, Бразилия и Китай демонстрировали ежегодное снижение смертности, начиная с 1992 года, а в Индии снижение было незначительным и фактически у индийских мужчин среднего возраста смертность от ССЗ в этот период увеличилась.

Высокая распространенность и социо-экономическая значимость кардиоваскулярных заболеваний явились стимулом для проведения эпидемиологических исследований во всем мире с целью выявления факторов, предрасполагающих к ССЗ, и поиска возможностей их профилактики.

Наиболее масштабным и продолжительным является Фремингемское исследование сердца (The Framingham Heart Study), реализуемое с 1948 года [258], которое обобщает факторы риска, приводящие к развитию ИБС, и способствует смещению парадигмы с лечения кардиоваскулярной патологии на первичную и вторичную профилактику ИБС у лиц из группы риска. Согласно отчетам 60-80х годов XX века, опубликованным по данному проекту, среди субъектов в возрасте от 55 до 64 лет, показатели распространенности и заболеваемости ИБС, а также смертности, значительно увеличились у мужчин, ввиду чего ИБС долгое время считалась «болезнью мужчин» в возрасте старше 55 лет [275].

Однако, более поздние результаты Фремингемского исследования и проекта ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study), свидетельствуют о неуклонном росте общей доли молодых пациентов среди больных ИБС [133, 276]

Это подтверждается результатами многочисленных международных и отечественных исследований [4, 158, 211, 274,], которые приводят данные о значительном снижении распространенности ССЗ в большинстве возрастных групп, наряду с увеличением числа молодых людей с ИБС. Так по официальным данным Федеральной службы государственной статистики в РФ наблюдается значительный рост кардиоваскулярной патологии среди трудоспособного населения, сопровождаю-

щийся «сверхсмертностью» мужчин. Анализ Национальной выборки стационарных больных (США) выявил увеличение показателей госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда у лиц молодого возраста

Исследования последних лет популяризировали термин «фактор риска» [59], а также стали стартовой точкой для начала проведения крупномасштабных проектов на различных расовых, возрастных и территориальных когортах [111, 214, 215].

Данные глобального Канадского исследования INTERHEART, проводимого в 262 медицинских центрах, расположенных в 52 странах мира, демонстрируют, что 9 основных ФР, такие как курение табака, повышенное содержание липидов крови, АГ, сахарный диабет, ожирение, несбалансированная диета, низкая физическая активность, употребление алкоголя и психосоциальные факторы, составляют более 90% популяционного риска ИМ. Исследователи INTERHEART обнаружили, что эти факторы риска одинаковы почти во всех географических регионах и во всех расовых/этнических группах по всему миру, а также у мужчин и женщин [89], однако это выводы касаются только стран-участниц исследования.

Результаты проспективного когортного исследования PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology), проводимого в 21 стране (на пяти континентах) показали, что 70% случаев ССЗ и смертей в общей популяции связаны с модифицируемыми ФР, такими как метаболические факторы, АГ и низкий уровень образования [181].

Регистр «The partners YOUNG-MI», посвященный изучению факторов риска и социально-экономического благополучия, в который вошли лица, перенесшие инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет, опубликовал результаты оценки пожизненного сердечно-сосудистого риска на основе бремени традиционных ФР и роли статинов в первичной профилактике, а также выявленной взаимосвязи данных факторов со смертностью как от ССЗ, так и от всех причин [46, 47, 65].

Несмотря на то, что результаты «The partners YOUNG-MI» подтверждают необходимость лучшего выявления факторов риска в возрастной когорте до 50 лет, ограничением данного исследования является то, что оценивались лишь лица, перенесшие ИМ, без учета общей группы риска для этой возрастной категории.

В литературе имеются многочисленные сообщения, касающиеся половых различий в факторах сердечного риска среди пациентов в возрасте 20-50 лет с острым инфарктом миокарда [107, 130, 217, 240, 274]. В отчете Американской национальной программы социальных исследований National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), посвященной тенденциям риска и распространенности ИБС среди населения молодого и среднего возраста (35–54 лет) в зависимости от пола, приводятся результаты о повышенной частоте ИМ у мужчин и тенденцией к росту данной патологии у женщин [273].

Опубликованный анализ многоцентрового рандомизированного клинического исследования ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness With Medical and Invasive Approaches), включавшего 5179 пациентов с ИБС, показал более высокую частоту встречаемости стенокардии и меньшую тяжесть ишемического процесса у женщин, чем у мужчин [45, 201]. Однако пациенты с острыми формами ИБС в данное исследование не включались.

В многоцентровом исследовании VIRGO (Variation in Recovery: Role of Gender on Outcomes of Young AMI Patients) среди молодых людей, госпитализированных с ОИМ в США и Испании, предметом дискуссии стали не только гендерные отличия по ФР ССЗ, но и особенности субъективной самооценки сердечного риска пациентами. Так, 98% респондентов имели более одного ФР, 64% — более трех. Однако, только 53% участников, без гендерных различий, считали себя подверженными риску ССЗ [239].

В связи с этим, особую значимость приобретают важность выявления ФР ССЗ у мужчин и женщин молодого и среднего возраста, ввиду недооценки ими факторов ССР.

В РФ с 2012 года проводится крупномасштабное исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ -2), направленное на изучение эпидемиологических особенностей и распространенности ФР ССЗ среди населения страны [10, 15]. Результатами данного эпидемиологического исследования, в которое по итогу вошли

17 регионов РФ, показана высокая распространённость факторов кардиоваскулярного риска среди населения, имеющих гендерные [13] и региональные отличия [5, 20, 11]. При этом, артериальная гипертония была выявлена у 44,2% лиц трудоспособного возраста [19], наличие факта курения - у 30,5% обследуемых [6], а гиперхолестеринемия – у 23% [18].

В работе Сванадзе Н. Х. и соавт. оценивается распространённость ФР ССЗ в сравнительном аспекте среди сельского и городского населения Вологодской области, результаты которой продемонстрировали достоверные отличия в наличие поведенческих ФР, среди которых доминируют нерациональное питание, избыточное употребление алкоголя и более низкий уровень образования у лиц, проживающих в сельских муниципальных районах [21].

Согласно работе Чазовой И.Е., посвященной распространённости ФР ССЗ среди населения 10 городов России в возрасте 25-64 лет с установленной артериальной гипертонией, выявлена высокая распространённость ФР развития ССЗ у мужчин молодого возраста и у женщин в постменопаузе, основными среди которых являются повышенные уровни холестерина и глюкозы, а также ожирение [22].

Шишкиной Е.А. в своей работе рассмотрена структура коморбидности у больных с ИМ молодого и среднего возраста, а также оценены гендерные отличия и распространённость традиционных ФР доминирующими среди которых явились артериальная гипертония, гиперхолестеринемия и курение. Однако, исследование, помимо того, что посвящено только ИМ, имеет ограниченную территориальную привязанность [30].

Отдельно следует отметить работы, посвященные изучению возрастных и половых особенностей течения ИБС и распространённости ФР ССЗ в различных когортах (например, среди курящих мужчин трудоспособного возраста, среди женщин с ожирением или среди женщин средне урбанизированного города Западной Сибири), однако небольшой объём выборки в данных исследованиях [2, 16, 24, 28], а также полное отсутствие аналогичных работ в других регионах страны, не позволяют оценить вариабельность распространённости ФР ССЗ в РФ в целом и проследить динамику различающихся показателей.

Исследование Сотникова А.В. [25] посвящено прогнозированию ИМ у гражданских мужчин и военнослужащих молодого и среднего возраста с учетом сезонности, для которых помимо классических ФР ССЗ, автор выделяет дополнительные – инфекции ротовой полости, психоэмоциональный стресс и участие в военных конфликтах, что ограничивает использование результатов исследования для широкого круга лиц.

Таким образом, исследования, проведенные в последние десятилетия, подтверждают возросшее бремя ИБС среди лиц молодого возраста, в том числе среди женщин. Вместе с тем, они не позволяют создать единого представления об эпидемиологии всех острых форм ИБС, так как большинство из них посвящены ИМ.

При анализе опубликованной отечественной и зарубежной литературы, нам удалось найти лишь единичные исследования, посвященные эпидемиологическим аспектам нестабильной стенокардии. В диссертационной работе Гурченко А.Г. разработаны методологические подходы к изучению на популяционном уровне НС, как самостоятельной формы ИБС и сформирован «Регистр нестабильной стенокардии» на примере г. Томска [8].

Puelacher С. с соавт. в своем проекте, проведенном на основе двух независимых проспективных многоцентровых диагностических исследований АРАСЕ (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation /Преимущества оценки предикторов острого коронарного синдрома) и High-STEACS (High-Sensitivity Troponin in the Evaluation of Patients With Acute Coronary Syndrome /Высококочувствительный тропонин в оценке пациентов с острым коронарным синдромом), оценили частоту встречаемости и исходы НС у лиц с ОКС, что позволило авторам сделать вывод о том, что несмотря на относительно низкую заболеваемость и смертность от НС по сравнению с ИМбпСТ, у этих пациентов в отдаленном периоде (через 30 дней и 1 год) сохраняется высокий риск развития нефатального ИМ [136].

Эпидемиологические исследования в странах Азии выявили географические различия, неоднородность лечения и смертности пациентов с ОКС в Южной Азии.

Группа исследователей ACCESS сообщила, что 46% ОКС в развивающихся странах связаны с ИМпСТ и 54% — с ИМбпСТ или НС, Sharma R. et al. также показали, что ОКС возникает на десять лет раньше у выходцев из Южной Азии по сравнению с западным населением [72, 92]. Вместе с тем, авторы проводили исследования только на территории Азии, что не позволяет в полной мере транслировать результаты на другие, в том числе европейские регионы.

В последние годы, появились работы, рассматривающие в качестве критерия неблагоприятного течения и дополнительного ФР ССЗ показатель общего состояния здоровья, отражающий качество жизни пациента (КЖ), как интегрального показателя физического, психического и ролевого функционирования.

По данным большинства исследований [101, 200, 219, 241], у пациентов с ИБС наблюдается выраженный дефицит состояния здоровья, включая низкое КЖ.

Для оценки HRQoL (Health-related quality of life / качества жизни, связанного со здоровьем) пациентов с ИБС было разработано большое количество общих и специфичных для заболевания анкет-опросников (инструментов) с доказанной валидностью и надежностью [127].

Общие инструменты, не имеющие нозологической конкретики, используются для измерения показателей состояния здоровья, расчета лет жизни с поправкой на качество (QALY), а также для экономической оценки реализуемых программ здравоохранения. Наиболее распространенными среди общих инструментов являются опросник SF-36, включающий одну многопунктовую шкалу, которая оценивает восемь субшкал здоровья [287], и его краткая альтернативная версия SF-12 [77], применимые для людей любого возраста старше 14 лет. Кроме того, в практической медицине используются опросники качества жизни WHOQOL (The World Health Organization Quality of Life) и WHOQOL-BREF (краткая версия), разработанные экспертами ВОЗ [270], а также модифицированный опросник оценки здоровья (MHAQ- Modified Health Assessment Questionnaire), многомерный опросник оценки здоровья (MDHAQ - multidimensional health assessment questionnaire) и опросники оценки здоровья (HAQ и HAQ-II, Health Assessment Questionnaire) [33, 60].

Вместе с тем, общие инструменты применимы как к здоровым людям, так и к пациентам с любым заболеванием, что не позволяет оценить влияние конкретной нозологии на КЖ, связанное со здоровьем.

Среди существующих специализированных инструментов оценки качества жизни при ССЗ, наиболее хорошо известны: Сиэтлский опросник стенокардии (SAQ - The Seattle Angina Questionnaire), применяемый для количественной оценки симптомов стенокардии и степени ее влияния на функционирование и КЖ [157, 244], опросник MacNew (The MacNew Heart Disease HealthRelated QoL Questionnaire), используемый у больных с ИМ и представляющий собой модификацию оригинального инструмента оценки качества жизни после перенесенного инфаркта миокарда (QLMI- Quality of life after myocardial infarction), но для самостоятельного использования, без интервьюера [49], MLHF (the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) Миннесотский опросник КЖ больных с сердечной недостаточностью [218], а также европейский опросник HeartQoL (Heart Disease Health-related Quality of Life), созданный на основе комбинации вышеназванных трех опросников, с анкетой SF-36 и госпитальной шкалой тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) [163].

При этом одномоментное сочетание различных опросников при оценке HRQoL пациентов с ИБС было использовано лишь в нескольких международных исследованиях [42, 50, 125, 173].

В доступной литературе имеются единичные работы, в которых содержатся результаты дополнительной оценки факторов, влияющих на ИБС, в структуре качества жизни [126, 286]. Стоит отметить, что наличие ФР определялось отдельно по амбулаторным картам пациентов и не входило в анкету-опросник качества жизни, а суммарная оценка в баллах общего показателя здоровья не проводилась.

Таким образом, несмотря на многочисленность работ, посвященных КЖ пациентов с ИБС, неоднородность исследований не позволяет сделать определенные выводы о том, какие компоненты состояния здоровья являются кардиотоксичными, связано ли состояние здоровья причинно-следственной связью с прогнозом заболе-

вания или является маркером риска, и как следует оценивать и контролировать состояние здоровья как потенциальный ФР в клинической практике. Все это обосновывает необходимость проведения дополнительных клинико-эпидемиологических исследований на территории РФ с учетом региональных особенностей распространенности ФР ССЗ.

Учитывая, что среди всех субъектов Российской Федерации, по данным Росстата, Орловская область на протяжении последних лет занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от ССЗ [9], а эпидемиологические исследования по оценке распространенности и влияния факторов риска ССЗ не выполнялись, это определяет актуальность их проведения, в том числе, у пациентов трудоспособного возраста.

1.2 Роль иммунопатофизиологических механизмов в диагностике острых форм ИБС.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в диагностике и лечении ССЗ, острые формы ИБС остаются одной из основных причин госпитализации и смертности во всем мире [106, 111]. В настоящее время исследования ведущих мировых ученых направлены на разработку скрининговых методов ранней и досимптомной диагностики острых форм ИБС, а также поиск способов восстановления нормальной функции сердца после перенесенной острой ишемической атаки [62, 110]. Современные достижения в области лабораторной диагностики позволили выявить большое количество кандидатных биомаркеров, связанных с острыми формами ИБС, среди которых сердечный тропонин является признанным «золотым стандартом» для диагностики ИМ и стратификации риска краткосрочных прогнозов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [63, 232]. Вместе с тем, несмотря на то что, сердечные тропонины (тропонин Т, I, С, hs-cTn) обеспечивают высокую клиническую специфичность и чувствительность в отношении повреждения кардиомиоцитов и некроза миокарда в первые часы от начала симптомов, их уровень у пациентов с ОКС может оставаться в пределах референсных значений, а также быть повышенным при заболеваниях, не ассоциированных с некрозом миокарда, что требует динамического определения данного белка как у тропонин-негативных, так и тропонин-позитивных пациентов с ОКС [63, 232]. Кроме того, многочисленные исследования, проведенные в последние годы [17, 63, 232], показывают, что несмотря на точность детекции ИМ с помощью тропонина, его уровень не позволяет учитывать патофизиологические аспекты специфического развития острых форм ИБС, что обосновывает перспективность применения мультимаркерного подхода к диагностике данной патологии, включающего сочетанное использование тропонина и других биомаркеров [297].

Идентификация новых биомаркеров сегодня является перспективной областью исследований, направленных на более детальное изучение уже известных

процессов, участвующих в патофизиологии ССЗ и способствующих переходу стабильной ИБС в острую форму [207].

Понимание патофизиологических механизмов, вовлечённых в структурные и функциональные изменения при острых формах миокардиальной ишемии позволило сформулировать концепцию «ремоделирования миокарда», которое в современном контексте определяется как совокупность молекулярных, клеточных и интерстициальных трансформаций, проявляющихся изменениями размера, массы, геометрии и функции сердца [73, 108, 248].

В клинической практике наиболее используемыми методами обнаружения этих изменений остаются эхокардиография, вентрикулография и магнитно-резонансная томография, которые не позволяют в полной мере оценить степень ультраструктурных изменений миокарда [23, 108].

Молекулярно-кардиологические исследования, проведенные в последние десять лет, выявили роль различных сигнальных молекул в процессах патологического ремоделирования (α -миозина, саркотубулярной АТФазы, β -миозина, GLUT-1, белка MEF2, α -актина, натрийуретического пептида, галектина, кавеолина, нейрональной синтазы оксида азота, ангиотензинпревращающего фермента, GLUT-4, SERCA2a, матриксных металлопротеиназ, активирующего протеина-1 и др. [23, 34, 73, 108, 248].

Однако на данный момент большинство обсуждаемых биомаркеров имеют ограниченную клиническую применимость и скорее используются для лучшего понимания путей, ведущих к дисфункции миокарда при остром коронарном синдроме.

Как известно, ОКС представляет собой сложный иммунопатофизиологический процесс, среди основных причин которого выделяют разрыв атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом, прогрессирующую механическую и динамическую обструкцию коронарных артерий, системный и локальный воспалительный процесс [51, 93, 271].

Многочисленные исследования последних десятилетий позволили значительно расширить представление о воспалительном генезе ИБС и постинфарктного ремоделирования миокарда [123, 166, 226].

Известно, что ишемия и некроз миокарда стимулируют мощную инфильтрацию лейкоцитами, что не только способствует очищению от некротических остатков, но и запускает воспалительную реакцию [91]. При этом эндогенные молекулы, высвобождаемые из некротических и поврежденных кардиомиоцитов и некардиомиоцитарных клеток, действуют как сигналы опасности (DAMP), активируя рецепторы распознавания образов (PRR) и запуская сложный сигнальный каскад, приводящий к высвобождению цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии, необходимых, с одной стороны, для репаративной регенерации тканей, с другой – индуцирующих развитие воспалительного фиброзного ремоделирования миокарда [79, 131, 171, 189, 192, 260].

Провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) вырабатываются в течение первых дней после ИМ и являются ключевыми регуляторами воспаления и рекрутирования клеток в очаг ишемического повреждения. Многочисленные исследования показывают, что дисбаланс в выработке цитокинов сопровождается нарушением регенерации и развитием патологического ремоделирования миокарда [143, 149, 150]. Неблагоприятный исход ОКС коррелирует с высоким уровнем ФНО- α в сыворотке крови и является независимым прогностическим фактором при определении долгосрочного прогноза у пациентов после ОКС [210]. Активация продукции ФНО- α приводит к диастолической дисфункции левого желудочка, а также апоптозу кардиомиоцитов [272, 279]. В работе Selvasandran K. A. и соавт. показано, что у больных с ИМ обширность некротического поражения миокарда взаимосвязана с сывороточным уровнем ФНО- α [35], а в исследовании, проведенном Kouvas N. и соавт., продемонстрировано, что ФНО- α , способствует поглощению окисленных ЛПНП макрофагами и усиливает окислительный стресс в атеросклеротической бляшке [255].

В современной медицинской литературе имеются данные о взаимосвязи уровня маркера раннего воспаления ИЛ-6 в крови и летальными исходами в течение шести месяцев после ИМ [120, 150]. Hilfiker-Kleiner D. и соавт. в своём исследовании продемонстрировали развитие неблагоприятного ремоделирования миокарда при избыточной активации ИЛ-6 [75].

В работе Savvatis K. и соавт., также было показано, что ИЛ-6 увеличивает жесткость сердечной мышцы, влияя на сократительную способность миокарда [151].

Достаточно хорошо изучена роль провоспалительного цитокина ИЛ-1 в патогенезе ССЗ. Так исследование Sager H. B. и соавт. показало, что циркулирующий ИЛ-1 β индуцирует пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток костного мозга после ИМ, тем самым увеличивая количество циркулирующих лейкоцитов и степень воспалительной реакции в инфарктном сердце [250], а также опосредует пироптоз кардиомиоцитов [279]. Описана роль повышенного уровня ИЛ-1 в качестве маркера нестабильности атероматозной бляшки [255].

Несмотря на данные экспериментальных и клинических исследований о негативных эффектах ИЛ-1, 6 и ФНО- α при ишемическом повреждении и ремоделировании миокарда, имеется несколько исследований, которые противоречат этой парадигме, приводя данные о кардиопротективном действии вышеуказанных медиаторов, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения диагностической и прогностической значимости воспалительных цитокинов при острых формах ИБС [67, 143, 212].

Другим медиатором, вовлеченным в процесс воспаления и постинфарктного ремоделирования миокарда, является ИЛ-10, обладающий противовоспалительными, антитромботическими, антиатеросклеротическими свойствами [44].

Так, в эксперименте моделирования ИМ на животных установлено повышение концентрации ИЛ-10, что согласуется с его ролью в подавлении провоспалительных сигналов [199].

Результатами работы Oemrawsingh R.M. и соавт. показано что низкие уровни

ИЛ-10 связаны с неблагоприятными событиями пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) [183].

Исследования ряда авторов показали, что ИЛ-10 запускает механизм, приводящий к повреждению сосудов и увеличению коронарного риска [142, 209], что обосновывает необходимость его дальнейшего изучения при острых формах ИБС.

В последние годы в литературе появляются все больше данных, свидетельствующих о тесной связи между воспалением и сигнальными путями, вовлеченными в патогенез ИБС и постинфарктного ремоделирования миокарда [141]. Особое внимание исследователей сосредоточено на изучении WNT – сигнального пути, связанного с множеством иммунобиологических процессов как в эмбриональном, так и постнатальном периоде, отвечающего за дифференцировку, пролиферацию и миграцию клеток [196, 197, 267], а также играющего важную роль в процессах ангио- и атерогенеза [82, 269]. При этом, нарушения WNT-сигналикации приводят к развитию различных патологических состояний [71, 128, 247, 291].

В патогенез кардиоваскулярных заболеваний и процессы ремоделирования миокарда вовлечены все три известных пути передачи WNT-сигнала (канонический WNT/ β -catenin, неканонический WNT/ Ca^{2+} и путь планарной клеточной полярности), ввиду этого, изучение передачи WNT-сигналов при ССЗ стала областью интенсивных исследований в последние десятилетия [71, 128, 247, 291].

Ежегодно появляется все больше доказательств того, что передача WNT сигналов реактивируется во время острого ишемического процесса в миокарде и ремоделировании сердца за счет повышенной экспрессии его компонентов [80, 105, 281], в связи с этим изучение основных белков WNT-сигнального пути может предоставить дополнительную информацию о патофизиологии ИБС.

Известно, что β - катенин является центральной молекулой в WNT/ β - catenin сигнальном пути [71]. В последние годы расширились представления о роли β -катенина в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний [291]. Так была описана активация WNT-сигнального пути в эндотелиальных клетках сосудов в области инфаркта, пролиферация и миграция которых во время неоваскуляризации области ишемического повреждения сопровождалась накоплением β -катенина [300]. Это

также подтверждается исследованием Nakagawa A. и соавт., описывающем влияние сверхэкспрессии β -катенина на развитие прогрессирующей сердечной дисфункции [37].

Появляется все больше доказательств участия β -катенина в процессе постинфарктного ремоделирования миокарда. Так, в экспериментальных работах описано, что β -катенин является центральным медиатором профибротической передачи сигналов, а накопление β -катенина приводит к активации фибробластов и способствует фиброгенезу [36, 161, 213, 294, 300] и стимуляции синтеза коллагена [54].

Наряду с этим, активация канонической передачи сигналов WNT и повышение уровня β -катенина, участвующего в контроле пролиферативной способности кардиомиоцитов, способствует активации стволовых клеток, необходимых для восстановления миокарда после повреждения [220].

Известно, что при отсутствии внешних стимулов, β -катенин расщепляется мультипротеиновым «комплексом деградации», одним из основным компонентов которого является гликогенсинтаза-киназа 3 (GSK-3) [245].

В настоящее время описаны две изоформы GSK-3 (GSK-3 α и β), которые обладают широким спектром активности: от регуляции клеточного метаболизма до контроля роста и дифференцировки клеток [55]. Описаны нарушения регуляции GSK-3 при различных заболеваниях, включая сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет [113, 249].

Экспериментальные исследования, посвященные изучению GSK-3 в патогенезе ССЗ, подтвердили ключевую роль передачи сигналов GSK-3 в пролиферации кардиомиоцитов [38] и идентифицировали GSK-3 β как негативный регулятор их гипертрофического ответа [61, 69, 83, 147], а также определили его роль в развитии постинфарктного ремоделирования [64, 188].

Стоит отметить, что основное внимание ученых было направлено на GSK-3 β , однако, результаты исследований последних лет убедительно доказали важное значение обеих изоформ GSK-3 в патогенезе ССЗ. Согласно данным экспериментальных исследований, делеция GSK-3 α оказывает кардиопротективное действие при

остром инфаркте миокарда, и необходима для ограничения неблагоприятного ремоделирования в ишемизированном сердце [117]. Однако, эти результаты не согласуются с данными Zhou J. и соавт., которые продемонстрировали, что полная потеря GSK-3 α приводит к спонтанной гипертрофии сердца и усугубляет индуцированное ИМ ремоделирование [61].

Другим фактором WNT-сигналинга, приводящим к деградации β -катенина, является WIF-1 (WNT-1 ингибирующий фактор), представляющий собой секретлируемый антагонист WNT-сигнального пути, который связывается непосредственно с внеклеточными лигандами WNT, предотвращая их взаимодействие с рецепторами [222].

Результаты зарубежных исследований наглядно демонстрируют, что WIF-1 вовлечен в процесс внутриутробного развития сердца и регулирует процессы, приводящие к кардиомиопатии, однако, в отличие от других белков WNT-сигнального пути, роль WIF-1 в патогенезе ССЗ практически не изучена, что подтверждается малым объёмом опубликованных работ [70, 290, 291].

Имеются лишь единичные данные о том, что WIF-1 ингибирует фактор роста соединительной ткани, который активирует фибробласты и вызывает гипертрофию кардиомиоцитов [162, 266].

Askevold E. T. и соавт, в своей работе оценили сывороточный уровень WIF-1 у пациентов с симптоматическим аортальным стенозом и предположили возможность его использования в качестве биомаркера летального исхода [236].

В исследовании, проведенном Ress C. и соавт., продемонстрировано, что уровень циркулирующего WIF-1 тесно связан с развитием ССЗ и отражает измененную передачу сигналов WNT в раннем атерогенезе, являясь важным предиктором будущих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [70].

Наименее изученным среди компонентов WNT-сигнального пути является DVL-1 (dishevelled-1). Несмотря на то, что в фундаментальных исследованиях показано, что DVL играет центральную роль в распространении WNT-сигнала путем ингибирования фосфорилирования GSK-3 и может влиять на различные процессы

развития клетки, имеются лишь единичные работы, посвященные его роли в патогенезе кардиоваскулярной патологии [86, 94].

В исследовании Zelarayan L. и соавт. обнаружили, что нокдаун гена DVL-1 может блокировать WNT/ β -catenin сигнальный путь, приводя к снижению сердечной гипертрофии [53].

Важными, на наш взгляд, представляются полученные экспериментально *in vivo* данные о повышенной экспрессии DVL-1 в миофибробластах и эндотелиальных клетках сосудов в области инфаркта [94].

Zhao H. и соавторы описали активацию DVL-1 при окислительном стрессе, что также подчеркивает его важную роль в патогенезе ИБС [86], однако детальный механизм сигнального пути WNT-frizzled-Dishavelled, участвующего в репаративном процессе, нуждается в дальнейшем уточнении.

Поскольку каноническая передача WNT-сигналов является важнейшим регулятором обмена костной ткани, этот сигнальный путь стал одним из основных направлений проведения научных исследований в аспекте патологической внекостной кальцификации, участвующей как в развитии атеросклероза, так и в процессе ремоделирования миокарда и сосудов [84, 115, 283].

Так, показана важная роль склеростина, как основного антагониста WNT-сигнального пути, в регуляции формирования костной ткани [129].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях кальцификации сосудов, показано повышение сывороточного и тканевого уровня склеростина [235, 242, 292].

Несмотря на достаточную противоречивость результатов исследований по оценке связи уровня сывороточного склеростина и кальцификации сосудов и клапанов сердца, большинство исследователей показывают прямую корреляционную связь с большой вероятностью кальцификации сосудов [43, 234, 225, 262].

Тесная прямая связь высокого уровня сывороточного склеростина с атеросклерозом была доказана в ряде исследований [98, 268]. Однако, в работе Миловой Л.Ю. и соавт., получены противоположные результаты, свидетельствующие об обратной зависимости концентрации склеростина и атеросклерозом [96].

Стоит отметить, что многими научными коллективами были предприняты попытки использования сывороточного склеростина в качестве прогностического маркера неблагоприятных сердечно-сосудистыми событий и артериальной жесткости, при этом не было получено однозначных результатов [96, 98, 268].

Таким образом, передача WNT-сигналов является важным ключевым фактором не только в процессе развития ССЗ, но и при восстановления нормальной работы сердца после перенесенной острой ишемической атаки.

Однако большинство данных, опубликованных на сегодняшний день, и свидетельствующих об активации передачи сигналов WNT, были установлены в экспериментальных животных моделях или основаны на генетических вмешательствах, и лишь в единичных работах использовалось количественное определение отдельных белковых компонентов WNT – сигнального пути у пациентов. Поэтому, представляет практический интерес комплексное изучение морфогенных пептидов WNT-сигнального пути у пациентов с острыми формами ИБС и оценка перспективности их использования в качестве диагностических биомаркеров.

В последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных аспектов патогенеза широкого спектра заболеваний, за счет изучения структуры, функции, физиологии, а также патофизиологических изменений в митохондриях [14, 175, 204].

Накапливающиеся данные выявляют новые связи между митохондриальной дисфункцией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что снижение окислительной способности митохондрий способствует сердечной дисфункции, а выработка активные формы кислорода (АФК) значительно усилена при поражении миокарда [118]. Открытия ряда авторов установили, что АФК стимулируют сократительную функцию миокарда, активируют факторы транскрипции, индуцируют апоптоз кардиомиоцитов и играют одну из ключевых ролей в патофизиологии ССЗ [119]. К настоящему времени сложилось единое мнение, о том, что митохондриальная дисфункция ответственна не только за инициацию, но и за прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [176, 203].

Согласно современным данным, митохондриальная дисфункция во время острой ишемии миокарда является одним из основных факторов, влияющих на гибель кардиомиоцитов и потенциальным определяющим формирование постинфарктного ремоделирования [34, 251].

Так, в исследовании De Stefani D. и соавт., посвященном изучению гомеостаза митохондрий, было показано, что острая реперфузия миокарда сопровождается биохимическими и метаболическими изменениями, которые включают перегрузку митохондрий Ca^{2+} , окислительный стресс и изменение митохондриальной проницаемости и др. [31].

Важную роль в поддержании митохондриального гомеостаза играет аутофагия, обеспечивающая удаление поврежденных митохондрий [118]. В настоящее время аутофагия описана как фундаментальный механизм кардиопротекторного действия, участвующий в ишемическом процессе [87, 253]. Регуляция функционирования аутофагического процесса зависит как от внутренних, так и от внешних стимулов, таких как ФНО- α , который запускает путь NF - κ B, или DAMP, которые передают сигналы через внутри- и внеклеточные PRR [164].

Селективным вариантом аутофагии является митофагия, ведущая к лизосомальной деградации дисфункциональных митохондрий [85, 285].

В большинстве исследований показана кардиопротекторная роль митофагии при инфаркте миокарда и при его ишемически-реперфузионном повреждении. При этом нарушение регуляции митофагии и последующее накопление дисфункциональных митохондрий приводит к еще большему энергетическому дефициту ишемизированного миокарда и усугубляет течение заболевания [179, 182].

Однако, в последнее время находит экспериментальное подтверждение гипотеза «о парадоксе митофагии», согласно которой, митофагия играет разные роли в ишемической и реперфузионной фазах, с одной стороны, оказывая кардиопротекторное действие во время ишемии, с другой, во время реперфузии - чрезмерная митофагия нарушает целостность и функцию митохондрий, что снижает жизнеспособность клеток [41, 180].

Ввиду этого, вопрос о том, является ли митофагия защитной или вредной при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда, все еще остается спорным, что обосновывает проведение дополнительных исследований в данном направлении.

Несмотря на потенциальное патофизиологическое значение митохондриальной дисфункции при ИБС, на сегодняшний день существует лишь несколько методов оценки нарушений митохондриального гомеостаза, одним из которых является определение потенциала митохондриальной мембраны (ПММ/ Ψ_m), отражающего биоэнергетическое состояние митохондрий [40, 178].

Нестабильность потенциала внутренней митохондриальной мембраны ассоциирована развитием аритмий [261], апоптоза и некроза кардиомиоцитов [119, 146] и сердечной недостаточности [264] во время ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

Но несмотря на ежегодно возрастающее количество работ по изучению митохондриальных нарушений при различных патологических состояниях [179, 182, 261], их результаты имеют значительную неоднородность, ввиду использования различных объектов исследования (от изолированных митохондрий до культивируемых кардиомиоцитов), что обосновывает необходимость продолжения работы в данном направлении.

Митохондриальные изменения неразрывно связаны с окислительным стрессом [103, 118]. В физиологических условиях окислительные и антиоксидантные процессы в организме хорошо сбалансированы, а дисбаланс образования АФК и их элиминации системами антиоксидантной защиты приводит к развитию окислительного стресса [56, 116]. Как следствие, высокие уровни АФК запускают провоспалительную сигнализацию, приводя к экспрессии NF- κ B, которая сопровождается продукцией воспалительных медиаторов, в том числе, запускает NOS-сигналинг [140, 160].

В последние годы накоплено большое количество данных о механизмах NOS-сигналинга, свидетельствующих о его центральной роли в патогенезе различных ССЗ, включая острый инфаркт миокарда, диастолическую сердечную недостаточность и гиперлипидемию [137, 193].

Многочисленными исследованиями показано, что циркулирующие уровни маркеров окислительного стресса коррелируют с активностью атеросклеротического заболевания за счет инициирования воспалительного каскада и окисления ЛПНП с образованием пенистых клеток макрофагального происхождения, что приводит к нестабильности и разрыву атеросклеротической бляшки [109, 138].

Все больше данных свидетельствует о том, что внутриклеточный оксид азота (NO) передает сигналы не только за счет активации гуанилатциклазы, но и за счет взаимодействия с активными формами кислорода в процессе ROS-сигналинга [121]. Было показано, что NO модулирует АФК-зависимые сигнальные пути, а также продукцию митохондриальных АФК. Однако точные механизмы взаимодействия между АФК и NO, проводящими внутриклеточные сигналы, до сих пор неясны.

Показано, что оксид азота играет ключевую защитную роль в ишемическом повреждении миокарда, благодаря своим сосудорасширяющим свойствам [121]. Вместе с тем, Soskic S.S. и соавт. указывают на то, что избыточное производство NO способствует миокардиальной дисфункции и развитию хронической сердечной недостаточности [224].

Исследования, проведенные на лабораторных животных, выявили значительное увеличение экспрессии NO после перенесенного ИМ [202].

Известно, что NOS-сигналинг участвует в регуляции тонуса коронарных артерий, а их окклюзия и последующее восстановление кровотока приводит к нарушению образования NO [7]. Патологические изменения в генерации NO могут спровоцировать различные локальные дефекты, которые со временем могут прогрессировать и определять структурную целостность и функциональность сердечно-сосудистой системы [100].

Показано, что высокая концентрация (нитритов и нитратов NO_x) у больных с ИМ является маркером затяжного воспалительного процесса [194], а также может способствовать развитию кардиогенного шока при ИМ [195].

Снижение биодоступности NO на сегодняшний день считается одним из центральных факторов утраты его кардиозащитного действия [137]. Важный вклад в ускоренный катаболизм NO, наблюдаемый при повреждении миокарда, связанного с ишемией, вносит миелопероксидаза полиморфноядерных нейтрофилов (МП), мигрирующих в зону воспаления [186, 187, 204]. Усиление продукции МП коррелирует с неблагоприятным течением патологического процесса в миокарде и его исходом [237].

Недавние исследования показали, что кроме усиления катаболизма оксида азота при ишемии миокарда, наиболее распространенными действиями МП, являются образование дисфункциональных липопротеинов с повышенным потенциалом атерогенности, эндотелиальная дисфункция, нарушение вазореактивности и нестабильность атеросклеротических бляшек, что позволяет рассматривать МП как маркер повышенного кардиометаболического риска [190].

Стоит отметить единичные исследования, описывающие связь МП и показателей ремоделирования миокарда. Так, Askari A. T. и соавт., одними из первых обнаружили механистическую связь МП и ремоделирования левого желудочка после ИМ, приводящую к застойной сердечной недостаточности и внезапной сердечной смерти [184], что позднее было подтверждено в исследовании Ali M. и соавт., а также Васильева Н. и коллег, продемонстрировавших, что оксиданты, генерируемые МП, оказывают неблагоприятное влияние на ремоделирование и функцию ЛЖ [185, 187].

Кроме того, известно, что ткани, подвергшиеся ишемически-реперфузионному повреждению, содержат несколько антиоксидантных систем, включая такие эндогенные антиоксиданты как каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза (SOD) и др. В настоящее время описаны 3 изофермента супероксиддисмутазы (секретируемая внеклеточная SOD [EC-SOD], цитозольная CuZn-SOD и митохондриальная Mn-SOD).

В исследованиях *in vivo* было показано, что удаление супероксида и пероксинитрита с помощью супероксиддисмутазы, предотвращают клеточную энергетическую недостаточность и повреждение тканей, связанные с ишемией и реперфузией [231], что было подтверждено результатами работы Fukai T. и соавт., продемонстрировавшими положительное влияние супероксиддисмутазы на сохранение функции сердца и ограничение размера ИМ после ишемии-реперфузии [95]. Установлено, что SOD имеет решающее значение для нормальной морфологии сердца и защищает сердце от индуцированного оксидантами фиброза, апоптоза и потери функции [238].

Однако, в работе Li X. и соавт. были получены противоположные результаты, свидетельствующие о том, что активность Ec-SOD в сыворотке была независимо связана с процессами ремоделирования структуры левого желудочка и развитием последующей сердечной недостаточности при ССЗ [96].

По мере совершенствования понимания патогенеза ОКС и открытия новых биомаркеров, мультимаркерная парадигма, использующая комбинацию как установленных и общепринятых, так и новых маркеров, для оценки риска и принятия клинических решений, позволила существенно улучшить результаты лечения пациентов с ОКС.

Растущий интерес к многофакторному анализу способствовал разработке многомерного индекса (Multimarker Index™), объединяющего результаты диагностических анализов *in vitro* в алгоритм, присваивающего коэффициент значимости каждому показателю, что позволяет выявить точку отсечения (cut-off) для каждого показателя [88].

Moskel M. и соавторы применяли иной подход к мультимаркерному анализу с использованием деревьев классификации и регрессии [230]. Lu J. и соавторы использовали модели машинного обучения для прогнозирования развития острого коронарного синдрома и риска смерти, сделав вывод о том, что машинное обучение, применяемое к связанным данным, потенциально может улучшить прогнозирование риска неблагоприятных исходов [170].

Концепция нейронных сетей также была протестирована для биомаркеров ОКС, основным преимуществом которой является отсутствие связи с пороговыми значениями показателей и выявление закономерностей в результатах лабораторных анализов. Однако, существенным недостатком является необходимость в большом количестве аналитических данных, что возможно только в глобальных медицинских исследованиях [32].

Все вышесказанное обосновывает необходимость поиска новых диагностических подходов с использованием патофизиологических маркеров для оценки состояния, неблагоприятного течения и исходов ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика больных

Для выявления особенностей структуры и факторов риска ССЗ в Орловской области нами был проведен ретроспективный анализ 18214 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» за период с 2016 по 2021 гг., изучены материалы отчетности медицинского информационно-аналитического центра и данные Орловского областного регистра РЕГИОН-ИМ за 2016-2021 гг.

В проспективное исследование вошли 353 пациента молодого и среднего возраста (от 18 до 59 лет, в соответствии с классификацией ВОЗ) с острыми формами ИБС, находившиеся на лечении в кардиологических отделениях регионального сосудистого центра БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» в период с 2019 по 2021 гг.

Все обследуемые с ИБС были разделены на 2 группы: I группу составили пациенты с инфарктом миокарда (165 человек), во II группу вошли больные с нестабильной стенокардией (188 человек). Средний возраст больных с ИБС составил при ИМ $50,8 \pm 7,4$ года и $53,2 \pm 5,7$ - при НС. Статистических различий по возрасту выявлено не было ($p > 0,05$). В обеих группах количество мужчин было преобладающим и составило 79,4% всех обследуемых.

Для определения значений иммунологических показателей цитокинового статуса, WNT-сигнального пути, оксидативного и митохондриального гомеостаза, принимаемых за физиологическую норму, было проведено обследование 50 условно-здоровых лиц (ЗД), не имеющих ИБС, сопоставимых по возрасту и полу с больными исследуемых групп.

Комплексный анализ включал оценку анамнеза и объективного статуса пациентов, лабораторное общеклиническое обследование, ЭХО-кардиографию, в рамках действующих клинических рекомендаций по ведению обострения ИБС, а также иммунологическое обследование.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации, протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева» (Протокол №17 от 10.12.2019г.). Перед включением в исследование у всех больных получено информированное согласие об использовании результатов их обследования в научных целях.

На каждого пациента заполнялась разработанная нами индивидуальная электронная карта, включающая анкетные данные, анамнез жизни и заболевания, данные физикального осмотра, результаты лабораторно-инструментального обследования, сведения о назначенных и принимаемых лекарственных препаратах, которая позволяла изучить и оценить факторы риска ССЗ. Всем пациентам, вошедшим в исследование, был присвоен уникальный цифровой код, дальнейшая интерпретация и обработка результатов проводилась в обезличенной форме.

Критерии включения в исследование:

- лица молодого (18-44 года) и среднего (45-59 лет) возраста с клинически установленным диагнозом острых форм ишемической болезни сердца;
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

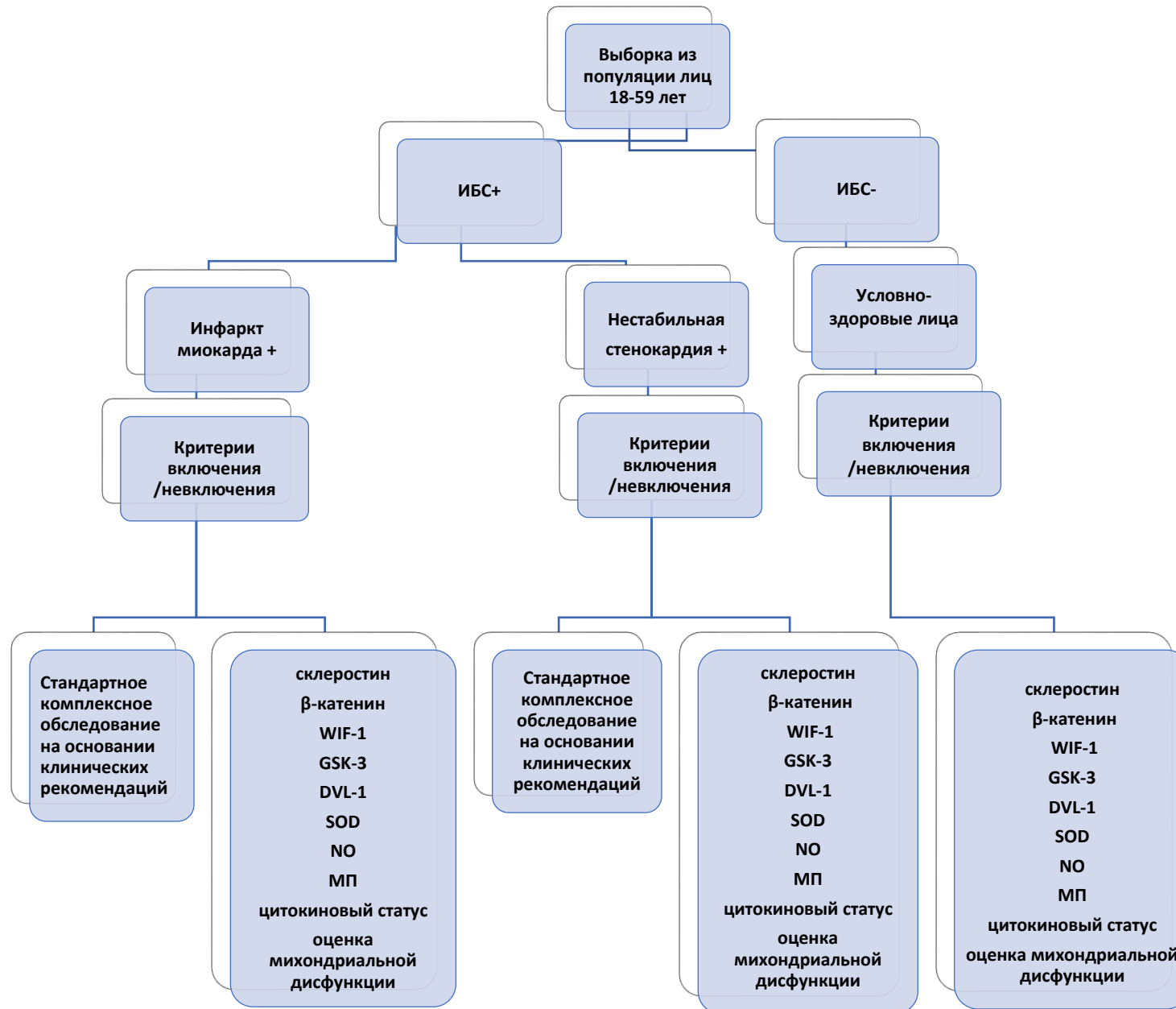
- возраст моложе 18 лет и старше 59 лет;
- кардиогенный шок;
- гипертоническая болезнь выше 2 степени;
- хроническая сердечная недостаточность выше I стадии;
- верифицированные онкологические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- психические заболевания;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- болезни соединительной ткани;
- наличие патологии, влияющей на липидный обмен;
- декомпенсированный сахарный диабет;

- терминальные стадии соматических болезней, самостоятельно влияющих на прогноз;
- цирроз печени;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- патологии гемостаза;
- беременность и лактация;
- острые инфекционные заболевания;
- отказ больного от проводимого исследования.

Критерии исключения пациента из проводимого исследования:

- отказ больного от проводимого исследования на любом из этапов исследования;
- наступление беременности;
- острые инфекционные заболевания (включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19);
- обострение / декомпенсация хронических заболеваний

Дизайн исследования



2.2. Методы лабораторного обследования больных

Объем клинических исследований пациентов включал определение показателей общего анализа крови, уровня тропонинов в динамике, холестерина общего профиля, С-реактивного белка, электролитов (калий, натрий, кальций), глюкозы, коагулограммы. Общеклинические лабораторные исследования выполнялись на базе БУЗ ОО «ООКБ» с использованием анализаторов «Maxm Analyzer» (UK), «Monarch chemistry system» (Italy).

В соответствии с поставленными задачами, иммунологические исследования по определению цитокинового статуса, оксида азота, миелопероксидазы, супероксиддисмутазы и морфогенных белков WNT-сигнального пути проводились в лаборатории клинической иммунологии медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева». Забор крови из периферической вены осуществлялся в первые 24 часа. Для показателей, оцениваемых в динамике, - в момент поступления и на 9-10 сутки. На момент забора крови пациенты не получали производных нитроглицерина.

Концентрацию иммунных факторов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA) на фотометре STAT FAX 2100 с использованием наборов реагентов АО Вектор-Бест (Россия) для ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α ; ООО "Цитокин" для определения супероксиддисмутаза и Sunlong Biotech Co (China) для β -катенина, склеростина, WIF-1, GSK-3 α и β , а также DVL-1, все исследования проведены согласно рекомендациям и прилагаемой к каждому набору инструкции.

Уровень оксида азота (NO) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса. Результат рассчитывали по кривой с использованием стандартных растворов нитрита натрия [7].

Содержание миелопероксидазы определяли по пероксидазной активности исследуемой биологической жидкости [29]. Единицы оптической плотности выражали в условных единицах (усл.ед.).

2.3. Методы оценки качества жизни и факторов риска ССЗ

Для оценки КЖ и риска развития ССЗ был использован модифицированный опросник, разработанный нами на основе стандартизированной анкеты оценки качества жизни (SF-36) и Heart-Health Screenings, который включал в себя 21 вопрос (12 вопросов для оценки КЖ и 9 вопросов, позволяющих оценить наличие факторов риска развития ССЗ). Для пациентов с установленным диагнозом ИБС в опросник были введены дополнительные 5 вопросов, позволяющих оценить приверженность пациентов к лечению по основным группам лекарственных препаратов, назначенных и применяемых в соответствии с клиническими рекомендациями. Максимальное количество баллов за каждый вопрос составляло 5 баллов, минимальное - 1 балл (см. Приложение 1). Для удобства прохождения тестирования и снижения количества очных контактов с обследуемыми в ковидный период, большинство анонимных опросников было лично заполнено пациентами в электронном виде с использованием облачного хранилища Google Диск в режиме Тест (Google Workspace) с последующим переводом в Excel.

Опросник SF-36, который лежит в основе, модифицированной нами анкеты, включает 36 вопросов, и классически используется для оценки КЖ пациентов. Вопросы опросника сгруппированы в 8 субшкал:

1. физическое функционирование (Physical Functioning – PF)
2. ролевое физическое состояние (Role- Physical Functioning - RP)
3. интенсивность боли (Bodily pain – BP)
4. общее состояние здоровья (General Health – GH)
5. жизненная активность (Vitality-VT)
6. социальное функционирование (Social Functioning – SF)
7. ролевое эмоциональное состояние (Role-Emotional – RE)
8. психическое здоровье (Mental Health – MH)

Субшкалы (по четыре: 1-4 и 5-8) объединены в две основные шкалы, позволяющие оценивать физический компонент здоровья (Physical Health -

PH) и психологический компонент (Mental Health – МН). Распределение вопросов опросника по шкалам и субшкалам представлены в Приложении 2.

Однако, такое большое количество вопросов создает дополнительную нагрузку на участников исследования и в конечном итоге влияет на уровень вовлеченности респондентов во время заполнения опросника. Для снижения которой Ware J.E. и его коллеги разработали более краткую анкету SF-12, в которой использовалось меньшее количество вопросов (12 вместо 36), что позволяет значительно сократить время прохождения опроса пациентами и упростить работу исследователей по интерпретации полученных результатов [77, 287]. Стоит также отметить, что анкеты SF-12 и SF-36 имели высокую степень корреляции по суммарным показателям как физического, так и психического компонентов [77], ввиду этого нами также был выбран усеченный вариант анкеты.

Так как, опросник SF-36 разработан для оценки КЖ пациентов в целом, и не позволяет интерпретировать домены качества жизни, специфичные для кардиоваскулярных заболеваний, связанные с наличием факторов риска ССЗ и их влиянием на самочувствие анкетированных, в модифицированную анкету были включены вопросы Heart-Health Screenings, касающиеся уровня артериального давления, уровня холестерина и глюкозы сыворотки крови, массы тела и обхвата талии, наличие фактов курения и употребления алкоголя, а также особенностей питания.

Для определения валидности, разработанного нами опросника по оценке КЖ, было проведено анкетирование 112 условно-здоровых лиц, сопоставимых по возрасту с пациентами исследуемых групп.

2.4. Методы экспериментальных исследований

Мононуклеарные клетки периферической крови (МНК) выделяли с использованием метода дифференциального центрифугирования в градиенте плотности фиккол-верографин в условиях ламинарного бокса [27] и использовали в соответствии с задачами исследования, в соответствии с которыми

определяли колокализацию митохондрий и лизосом, а также мембранный потенциал митохондрий мононуклеаров периферической крови ЗД и больных обследуемых групп.

Для оценки колокализации митохондрий и лизосом (митофагии), живые нефиксированные клетки загружались зондом Lysosome/Mitochondria/Nuclear Staining Reagent - Cytopainter (ab139487), «Abcam»[®], UK, предназначенным для визуализации органелл: красный флуоресцентный лизосомальный краситель, зеленый флуоресцентный митохондриальный краситель и синий флуоресцентный краситель нуклеиновой кислоты с последующим отмыванием в растворе Хэнкса (HBSS) без фенолового красного, магния и кальция.

Для оценки состояния мембранного потенциала, выделенные МНК окрашивали люминесцентным красителем тетраметилродамин (TMRM), который накапливается в активных митохондриях. Микроскопия проводилась в 500 мкл клеточной суспензии с добавлением 500 мкл раствора HBSS на конфокальном микроскопе ZEISS LSM 900 с системой Airyscan 2 (Carl Zeiss AG, Германия). В режиме «Z-stack» производили серию оптических срезов и осуществляли запись наиболее показательных полей зрения. Зонды возбуждались лазерами различных длин волн (Lysosomal Staining - Red: Ex/Em = 568/667 nm, Mitochondrial Staining - Green: Ex/Em = 460/560 nm, Nuclear Staining - Blue: Ex/Em = 350/491 nm), согласно прилагаемой инструкции. Для каждого оптического среза в программе ZEISS ZEN 3.1 (Мюнхен, Германия) был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона для оценки колокализации двух структур, медианное значение которого принимали за значение всей клетки. Показатели с каждой клетки обрабатывали с помощью плагина оценки колокализации Macro.mitophagy (Пушино, Россия), в программе ImageJ (National Institute of Health, США). Обработка данных осуществлялась в программе OriginPro (OriginLab Corp., США).

2.5. Методы инструментальных исследований

Запись ЭКГ проводилась всем пациентам по общепринятой методике в 12 отведениях на 3-х канальном аппарате ECG-9803 Medinova Industrial Co., Ltd., ультразвуковое исследование сердца - на аппарате экспертного класса Toshiba Aplio 500; коронароангиография выполнялась по показаниям.

Гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) оценивали по индексу массы миокарда левого желудочка. Показатели более 115 г/м^2 у мужчин и более 95 г/м^2 у женщин расценивали как ГЛЖ [280].

Кроме того, дополнительно для оценки состояния артериальной и миокардиальной жесткости было проведено вычисление сердечно-сосудистого сопряжения (ССС, усл.ед.), по данным ЭХО-КГ с использованием формулы, предложенной P.D. Chantler: $ССС = E_a/E_s$, где E_s – конечно-систолическая жесткость желудочков, E_a - эффективная артериальная жесткость. Показатели конечно-систолической желудочковой и артериальной жесткости (E_s и E_a) рассчитывались следующим образом: $E_s = КСД/КСО$, $E_a = КСД/УО$, где КСД – конечно-систолическое давление, УО – ударный объем, КСО – конечно-систолический объем [68].

Полученные значения конечного диастолического объема (КДО), КСО, конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР), отношения ранней и поздней скорости митрального потока (Е/А), фракции выброса (ФВ) и СССР расценивались как показатели ремоделирования миокарда.

2.6. Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech в версиях v.1.2.0 - v. 2.8.5, 2020 - 2022 года (ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Данные представлены в виде абсолютного числа (%) больных, в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [$Q1$; $Q3$].

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для сравнения двух наборов прерывистых квантовых данных использовался точный критерий Фишера (F-тест, ф-критерий).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей), направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными

показателями оценивались с помощью шкалы Чеддока, при которой большему абсолютному значению (r_{xy}) соответствует большая теснота связи между двумя величинами, ввиду этого при $r_{xy} = 0$ наблюдается полное отсутствие связи, слабая связь - при $r_{xy} = 0,1 - 0,3$; умеренная — от $0,3$ до $0,5$; заметная — от $0,5$ до $0,7$; высокая — от $0,7$ до $0,9$; весьма высокая (сильная) — от $0,9$ до $1,0$.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Построение модели прогнозирования исхода ОКС в виде инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии производилось с использованием алгоритмов машинного обучения. Исходная выборочная совокупность, ассоциированная с известным конечным диагнозом, включающая 181 результат исследования пациентов, была сформирована на базе Microsoft Excel.

Предварительная обработка данных (поиск дублирующихся записей, аномальных значений и импутации пропусков) проводилась с использованием инструментов библиотеки Pandas на платформе языка программирования Python, эксплораторный факторный анализ - библиотек Pandas и Seaborn.

Выявления статистически значимых различий в значениях показателей осуществлялись методами графического анализа функций плотности методом distplot библиотеки Seaborn языка программирования Python для отображения дистрибутива с различными его вариациями.

Для разработки прогностических моделей использовались возможности языка программирования Python и библиотеки машинного обучения Scikit-learn.

Итоговые задачи классификации решались методами логистической регрессии, опорных векторов, случайного леса, градиентного бустинга и стохастического градиента [39].

Формирование обучающего и тестирующего массивов для обучения классификаторов производилось в соотношении 80/20, подбор наилучших гиперпараметров осуществлялся с помощью компоненты Gridsearch.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ФАКТОРОВ РИСКА В ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Для реализации поставленной задачи, нами был проведён ретроспективный анализ отчетных материалов медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) Орловской области, регионального сосудистого центра Орловской области и данных Орловского областного регистра РЕГИОН-ИМ за 2016-2021 гг., который показал, что в структуре общей заболеваемости в Орловской области ежегодно доминируют болезни системы кровообращения (БСК). Как видно из таблицы 1, среди БСК лидирующими являются болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением и ишемическая болезнь сердца (Таблица 1).

Таблица 1 - Заболеваемость болезнями системы кровообращения на
1000 взрослого населения Орловской области

Заболеваемость на 1000 взрослого населения	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Болезни системы кровообращения	387,3	369,9	392,2	402,1	353,0	347,9
Болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (I10- I13)	175,4	171,9	185,6	204,0	175,8	177,9
Ишемическая болезнь сердца (I20 - I25)	102,5	93,1	94,9	98,9	92,6	84
из них:	37,8	28,9	21,9	23,4	19,8	19
стенокардия (I20.8)						
нестабильная стенокардия (I20.0)	3,0	3,2	3,3	2,7	1,9	1,9
острый инфаркт миокарда (I21)	2,3	1,9	1,5	2,0	2,1	1,8

Примечание - показатель заболеваемости БСК в РФ в 2020 году составил 241,8 на 1000 населения [9].

Как видно из данных, приведенных в Таблице 1, заболеваемость ИБС за шестилетний период наблюдения не имела тенденции к снижению и сохранялась на высоком уровне (24,1 - 26,5% среди болезней системы кровообращения) и в 1,5 раза превышала данный показатель по РФ в целом. При изучении структуры ИБС стоит отметить, что уровень заболеваемости стенокардией снизился на 15,4% в 2020 году и на 14,2% в 2021 году, однако среди острых форм ИБС, таких как НС и ИМ, уровень заболеваемости незначительно варьировал в пределах от 0,1 до 0,6% и не имел тенденции к снижению.

За указанный период времени в стационары субъекта поступили 18214 пациентов с острым коронарным синдромом, среди них 18128 человек были госпитализированы в профильные отделения (региональный сосудистый центр или первичные районные сосудистые центры) Орловской области.

Анализ структуры заболеваемости острыми формами ИБС (Таблица 2) за 2016-2021 гг., по данным регионального сосудистого центра, показал, что 50,3% пациентов был выставлен диагноз нестабильная стенокардия, 46,9% - острый инфаркт миокарда, у 2,8% пациентов были выявлены иные острые формы ишемической болезни сердца.

Среди пациентов с ОКС в целом 5768 человек (31,7%) были с подъемом сегмента ST; 12446 (68,3%) - без подъема сегмента ST (из них 1700 (13,7%) - высокого риска по шкале GRACE ≥ 140). Тромболитическая терапия была проведена у 1126 (19,52%) больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST).

Ангиопластика коронарных артерий была проведена у 29% (5273) пациентов с ОКС, среди которых 2716 (51,5%) составили пациенты с ОКСбпST, из них 12,4% имели высокий риск по шкале GRACE ≥ 140 (338 человек). Число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКСпST, составило 2450, из них 54,6% операций было выполнено в первые 12 часов от начала болевого приступа. У 497 пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST чрескожное коронарное вмешательство было проведено в течение 24 часов от момента проведения тромболитической терапии.

За период с 2016 по 2021 гг. в течение госпитального периода умерло 1620 пациентов с ОКС, среди которых 80,5% были с подъемом сегмента ST. При этом 34,3% умерших имели ранее осложнение в виде кардиогенного шока. Отдельно следует отметить, что 697 пациентов умерли в первые сутки от момента поступления в стационар, что составило 43,0% от всех умерших пациентов с ОКС.

Таблица 2 - Структура заболеваемости острыми формами ИБС в Орловской области

	2016 г.	2017 г.	2018г.	2019г.	2020г.	2021
Число пациентов с ОКС, поступивших в стационары субъекта	3498	3538	2942	3558	2292	2386
Число пациентов с ОКС, поступившие в профильные отделения	3463	3527	2937	3538	2283	2380
Число пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST	1117	1149	1046	828	818	810
Число пациентов с ОКС без подъема сегмента ST	2381	2389	2512	2114	1474	1576
Из них GRACE ≥ 140	279	329	416	341	178	157
Число пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, которым был выполнен тромболитический	229	220	218	161	152	146
Число ангиопластик коронарных артерий, проведенных в стационарах субъекта, всего	492	642	942	1127	1162	1378
Из них, число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКС	492	642	942	997	1029	1171
Из них, число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКС без подъема сегмента ST	232	304	516	545	500	619

Продолжение таблицы 2.

	2016 г.	2017 г.	2018г.	2019г.	2020г.	2021
Из них, число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКС без подъема сегмента ST высокого риска (GRACE \geq 140)	79	47	67	53	50	42
Число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST	153	338	426	452	529	552
Из них, Число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST до 12 часов от начала боли	165	201	240	239	281	212
Число ангиопластик коронарных артерий, проведенных пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST в течение 24 часов от момента введения тромболитического препарата	67	79	90	69	90	102
Число пациентов с ОКС, умерших за весь период госпитализации	319	315	296	239	238	213
Из них, число умерших пациентов ОКС с подъемом сегмента ST	255	265	247	182	191	164
Число умерших пациентов ОКС без подъема сегмента ST	64	50	49	57	47	47
Число умерших пациентов с ОКС, осложненным кардиогенным шоком	92	104	110	80	89	81
Число пациентов с ОКС, умерших в первые сутки поступления в стационар	132	130	137	102	103	93
Число выбывших (выписано+умерло) пациентов, перенесших ОКС	3471	3531	3587	2944	2292	2392
Число выбывших (выписано+умерло) пациентов, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST	1118	1146	1054	831	819	814

Продолжение таблицы 2.

	2016 г.	2017 г.	2018г.	2019г.	2020г.	2021г.
Число выбывших (выписано+умерло) пациентов, перенесших ОКС без подъёма сегмента ST	2353	2385	2533	2113	1473	1578
Число пациентов с острым и повторным инфарктом миокарда, умерших в стационарах субъекта	305	308	290	232	231	207
Число выбывших (выписано+умерло) пациентов с острым и повторным инфарктом миокарда из стационаров субъекта	1593	1555	1519	1324	1136	1233
Число пациентов с нестабильной стенокардией	1862	1969	2062	1613	1149	1153
Число пациентов с инфарктом миокарда	1765	1731	1659	1530	1329	1149
Число пациентов с другими формами острых ишемических болезней сердца	104	106	77	92	74	102
Число пациентов, умерших от основной причины «Ишемическая болезнь сердца»	4247	3999	3720	3657	4584	4339
Из них в трудоспособном возрасте	421	319	242	259	324	607
Число пациентов, умерших с острым коронарным синдромом	574	590	471	530	498	525
Из них в трудоспособном возрасте	127	128	94	95	72	115
Число умерших пациентов с ОИМ или повторным ИМ	468	484	430	438	424	423
Из них в трудоспособном возрасте	57	50	46	61	38	76

Анализ структуры смертности от болезней системы кровообращения в Орловской области за 2016-2021 гг. показал, что ежегодно первое место занимает ИБС (Таблица 3). При этом смертность от данной патологии не имеет тенденции к снижению, существенно превышает общероссийский показатель (в 1,5 раза) и характеризуются ростом показателя (в 1,2 раза в 2020 году и в

1,16 раза в 2021 г., по сравнению с 2019 годом), в том числе среди лиц трудоспособного возраста (Таблица 2). Следует отметить, что за период с 2016 по 2021 гг в Орловской области умерли 2172 пациента трудоспособного возраста, основной причиной смерти которых была «Ишемическая болезнь сердца». При этом среди умерших пациентов с острым или повторным инфарктом миокарда доля лиц трудоспособного возраста составила 12,3%, а с ОКС – 19,8%. Обращает на себя внимание значительный рост смертности среди трудоспособного населения региона в период 2018-2021 гг. в 2,2 раза от ИБС, в 1,3 и 1,7 раза от ОКС и острого инфаркта миокарда, соответственно (Таблица 2).

Таблица 3 - Смертность населения Орловской области от БСК (в расчете на 100 тыс. человек)

Смертность по нозологиям	2016 г.	2017 г.	2018г.	2019г.	2020г.	2021г.
Всего по БСК	942,1	917,7	914,8	874,6	960,2	957,2
Гипертоническая болезнь (I10 - I15)	37,9	51,8	65,8	52,4	39,2	39,4
ИБС (I20 - I25)	557,0	532,3	523,8	512,2	622,4	595,1
в т.ч. острый и повторный ИМ (I21 - I22)	62,3	64,3	62,4	63,4	57,6	58,0
Остановка сердца (I46)	0,53	0,8	0,7	0,7	0,27	---
Сердечная недостаточность (I50)	5,5	7,3	10,5	8,4	2,6	4,0

Примечание - Показатель смертности от БСК в РФ в 2020 году оставил 640,8 на 100 000 человек [9].

Таким образом, проведённый клинико-эпидемиологический анализ распространенности острых форм ишемической болезни сердца в Орловской области показал, что заболеваемость ИБС не имеет тенденции к снижению, характеризуется омоложением контингента больных и ростом смертности среди лиц трудоспособного возраста за шестилетний период наблюдения (с 2016 по 2021 гг.).

Учитывая растущее бремя ишемической болезни сердца, в том числе среди лиц трудоспособного возраста, для Орловской области и в соответствии

с задачами исследования, нами был проведен комплексный анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных показателей у 353 пациентов молодого и среднего возраста с острыми формами ИБС, находившихся на лечении в региональном сосудистом центре Орловской области «Орловская областная клиническая больница» в период с 2019 по 2021гг. При сборе анамнеза внимание дополнительно акцентировалось на наличии факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, учитывался статус курения (дополнительно оценивалось количество пачек), отягощенной наследственности по ССЗ, проводился анализ сопутствующей патологии пациента и ранее перенесенных заболеваний.

Все пациенты поступали в приемное отделение БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница» с классическими ангинозными болями в области сердца и предварительным диагнозом острый коронарный синдром. Диагноз ИМ был выставлен в 47% случаев, остальным 53% пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (165 и 188 человек, соответственно). Время от начала болевого приступа до госпитализации в стационар варьировало от 40 минут до 24 часов, и в среднем составило 6,5 часов.

Диагноз ИМ устанавливался в соответствии с принятыми рекомендациями Российского кардиологического общества [17].

Преимущественное большинство пациентов с ИМ были мужского пола (87,3%), доля женщин составила 12,7%. Среди пациентов с нестабильной стенокардией также преобладали мужчины (71,4%), лиц женского пола было 28,6%. Средний возраст в группе с ИМ составил $50,8 \pm 7,4$ года, при этом молодого возраста (25-40 лет) было 6,34% пациентов, оставшееся большинство (93,7%) было среднего возраста. В группе с нестабильной стенокардией средний возраст был равен $53,2 \pm 5,7$ года, при этом 5,9% лиц были молодого возраста.

Длительность заболевания ИБС в группе с ИМ варьировала от 0 до 15 лет, составив в среднем $9 \pm 1,1$ года, у пациентов с нестабильной стенокардией – $3,2 \pm 0,7$ года, соответственно.

По данным анамнеза ранее перенесенный ИМ наблюдался у 34,5% обследуемых, повторный ИМ - у 5,92%.

Среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречались АГ и сахарный диабет 2 типа, которые были диагностированы у 88,6% и 12,8% пациентов с ишемической болезнью сердца, соответственно. Нарушения липидного обмена в анамнезе регистрировалась у 42,9% больных, при этом у каждого третьего пациента (33,2%) было диагностировано ожирение. Среди лиц молодого возраста, частота встречаемости гиперлипидемии была в 1,8 раза чаще, чем среди пациентов среднего возраста.

ИМ с элевацией сегмента ST наблюдался у 36,5% пациентов первой группы, для 42,9% больных был характерен трансмуральный инфаркта миокарда. У пациентов молодого возраста трансмуральный ИМ составлял 53,9%, ИМпST встречался у 46,2% лиц с ИМ молодого возраста. В то же время, среди пациентов среднего возраста данные варианты течения встречались с частотой 37,5% и 33,3%, соответственно. При гендерном сравнении пациентов с ИМ установлено, что доля лиц женского пола в возрасте от 18 до 44 лет составила 7,7%, а количество женщин среднего возраста с ИМ – 14,5%. Локализация инфаркта миокарда на основании изменений на ЭКГ представлена в Таблице 4.

Таблица 4 - Локализация инфаркта миокарда на основании изменений на ЭКГ (% , n)

Локализация	%, n
Переднебоковая локализация	34,6%; n=57
Переднеперегородочная локализация	9,1%; n=15
Передняя локализация	12,7%; n=21
Задняя локализация	12,7%; n=21
Заднебоковая локализация	9,1%; n=15
Нижнедиафрагмальная локализация	13,9%; n=23
Нижнебоковая локализация	7,9%; n=13

Наличие стенозирующего атеросклеротического поражения аорты было выявлено у 7,7% пациентов (n=27). У 15,3% (n=54) обследованных больных регистрировался атеросклероз брахицефальных артерий.

Анализ показателей ремоделирования миокарда по данным ЭХО-КГ позволил выявить признаки патологического ремоделирования у пациентов обеих групп и отсутствие достоверных межгрупповых отличий в значениях КДО, КСО, КСР, КДР, УО, Е/А. Больные I и II групп статистически отличались лишь по показателям ФВ и ССС (Таблица 5).

Таблица 5 - Данные параметров эхокардиографического исследования пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией

Категории	М ± SD/ Me	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	р
Е/А			
НС	1,0±0,33	0,8-1,24	0,064
ИМ	0,82±0,24	0,7-0,9	
КДО, мл			
НС	99	65 – 127	0,765
ИМ	102	80 – 118	
КСО, мл			
НС	43	27 – 56	0,441
ИМ	40	32 – 62	
КДР, см			
НС	5,1±1,02	4,82 - 5,38	0,922
ИМ	5,3±0,8	5,08-5,52	
КСР, см			
НС	3,79±0,47	3,66-3,92	0,865
ИМ	3,96±0,58	3,8-4,12	
УО, мл			
НС	53	40 – 72	0,813
ИМ	51	45 – 60	
ФВ, %			
НС	53	48 – 57	0,023*
ИМ	49	43 – 55	
ССС, усл.ед.			
НС	0,71	0,575-0,87	0,004*
ИМ	0,93	0,82-1,18	

Примечание - * - различия показателей статистически значимы (p<0,05);

здесь и в таблицах 6-20

Наиболее значимые изменения показателей ремоделирования регистрировались у мужчин в возрасте 50-59 лет ($p=0,0045$), по сравнению с пациентами в возрасте до 50 лет.

Пациенты, включенные в исследование, получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы» и «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы», в актуальной на момент исследования редакции, включавшее антикоагулянты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, гиполипидемические средства и др. Ангинозный болевой синдром пациентов купировался введением наркотических и ненаркотических анальгетиков.

У 74,5% больных была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда с помощью баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий.

Средние сроки пребывания больных исследуемых групп с острыми формами ИБС в стационаре составили $9,7 \pm 3,2$ дня.

Полученные данные создали предпосылки для проведения исследований, направленных на оценку КЖ и уточнение особенностей и распространенности факторов сердечно-сосудистого риска среди лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области.

В настоящее время оценка качества жизни пациентов с ССЗ и факторов риска их развития является неотъемлемой частью Национальной стратегии по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями [26].

На современном этапе существует большое количество исследований по изучению распространенности факторов риска ССЗ как в различных странах мира, так и в Российской Федерации, которые отмечают значительные вариации распространённости и комбинации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди населения [216]. На территории РФ проведены два крупно-

масштабных многоцентровых исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) и ЭССЕ-РФ2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации. Второе исследование) [15], охватывающие 17 регионов России [10]. Однако Орловский регион не вошел в зону охвата данных исследований, ввиду чего представляет особый интерес оценить территориальные особенности факторов риска развития ССЗ и их комбинации, что может оказать благотворное влияние на эффективность проводимых программ первичной профилактики ССЗ, а также может иметь самостоятельное клиническое значение.

В основу оценки КЖ пациентов был положен модифицированный нами опросник (см. Приложение 1) для оценки качества жизни и факторов риска ССЗ, разработанный на основе стандартизированной анкеты оценки качества жизни (SF-36) и Heart-Health Screenings, позволяющий оценивать, как наличие имеющихся факторов риска, так и показатели физического, психоэмоционального статуса, а также социальной адаптации, на основании разработанной балльной системы оценки.

Известно, что одним из основных факторов риска в развитии ИБС является артериальная гипертензия [1, 135, 155] распространенность которой не имеет тенденции к снижению, в том числе у лиц трудоспособного возраста.

Анализ отчета ЭССЕ-РФ (2014 г.) показал, что частота АГ среди пациентов регионов, вошедших в исследование, составила 44%. Вместе с тем при оценке распространенности поведенческих факторов риска у лиц, проживающих на территории Орловской области (когорта из 353 пациентов), было установлено, что артериальная гипертензия регистрировалась в 88,6% случаев (Таблица 6). При этом не было выявлено гендерных отличий по частоте встречаемости АГ в данной когорте. Ввиду того, что АГ является модифицируемым фактором риска, нами была проведена оценка приверженности к лечению, в результате чего было установлено, что 16% пациентов с установленным диагнозом АГ не принимают назначенные лечащим врачом препараты, 21,4% -

принимают антигипертензивные препараты нерегулярно и не достигают целевого уровня артериального давления. Также следует отметить, что пациенты женского пола проявляют большую приверженность к лечению, чем мужчины, и отмечают более высокую эффективность от проводимого лечения.

Оценка частоты встречаемости повышенного уровня общего холестерина плазмы и ХС-ЛПНП, как важных маркеров прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показала, что 42,9% обследуемых пациентов имели гиперхолестеринемию. При этом заслуживают внимание данные о низкой приверженности пациентов к лекарственной терапии гиполипидемическими препаратами: лишь 71% больных с гиперхолестеринемией принимают статины.

Результатами различных эпидемиологических исследований показано, что курильщики подвержены повышенному риску инфаркта миокарда или внезапной смерти, который возрастает с количеством сигарет, выкуриваемых каждый день [66]. Наличие факта курения было оценено в обследуемой когорте и подтверждено у 28% опрошенных. При этом, 75% курящих ответили, что выкуривают более 20 сигарет в день. При проведении гендерного анализа, была установлено, что мужчины курят в 2,35 раза чаще, чем женщины.

Одной из основных коморбидных патологий при ИБС является сахарный диабет, оказывающий влияние как на течение, так и на исход заболевания [134]. Отягощенный анамнез по сахарному диабету имели 12,8% пациентов. Так как уровень гликемии является контролируемым фактором риска, была оценена приверженность пациентов к лечению, которая показала, что 18% пациентов с гипергликемией не принимают необходимые им сахароснижающие препараты.

Как известно, ожирение является независимым фактором риска смертности от всех причин [198]. Проведенные в различных странах исследования показали, что высокий индекс массы тела коррелирует с повышенным риском ИБС [198], а контроль избыточной массы тела и ожирения является одним из

ключевых компонентов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [277].

Таблица 6 - Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в исследуемой когорте и российской популяции трудоспособного возраста (по результатам исследований «ЭССЕ-РФ» и «ЭССЕ-РФ-2»)

Показатель	Орловская область	ЭССЕ-РФ
Артериальная гипертензия	88,6%	44,2%,
Курение	28%	30,5%
Уровень холестерина более 6,2 ммоль/л	42,9%	23%
Ожирение	33,2%	30,8% женщин и 26,9% мужчин
Сахарный диабет	12,8%	14%
Нерациональное питание	53%	41,9%
Употребление алкоголя	52%	72,1% мужчин и 74,1% женщин

Проведенный нами анализ оценки факторов риска ИБС показал, что среди опрошенных респондентов 33,2% имеют диагноз ожирение 1-3 степени. При этом среди пациентов женского пола ожирение встречалось с более высокой частотой (в 1,3 раза), однако у лиц мужского пола 3 степень выявлялась в 2,5 раза чаще. Следует отметить, что адекватный уровень физической активности отмечался лишь у 32% пациентов, в то время как 68% указали, что ведут малоподвижный образ жизни. Кроме того, 53% пациентов с ИБС обоих полов при опросе отмечали преобладание жирной пищи в рационе питания, а 52% респондентов ответили, что употребляют алкогольные напитки (недифференцированной крепости) чаще 1 раза в месяц, при этом среди мужчин частота приема алкоголя была в 1,8 раза выше.

Оценка изменяемых факторов риска в группе с ИБС позволила выявить их одинаковую частоту встречаемости среди пациентов с ИМ и НС. Среди неизменяемых факторов риска, отягощенная наследственность по ССЗ у больных с ИМ и НС не имела статистически значимых отличий и была выявлена в 79% и 75% случаев, соответственно.

Оценка распространённости факторов риска ССЗ среди условно-здоровых лиц, показала, что эпизодическое повышение артериального давления отметили 4,5% (n=5) опрошенных, повышенный уровень глюкозы - 1,8 % (n=2) респондентов, повышение уровня холестерина было выявлено у 1,8 % (n=2), избыточная масса и ожирение встречались с одинаковой частотой, по 9% (n=10), курение менее 1 пачки сигарет в день отметили 11,6% (n=13) лиц, по 0,9% (n=1) опрошенных указали, что выкуривают 20 и более сигарет в сутки. У 21,4% (n=24) опрошенных в рационе питания преобладали продукты с большим содержанием жира, а употребление алкогольных напитков чаще 1 раза в месяц подтвердили 10 (8,9%) человек из группы ЗД. Отягощенный семейный анамнез по ИБС в анкете указали 11 человек (9,8%).

Таким образом, следует отметить, что наиболее значимыми факторами риска по развитию ССЗ среди здоровых лиц молодого и среднего возраста являются нерациональное питание, курение, употребление алкоголя, а также избыточная масса тела и ожирение, что согласуется с данными литературы [228].

При сравнении интегрального показателя факторов риска в баллах в группах респондентов было установлено, что суммарный балл был значительно выше у ЗД, чем у больных с ИБС и составил $33,13 \pm 2,59$ и $27,3 \pm 1,53$ балла, соответственно (Рисунок 1). Наиболее значимые статистически различия отмечены по следующим показателям: нерациональное питание, употребление алкоголя и наследственность. Вместе с тем, следует отметить, что более низкий балл выраженности показателя «уровень глюкозы» у ЗД обусловлен тем, что 80% опрошенных не знали значения уровня глюкозы крови.

Таким образом, у лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области, ИБС развивается на фоне традиционных факторов сердечно-сосудистого риска: артериальная гипертензия (88,6%), малоподвижный образ жизни (68%), нерациональное питание (53%), употребление алкоголя (52%), гиперхолестеринемия (42,9%), ожирение (33,2%), курение (28%). При этом сахарный диабет регистрировался в 12,8% случаев; доля лиц мужского пола составила 79,4%.

Как уже отмечалось (Глава 2), оценка КЖ пациентов проводилась по разработанной нами анкете-опроснику, охватывающей 7 основных категорий качества жизни в первой части опросника (общее состояние здоровья, жизненная активность, показатели физического, психического статуса, социального и ролевого функционирования (эмоционального и физического), интенсивность боли) и наличие факторов риска ССЗ (ожирение, факт курения, употребления алкоголя, нерационального питания; уровень глюкозы и холестерина, семейный анамнез) во 2 части анкеты, оцениваемых по 5-балльной системе.

При оценке суммарного балла шкалы «Физический компонент здоровья» (Рисунок 2) между группами опрошенных были выявлены статистически значимые различия показателей ($p < 0,05$), которые составили $13,92 \pm 1,78$ баллов у условно-здоровых лиц и $9,7 \pm 1,12$ баллов у пациентов с ИБС.

Детальный анализ полученных результатов (Рисунок 2) показал, что наиболее значимые отклонения (снижение количества баллов в 1,6 раза) отмечались при оценке больными с ИБС вопросов, характеризующих состояние здоровья в целом (как в настоящее время, так и в предыдущий год).

Кроме того, как видно из данных, представленных на рисунке 2, у пациентов с ИБС было выявлено значительное снижение физического функционирования (уровень физической активности и одышка при физической нагрузке) по сравнению с ЗД, в 1,34 раза, соответственно ($p < 0,05$). Также следует отметить выявленную обратную корреляционную связь между суммарным баллом субшкалы «Физическое функционирование» и степенью ожирения у пациентов с ИБС ($r = -0,78$, $p < 0,05$).

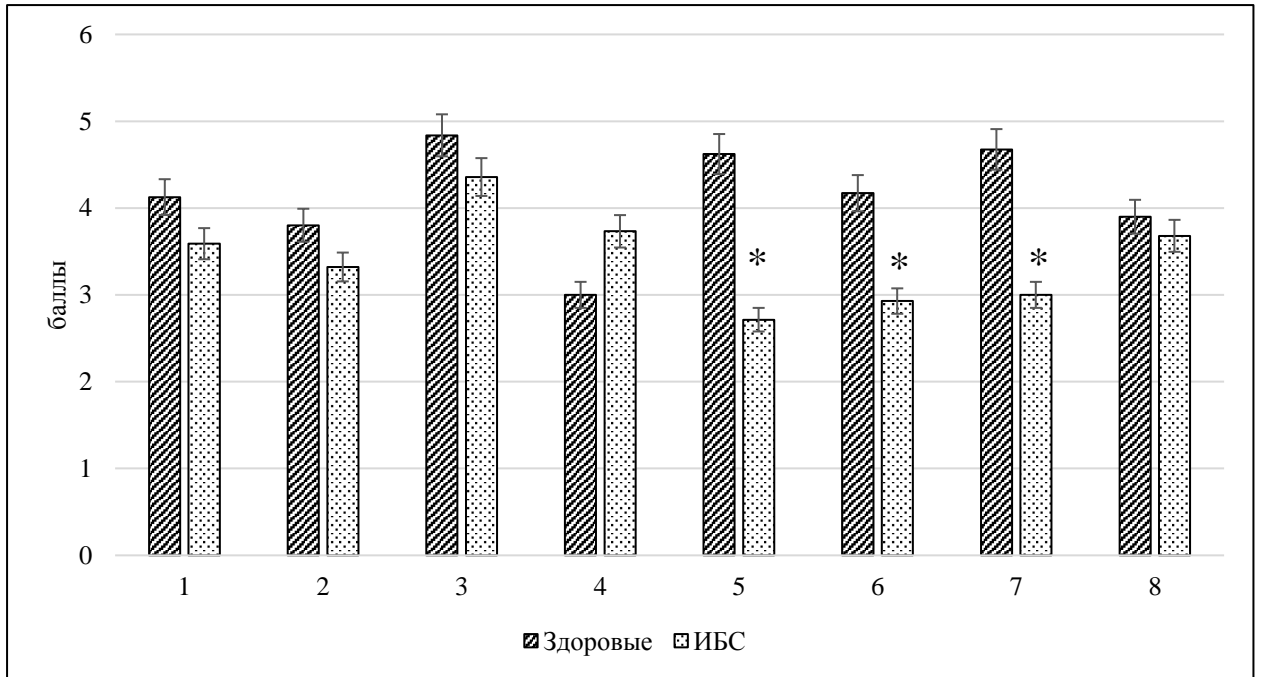


Рисунок 1 - Показатели баллов по факторам риска ССЗ

Примечание - 1 - уровень артериального давления; 2 - уровень холестерина; 3 – курение; 4 - уровень глюкозы; 5 - наследственность; 6 - нерациональное питание; 7 - употребление алкоголя; 8 – ИМТ

Примечание - * $p < 0,05$, по сравнению с ЗД (здесь и на Рисунках 2, 3, 4)

При анализе результатов оценивания субшкалы «Ощущение телесной боли», пациенты с ИБС также продемонстрировали результаты в 1,4 раза ниже, чем ЗД. Стоит отметить, что респонденты с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе отметили более высокий уровень боли, в сравнении с пациентами с ИБС без перенесенного инфаркта миокарда.

Показатели шкалы «Психологический компонент здоровья» респондентов представлены на рисунке 3. Анализ полученных данных показал, что пациенты с ИБС в большей степени испытывают проблемы, нарушающие их взаимоотношения в социуме и более подвержены влиянию стресса в повседневной жизни, чем условно-здоровые лица, однако, это может быть также объяснено личностными особенностями респондентов, а не только наличием основного заболевания.

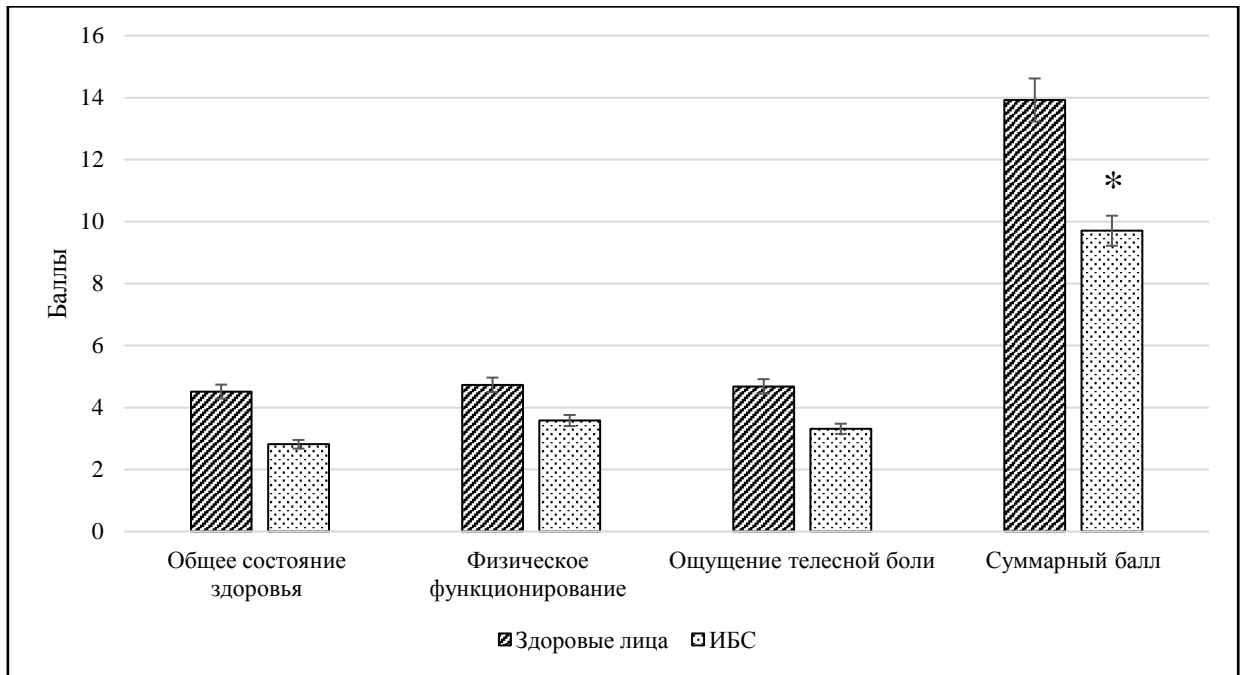


Рисунок 2 – Показатели физического компонента здоровья

Максимально низкий уровень жизненной активности, характеризующийся усталостью, быстрой утомляемостью и нехваткой энергии, наиболее часто встречался у пациентов с повторными эпизодами инфаркта миокарда, что согласуется с данными литературы и служит одним из маркеров повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [284].

При оценке суммарного балла по шкале «Психологический компонент здоровья» (Рисунок 3) также выявлены статистически значимые различия показателей у ЗД и пациентов с ИБС (14 и 18 баллов, соответственно; $p < 0,05$).

Вместе с тем, заслуживают внимания данные о выявленной тенденции к возраст-ассоциированному повышению качества жизни по шкале «Психологический компонент здоровья» и его снижению по показателям «Физический компонент здоровья», наряду с достоверным снижением указанных параметров относительно уровня здоровых респондентов.

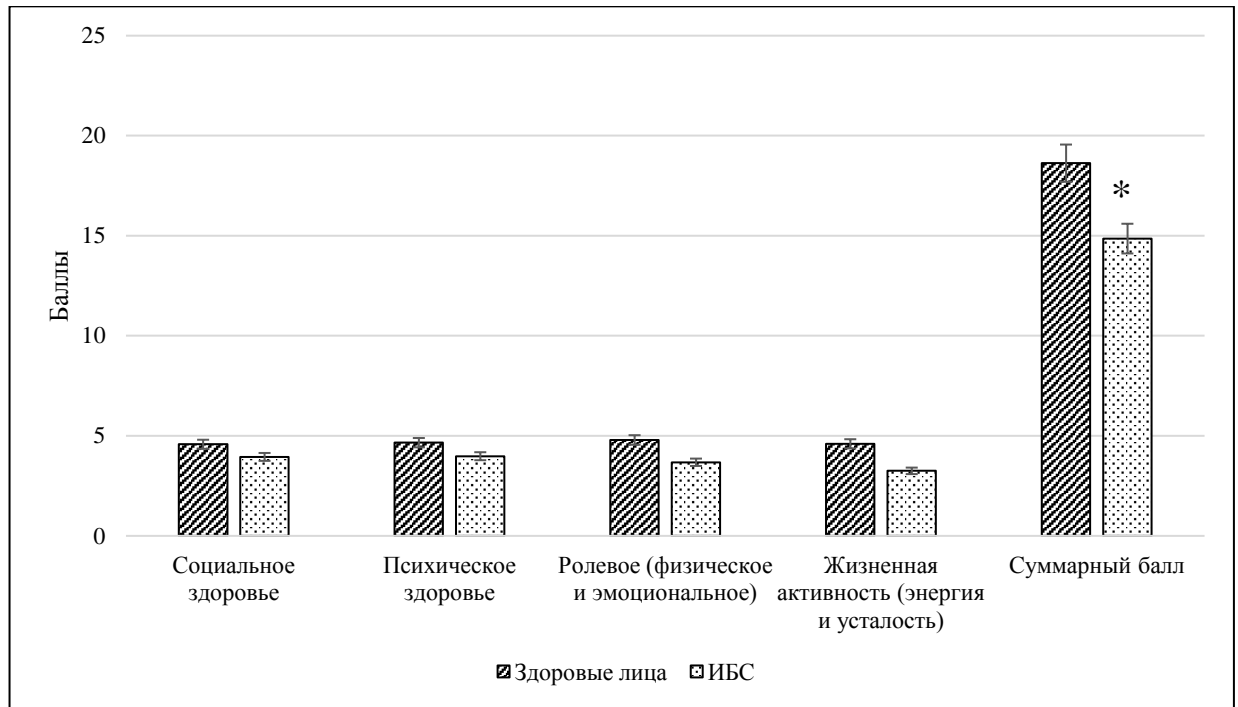


Рисунок 3 – Показатели психологического компонента здоровья

Как уже отмечалось, вторая часть модифицированного опросника содержала вопросы для идентификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и их интегральной оценки в баллах. Детальный анализ выявленных факторов риска у пациентов с ИБС и ЗД представлен выше.

На Рисунке 4 представлены результаты интегральной оценки качества жизни и факторов риска ИБС условно-здоровых лиц и пациентов с ишемической болезнью сердца. Из приведенных данных видно, что у ЗД отмечалось более высокое качество жизни и низкая частота встречаемости факторов риска развития ИБС, по сравнению с пациентами исследуемой группы, что выражалось в максимально высокой сумме набранных баллов ($65,7 \pm 6,8$ и $51,9 \pm 5,2$, соответственно, $p < 0,05$).

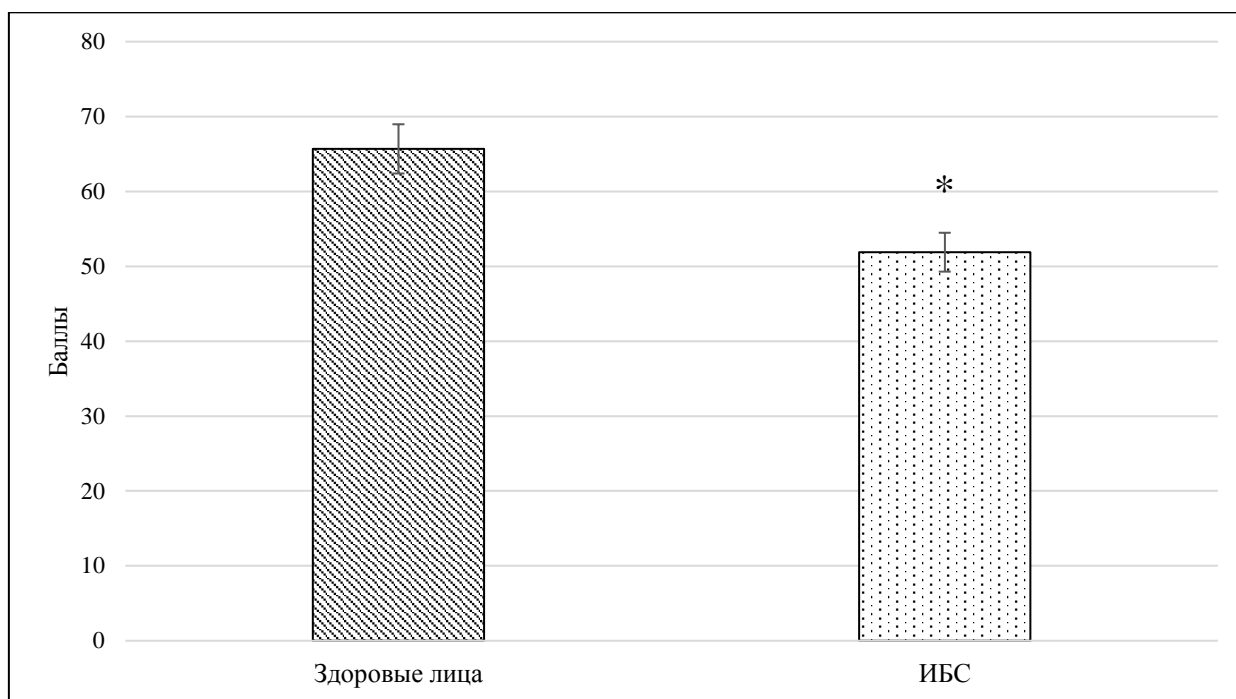


Рисунок 4 - Интегральный балл оценки качества жизни и факторов риска ССЗ

На основании проведенного анализа был составлен портрет пациента с ИБС, характерный для Орловского региона. Наиболее типичным пациентом является мужчина, среднего возраста, с артериальной гипертонией, повышенным уровнем холестерина или глюкозы, имеющий избыточную массу тела и низкий уровень физической активности, с нарушением пищевого поведения, употребляющий алкогольные напитки чаще 1 раза в месяц и демонстрирующий низкую приверженность к лечению. Как правило, такой пациент отмечает у себя низкие показатели общего здоровья и физического функционирования, имеет проблемы в социальной и психоэмоциональной сфере, а также снижение жизненных сил, часто возникающее чувство измотанности и подавленности.

ГЛАВА 4. ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ МОРФОГЕННЫХ БЕЛКОВ WNT – СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

В настоящее время исследования ведущих ученых направлены на поиск способов восстановления нормальной функции сердца после перенесенной острой ишемической атаки [62, 110], а так же скрининговых методов ранней диагностики ишемической болезни и оценки прогрессирования заболевания.

В последние годы все большее внимание привлекает изучение WNT - сигнального пути, регулирующего процессы эмбриогенеза и участвующего в развитии широкого спектра патологических состояний [154]. Так, описана роль WNT белков при онкологических заболеваниях [298], врожденных дефектах иммуно- и остеогенеза [156, 295], сахарном диабете [153] и др.

Работами ряда авторов [52, 71] показано, что WNT- сигнальный путь является также одним из ведущих внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих фенотипическую модуляцию клеток гладких мышц сосудов при кардиометаболических заболеваниях [52, 205]. Однако, большинство исследований проведены на экспериментальных или животных моделях, а клинические исследования являются единичными и недостаточны для формирования полного понимания роли WNT-сигналинга.

Как известно, WNT- сигнальный путь традиционно разделяют на два типа: канонический и неканонический. Соответственно, неканонический путь передачи сигналов WNT не зависит от β -катенина, а в каноническом каскаде β -катенин является ключевым эффектором, ответственным за передачу сигнала в ядро и запускающем транскрипцию WNT-специфических генов [104].

Несмотря на то, что способы передачи сигналов WNT на эмбриональных стадиях развития сердца достаточно хорошо изучены и данные экспериментальных исследований определяют каноническую передачу сигналов WNT/ β -catenin как «ключевой фактор» в регуляции сердечной функции и дисфункции,

тем не менее, в различных немногочисленных исследованиях были получены противоречивые сведения об участии морфогенных белков канонического и неканонического WNT-сигнального пути в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе при ишемической болезни сердца [291]. Кроме того, остается дискуссионным и нуждается в уточнении клиническое значение сыровоточных концентраций морфогенных белков WNT-сигнального пути для определения их в качестве возможных потенциальных предикторов при патологии системы кровообращения и разработки новых подходов к таргетной терапии.

Учитывая это, представляло интерес изучить особенности продукции основных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина GSK3 α , GSK3 β , WIF-1 и DVL-1) при ИБС, а также установить взаимосвязь исследуемых морфогенных протеинов с клинико-лабораторными данными и показателями структурно-функционального состояния миокарда у больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией.

Уровень морфогенных белков WNT-сигнального пути (β -катенина, склеростина GSK3 α , GSK3 β , WIF-1 и DVL-1) определяли в сыворотке крови пациентов молодого и среднего возраста с установленным диагнозом ИБС (ИМ - I группа, НС – II группа) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Ввиду отсутствия общепринятых норм белков WNT-сигнального пути, для определения показателей β -катенина, склеростина GSK3 α , GSK3 β , WIF-1 и DVL-1 сыворотке крови, были обследованы 50 ЗД, сопоставимых по возрасту и полу с больными исследуемых групп, которые были условно приняты нами за физиологическую норму.

4.1. Исследование роли β -катенина в патогенезе острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии

Как уже отмечалось, β -катенин является неотъемлемым структурным компонентом и основным эффектором канонической передачи сигналов WNT,

участвующим в тканевом гомеостазе, ремоделировании миокарда, а также контроле пролиферативной способности кардиомиоцитов [52, 246].

Учитывая это, нами была изучена продукция β -катенина у больных с острыми формами ИБС. Результаты исследований показали, что у пациентов была установлена широкая вариабельность значений β -катенина в сыворотке крови от 113 до 790 пг/мл. При этом его уровень у больных с ИМ и НС составил 418 [293; 579] пг/мл и 462 [384; 588] пг/мл, соответственно, что, в среднем, в 7 раз превышало аналогичные показатели, полученные у здоровых лиц 63,5 [57,25; 86] пг/мл, $p < 0,001$ (Рисунок 5).

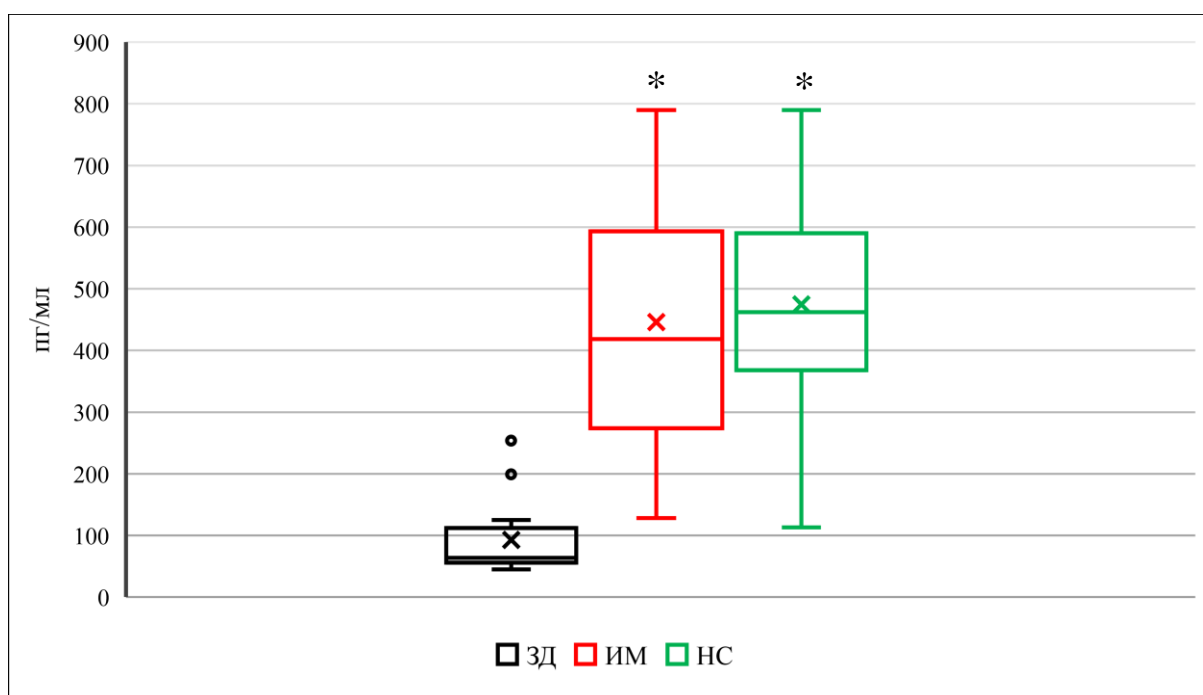


Рисунок 5 - Уровень β -катенина в сыворотке крови, пг/мл

Примечание - здесь и на рисунках 8-14,16-24 - ЗД - условно-здоровые лица, ИМ - больные с инфарктом миокарда, НС – нестабильной стенокардией; * - $p < 0,05$, по сравнению с ЗД

Результаты анализа сывороточного уровня β -катенина по категориальным и количественным клиничко-лабораторным и инструментальным показателям представлены в Таблицах 7,8.

Таблица 7 - Анализ показателей β -катенина по категориальным переменным

Показатель	Категории	β -катенин (пг/мл)		p
		M \pm SD/Me	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	
пол	мужской пол	470 \pm 182	396 – 543	0,290
	женский пол	371 \pm 219	99 – 643	
ПИКС	отсутствует	429 \pm 190	350 – 507	0,134
	имеется	558 \pm 150	400 – 715	
трансмуральный ИМ	имеется	453 \pm 195	314 – 592	0,958
	отсутствует	434 \pm 233	190 – 679	
элевация сегмента ST	ИМпST	469 \pm 210	335 – 602	0,700
	ИМбпST	378 \pm 184	85 – 671	
гиперлипидемия	отсутствует	350 \pm 200	243 – 457	0,007*
	имеется	532 \pm 153	450 – 613	
ожирение, степень	отсутствует	430	258 – 575	0,377
	1 степень	468	400 – 606	
	2 степень	410	400 – 420	
	3 степень	750	740 – 790	
атеросклероз	отсутствует	423 \pm 201	340 – 506	0,332
	имеется	506 \pm 187	334 – 679	
кальциноз аорты	отсутствует	418	310 – 589	0,726
	имеется	484	458 – 509	
кальциноз клапанов	отсутствует	432 \pm 204	354 – 509	0,411
	имеется	532 \pm 99	286 – 778	
ГЛЖ	отсутствует	464 \pm 189	350 – 578	0,802
	имеется	446 \pm 192	351 – 542	

Примечание – здесь и в Таблицах 8-18:

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ГЛЖ-гипертрофия левого желудочка, ЛП-размер левого предсердия, ПЖ-размер правого желудочка, КДО-конечный диастолический объём, КСО-конечный систолический объём, УО-ударный объём, ССС-сердечно-сосудистое сопряжение, ФВ – фракция выброса, ПП – размер правого предсердия, МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР- конечный диастолический размер, КСР- конечный систолический размер, СДЛА- Систолическое давление в легочной артерии, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, пик Е- раннего наполнения левого желудочка, пик А- пик позднего наполнения левого желудочка, Е/А –соотношение пиков, КА-коэффициент атерогенности.

Таблица 8 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи сывороточного β -катенина и количественных переменных

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Возраст	-0,077	Нет связи	0,679
β -катенин – калий	0,271	Слабая	0,211
β -катенин – натрий	0,069	Нет связи	0,761
β -катенин – мочевины	-0,093	Нет связи	0,625
β -катенин – глюкоза	-0,353	Умеренная	0,065
β -катенин – креатинин	0,072	Нет связи	0,739
β -катенин – КФК	-0,222	Слабая	0,392
β -катенин – общий белок	-0,184	Слабая	0,369
β -катенин – холестерин общий	0,442	Умеренная	0,024*
β -катенин – ЛПВП	0,526	Заметная	0,008*
β -катенин – КА	0,397	Умеренная	0,061
β -катенин– триглицериды	0,043	Нет связи	0,839
β -катенин – ЛПНП	0,415	Умеренная	0,039*
β -катенин– ЛПОНП	0,085	Нет связи	0,694
β -катенин – протромбиновый индекс	-0,146	Слабая	0,449
β -катенин– общий фибриноген	0,019	Нет связи	0,924
β -катенин – АЧТВ	0,032	Нет связи	0,895
β -катенин – МНО	0,449	Умеренная	0,041*
β -катенин – время рекальцификации	0,218	Слабая	0,474
β -катенин – ЛП	-0,186	Слабая	0,431
β -катенин – ПЖ	-0,175	Слабая	0,516
β -катенин– КДО	0,167	Слабая	0,437
β -катенин – КСО	0,178	Слабая	0,405
β -катенин – УО	0,172	Слабая	0,423
β -катенин – ССС	0,092	Нет связи	0,669
β -катенин – ПП	0,128	Слабая	0,637
β -катенин – МЖП	0,374	Умеренная	0,104
β -катенин – КДР	-0,899	Высокая	0,015*
β -катенин – КСР	-0,872	Высокая	0,018*
β -катенин – СДЛА	-0,002	Нет связи	0,992
β -катенин – ЗСЛЖ	0,042	Нет связи	0,865
β -катенин – пикЕ	0,215	Слабая	0,643
β -катенин – пикА	-0,516	Заметная	0,236
β -катенин – ФВ	-0,234	Слабая	0,250
β -катенин – Е/А	0,520	Заметная	0,290
β -катенин – склеростин	-0,097	Нет связи	0,561
β -катенин – WIF-1	0,743	Высокая	< 0,001*
β -катенин – DVL-1	0,599	Заметная	< 0,001*

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
β -катенин – GSK-3 β	-0,003	Нет связи	0,983
β -катенин – GSK-3 α	0,048	Нет связи	0,764

Как видно из представленных результатов, при проведении анализа зависимости β -катенина от пола и возраста нам не удалось выявить значимых различий ($p=0,290$ и $0,679$, соответственно). Кроме того, также не было установлено достоверных отличий при определении уровня β -катенина у лиц с ПИКС и без инфаркта миокарда в анамнезе ($p = 0,134$).

На наш взгляд, заслуживают внимание данные о максимально низких значениях β -катенина у пациентов с ИМ и гипертрофией левого желудочка по данным ЭХО-КГ, а также его достоверном повышении у больных ИБС с сопутствующей гиперлипидемией (в равной степени у пациентов I и II групп; $p=0,007$). Это было дополнительно подтверждено данными проведенного корреляционного анализа: установленной умеренной прямой корреляционной зависимостью уровня β -катенина и общего холестерина, КА, ЛПНП, также заметной прямой связью - с ЛПВП (Таблица 7, 8), что согласуется с данными литературы, указывающими на связь между нарушением метаболизма холестерина и передачи сигналов WNT/ β -catenin [301; 293]

При оценке зависимости гиперлипидемии и сывороточного уровня β -катенина с помощью ROC-анализа была получена следующая ROC-кривая (Рисунок 6). Площадь под ROC-кривой составила $0,744 \pm 0,088$ с 95% доверительным интервалом (ДИ): $0,571 - 0,917$. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,018$). Пороговое значение β -катенина в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 400 пг/мл.

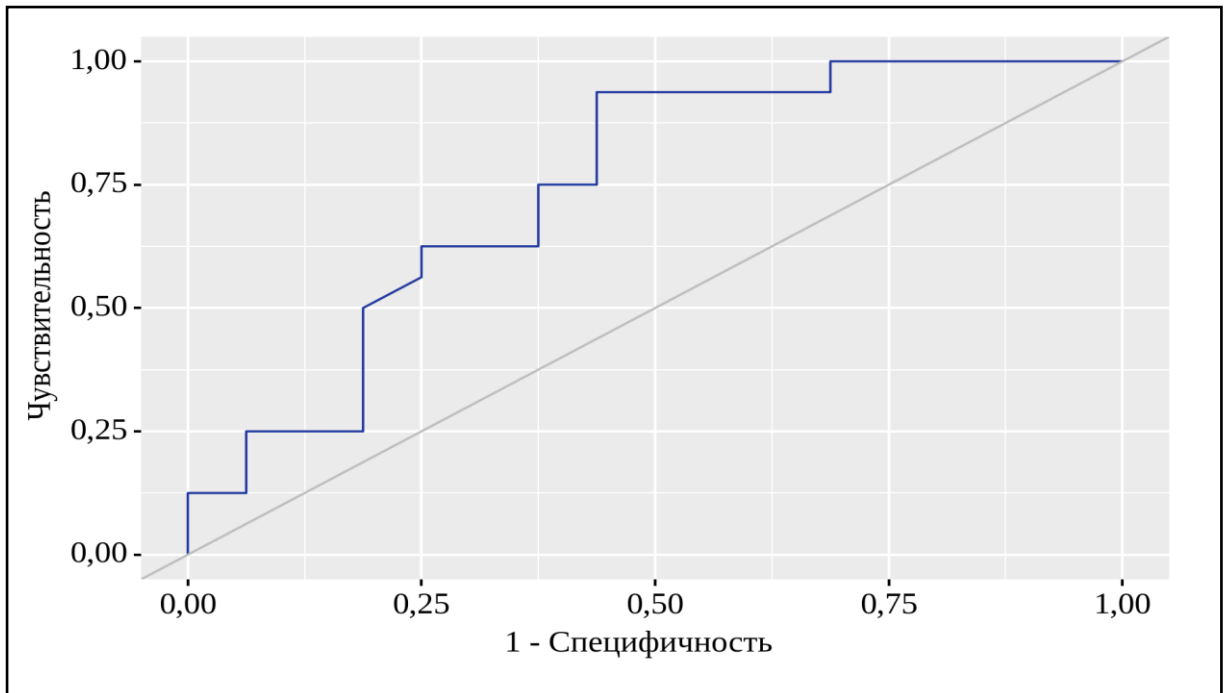


Рисунок 6 - ROC-кривая, характеризующая зависимость гиперлипидемии и β -катенина

Гиперлипидемия прогнозировалось при значении β -катенина выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 93,8% и 56,2%, соответственно (Рисунок 7).

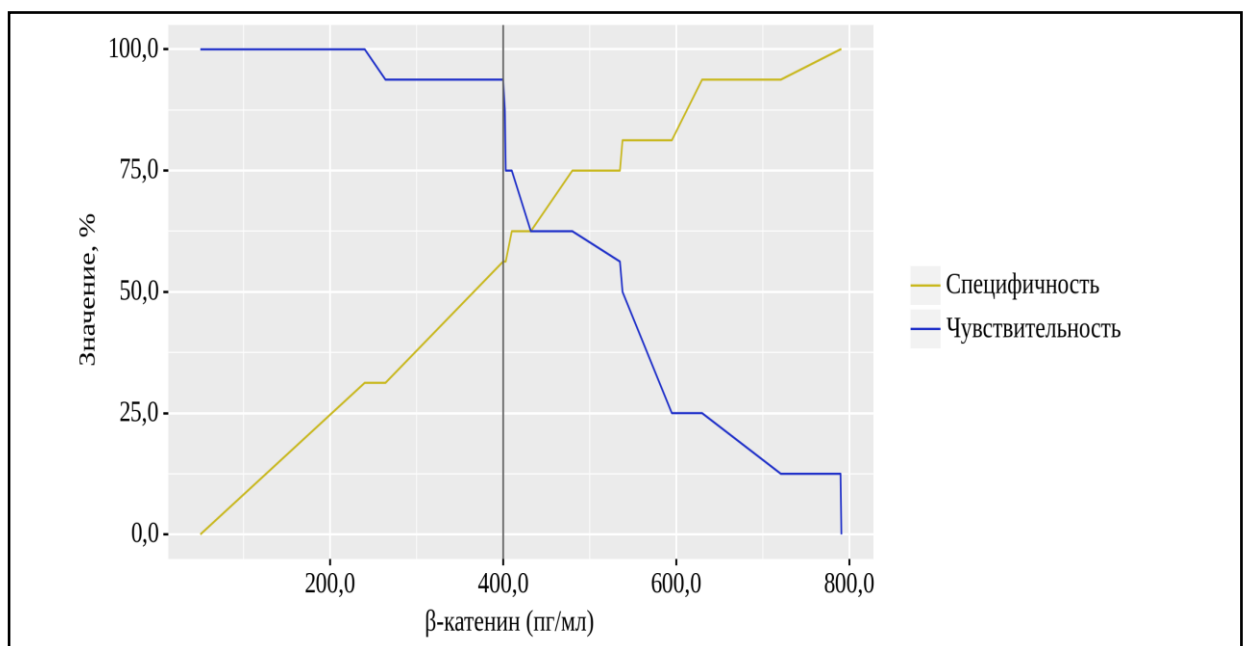


Рисунок 7 - Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений β -катенина

При этом не было выявлено достоверных различий уровня β -катенина среди пациентов с трансмуральным и нетрансмуральным ИМ, а также у пациентов с элевацией сегмента ST и без подъема сегмента ST ($p=0,958$ и $p=0,700$, соответственно; Таблица 7).

Учитывая важную роль β -катенина в процессах ремоделирования миокарда, была оценена его взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда. Как видно из данных, представленных в Таблице 7, наиболее значимые обратные корреляционные зависимости были установлены между уровнем β -катенина и конечным диастолическим и систолическим размерами сердца ($r=-0,899$; $p=0,015$ и $r=-0,872$; $p=0,018$; соответственно). Кроме того, следует отметить, что несмотря на выявленные взаимосвязи β -катенина с рядом других показателей состояния миокарда по ЭХО-КГ (Таблица 7, 8), статистической значимости установлено не было.

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили выявить патофизиологические особенности продукции β -катенина при острых формах ИБС и его наиболее информативные клиничко-биологические взаимосвязи с показателями холестерина метаболизма и структурно-функционального состояния миокарда.

4.2. Изучение роли склеростина в патогенезе острых форм ИБС

Известно, что ремоделирование миокарда и кальцификация сосудов лежат в основе патогенеза сердечно-сосудистых осложнений при ИБС, являясь мощными независимыми факторами риска смерти больных [208]. Несмотря на то, что описаны многочисленные индукторы, способные модулировать кальцификацию сосудов, патофизиологические аспекты развития сосудистой кальцификации до настоящего время изучены недостаточно. Поиск возможных ранних маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений обусловил интерес к изучению склеростина, с одной стороны, как основного ингибитора WNT-

сигнального пути, с другой, как потенциально возможного участника внекостной кальцификации, влияющего на дифференцировку остеобластов [191]. Вместе с тем современное понимание регуляции продукции склеростина и его метаболизма пока еще неполное. В настоящее время остается дискуссионным вопрос о роли сывороточного склеростина в снижении стабильности β -катенина в клетках и подавлении пролиферации и дифференцировки остеопрогениторных клеток [167, 233, 282]. Учитывая это, нами проведено определение уровня склеростина в сыворотке крови пациентов с ИБС молодого и среднего возраста и у здоровых лиц.

Согласно результатам исследования, уровень склеростина у пациентов I группы составил 163 [148; 248] пг/мл, а у больных II группы - 224 [151; 250] пг/мл (Рисунок 8), что не имело достоверных отличий с аналогичными показателями ЗД ($p > 0,05$). Гендерные и возрастные отличия также выявлены не были ($p > 0,05$).

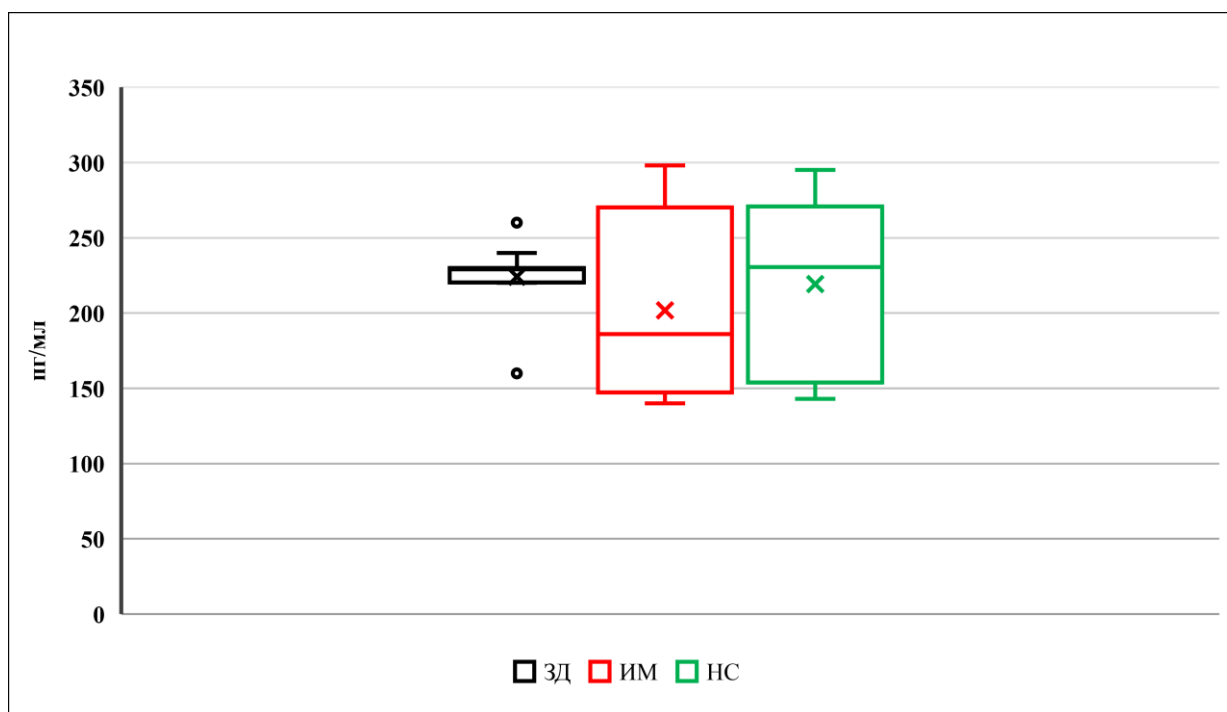


Рисунок 8 - Уровень склеростина в сыворотке крови, пг/мл

Результаты полного анализа сывороточного уровня склеростина по категориальным и количественным клинико-лабораторным и инструментальным показателям, представлены в Таблицах 9,10.

Таблица 9 - Анализ показателей склеростина по категориальным переменным

Показатель	Категории	Склеростин		
		Me	Q ₁ – Q ₃	p
Пол	мужской	163	148 – 250	0,269
	женский	229	177 – 260	
ПИКС	отсутствует	163	148 – 258	0,388
	имеется	226	171 – 246	
Трансмуральный ИМ	имеется	150	147 – 177	0,172
	отсутствует	229	188 – 274	
Элевация сегмента ST	ИМпST	220	147 – 270	0,419
	ИМбпST	153	143 – 168	
гиперлипидемия	отсутствует	222	150 – 267	0,645
	имеется	163	153 – 229	
Ожирение, степень	отсутствует	222	150 – 267	0,225
	1 степень	155	146 – 224	
	2 степень	153	146 – 160	
	3 степень	290	285 – 295	
атеросклероз	отсутствует	163	148 – 230	0,248
	имеется	232	155 – 273	
кальциноз аорты	отсутствует	171	150 – 254	0,004*
	имеется	215	200 – 231	
кальциноз клапанов	отсутствует	181	148 – 250	0,002*
	имеется	230	210 – 248	
ГЛЖ	отсутствует	153	148 – 220	0,179
	имеется	226	152 – 268	

Таблица 10 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи сывороточного склеростина и количественных переменных

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
склеростин – возраст	0,065	Нет связи	0,737
склеростин– калий	-0,037	Нет связи	0,869
склеростин– натрий	-0,099	Нет связи	0,671
склеростин – глюкоза	-0,103	Слабая	0,617
склеростин – мочевина	0,093	Нет связи	0,639

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	г	Теснота связи по шкале Чеддока	р
склеростин – креатинин	-0,080	Нет связи	0,725
склеростин – КФК	-0,155	Слабая	0,539
склеростин – общий белок	-0,088	Нет связи	0,661
склеростин – холестерин общий	-0,041	Нет связи	0,843
склеростин – ЛПВП	-0,163	Слабая	0,427
склеростин – КА	-0,020	Нет связи	0,924
склеростин – триглицериды	-0,163	Слабая	0,427
склеростин – ЛПНП	-0,041	Нет связи	0,843
склеростин – ЛПОНП	-0,169	Слабая	0,409
склеростин – про-тромбиновый индекс	-0,465	Умеренная	0,013*
склеростин – общий фибриноген	0,068	Нет связи	0,729
склеростин – АЧТВ	-0,169	Слабая	0,503
склеростин – МНО	0,275	Слабая	0,228
склеростин – время рекальцификации	0,719	Высокая	0,008*
склеростин – ЛП	0,092	Нет связи	0,698
склеростин – ПЖ	-0,710	Высокая	0,004*
склеростин – КДО	0,385	Умеренная	0,085
склеростин – КСО	0,462	Умеренная	0,035*
склеростин – УО	0,318	Умеренная	0,160
склеростин – ССС	0,71	Сильная	0,001*
склеростин – ФВ	-0,193	Слабая	0,378
склеростин – ПП	-0,611	Заметная	0,020*
склеростин – МЖП	-0,056	Нет связи	0,826
склеростин – КДР	0,205	Слабая	0,741
склеростин – КСР	0,200	Слабая	0,800
склеростин – СДЛА	0,158	Слабая	0,505
склеростин – ЗСЛЖ	-0,144	Слабая	0,569
склеростин – пикЕ	0,351	Умеренная	0,354
склеростин – пикА	-0,190	Слабая	0,651
склеростин – Е/А	0,299	Слабая	0,471
склеростин – β -катенин	-0,097	Нет связи	0,561
склеростин – WIF-1	-0,217	Слабая	0,198
склеростин – DVL-1	0,102	Слабая	0,542
склеростин – GSK-3 β	0,505	Заметная	0,001*
склеростин – GSK-3 α	0,132	Слабая	0,435

При этом у 40,4% больных с ИБС регистрировались значения склеростина в сыворотке крови на уровне нижней границы (140-160 пг/мл), что может быть связано с его чрезмерной востребованностью и расходом для осуществления патофизиологического процесса. Кроме того, анализ полученных данных показал, что максимально высокие концентрации склеростина (выше 215 пг/мл) были выявлены у пациентов с имеющимся кальцинозом створок аортального клапана и стенок аорты по данным ЭХО-КГ (Таблица 9; $p=0,002$; $p=0,004$, соответственно), что согласуется с работами Hernandez P., Whitty S. et al., 2014, и может свидетельствовать о неблагоприятном течении заболевания [191]. Следует так же отметить, о выявленной нами тесной, прямой статистически значимой взаимосвязи по шкале Чеддока между показателями сывороточного склеростина и временем рекальцификации плазмы ($r=0,719$, $p=0,009$).

Как известно, ССС описывает состояние насосной функции левого желудочка с анализом потери артериальной эластичности и повышения жесткости левого желудочка, в связи с чем представляло интерес изучить взаимосвязь данных показателей с уровнем склеростина в сыворотке крови пациентов с ИБС.

У 45,3% ($n=160$) обследованных было установлено значимое увеличение показателя ССС до $1,05 \pm 0,15$ усл.ед., что, согласно данным литературы, является прогностически неблагоприятным показателем повышения жесткостных свойств миокарда и максимального износа левого желудочка. Найдена прямая сильная корреляционная связь между уровнем склеростина и ССС у обследуемой группы больных ($r=0,7$ $p<0,01$), вероятно, свидетельствующая о снижении эластичности миокарда вследствие его фиброза или кальцификации, обусловленных нарушением WNT-сигналинга.

Таким образом, высокий уровень склеростина в сыворотке крови может служить биомаркером нарушения кальциевого метаболизма и развития внекостной кальцификации клапанов сердца и сосудов, что может иметь важное

значение для прогнозирования эктопической кальцификации сердечно-сосудистой системы.

4. 3 Исследование роли WIF-1 в патогенезе острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии

Исследования Jridi I. et. al., 2021 показали, что передача сигналов WNT индуцируется медиаторами воспаления [141], а внеклеточный антагонист WNT-сигнального пути WIF-1, по-видимому, является важным модулятором адекватного воспалительного процесса после повреждения сердца [254]. Появляется все больше доказательств того, что реактивация канонического WNT-пути отрицательным образом влияет на заживление миокарда после ишемического воздействия, вызывая гибель кардиомиоцитов и развитие фиброза сердечной мышцы [252]. Согласно данным Meyer I. S., Jungmann A. и соавторов, отсутствие WNT-ингибирующего фактора-1 приводит к усилению воспалительной реакции, выработке большего количества моноцитов и, как следствие, неблагоприятному течению заболевания и ремоделированию миокарда, тогда как сверхэкспрессия кардиомиоцит-специфичного WIF-1 ослабляет воспалительный ответ моноцитов и улучшает функцию сердца [254].

При этом, эффекты модуляции WNT-путей в контексте заживления миокарда остаются практически не изученными, что обусловило интерес к исследованию особенностей регулирующих механизмов WNT-сигнальных путей у пациентов с ИБС.

При изучении содержания WIF-1 в сыворотке крови ЗД (значения которого принимались нами за физиологическую норму), была установлена широкая вариабельность его значений (от 28 до 959 пг/мл), медиана которых составила 154 пг/мл и, в среднем, была в 15,5 ниже, чем у пациентов с ИБС (Рисунок 9).

Анализ результатов проведенного исследования показал, что концентрация WIF-1 в сыворотке крови пациентов I группы составила 2805 [1637; 3212]

пг/мл, что в среднем, в 18 раз выше чем у здоровых лиц ($p < 0.001$) и согласуется с данными литературы [254].

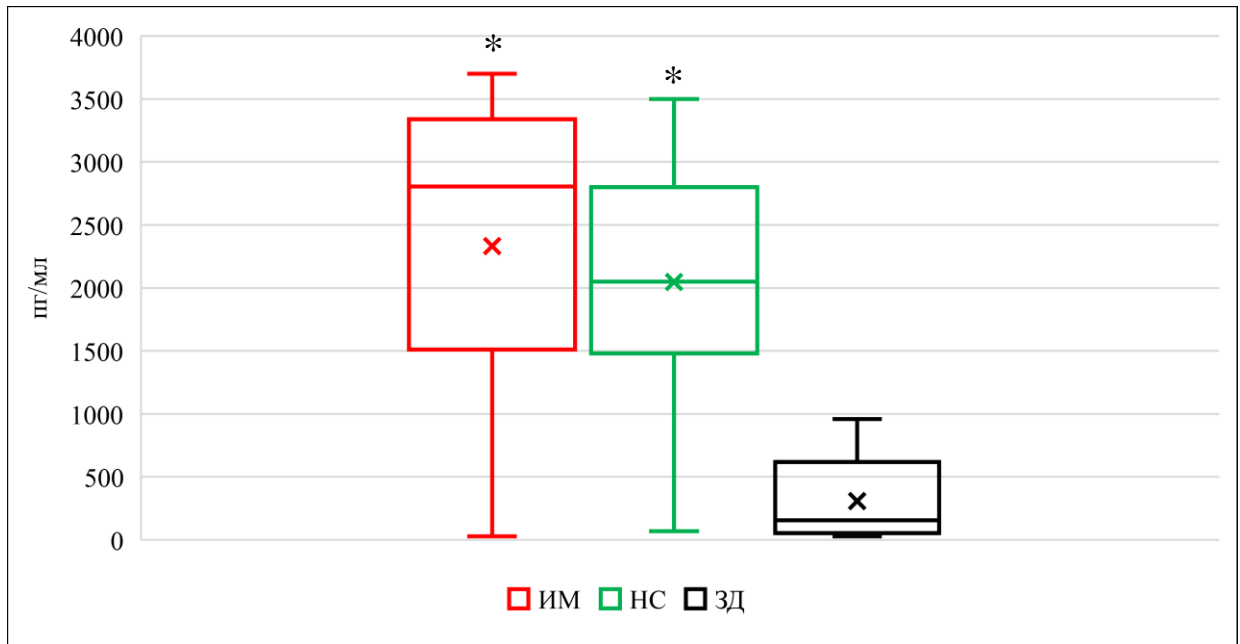


Рисунок 9 - Уровень WIF-1 в сыворотке крови, пг/мл

При этом следует отметить, что у пациентов с трансмуральным инфарктом миокарда уровень WIF-1 более чем на 20% был ниже показателей пациентов с нетрансмуральным ИМ ($p = 0,172$; Таблица 11), что вероятно, обусловлено расходом WNT-ингибирующего фактора-1 на блокирование пути Wnt/ β -катенин после перенесенной острой ишемической атаки [290].

При этом установлено, что сывороточный уровень WIF-1 у пациентов II группы составил 2050 [1491; 2553] пг/мл и был в 13 раз выше показателя здоровых лиц ($p < 0,001$).

Несколько иная продукция WIF-1 наблюдалась у пациентов с неблагоприятным течением и исходом ИБС (Таблица 11). Так у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе, ишемический процесс протекал на фоне как крайне высоких показателей WIF – 1 (более 3000 пг/мл), так и максимально низких концентраций (менее 1400 пг/мл).

Учитывая данные ряда авторов о взаимосвязи WIF-1 со степенью активности воспалительной реакции, заслуживают внимания полученные результаты о статистически значимой высокой отрицательной корреляции между концентрацией WIF-1 с уровнем лейкоцитов и СОЭ ($r=-0,81$, $r=-0,70$, $p<0,001$, соответственно).

Таблица 11 - Анализ показателя WIF-1 по категориальным переменным

Показатель	Категории	WIF-1 (пг/мл)		p
		М ± SD/ Ме	95% ДИ/ Q ₁ – Q ₃	
Пол	мужской	2240 ± 1117	1779 – 2701	0,445
	женский	1999 ± 471	1413 – 2584	
Трансмуральный ИМ	имеется	2457 ± 1047	1708 – 3206	0,638
	отсутствует	2124 ± 1336	723 – 3526	
ПИКС	отсутствует	2182 ± 1066	1741 – 2622	0,836
	имеется	2290 ± 969	1087 – 3493	
гиперлипидемия	отсутствует	2041 ± 1097	1433 – 2648	0,602
	имеется	2244 ± 1053	1683 – 2805	
Элевация ST	ИМпST	2196 ± 1096	1500 – 2893	0,515
	ИМбпST	2740 ± 1303	668 – 4813	
Ожирение	отсутствует	1700	1448 – 2845	0,220
	1 степень	3070	2350 – 3295	
	2 степень	3600	3500 – 3700	
	3 степень	2175	2125 – 2190	
атеросклероз	отсутствует	2067 ± 1096	1615 – 2520	0,410
	имеется	2473 ± 912	1515 – 3430	
кальциноз аорты	отсутствует	2172	1460 – 3120	0,655
	имеется	1700	1700 – 1700	
кальциноз клапанов	отсутствует	2170	1450 – 3032	0,687
	имеется	2475	2088 – 2862	
ГЛЖ	отсутствует	2114 ± 1069	1469 – 2760	0,701
	имеется	2265 ± 1037	1731 – 2798	

Также следует отметить наличие статистически значимой зависимости WIF-1 с уровнем β -катенина ($r=0,743$; $p<0,001$; Таблица 12), что возможно, может быть связано со способностью WIF-1 ингибировать другие (неканонические) пути WNT в дополнение к канонической передаче сигналов WNT/ β -catenin [296].

Таблица 12 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня сывороточного WIF-1 и количественных переменных

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
WIF-1– возраст	0,067	Нет связи	0,726
WIF-1– калий	-0,004	Нет связи	0,987
WIF-1– натрий	-0,008	Нет связи	0,970
WIF-1– глюкоза	-0,023	Нет связи	0,908
WIF-1– мочевины	-0,477	Умеренная	0,009*
WIF-1– креатинин	-0,181	Слабая	0,409
WIF-1 – КФК	-0,200	Слабая	0,443
WIF-1– общий белок	0,175	Слабая	0,404
WIF-1– холестерин общий	-0,010	Нет связи	0,963
WIF-1– ЛПВП	0,500	Заметная	0,013*
WIF-1 – КА	-0,166	Слабая	0,448
WIF-1 – триглицериды	-0,092	Нет связи	0,662
WIF-1 – ЛПНП	0,006	Нет связи	0,977
WIF-1 – ЛПОНП	-0,149	Слабая	0,487
WIF-1 – протромбиновый индекс	-0,129	Слабая	0,506
WIF-1 – общий фибриноген	0,066	Нет связи	0,740
WIF-1 – АЧТВ	-0,322	Умеренная	0,179
WIF-1 – МНО	0,322	Умеренная	0,155
WIF-1 – время рекальцификации	-0,363	Умеренная	0,247
WIF-1 – ЛП	-0,120	Слабая	0,616
WIF-1 – ПЖ	-0,151	Слабая	0,575
WIF-1 – КДО	-0,052	Нет связи	0,810
WIF-1 – КСО	-0,007	Нет связи	0,973
WIF-1 – УО	-0,117	Слабая	0,585
WIF-1 – ССС	0,079	Нет связи	0,713
WIF-1 – ФВ	-0,338	Умеренная	0,092
WIF-1 – ПП	0,008	Нет связи	0,975
WIF-1 – МЖП	0,191	Слабая	0,420
WIF-1 – КДР	-0,866	Высокая	0,333
WIF-1 – КСР	nan	Нет связи	nan
WIF-1 – СДЛА	-0,105	Слабая	0,650
WIF-1 – ЗСЛЖ	0,088	Нет связи	0,719
WIF-1 – пикЕ	-0,100	Нет связи	0,832
WIF-1 – пикА	0,036	Нет связи	0,939
WIF-1 – Е/А	-0,377	Умеренная	0,462
WIF-1 – β -катенин	0,743	Высокая	< 0,001*
WIF-1 – склеростин	-0,217	Слабая	0,198
WIF-1 – DVL-1	0,603	Заметная	< 0,001*

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
WIF-1 – GSK-3 β	-0,107	Слабая	0,500
WIF-1 – GSK-3 α	0,093	Нет связи	0,557

Таким образом, получены данные об изменении концентрации WIF-1 у пациентов с острыми формами ИБС, которые расширяют представления о роли дисфункции компонентов WNT-сигнального пути в патогенезе воспалительного процесса при данной патологии.

4.4 Анализ содержания DVL-1 в сыворотке крови и его клинико-прогностическая значимость у пациентов с острыми формами ИБС

Как известно, DVL-1 – является одним из представителей семейства белков Disheveled, регулирующим множество клеточных процессов, включая пролиферацию, миграцию, дифференцировку, полярность и активацию стволовых клеток [53, 86, 94]. Несмотря на значительный прогресс в изучении физиологических функций DVL-1, его роль при патологических состояниях практически не изучена. Имеются лишь единичные работы, описывающие роль DVL-1 при сердечно-сосудистых заболеваниях [86, 94, 132], которые преимущественно посвящены изучению экспрессии генов DVL-1 в зоне инфаркта у экспериментальных животных. Ввиду этого представляло интерес исследовать уровень DVL-1 в сыворотке крови пациентов с острыми формами ИБС.

Анализ результатов (Рисунок 10) показал широкий диапазон вариаций значений DVL-1 в сыворотке крови, как у ЗД, так и у пациентов с ИБС. Медиана значений у пациентов с нестабильной стенокардией составила 735 пг/мл, а межквартильный размах от 592 до 1526 пг/мл, в то время как при остром инфаркте миокарда показатель был равен 1002 [271 – 1204] пг/мл, однако достоверных отличий в данных группах установлено не было ($p=0,635$). При

этом выявлено статистически значимое повышение уровня DVL-1 у пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами (в 8 раз, $p = 0,009$).

Отдельно стоит отметить, что у больных с трансмуральным ИМ были зарегистрированы максимальные значения DVL-1 на уровне 3400-3440 пг/мл, что согласуется с данными литературы [94] о пике экспрессии DVL-1 в первые 7 дней течения острого инфаркта миокарда.

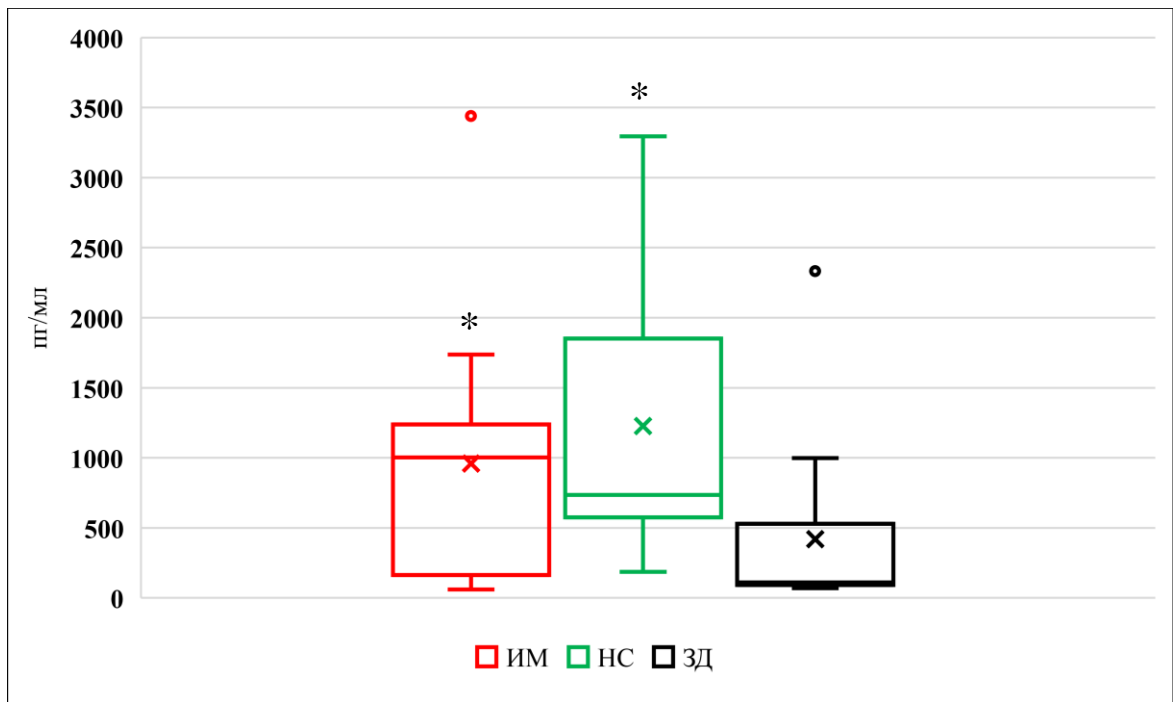


Рисунок 10 - Уровень DVL-1 в сыворотке крови, пг/мл.

Проведенный анализ сывороточного уровня DVL-1 с клинико-лабораторными и инструментальными данными у пациентов с ИБС, позволил установить взаимосвязи, представленные на Таблицах 13, 14. Как видно из полученных данных, наиболее статистически значимые прямые корреляционные зависимости были отмечены между DVL-1, общим холестерином ($p=0,008$), коэффициентом атерогенности ($p=0,034$) и ЛПНП ($p=0,006$), что подтверждает вероятное участие DVL-1 в качестве молекулярного медиатора, объединяющего WNT-сигналинг и гиперлипидемию [168].

Также следует отметить, что взаимосвязей уровня DVL-1 в сыворотке крови с показателями структурно-функционального состояния миокарда и внутрисердечной гемодинамики не было выявлено (Таблица 13), за исключением статистически значимой заметной отрицательной корреляционной связи с размером правого желудочка сердца ($p=0,045$).

Таблица 13 - Анализ показателей DVL-1 по категориальным переменным

Показатель	Категории	DVL-1 (пг/мл)		p
		Me	Q ₁ – Q ₃	
ПОЛ	мужской пол	983	614 – 1197	0,914
	женский пол	335	300 – 3130	
ПИКС	отсутствует	735	325 – 1200	0,355
	имеется	1056	759 – 1672	
Трансмуральный ИМ	имеется	1247	1626 – 3000	0,158
	отсутствует	655	164 – 1549	
Элевация сегмента ST	ИМпST	808	271 – 1088	0,465
	ИМбпST	1362	905 – 2013	
гиперлипидемия	отсутствует	592	252 – 1148	0,065
	имеется	1047	671 – 1616	
Ожирение, степень	отсутствует	833	332 – 1214	0,183
	1 степени	932	652 – 1130	
	2 степени	3340	3200 – 3440	
	3 степени	2657	2585 – 2777	
атеросклероз	отсутствует	1020	610 – 1537	0,425
	имеется	685	450 – 1058	
кальциноз аорты	отсутствует	983	404 – 1241	0,640
	имеется	1852	1213 – 2491	
кальциноз клапанов	отсутствует	981	335 – 1200	0,286
	имеется	1852	1213 – 2491	
ГЛЖ	отсутствует	735	625 – 1187	1,000
	имеется	983	387 – 1453	

Корреляционный анализ уровня DVL-1 с другими морфогенными белками WNT-сигнального пути (Таблица 14), позволил установить наличие прямой зависимости с уровнем β -катенина ($p<0,001$), что свидетельствует о возможной компенсаторной гиперпродукции DVL-1, необходимой для деградации β -катенина, уровень которого, как уже отмечалось ранее, был повышен у

пациентов с инфарктом миокарда. Кроме того, учитывая, что WNT ингибирующий фактор-1 (WIF-1) может подавлять активацию сигнального каскада, запускаемого WNT-frizzled- DVL-1, заслуживают внимания данные о статистически значимой, прямой корреляционной зависимости, отмеченной между DVL-1 и WIF-1 ($r=0,603$, $p < 0,001$), что в свою очередь, подтверждает важную роль DVL-1 как одного из основных интеграторов как канонической, так и неканонической передачи WNT – сигналов.

Таблица 14 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи сывороточного DVL-1 и количественных переменных

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
DVL-1 – возраст	-0,173	Слабая	0,351
DVL-1 – калий	-0,207	Слабая	0,343
DVL-1 – натрий	0,078	Нет связи	0,730
DVL-1 – глюкоза	-0,161	Слабая	0,412
DVL-1 – мочевины	-0,256	Слабая	0,172
DVL-1 – креатинин	0,032	Нет связи	0,881
DVL-1 – КФК	-0,270	Слабая	0,294
DVL-1 – общий белок	-0,078	Нет связи	0,706
DVL-1 – холестерин общий	0,508	Заметная	0,008*
DVL-1 – ЛПВП	0,359	Умеренная	0,085
DVL-1 – КА	0,443	Умеренная	0,034*
DVL-1 – триглицериды	0,254	Слабая	0,220
DVL-1 – ЛПНП	0,535	Заметная	0,006*
DVL-1 – ЛПОНП	0,198	Слабая	0,355
DVL-1 – протромбиновый индекс	-0,164	Слабая	0,394
DVL-1 – общий фибриноген	0,249	Слабая	0,193
DVL-1 – АЧТВ	-0,372	Умеренная	0,106
DVL-1 – МНО	0,324	Умеренная	0,151
DVL-1 – время рекальцификации	0,033	Нет связи	0,915
DVL-1 – ЛП	-0,301	Умеренная	0,197
DVL-1 – ПЖ	-0,508	Заметная	0,045*
DVL-1 – КДО	-0,003	Нет связи	0,990
DVL-1 – КСО	0,054	Нет связи	0,801
DVL-1 – УО	-0,014	Нет связи	0,948
DVL-1 – ССС	-0,074	Нет связи	0,732

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
DVL-1 – ФВ	-0,120	Слабая	0,560
DVL-1 – ПП	-0,079	Нет связи	0,771
DVL-1 – МЖП	0,145	Слабая	0,542
DVL-1 – КДР	-0,488	Умеренная	0,676
DVL-1 – КСР	-0,888	Высокая	0,05
DVL-1 – СДЛА	-0,152	Слабая	0,50
DVL-1 – ЗСЛЖ	-0,105	Слабая	0,669
DVL-1 – пикЕ	0,234	Слабая	0,614
DVL-1 – пикА	-0,480	Умеренная	0,276
DVL-1 – Е/А	0,517	Заметная	0,293
DVL-1 – β -катенин	0,599	Заметная	< 0,001*
DVL-1 – склеростин	0,102	Слабая	0,542
DVL-1 – WIF-1	0,603	Заметная	< 0,001*
DVL-1 – GSK-3 β	0,152	Слабая	0,331
DVL-1 – GSK-3 α	0,122	Слабая	0,442

4. 5 Исследование роли GSK-3 в патогенезе острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии

В последнее время показано, что GSK-3 играет важную роль в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, метаболизма и др. [64, 113]. Многочисленные исследования подтвердили решающее значение передачи сигналов GSK-3 в пролиферации кардиомиоцитов [38]. Доказано участие данной киназы в патогенезе таких состояний, как ССЗ, атеросклероз, метаболические нарушения и сахарный диабет [113, 249].

В связи с этим, представляло интерес оценить сывороточные уровни GSK-3 α и GSK-3 β у пациентов с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией, а также взаимосвязь этих показателей с клинико-лабораторными данными.

Учитывая важную роль GSK-3 α в патофизиологии заболеваний сердца [148, 159, 259], включая дилатационную кардиомиопатию, инфаркт миокарда, ремоделирование миокарда и сердечную недостаточность, был проанализированы полученные данные о содержании GSK-3 α в сыворотке крови пациентов исследуемых групп, результаты которых представлены на рисунке 11.

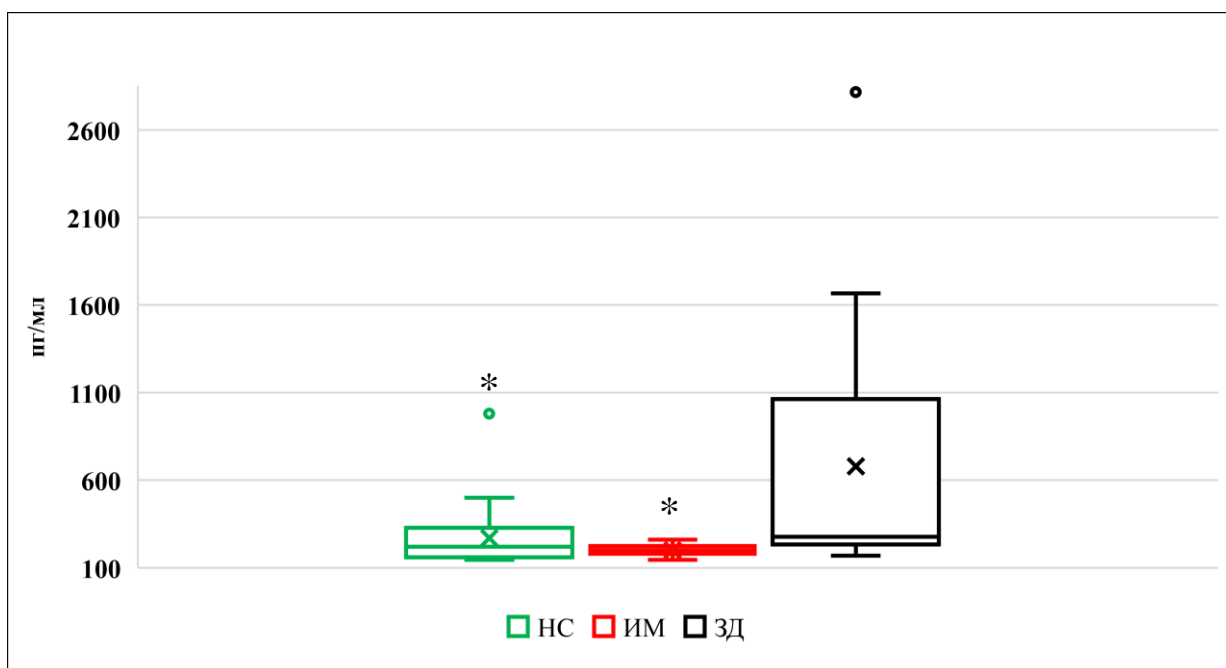


Рисунок 11 - Уровень GSK-3 α в сыворотке крови, пг/мл

При сравнении уровня GSK-3 α в сыворотке крови ЗД и пациентами с острыми формами ИБС были выявлены достоверные отличия ($p=0,021$). Как видно из данных, представленных в таблице 15, уровень GSK-3 α у пациентов I и II групп был значительно ниже (в среднем в 2 раза), чем у здоровых лиц (Таблица 15), статистически значимых межгрупповых отличий установлено не было. Учитывая данные исследований, проведенных Firdos Ahmad, James R. Woodgett и соавт. о том, что GSK-3 α играет проатерогенную роль, а инактивация GSK-3 α ослабляет прогрессирование атеросклероза [38, 113], был проведен сравнительный анализ уровня GSK-3 α у пациентов с имеющимся атеросклерозом и при его отсутствии. В результате исследования было установлено, что пациенты с атеросклерозом имели более высокие уровни GSK-3 α (Таблица 15), а у пациентов с нормальным уровнем ЛПНП и холестерина регистрировались более низкие концентрации данной изоформы протеинкиназы.

Отдельного внимания заслуживают данные о максимально высоком уровне GSK-3 α у пациентов с ИБС и 3 степенью ожирения (ИМТ=40-44,9 кг/м²), что согласуется с данными литературы об участии GSK-3 α в процессе адипогенеза [145].

Таблица 15 - Анализ показателей GSK-3 α по категориальным переменным

Показатель	Категории	GSK-3 α		p
		Me	Q ₁ – Q ₃	
пол	мужской	220	180 – 245	0,717
	женский	170	160 – 245	
ПИКС	отсутствует	192	168 – 230	0,092
	имеется	258	220 – 396	
трансмуральный ИМ	имеется	192	181 – 219	0,837
	отсутствует	221	180 – 222	
элевация сегмента ST	ИМпST	185	180 – 234	0,812
	ИМбпST	210	192 – 222	
гиперлипидемия	отсутствует	180	155 – 260	0,417
	имеется	220	185 – 230	
ожирение	отсутствует	200	170 – 235	0,557
	1 степени	240	168 – 286	
	2 степени	221	200 – 228	
	3 степени	430	400 – 440	
атеросклероз	отсутствует	192	168 – 245	0,237
	имеется	222	220 – 277	
кальциноз аорты	отсутствует	220	170 – 245	0,717
	имеется	570	365 – 776	
кальциноз клапанов	отсутствует	210	170 – 248	0,738
	имеется	220	190 – 600	
ГЛЖ	отсутствует	200	180 – 245	0,718
	имеется	220	160 – 256	

Таблица 16 - Результаты корреляционного анализа GSK-3 α взаимосвязи сывороточного и количественных переменных

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
GSK-3 α – калий	0,163	Слабая	0,470
GSK-3 α – возраст	0,190	Слабая	0,315
GSK-3 α – натрий	-0,156	Слабая	0,499
GSK-3 α – глюкоза	-0,145	Слабая	0,462
GSK-3 α – мочеви́на	0,165	Слабая	0,394
GSK-3 α – креатинин	0,082	Нет связи	0,711
GSK-3 α – КФК	-0,188	Слабая	0,470
GSK-3 α – общий белок	-0,410	Умеренная	0,042*

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
GSK-3 α – холестерин общий	0,236	Слабая	0,257
GSK-3 α – ЛПВП	0,021	Нет связи	0,924
GSK-3 α – КА	0,275	Слабая	0,215
GSK-3 α – триглицериды	-0,064	Нет связи	0,765
GSK-3 α – ЛПНП	0,134	Слабая	0,533
GSK-3 α – ЛПОНП	0,012	Нет связи	0,957
GSK-3 α – протромбиновый индекс	-0,407	Умеренная	0,032*
GSK-3 α – общий фибриноген	0,089	Нет связи	0,652
GSK-3 α – АЧТВ	-0,106	Слабая	0,665
GSK-3 α – МНО	0,576	Заметная	0,006*
GSK-3 α – время рекальцификации	0,185	Слабая	0,545
GSK-3 α – ЛП	0,066	Нет связи	0,783
GSK-3 α – ПЖ	-0,599	Заметная	0,018*
GSK-3 α – КДО	0,343	Умеренная	0,109
GSK-3 α – КСО	0,255	Слабая	0,240
GSK-3 α – УО	0,364	Умеренная	0,088
GSK-3 α – CCC	-0,025	Нет связи	0,911
GSK-3 α – ФВ	-0,155	Слабая	0,460
GSK-3 α – ПП	-0,156	Слабая	0,579
GSK-3 α – МЖП	0,256	Слабая	0,290
GSK-3 α – КДР	-0,371	Умеренная	0,758
GSK-3 α – КСР	-0,254	Слабая	0,118
GSK-3 α – СДЛА	0,399	Умеренная	0,073
GSK-3 α – ЗСЛЖ	0,303	Умеренная	0,222
GSK-3 α – пикЕ	-0,008	Нет связи	0,989
GSK-3 α – β -катенин	-0,061	Нет связи	0,699
GSK-3 α – пикА	-0,596	Заметная	0,212
GSK-3 α – Е/А	0,383	Умеренная	0,525
GSK-3 α – склеростин	0,464	Умеренная	0,004*
GSK-3 α – WIF-1	-0,167	Слабая	0,297
GSK-3 α – DVL-1	0,107	Слабая	0,500
GSK-3 α – GSK-3 β	0,084	Нет связи	0,603

В современной литературе описано, что GSK-3 β активно защищает здоровое сердце от фиброза, а повреждение миокарда приводит к его ингибированию (фосфорилированию), что позволяет экспрессировать фиброзные гены [259]. Ввиду этого, у исследуемых больных был проведен анализ уровня GSK-

3 β (Рисунок 12), сывороточная концентрация которого у пациентов II группы составила 110,00 [105,00 – 112,50] пг/мл, I группы - 105,00 [100,00 – 110,00] пг/мл; у ЗД - 105,00 [102,50 – 110,00] пг/мл, соответственно.

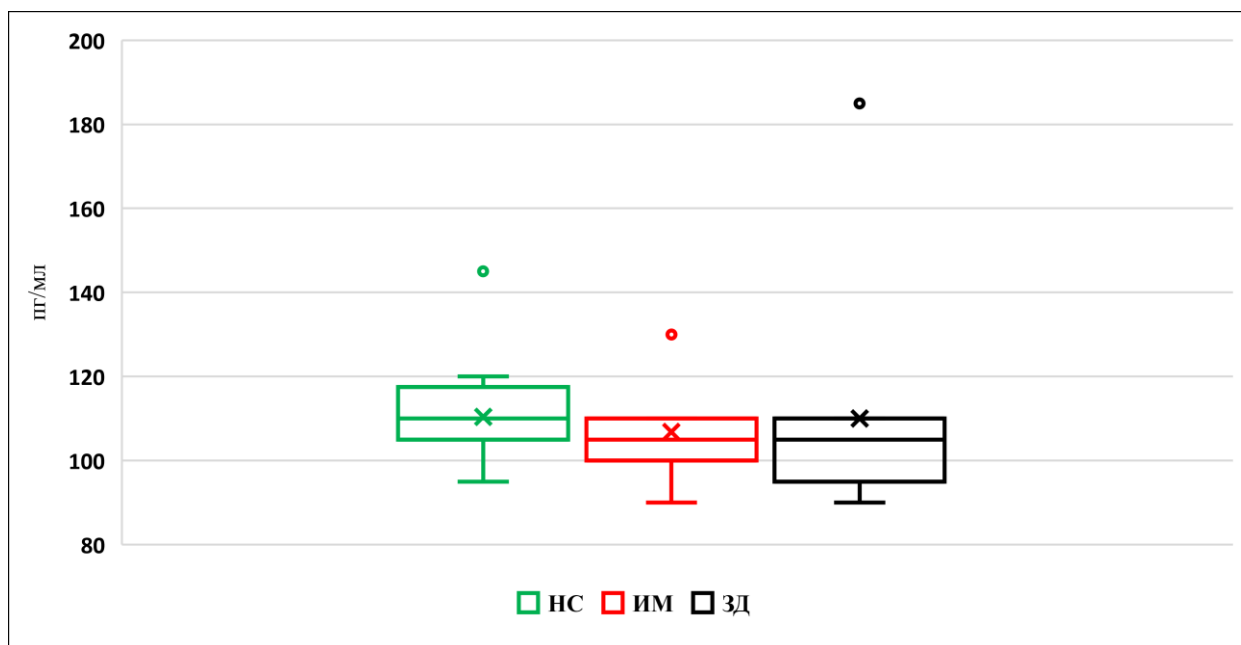


Рисунок 12 - Уровень GSK-3 β в сыворотке крови, пг/мл

Сравнении полученных результатов по нозологиям, а также полу и возрасту нам не удалось выявить значимых различий ($p > 0,05$).

При оценке взаимосвязи с клинико-лабораторными и инструментальными данными статистически значимых связей также установлено не было (Таблица 17 и 18).

Таблица 17 - Анализ показателя GSK-3 β по категориальным переменным

Показатель	Категории	GSK-3 β		p
		Me	Q ₁ – Q ₃	
Пол	мужской пол	105	105 – 110	0,670
	женский пол	110	105 – 120	
ПИКС	отсутствует	105	105 – 110	0,609
	имеется	110	105 – 110	
Трансмуральный ИМ	имеется	105	101 – 110	0,606
	отсутствует	105	101 – 124	

Показатель	Категории	GSK-3β		p
		Me	Q ₁ – Q ₃	
элевация сегмента ST	ИМпST	105	104 – 110	0,600
	ИМбпST	105	100 – 115	
гиперлипидемия	отсутствует	105	100 – 120	0,506
	имеется	110	105 – 110	
ожирение	отсутствует	105	102 – 110	0,468
	1 степени	105	101 – 109	
	2 степени	125	120 – 130	
	3 степени	110	105 – 115	
атеросклероз	отсутствует	105	105 – 110	0,838
	имеется	108	101 – 125	
кальциноз аорты	отсутствует	105	101 – 110	0,732
	имеется	103	100 – 105	
кальциноз клапанов	отсутствует	105	105 – 110	0,305
	имеется	102	101 – 104	
ГЛЖ	отсутствует	110	105 – 110	0,797
	имеется	105	105 – 120	

Таблица 18 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи сыровоточного GSK-3β и количественных переменных

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
GSK-3β – возраст	0,127	Слабая	0,504
GSK-3β – калий	-0,165	Слабая	0,451
GSK-3β – натрий	-0,069	Нет связи	0,761
GSK-3β – глюкоза	0,208	Слабая	0,299
GSK-3β – мочевины	-0,021	Нет связи	0,914
GSK-3β – креатинин	-0,016	Нет связи	0,944
GSK-3β – КФК	-0,009	Нет связи	0,971
GSK-3β – общий белок	-0,220	Слабая	0,291
GSK-3β – холестерин общий	0,233	Слабая	0,252
GSK-3β – ЛПВП	0,112	Слабая	0,604
GSK-3β – КА	0,268	Слабая	0,216
GSK-3β – триглицериды	0,033	Нет связи	0,877
GSK-3β – ЛПНП	0,248	Слабая	0,232
GSK-3β – ЛПОНП	0,038	Нет связи	0,858
GSK-3β – протромбиновый индекс	-0,308	Умеренная	0,104
GSK-3β – общий фибриноген	0,123	Слабая	0,533
GSK-3β – АЧТВ	-0,200	Слабая	0,411

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	r	Теснота связи по шкале Чеддока	p
GSK-3 β – МНО	0,413	Умеренная	0,063
GSK-3 β – время рекальцификации	0,132	Слабая	0,684
GSK-3 β – ЛП	0,025	Нет связи	0,918
GSK-3 β – ПЖ	0,132	Слабая	0,626
GSK-3 β – КДО	-0,096	Нет связи	0,656
GSK-3 β – КСО	-0,143	Слабая	0,504
GSK-3 β – УО	-0,097	Нет связи	0,651
GSK-3 β – CCC	-0,115	Слабая	0,592
GSK-3 β – ФВ	-0,034	Нет связи	0,870
GSK-3 β – ПП	-0,061	Нет связи	0,822
GSK-3 β – МЖП	0,054	Нет связи	0,821
GSK-3 β – КДР	0,332	Умеренная	0,785
GSK-3 β – КСР	-0,378	Умеренная	0,655
GSK-3 β – СДЛА	0,036	Нет связи	0,877
GSK-3 β – ЗСЛЖ	0,219	Слабая	0,367
GSK-3 β – пикЕ	0,674	Заметная	0,097
GSK-3 β – пикА	0,535	Заметная	0,216
GSK-3 β – Е/А	0,399	Умеренная	0,434
GSK-3 β – β -катенин	0,048	Нет связи	0,764
GSK-3 β – склеростин	0,132	Слабая	0,435
GSK-3 β – WIF-1	0,093	Нет связи	0,557
GSK-3 β – DVL-1	0,122	Слабая	0,442
GSK-3 β – GSK-3 α	0,084	Нет связи	0,603

Отсутствие статистически значимых отличий концентраций GSK-3 α и β между исследуемыми группами, наряду с выявленными изменениями уровня других морфогенных белков WNT-сигнального пути, по всей видимости, может быть обусловлено дисрегуляцией иных сигнальных путей, в которых GSK-3 играет ключевую роль [229].

Таким образом, полученные данные об изменении продукции агонистов и антагонистов WNT- сигнального пути (β -катенина, склеростина GSK3 α , GSK3 β , WIF-1 и DVL-1) позволяют расширить представление о молекулярных механизмах миокардиального ремоделирования при ишемической болезни сердца.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА, МАРКЕРОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

5.1 Изучение сывороточных цитокинов при острых формах ИБС

В соответствии с задачами исследования нами был проведен анализ цитокинового статуса пациентов с острыми формами ИБС. При этом методом твердофазного ИФА определялись уровни воспалительных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , ИЛ-10) сыворотки крови больных с ИМ и НС.

Как известно, ИЛ-1 β является ключевым медиатором воспаления, играющим решающую роль в стимуляции постинфарктного воспалительного ответа и участвующий в патогенезе ремоделирования сердца [102, 149]. Результаты проведенного лабораторного исследования по определению сывороточного уровня ИЛ-1 β показали (Рисунок 13), что его концентрация у пациентов с ИМ и НС составила 64 [53; 70] пг/мл и 49 [47;50] пг/мл, соответственно, что было достоверно выше, чем у ЗД ($p < 0,001$) и согласуется с данными литературы [199, 248].

При проведении корреляционного анализа взаимосвязи уровня ИЛ-1 β с показателями общего анализа крови, была выявлена высокая прямая корреляционная взаимосвязь с уровнем лейкоцитов ($r=0,875$; $p < 0,001$). При углубленном анализе корреляционной связи с разграничением ИМ и НС теснота корреляционной связи возросла и составила $r=0,93$ и $r=0,97$ ($p < 0,001$), соответственно. Наблюдаемая зависимость уровня лейкоцитов и ИЛ-1 β описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{лейкоциты}} = 0,289 \times X_{\text{ИЛ-1}} - 6,054$$

При увеличении концентрации ИЛ-1 β на 1 следует ожидать увеличение уровня лейкоцитов на 0,289. Полученная модель объясняет 78,8% наблюдаемой дисперсии количества лейкоцитов.

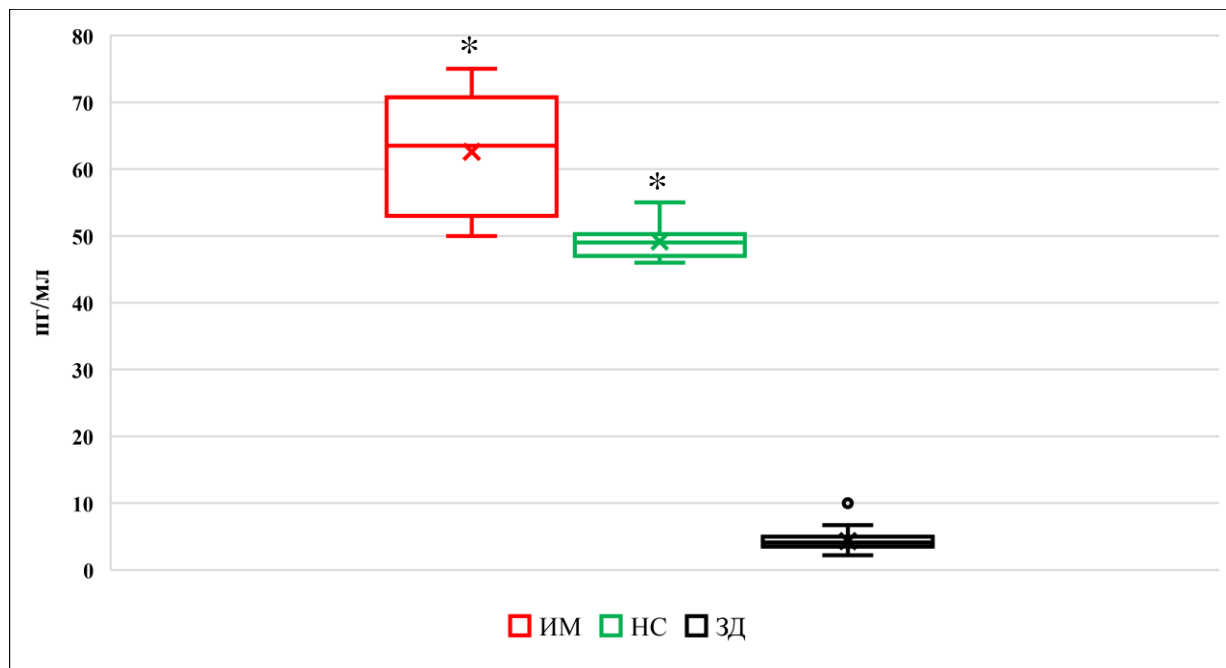


Рисунок 13 - Уровень ИЛ-1 в сыворотке крови, пг/мл

На наш взгляд, заслуживают внимания данные о более высокой концентрации ИЛ-1 β сыворотки крови у пациентов с трансмуральным ИМ, чем с инфарктом без патологических зубцов Q, в среднем на 25,5 %, что сочеталось с лейкоцитозом периферической крови (от 15 до 20,9 $\times 10^9$ /л), и соответствовало высокой степени выраженности воспалительного процесса при трансмуральном ИМ.

Результатами исследований последних лет, посвященных изучению биологических функций и механизмов действия ИЛ-6 при ИБС, показано, что во время ишемически-реперфузионного процесса кардиомиоциты высвобождают ИЛ-6, индуцирующий каскад воспалительных реакций с рекрутированием клеток воспаления в зону повреждения тканей и последующим развитием патологического ремоделирования миокарда, степень которого коррелирует с концентрацией ИЛ-6 [48, 221, 227].

Учитывая это, представляло интерес оценить сывороточный уровень ИЛ-6 в периферической крови обследуемых пациентов. Как видно из данных, представленных на рисунке 14, концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови больных с ИМ составила 28 [27; 29] пг/мл, а при НС – 23 [22; 25] пг/мл ($p=0,038$), что было значительно выше показателя, полученного у ЗД ($p<0,001$). При сравнении концентраций ИЛ-6 у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и ИМбпST статистически значимых различий установлено не было ($p=0,202$).

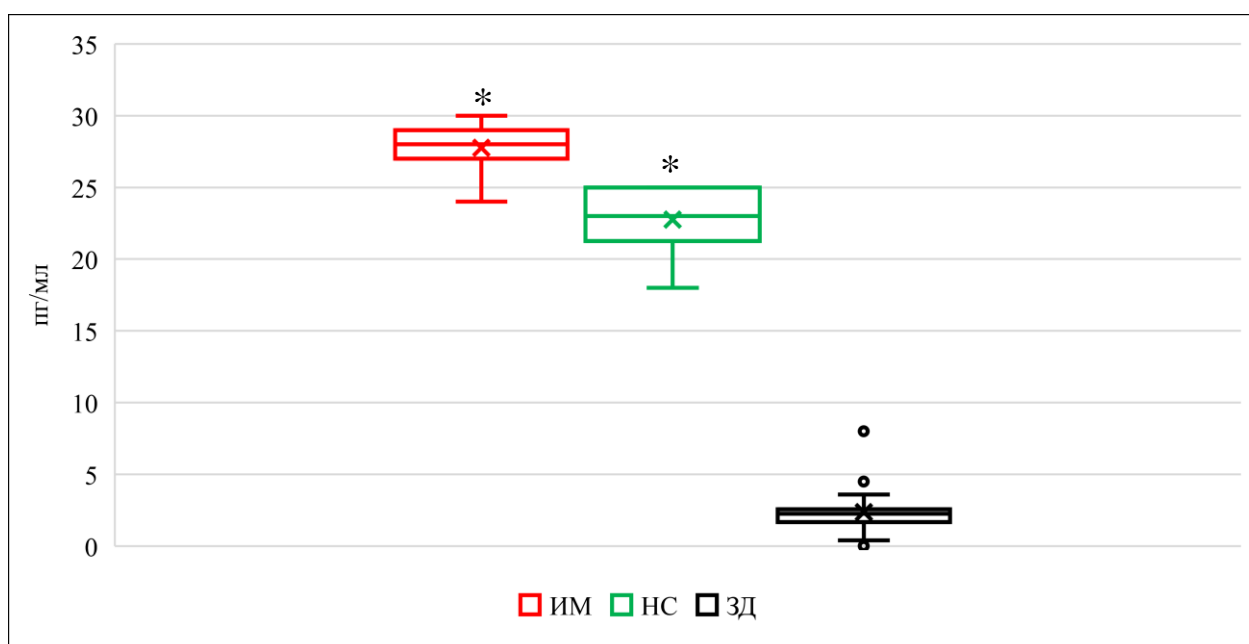


Рисунок 14 - Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови, пг/мл

Учитывая данные литературы о корреляции уровня ИЛ-6 и размера инфарктной зоны [48], был проведен сравнительный анализ среди пациентов с трансмуральным и не-трансмуральным ИМ, в результате чего было установлено, что при трансмуральном ИМ уровне ИЛ-6 был значительно выше ($p=0,030$). При проведении ROC-анализа для оценки зависимости вероятности трансмурального ИМ от уровня ИЛ-6 была получена следующая кривая (Рисунок 15). Площадь под ROC-кривой составила $0,779 \pm 0,120$ с 95% ДИ: 0,544 – 1,000; ($p=0,037$). Пороговое значение показателя ИЛ-6 в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 27

пг/мл. С учетом этого, вероятность не-трансмурального ИМ может прогнозироваться при значении ИЛ-6 ниже данной величины (чувствительность и специфичность модели - 73,9% и 83,3%, соответственно), а уровень ИЛ-6 сыворотки крови выше 27 пг/мл может использоваться в качестве биомаркера трансмурального инфаркта миокарда.

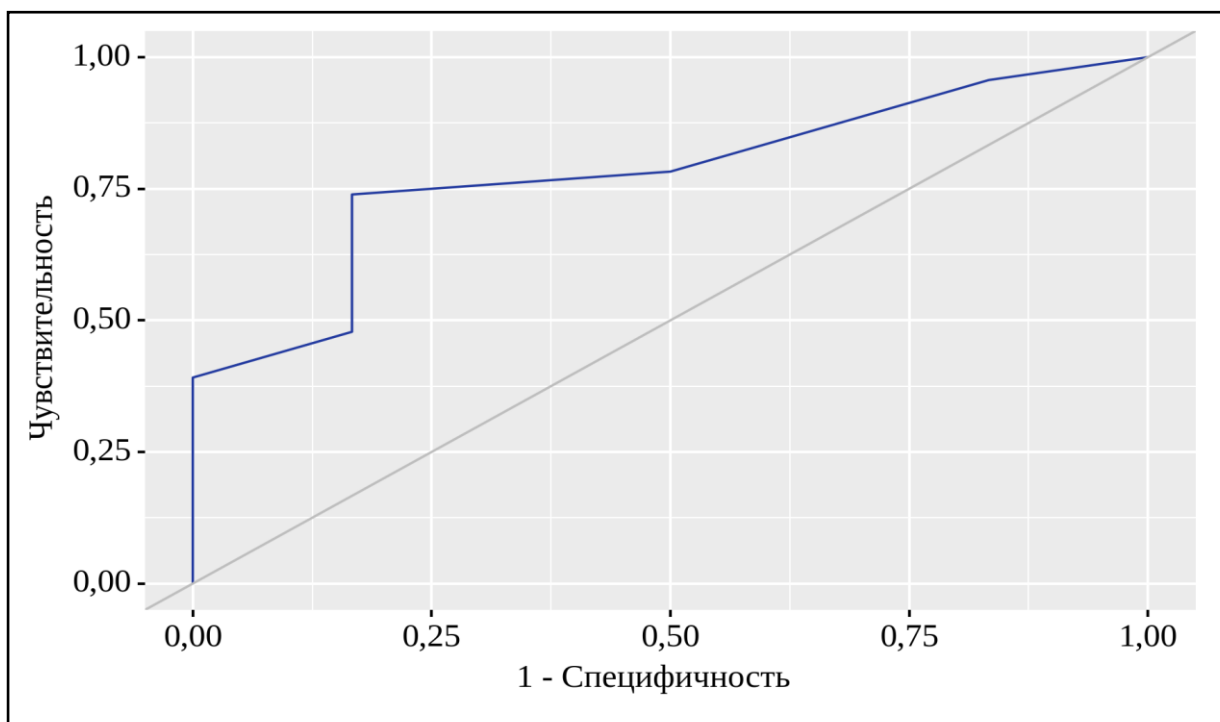


Рисунок 15 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития трансмурального инфаркта миокарда от уровня ИЛ-6

Как известно, ФНО- α оказывает плеiotропное действие на различные клетки-мишени и является одним из основных компонентов воспалительных реакций [57]. Среди цитокинов, ФНО- α , наряду с ИЛ-6, чаще всего связан не только с процессом постинфарктного ремоделирования миокарда, но и репаративной регенерации тканей в зоне ишемического повреждения [73, 74]. В связи с этим, представляло интерес оценить концентрацию ФНО- α в сыворотке крови исследуемой когорты пациентов. Уровень ФНО- α у больных с ИБС варьировал от 27 до 62 пг/мл (Рисунок 16) и был достоверно выше при ИМ, чем при НС и у здоровых лиц ($p=0,005$).

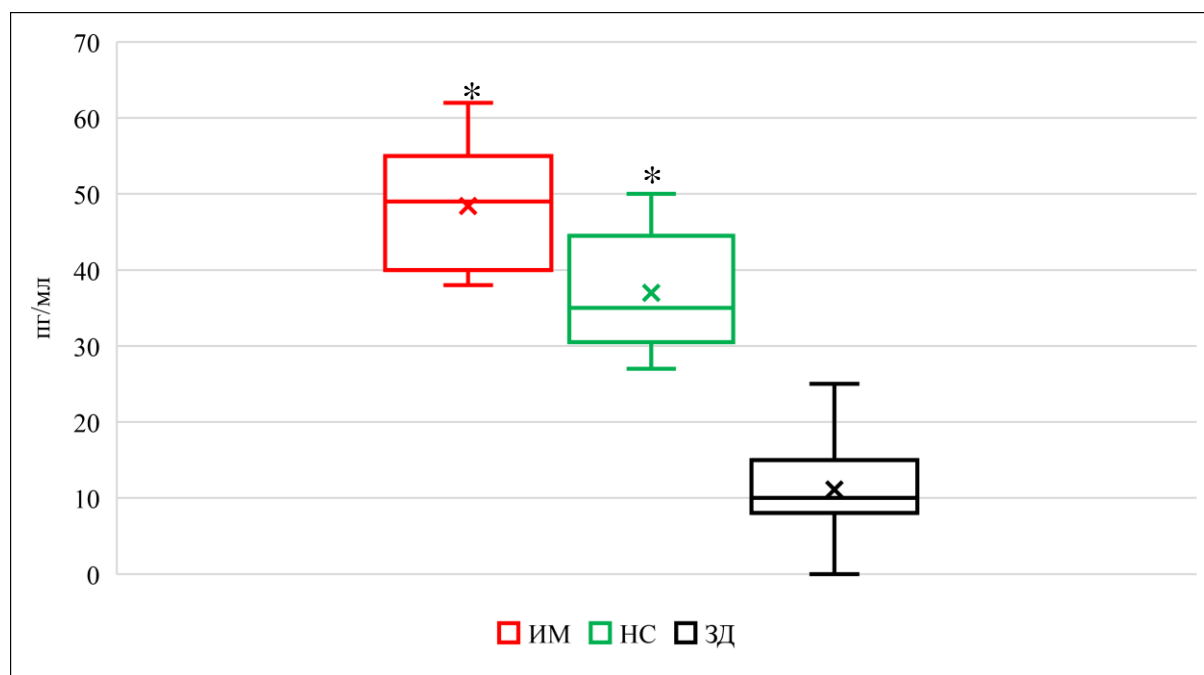


Рисунок 16 - Уровень ФНО –α в сыворотке крови, пг/мл

Учитывая противоречивые данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, о роли ИЛ-10, связанной с его противовоспалительным и профибротическим действием в процессе регенерации поврежденного миокарда [102], было исследовано содержание ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с острыми формами ИБС (Рисунок 17).

Из представленных данных видно (Рисунок 17), что максимально высокие значения ИЛ-10 (повышение до 65 пг/мл) были выявлены у больных I группы, однако, статистически значимых различий с пациентами II группы установлено не было ($p > 0,05$).

Кроме того, стоит отметить, что изменения продукции ряда цитокинов были взаимосвязаны, наиболее выраженной была зависимость между уровнями ИЛ-6 – ФНО-α, ИЛ-1 – ИЛ-10 ($r=0,709$, $r=0,623$; $p < 0,001$).

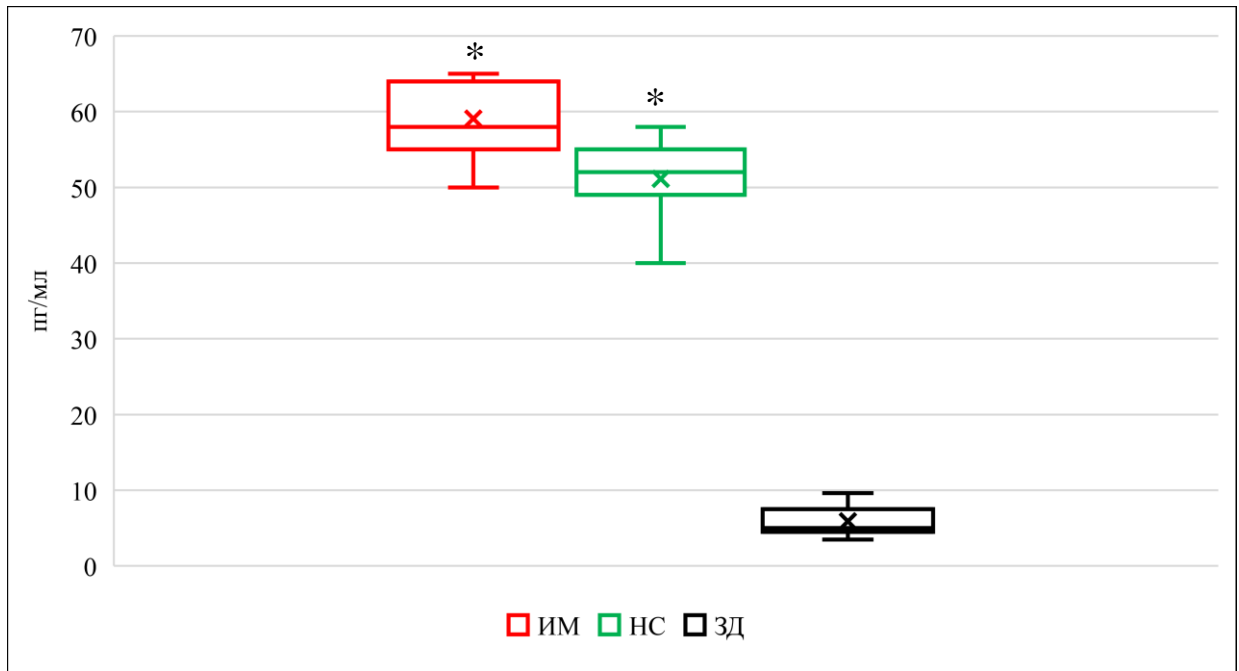


Рисунок 17 - Уровень ИЛ-10 в сыворотке крови, пг/мл

Учитывая результаты работы Jridi I. et. al. [141], описывающие роль WNT- сигналинга в модуляции продукции цитокинов и полученные ранее данные о сывороточных уровнях морфогенных белков WNT-сигнального пути, был проведен корреляционный анализ цитокинового статуса и морфогенных белков WNT- сигнального пути. Была выявлена сильная отрицательная корреляционная связь уровня GSK-3 α и ИЛ-10 у пациентов с острым инфарктом миокарда ($r=-0,88$, $p<0,005$) и средняя отрицательная связь ($r=-0,71$, $p<0,005$) у пациентов с нестабильной стенокардией, что также согласуется с данными литературы о том, что ингибирование активности GSK-3 сопровождается повышенной продукцией ИЛ-10 эффекторными CD4⁺ и регуляторными FOXP3⁺ клетками [78; 114].

При этом заслуживают внимания данные о высокой корреляционной зависимости между уровнем ФНО- α и склеростина у пациентов с нестабильной стенокардией ($r=0,98$, $p<0,005$) и умеренной корреляционной связи у пациентов с ИМ ($r =0,57$, $p<0,005$), что согласуется с данными литературы о влиянии ФНО- α на экспрессию склеростина и остеокластогенез [90].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о важной роли оценки продукции цитокинов при острых формах ИБС и обосновывает возможность их определения в качестве маркеров системой воспалительной реакции.

5.2 Исследование показателей окислительного стресса у пациентов с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией

В последние годы накоплены данные, расширяющие представление о патофизиологической роли окислительного стресса в ремоделировании миокарда [124; 108]. Факторами, потенциально вовлеченными, в данный процесс являются как активация NOS- и ROS-сигналинга, так снижение антиоксидантной защиты [265, 299].

Многочисленные исследования посвящены рассмотрению как позитивной, так и негативной роли NOS-сигналинга при ишемической болезни сердца [165; 121]. Однако закономерности дисрегуляции продукции NO в процессе ремоделирования миокарда остаются дискуссионными и нуждаются в уточнении, в связи с чем была проведена оценка содержания метаболитов оксида азота в сыворотке крови больных с острыми формами ИБС. Забор крови осуществлялся в динамике, в первые 24 часа с момента поступления в стационар и на 9-10 день госпитализации.

Анализ проведенных результатов показал, что уровень NO у больных с ИМ в первые 24 часа варьировал от 5,5 до 7,8 мкмоль/л, был значительно ниже, чем у пациентов с НС ($p < 0,001$), и выше, чем у здоровых лиц (Рисунок 18).

При повторном исследовании крови на 9-10 сутки отмечалась обратная тенденция, при которой уровень метаболитов NO в сыворотке крови пациентов с ИМ увеличился в 1,43 раза, а у больных с НС - снизился 1,1 раза. Однако, в обоих случаях, не был достигнут целевой уровень значений NO, соответствующий показателям здоровых лиц.

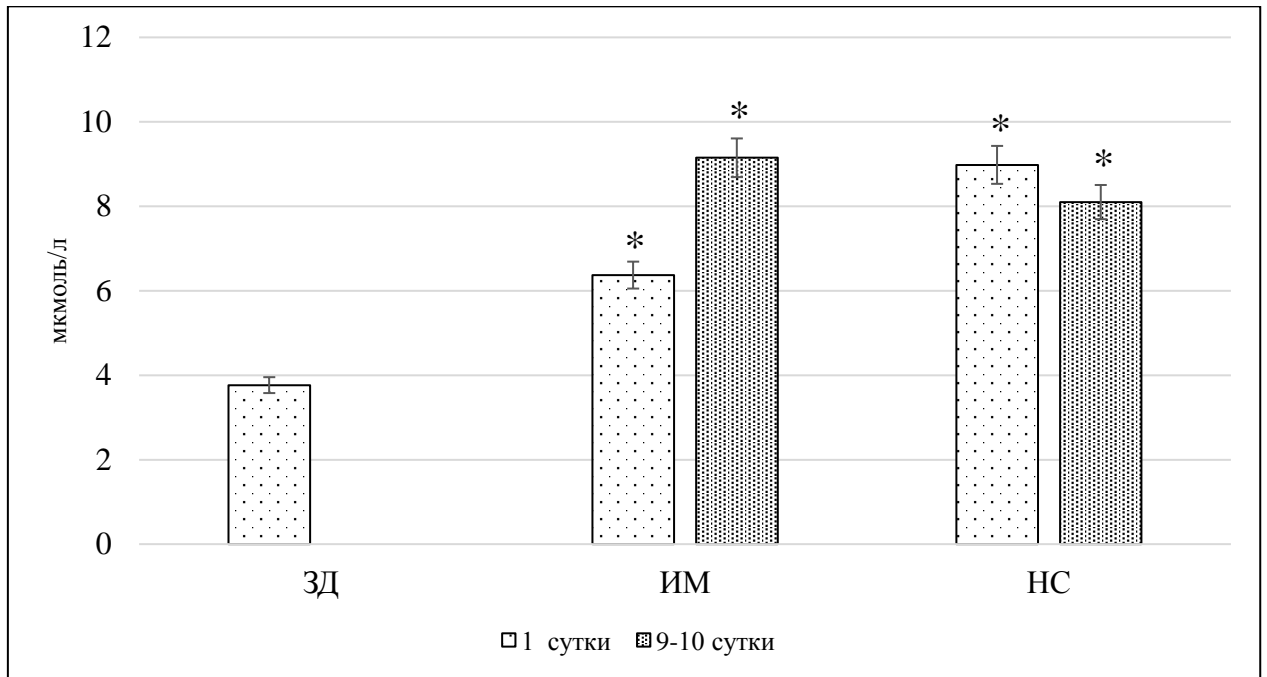


Рисунок 18 - Динамика концентраций метаболитов оксида азота в сыворотке крови, мкмоль/л

Таким образом, неадекватная генерация оксида азота, с одной стороны может свидетельствовать о степени выраженности окислительного стресса, поскольку NO, как одна из реактивных форм кислорода, инициирует его развитие, с другой – о вазодилатирующем действии оксида азота, необходимого для реализации кардиопротективного потенциала в зоне ишемии миокарда, что согласуется с данными литературы [139, 224].

Кроме того, следует отметить, что при изучении корреляционных соотношений между показателями NO и цитокинового статуса, прочные взаимосвязи были установлены в отношении NO и ИЛ-6; NO и ИЛ-10; NO и ИЛ-1; NO и ФНО- α ($r = -0,586$, $r = -0,661$, $r = -0,608$, $r = -0,768$; $p < 0,001$, соответственно).

Учитывая данные литературы о том, что нарушения систолической и диастолической функции сердца сопровождается дисрегуляцией выработки оксида азота [278], заслуживают внимания полученные результаты статистически значимой корреляции между уровнем NO и показателями структурно-

функционального состояния миокарда: КСО ($r=-0,536$, $p=0,002$) и ФВ ($r=0,608$, $p < 0,001$).

Так же была установлена значимая отрицательная корреляционная зависимость уровня оксида азота и показателя ССС ($r=-0,658$, $p < 0,001$), отражающего эластические и жесткостные свойства миокарда, что вероятно, обусловлено угнетением контрактильности сердца вследствие образования пероксинитрита при гиперпродукции NO и может привести к развития как функциональных, так и морфологических нарушений в работе сердца [144].

Так как, уровень NO служит индикатором раннего ИМ и указывает на повреждение кардиомиоцитов еще до того, как оно обнаруживается при иммуногистологическом исследовании [137], была проведена оценка клинической значимости раннего определения суммарной продукции нитритов и нитратов у пациентов с ОКС с целью определения вероятности развития ИМ с использованием ROC-анализа. Результаты показали, что площадь под ROC-кривой составила $0,954 \pm 0,034$ с 95% доверительным интервалом 0,886–1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение показателя NO в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 7,8 мкмоль/л. ИМ прогнозировался при значении оксида азота ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 96,0% и 90,0%, соответственно.

Таким образом, измерение уровня оксида азота может служить важным дополнительным маркером оценки состояния и прогноза у больных с ОКС при верификации диагноза.

Учитывая данные литературы о том, что миелопероксидаза усиливает катаболизм оксида азота при ишемии миокарда [186] и может рассматриваться как маркер воспаления и окислительного стресса, представляло интерес оценить миелопероксидазную активность в сыворотке крови у пациентов с ИБС.

Результаты исследований, проведенных в течение первых 24 часов с момента госпитализации, показали (Рисунок 19), что у больных с ИМ определялся более высокий уровень МП, по сравнению с показателями пациентов с

НС и ЗД ($p=0,046$, $p=0,028$, соответственно), что может быть обусловлено более интенсивным рекрутированием МП-позитивных нейтрофилов в зону ишемического повреждения при инфаркте миокарда.

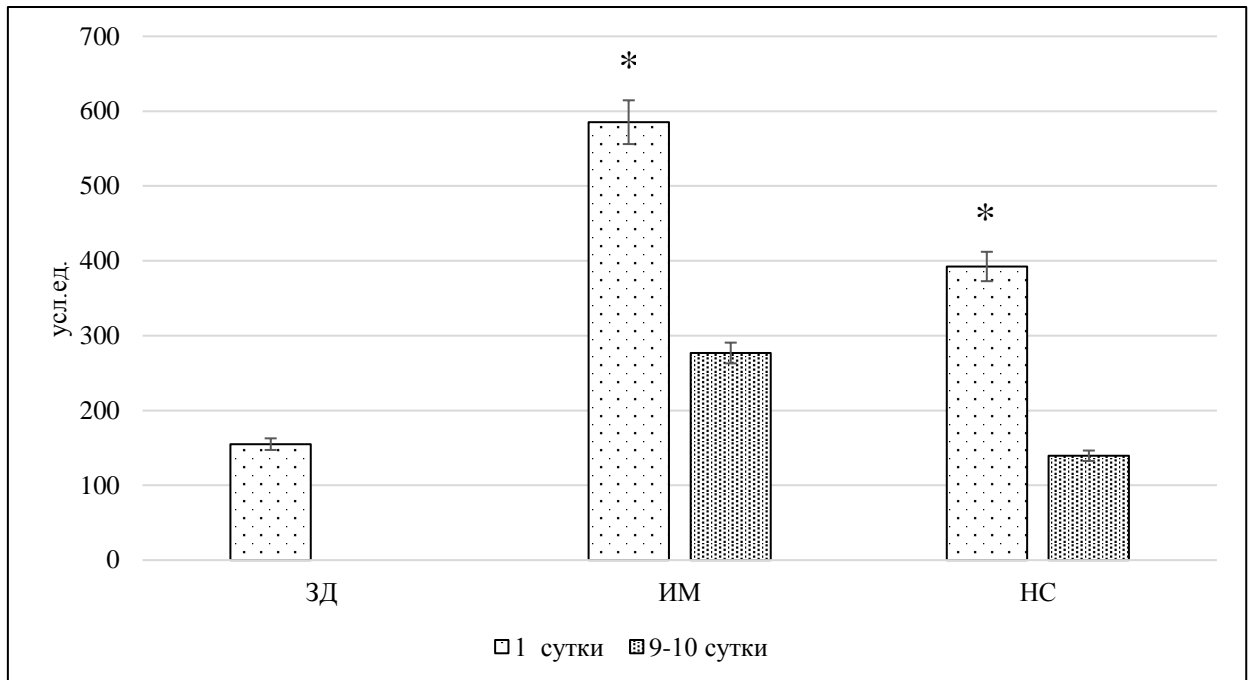


Рисунок 19 - Динамика уровней миелопероксидазы в сыворотке крови, усл.ед.

Кроме того, значительный интерес в этой связи, представляют полученные нами данные о более выраженном снижении продукции метаболитов оксида азота на фоне высоких показателей миелопероксидазной активности сыворотки у больных с ИМ, что свидетельствует о снижении биодоступности NO и согласуется с данными литературы [186].

Проведенный корреляционный анализ концентрации МП с результатами клиничко-лабораторного и инструментального обследования пациентов с острыми формами ИБС позволил установить статистически значимую высокую корреляционную связь по шкале Чеддока только с уровнем ИЛ-6 ($r=0,784$, $p<0,001$). При сравнительном анализе по нозологиям (ИМ и НС), у пациентов I группы теснота корреляционной связи составила 0,96, а у II - 0,89 ($p<0,001$).

Повторное исследование сыворотки крови для определения концентрации МП на 9-10 день с момента поступления в стационар показало резкое снижение ее концентрации, как у пациентов с ИМ, так и у пациентов с НС, в 2,11 и 2,85 раза, соответственно (Рисунок 19). Следует отметить, что у большинства больных обеих групп уровень МП на 9-10 сутки соответствовал фоновым показателям ЗД.

При оценке зависимости вероятности ИМ от уровня МП на основе ROC-анализа была получена ROC-кривая, площадь под которой составила $0,724 \pm 0,096$ с 95% доверительным интервалом $0,536 - 0,912$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,040$). Пороговое значение концентрации МП в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 383 условных единицы. ИМ прогнозировался при значении уровня миелопероксидазы выше данной величины или равном ей (чувствительность модели - 92,9%, специфичность - 46,7%), что обосновывает возможность его использования в качестве дополнительного биомаркера неблагоприятного течения и исхода ОКС.

На сегодняшний день достаточно полно охарактеризованы свойства SOD как основного фермента антиоксидантной защиты [257], играющего критическую роль в регуляции окислительно-восстановительного состояния сосудов во внеклеточном пространстве. Вместе с тем, нет однозначного мнения о диагностической значимости SOD при ИБС, понимания его роли в защите NO от супероксид-аниона. В связи с этим значительный интерес представляло исследование уровня SOD в сыворотке крови больных с ИМ и НС.

Как видно из представленных данных (Рисунок 20), уровень SOD был значительно выше у пациентов с острыми формами ИБС, чем у здоровых лиц ($p < 0,005$), однако, статистически значимых отличий у больных ИМ и пациентов с НС выявлено не было ($p = 0,187$).

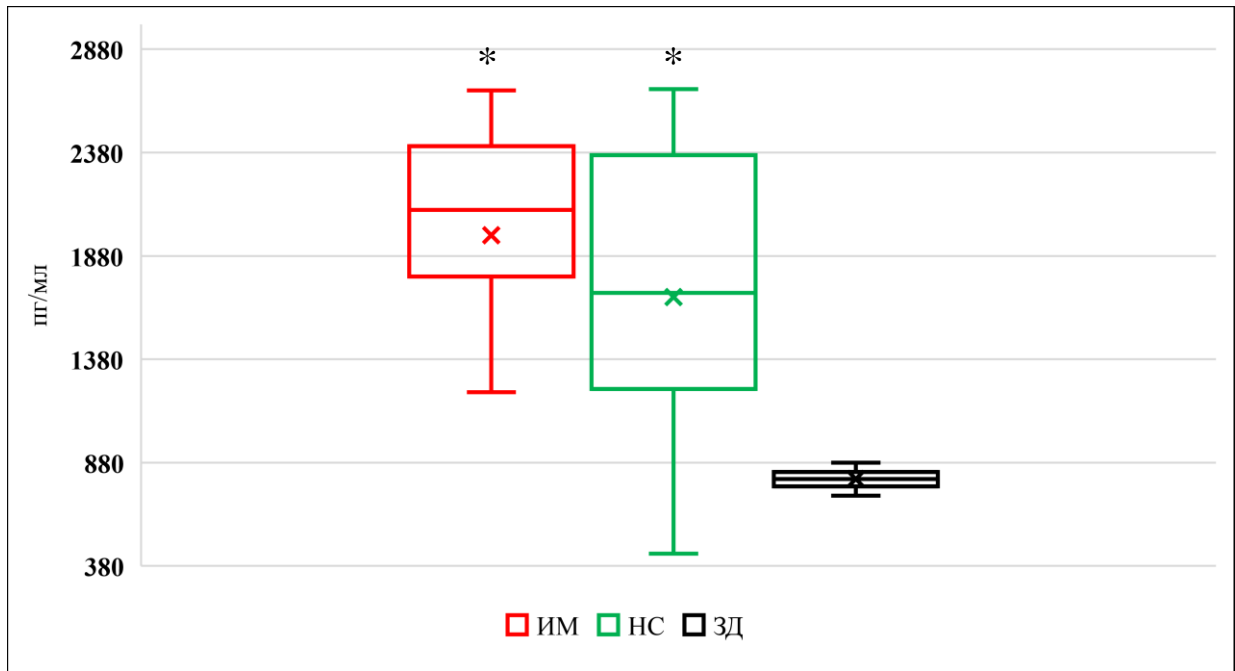


Рисунок 20 - Уровень супероксиддисмутаза в сыворотке крови, пг/мл

Вероятно, повышение активности SOD в плазме может быть вызвано высвобождением и вымыванием SOD из ишемизированного миокарда или деагуляцией активированных нейтрофилов в зоне воспаления, а также повышенной востребованностью SOD для защиты NO от супероксид-аниона.

Таким образом, полученные нами данные о продукции оксида азота, миелопероксидазы и супероксиддисмутаза свидетельствуют о важной прогностической значимости оценки оксидантного стресса и антиоксидантной системы для стратификации риска неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца.

5.3 Изучение маркеров митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС

Согласно современным представлениям, митохондриальный метаболизм важен для обеспечения потребности сердечной мышцы, которая относится к тканям с высоким уровнем энергопотребления [263]. Митохондрии очень чувствительны к нарушениям поступления питательных веществ и кислорода в клетки и претерпевают метаболическую адаптацию к изменяющейся

среде [103]. При ССЗ наблюдается митохондриальная дезадаптация с разобщением электрон-транспортной цепи в дисфункциональных митохондриях, что сопровождается усилением продукции активных форм кислорода, истощением запасов клеточного АТФ и потерей структурной целостности митохондрий [174]. Исследования последних лет также направлены на изучение механизмов поддержания митохондриального гомеостаза путем митофагии, при которой в клетке утилизируются дисфункциональные и поврежденные митохондрии [58]. Нарушение регуляции этого процесса при острой ишемии миокарда и последующее накопление дисфункциональных митохондрий приводит к еще большему энергетическому дефициту ишемизированного миокарда, что усугубляет течение заболевания [243]. Вместе с тем, до настоящего времени остается открытым вопрос о молекулярных аспектах митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС, что определяет необходимость проведения исследований по изучению показателей митохондриального статуса больных ИМ и НС молодого и среднего возраста.

Как известно, потенциал митохондриальной мембраны является показателем митохондриальной активности и играет важную роль в окислительно-восстановительном балансе, передаче сигналов и метаболизме [288], в связи с чем представляло интерес оценить уровень ПММ МНК больных с острыми формами ИБС и ЗД. Показатель оценивался с использованием конфокальной микроскопии и потенциометрического флуоресцентного TMRM, поглощение которого митохондриями напрямую связано с величиной потенциала митохондриальной мембраны.

Результатами проведенных исследований установлено (Рисунок 21), что величина базового ПММ у больных с ИМ и НС была значительно выше, чем у здоровых лиц и составила 65535 [62019; 65535], 65402 [60622; 65535] и 44169 ± 11010 (95% ДИ 37173 – 51164) усл.ед., соответственно ($p < 0,001$).

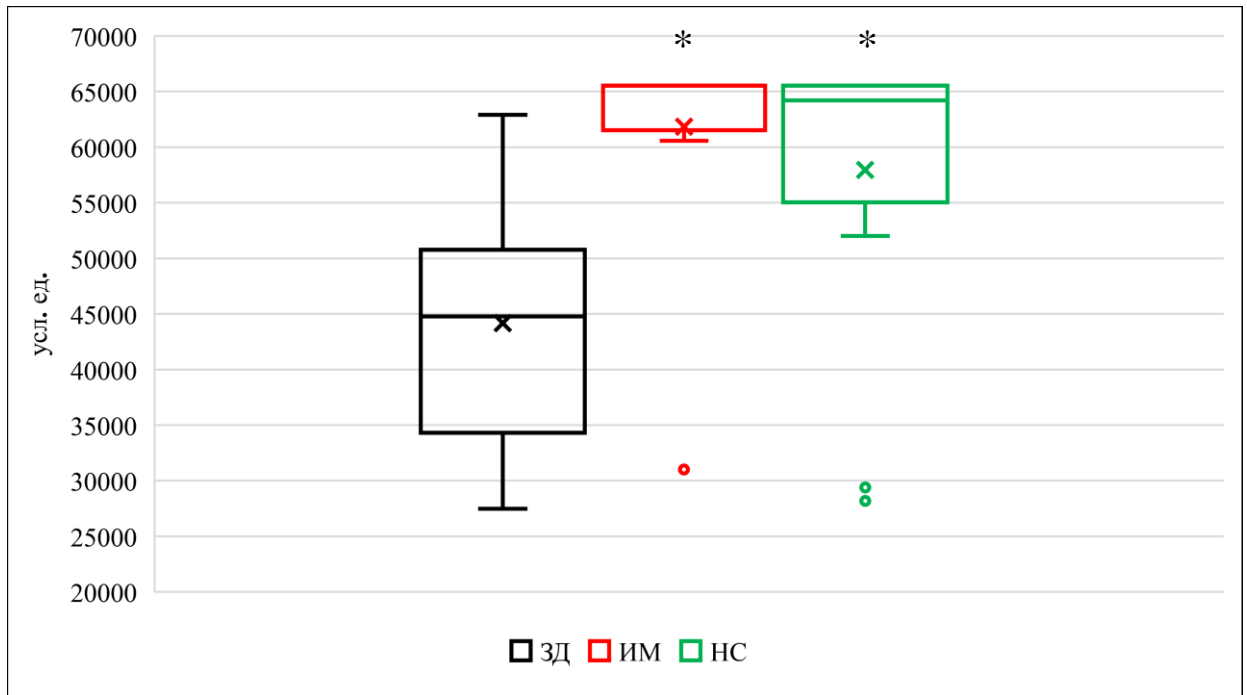


Рисунок 21 - Показатели потенциала митохондриальной мембраны МНК, усл. ед.

При этом митохондрии пациентов с ИМ были более сильно поляризованы, чем пациентов с НС и ЗД, что определялось по интенсивности красной флуоресценции зонда TMRM (Рисунок 22).

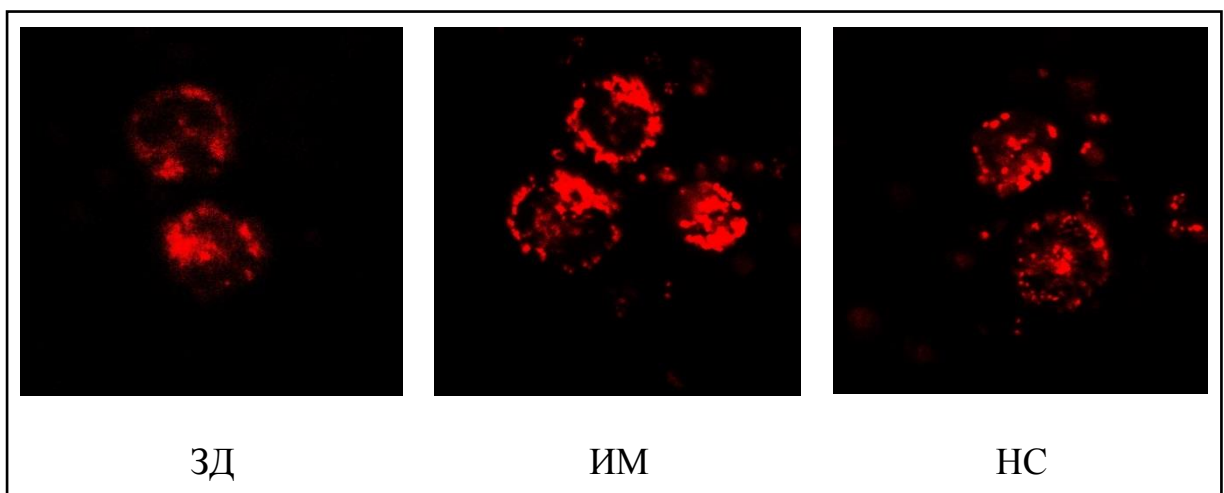


Рисунок 22 - Флуоресцентная микроскопия МНК периферической крови, окрашенных тетраметилродамином при 40-кратном увеличении

Как известно, выход показателя ПММ за пределы оптимального физиологического диапазона, сопровождается значительным увеличением продукции активных форм кислорода, приводящих к эндотелиальной дисфункции, наблюдаемой при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. Накопление активных форм кислорода, в свою очередь, еще больше ослабляет энергетическую функцию митохондрий, что прогрессивно усугубляет окислительный стресс в тканях и митохондриальную дисфункцию. В связи с чем, решающее значение для поддержания клеточного гомеостаза имеет оптимально-функционирующая система регуляции, способная устранять поврежденные клеточные органеллы, в частности митохондрии [87, 253]. Недавний прогресс в отношении молекулярных механизмов митофагии включая то, как распознаются поврежденные митохондрии и как они поглощаются аутофагосомами, значительно улучшил представление о механизмах митохондриального гомеостаза [58, 164]. Учитывая это, нами проведена оценка степени митофагии в МНК у пациентов с острыми формами ИБС.

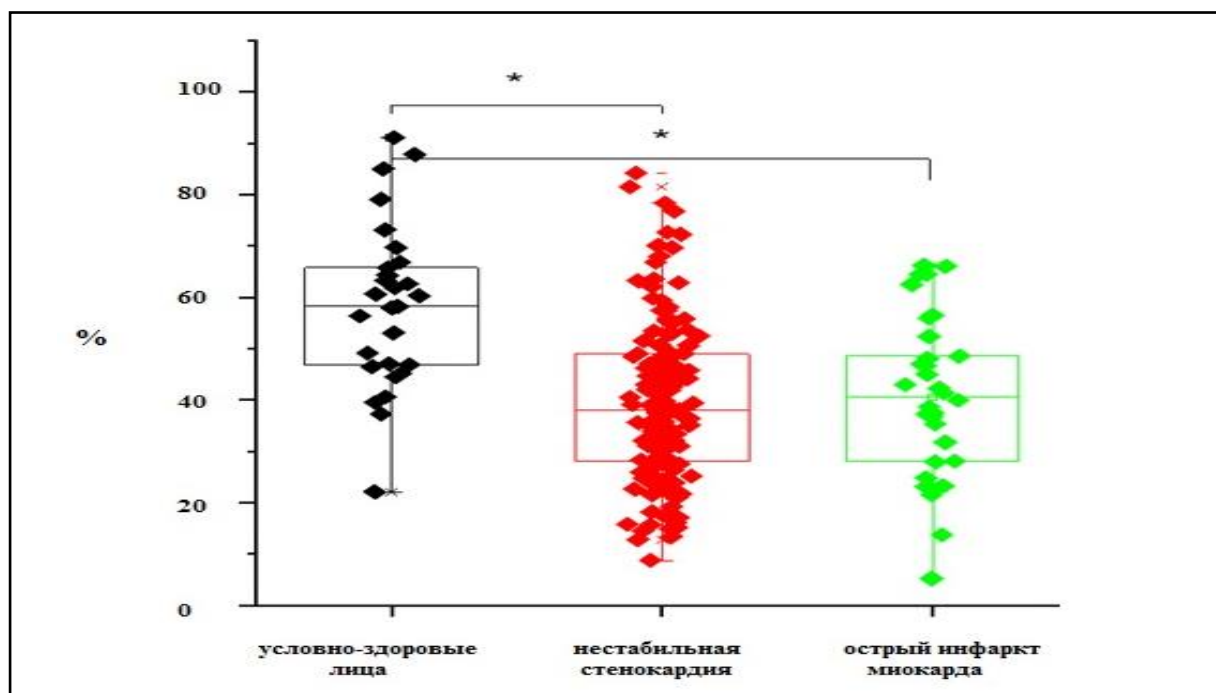


Рисунок 23 - Показатель митофагии МНК периферической крови, %

Как видно из представленных данных (Рисунки 23, 24), степень митофагии у пациентов с острыми формами ИБС была значительно ниже, чем у здоровых лиц, и составила 37 [26; 47]% и 58 [46,7; 66,3]% ($p < 0,005$), соответственно, что свидетельствует о недостаточном аутофагическом ответе, нацеленном на поврежденные и, следовательно, потенциально дисфункциональные митохондрии [52]. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с нестабильной стенокардией степень митофагии была ниже, чем у пациентов с острым инфарктом миокарда, медиана которой составила 36,57 и 41%, а межквартильный размах 25,2-45,8 и 28-48,57%, соответственно, статистически значимых различий установлено не было.

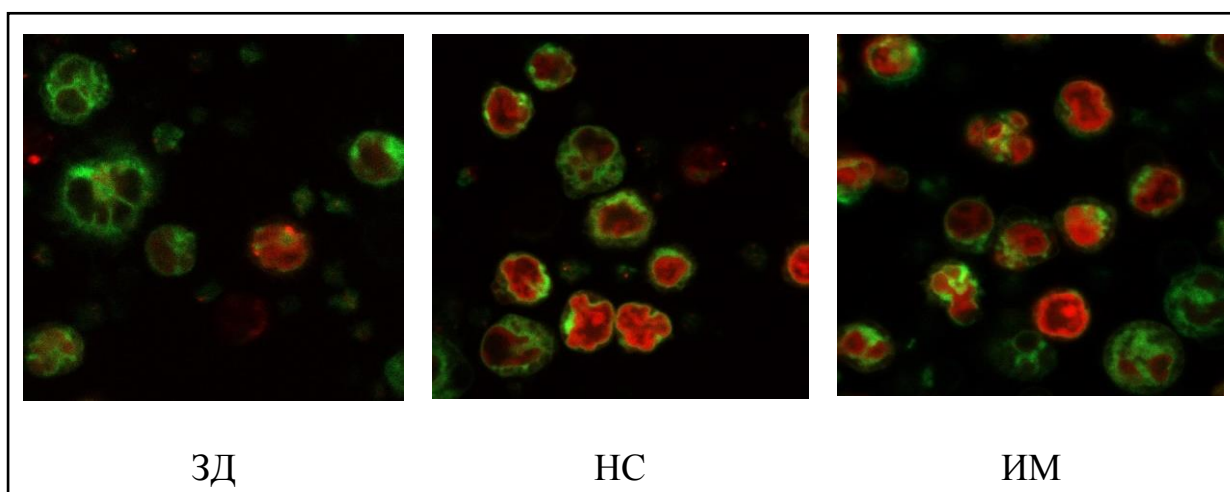


Рисунок 24 - Конфокальная микроскопия МНК периферической крови, загруженных зондом Lysosome/Mitochondria/Nuclear Staining Reagent

Примечание - Поляризованные митохондрии окрашены красным, аутофагическая лизосомальная мембрана - зелёным. Степень митофагии определялась по площади колокализации митохондрий и лизосом (%)

Учитывая данные современной литературы, о том, что сигнальный путь гликогенсинтазы киназы-3 связан с регуляцией аутофагии, представляло интерес провести корреляционный анализ концентраций изоформ GSK-3 (α и β) со степенью митофагии у пациентов I и II обследуемых групп. Результаты которого показали наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи

для GSK-3 α ($r=-0,82$, $p=0,028$) и GSK-3 β ($r=-0,78$, $p=0,02$), что согласуется с данными литературы об усилении аутофагии на фоне ингибирования GSK-3 [206].

Это обосновывает необходимость проведения дальнейших исследований и еще предстоит выяснить, благотворна ли индукция или ингибирование митофагии для патогенеза кардиоваскулярных заболеваний.

Таким образом, полученные результаты об изменении биомаркеров митохондриальной дисфункции (мембранного потенциала и степени митофагии мононуклеаров периферической крови) при ишемической болезни сердца, расширяют представление о молекулярных механизмах миокардиального ремоделирования и сердечной дисфункции при ИБС.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОМАРКЕРОВ ОСТРЫХ ФОРМ ИБС

В настоящее время использование прогностических математических моделей является отличительной чертой современной медицины, а анализ данных статистическими методами составляет один из этапов исследований в доказательной медицине [32, 88, 170, 230].

Перспективным направлением научной деятельности служит разработка теоретических основ и принципов построения математических систем прогнозирования вероятных исходов ОКС с целью ранней и/или дифференциальной диагностики острого инфаркта миокарда.

Для реализации задачи по построению модели для прогнозирования исхода ОКС в виде острого инфаркта или нестабильной стенокардии использовались алгоритмы машинного обучения, позволяющие решать задачи классификации (метод логистической регрессии, метод опорных векторов, случайный лес, градиентный бустинг и стохастический градиент).

Применение линейных моделей, в данном случае, существенно ограничено, поскольку, во-первых, предполагает наличие линейной зависимости между заболеванием и совокупным воздействием исследуемых признаков, а во-вторых, необходимо, чтобы признаки были линейно независимы между собой. Данный метод предполагает поэтапное выполнение работ по формированию и обработке выборочной совокупности данных, формированию признакового пространства и алгоритмов построения классификационных моделей, а также последующему анализу полученных результатов.

Первоначально, на основе использованием программного продукта MS Excel из результатов обследования больных с ОКС была сформирована электронная база данных, ассоциированная с пациентами с уже известным конечным диагнозом.

Всего в базу данных (объем исходной выборочной совокупности) вошел 181 критерий, отражающий клинико-anamнестическую картину заболевания,

лабораторный статус, результаты инструментального и дополнительного обследования пациентов, предусмотренных целью и задачами данного исследования.

Учитывая множество взаимосвязанных факторов, оказывающих влияние на течение ОКС, с помощью эксплораторного факторного анализа были исключены малозначимые и аномальные показатели, для чего проводилась их предварительная обработка: поиск дублирующихся записей, аномальных значений и импутации пропусков с использовались инструменты библиотеки Pandas на платформе языка программирования Python (Таблица 19).

Таблица 19 - Методы предварительной обработки данных

Свойства/цепочка методов библиотеки Pandas	Комментарий
<code>.duplicated().sum()</code>	Количество дублирующихся записей
<code>.drop_duplicates()</code>	Удаление дублирующихся записей
<code>.describe()</code>	Расчет описательных статистик
<code>.isna().sum()</code>	Количество пропущенных значений
<code>.dropna()</code>	Удаление пропущенных значений

Анализ аномальных значений проводился посредством изучения описательных статистик и их последующей визуализацией. Записи, содержащие аномальные значения показателей удалялись.

Далее проводился эксплораторный факторный анализ данных с использованием библиотек Pandas и Seaborn языка программирования Python с целью формирования единого признакового пространства, элементы которого в дальнейшем использовались для построения классификационных моделей. С использованием методов корреляционного анализа были отобраны наиболее значимые показатели, характеризующиеся высокой степенью линейной зависимости с целевым показателем – конечным диагнозом пациента. Проверка гипотез о статистической значимости полученных коэффициентов корреляции с использованием критерия Стьюдента ($\alpha=0.05$) позволила сократить объем

исходной выборочной совокупности до 17 показателей, вошедших в конечную выборочную совокупность.

Далее по рассматриваемым группам заболеваний выявлялись статистически значимые различия в значениях показателей. На первом этапе использовались методы графического анализа функций плотности методом `distplot` библиотеки `Seaborn` языка программирования `Python` для отображения дистрибутива с различными его вариациями, который представляет собой одномерное распределение данных (Рисунок 25).

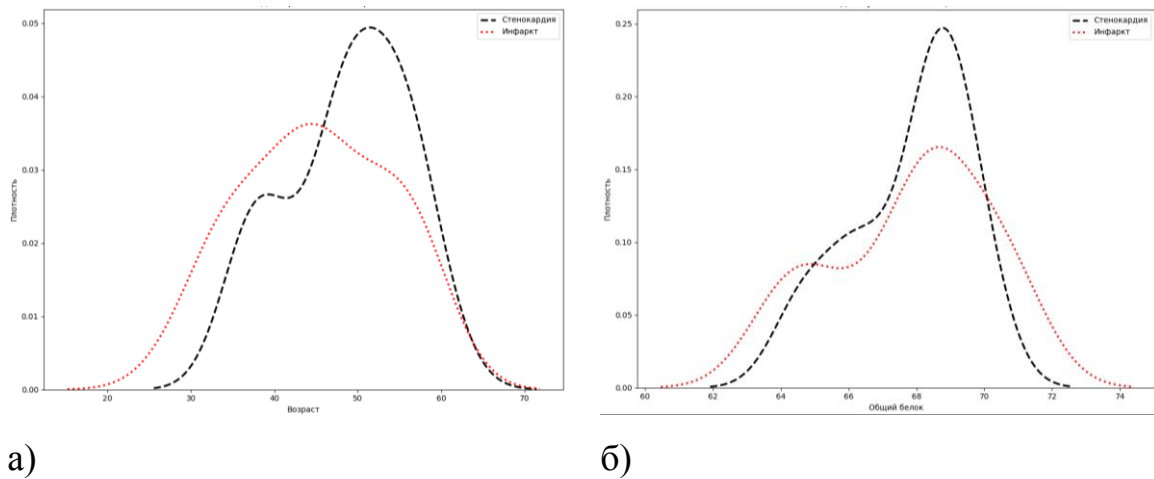


Рисунок 25 - Графики плотностей показателей: а) наличие смещения параметров положения; б) отсутствие смещения параметров положения

Таким образом, по результатам проведенного эксплораторного факторного анализа исходной выборочной совокупности сформировался итоговый набор признаков, который был использован для построения прогностических моделей расчета конечного диагноза методами машинного обучения: количество лейкоцитов, уровень WIF-1 и оксида азота периферической крови.

Для разработки прогностических моделей использовались возможности языка программирования `Python` и библиотеки машинного обучения `Scikit-learn`.

Процедура построения моделей проводилась по стандартной схеме:

1. Выделение массивов объясняющих признаков и целевой переменной;

```
[ ] x = df_full[var]
    y = df_full['болезнь']
```

2. Формирование обучающего и тестирующего массивов в отношении 80/20;
3. Стандартизация обучающего и тестирующего массивов данных объясняющих признаков;

```
[ ] X_train, X_test, y_train, y_test = train_test_split(X, y, test_size=0.2, random_state=42)
    scaler = StandardScaler()
    X_train_st = scaler.fit_transform(X_train)
    X_test_st = scaler.transform(X_test)
```

4. Подбор наилучших гиперпараметров каждого из используемых алгоритмов проводился на сетке с помощью компоненты Gridsearch () со значением кросс-валидации, равным 5 (cv=5), и метрикой ошибки, показывающей процент правильных прогнозов (точность, scoring='accuracy')

```
[ ] grid_searcher = GridSearchCV(
    LogisticRegression(max_iter=3000, random_state=42, solver = 'liblinear'),
    param_grid={
        'C': [0.01, 0.1, 0.5, 1, 10, 50],
        'penalty' : ['l1', 'l2']
    },
    cv=5,
    scoring='accuracy'
)
grid_searcher.fit(X_train_st, y_train);
print ('best_score -- {}'.format(grid_searcher.best_score_))
print ('best_params -- {}'.format(grid_searcher.best_params_))
```

5. Обучение выбранных алгоритмов с оптимальными значениями гиперпараметров;

```
▶ lr = LogisticRegression(random_state=42, max_iter=3000, solver = 'liblinear', C=0.5, penalty = 'l1')
lr.fit(X_train_st, y_train)
y_pred = lr.predict(X_test_st)
lr_matrix = pd.Series([accuracy_score(y_test, y_pred),
                      precision_score(y_test, y_pred),
                      recall_score(y_test, y_pred)],
                      ['Accuracy', 'Precision', 'Recall'])
lr_imp_var = pd.DataFrame({'feature':X_train.columns, 'coeff':lr.coef_.tolist()[0]}, )
lr_imp_var['coeff'] = lr_imp_var['coeff'].apply(abs)
lr_imp_var.sort_values(by = 'coeff', ascending = False, inplace = True)
print('auc: {:.2f}'.format(accuracy_score(y_test, y_pred)))
```

6. Построение прогнозов на тестовом наборе данных.

7. Сравнение результатов работы алгоритмов по выбранным метрикам.

Использовались следующие алгоритмы машинного обучения: логистическая регрессия, метод опорных векторов, стохастический градиент, случайный лес (Random Forest Classifier) и градиентный бустинг (XG-Boost). В качестве критерия эффективности работы алгоритмов применялась метрика точности (accuracy).

Исходный массив данных был разделен на обучающую и тестирующую выборки. Результаты работы применяемых алгоритмов на тестирующей выборке представлены в таблице 20.

Сравнение различных алгоритмов обучения по достигнутому показателю точности, показывает, что классификатор случайный лес превосходит все остальные используемые методы и имеет точность 96% (Таблица 20).

Таблица 20 - Оценки качества построенных классификационных моделей

Алгоритм классификации	Precision (точность)		Recall (полнота)		f1-score (f-мера)	
	0	1	0	1	0	1
Стохастический градиент	0.97	0.85	0.65	0.99	0.78	0.91
Метод опорных векторов	0.77	0.68	0.12	0.98	0.20	0.80
Логистическая регрессия	0.91	0.96	0.92	0.95	0.92	0.96
Случайный лес	0.91	0.96	0.93	0.95	0.92	0.96
Градиентный бустинг	0.71	0.90	0.82	0.83	0.76	0.86

Ранги значимости показателей в итоговой модели представлены на Рисунке 26, и показывают какие переменные были наиболее актуальными в процессе моделирования.

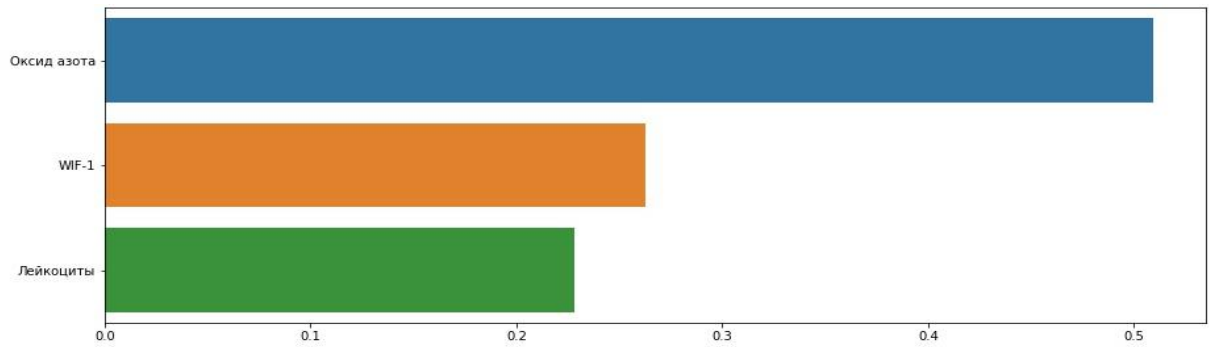


Рисунок 26 - Значимость признаков в модели случайного леса

Алгоритм работы классификационной модели случайного леса, построенной по обучаемому множеству, представлен на Рисунке 27.

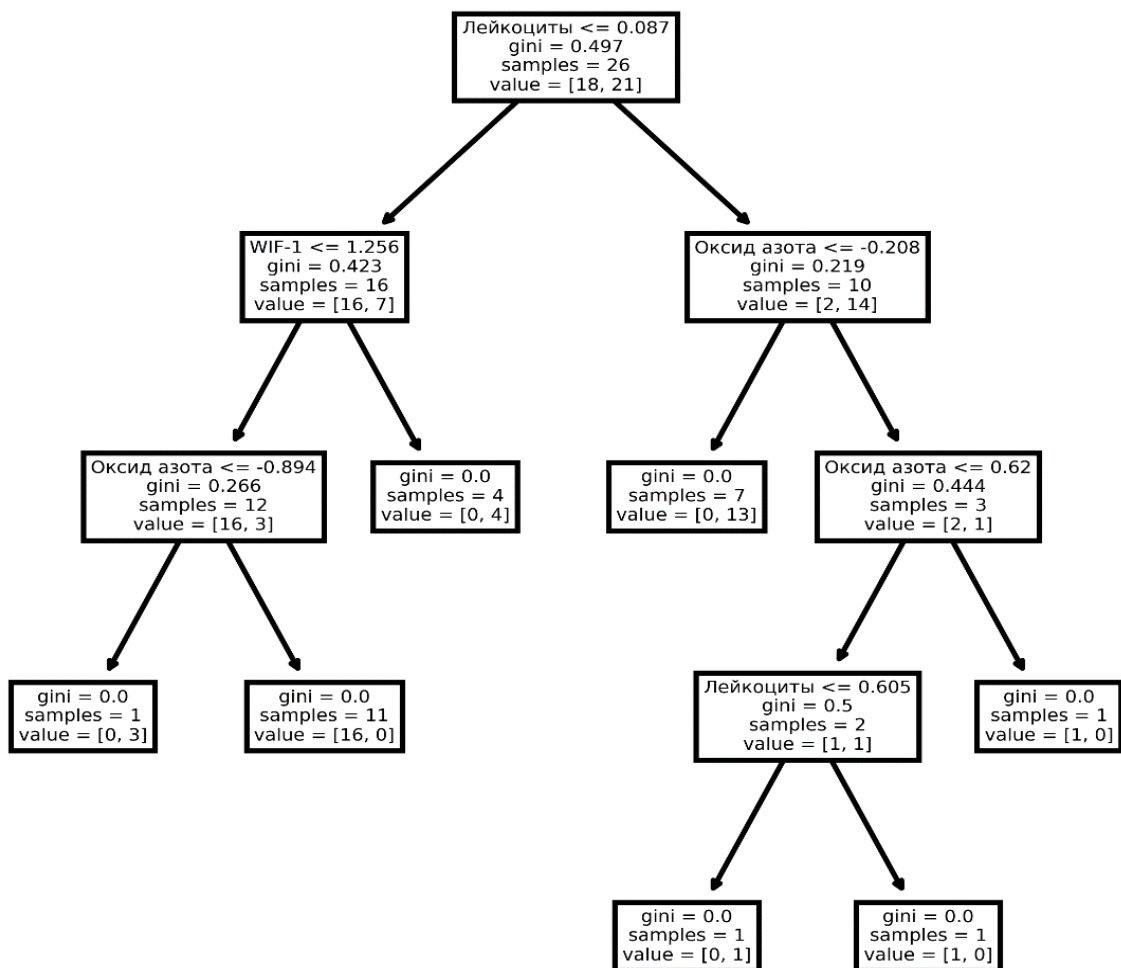


Рисунок 27 - Алгоритм работы классификационной модели случайного леса

На основании проведенных математических расчётов была разработана программа для ЭВМ на языке Python, JavaScript, предназначенная для устройств с возможностью выхода в интернет и установленным браузером, базируемая на модели клиент-серверной архитектуре. Окно ввода данных включает только показатели, продемонстрировавшие наивысшую прогностическую и диагностическую ценность в модели случайного леса (сывороточные уровни оксида азота, WIF-1 и количество лейкоцитов периферической крови).

Программа «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома» позволяет определять пациентов с высоким риском развития острого инфаркта миокарда. При нажатии кнопки рассчитать, информация о наиболее вероятностном исходе ОКС у пациента выводится на экран (Рисунки 28, 29).

Клинический случай 1.

Пациент X, 47 лет, мужчина, доставлен в приемный покой с 30-минутным болевым эпизодом за грудиной. Боль имела давящий характер и иррадировала в левую руку. При внешнем осмотре – кожные покровы чистые, обычной окраски. ИМТ 29,4 кг/м². Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. При аускультации тоны сердца приглушены, шумов не обнаружено, ритм сердечной деятельности правильный. Артериальное давление 140/95 мм рт. ст., Пульс 83 уд/мин, ритмичный. Сатурация кислорода 97%. На ЭГК отсутствует элевация сегментов ST и патологический зубец Q. Во время осмотра в приемном отделении пациент отмечает нарастание болевых ощущений и ухудшение общего самочувствия.

В общем анализе крови лейкоциты $8,2 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 100 г/л, в биохимическом анализе крови уровень холестерина составил 6,9 ммоль/л. Качественный анализ на тропонин при поступлении отрицательный. Выставлен диагноз ОКСбпST.

Также, пациенту дополнительно были определены показатели оксидативного стресса в момент обращения в стационар и уровни морфогенных бел-

ков WNT-сигнального пути. Полученные данные были введены в разработанную прикладную компьютерную программу, которая определила вероятностный исход ОКС как нестабильную стенокардию, что полностью совпало с конечным диагнозом пациента (Рисунок 28).

The image shows a web-based calculator interface. It has three input fields with the following labels and values:

- Лейкоциты**: 8,2 (Label: Введите количество лейкоцитов (*10⁹/л, общий анализ крови))
- WIF-1**: 1930,0 (Label: Введите уровень WIF-1 сыворотки крови, пг/мл)
- Оксид азота**: 10,8 (Label: Введите уровень оксида азота, мкмоль/л)

Below the inputs is a blue button labeled "Рассчитать".

The result is displayed as:

Результат:
вероятностный исход острого коронарного синдрома:
Нестабильная стенокардия

Рисунок 28 - Окно ввода информации в программе «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома»

Клинический случай 2 .

Пациент В, 44 лет, женщина, обратилась за медицинской помощью с внезапно возникшей болью в груди в состоянии покоя, которая не купировалась 2,5 часа и иррадировала в шею и нижнюю челюсть. При осмотре – общее состояние относительно удовлетворительное. ИМТ 23 кг/м². Периферических отеков нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление - 134/72 мм рт.ст., пульс 86 уд/мин., ритмичный.

В общем анализе крови количество лейкоцитов составило $8,9 \cdot 10^9/\text{л}$, гемоглобин 135 г/л, уровень холестерина 5 ммоль/л. На ЭКГ при поступлении - инверсия зубца Т в отведениях III и AVF и уплощение зубца Т в V_4-V_6 .

Анализ на тропонин при поступлении отрицательный. Выставлен диагноз ОКСбпСТ. Дополнительно пациенту были определены показатели оксидативного стресса и уровни морфогенных белков WNT-сигнального пути, полученные данные были внесены в «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома», в результате, был получен вероятностный диагноз – инфаркт миокарда (Рисунок 29), что было идентично конечному диагнозу пациента, установленному в стационаре.

Лейкоциты

Введите количество лейкоцитов ($\cdot 10^9/\text{л}$, общий анализ крови)

WIF-1

Введите уровень WIF-1 сыворотки крови, пг/мл

Оксид азота

Введите уровень оксида азота, мкмоль/л

Рассчитать

Результат:

вероятностный исход острого коронарного синдрома:

Инфаркт миокарда

Рисунок 29 - Окно ввода информации в программе «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно обнародованным статистическим отчетам, как в Российской Федерации, так и в мире в целом, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидизации и смертности населения [9, 110, 111]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в диагностике и лечении ССЗ, острые формы ИБС, особенно у лиц трудоспособного возраста, остаются одной из основных проблем современного здравоохранения.

Исследования последних лет доказывают сложность патофизиологических процессов, участвующих в развитии острых форм ИБС и патологического ремоделирования миокарда, важное значение среди которых отводится иммунной дисфункции, активации сигнальных путей, оксидативному стрессу и митохондриальным нарушениям [58, 152, 174, 171, 172, 190]. Вместе с тем молекулярные механизмы, ассоциированные с воспалением и отражающие различные стороны патологического процесса, остаются предметом дискуссии и нуждаются в уточнении. Углубление понимания патогенеза ОКС и открытие новых биомаркеров, демонстрируют потенциал мультимаркерных стратегий для расширения существующих инструментов принятия клинических решений и стратификации риска неблагоприятных исходов острых форм ишемической болезни сердца, в том числе, у лиц трудоспособного возраста [170, 171].

Учитывая изложенное, целью работы явилась комплексная оценка лабораторных и инструментальных показателей ремоделирования миокарда, их прогностической значимости у больных острыми формами ИБС молодого и среднего возраста.

Проведенный клинико-эпидемиологический анализ распространенности ССЗ у жителей Орловской области показал, что средние показатели заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения в Орловской области за период 2016-2021гг. остаются стабильно высокими и превышают в 1,5 раза аналогичные показатели в целом по РФ. Первое место в структуре

смертности от болезней системы кровообращения занимает ИБС, которая не имеет тенденции к снижению, характеризуется омоложением контингента больных и прогрессивным ростом смертности среди лиц трудоспособного возраста в 2,2 раза с 2018 по 2021 гг., в том числе, от ИМ в 1,7 раза.

Полученные данные сформировали предпосылки для проведения исследования по оценке КЖ и уточнению особенностей и распространенности ФР ССЗ среди лиц молодого и среднего возраста, проживающих на территории Орловской области. Согласно полученным результатам, ИБС развивалась на фоне традиционных ФР ССЗ: так, артериальная гипертония регистрировалась у 88,6% больных, малоподвижный образ жизни – у 68%, нерациональное питание – у 53%, употребление алкоголя в 52% случаев, гиперхолестеринемия была выявлена у 42,9% лиц, ожирение – у 33,2%, курение – у 28% (из них 75% выкуривали более 20 сигарет в день), сахарный диабет 2 типа был диагностирован у 12,8% пациентов. Гендерные различия в распространенности ФР характеризовались более высокой частотой ожирения среди женщин (в 1,3 раза), курения и употребления алкоголя среди мужчин (в 2,35 и 1,8 раза, соответственно). Встречаемость гиперлипидемии отмечалась в 1,8 раза чаще среди лиц молодого возраста, чем среди пациентов среднего возраста. При этом, женщины проявляли большую приверженность к лечению, чем мужчины.

При сравнении интегрального показателя качества жизни и ФР ССЗ в баллах у пациентов с ИБС и здоровых лиц было установлено, что суммарный балл был в 1,3 раза ниже у больных, чем у здоровых лиц, и составил $51,9 \pm 5,2$ и $65,7 \pm 6,8$ балла, соответственно ($p < 0,05$).

Детальный анализ КЖ пациентов с ИБС выявил значительное снижение показателей физического функционирования по сравнению с ЗД ($p < 0,05$) и обратную корреляционную зависимость суммарного балла субшкалы «Физическое функционирование» и степенью ожирения ($r = -0,78$, $p < 0,05$). Оценка суммарного балла по шкале «Психологический компонент здоровья» показала наличие статистически значимые различия показателей ЗД и пациентов с ИБС

($p < 0,05$). Кроме того, выявлена тенденция к возраст-ассоциированному повышению качества жизни по шкале «Психологический компонент здоровья» и его снижению по показателям «Физический компонент здоровья», наряду с достоверным снижением указанных параметров относительно уровня здоровых респондентов (Рисунок 2, 3).

На основании проведенного анализа был составлен портрет пациента с ИБС, характерный для Орловского региона. Наиболее типичным пациентом является мужчина, среднего возраста, с артериальной гипертонией, повышенным уровнем холестерина или глюкозы, имеющий избыточную массу тела и низкий уровень физической активности, с нарушением пищевого поведения, употребляющий алкогольные напитки чаще 1 раза в месяц и демонстрирующий низкую приверженность к лечению. Как правило, такой пациент отмечает у себя низкие показатели общего здоровья и физического функционирования, имеет проблемы в социальной и психоэмоциональной сфере, а также снижение жизненных сил, часто возникающее чувство измотанности и подавленности.

Для установления особенностей клинического течения острых форм ИБС у лиц молодого и среднего возраста, пациенты, вошедшие в проспективное исследование, были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и полу. I группу составили больные с ИМ ($n=165$, средний возраст $50,8 \pm 7,4$ года), II группу - с НС ($n=188$, средний возраст $53,2 \pm 5,7$ года). Доля мужчин среди больных острыми формами ИБС была 79,4%, с ИМ - 87,3%, с НС - 71,4%. ИМ в анамнезе отмечался у 34,5% больных обеих групп.

Результатами проведенного анализа установлено, что у 36,5% пациентов I группы наблюдался ИМпСТ, у 42,9% - трансмуральный ИМ. При этом, у 34,6% пациентов в возрасте от 29 до 59 лет регистрировался ИМ преимущественно переднебоковой локализации. Среди пациентов молодого возраста превалировал трансмуральный ИМ (53,9%), вариант ИМпСТ встречался у 46,2% лиц в возрасте до 45 лет. У больных среднего возраста трансмуральный ИМ и ИМпСТ регистрировались в 37,5% и 33,3% случаев, соответственно. При

гендерном сравнении пациентов с ИМ установлено, что доля лиц женского пола в возрасте от 18 до 44 лет составила 7,7%, среднего возраста – 14,5%.

Следует отметить, что проведенный анализ показателей ремоделирования миокарда по данным ЭХО-КГ, позволил выявить признаки патологического ремоделирования у пациентов обеих групп и отсутствие достоверных межгрупповых отличий в значениях КДО, КСО, КДР, КСР, УО, Е/А. Больные I и II групп статистически отличались лишь по показателям ФВ ($p=0,023$) и ССС ($p=0,004$). Наиболее значимые изменения в значениях показателей ремоделирования регистрировались у мужчин в возрасте 50-59 лет ($p=0,0045$), по сравнению с пациентами в возрасте до 50 лет.

Учитывая важную роль WNT- сигнального пути в кардиоэмбриогенезе, а также модуляции воспалительного ответа и репаративной регенерации тканей [55, 205], представляло интерес изучить особенности продукции основных белков WNT-сигналинга (β -катенина, склеростина GSK3 α , GSK3 β , WIF-1 и DVL-1) при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

Результаты исследований (Глава 4) показали широкую вариабельность значений β -катенина в сыворотке крови пациентов с ИБС (Рисунок 5). При этом его уровень у пациентов с ИМ и нестабильной стенокардией составил 418 [293; 579] пг/мл и 462 [384; 588] пг/мл, соответственно, что, в несколько раз превышало аналогичные показатели, полученные у здоровых лиц 63,5 [57,25; 86] пг/мл, $p<0,001$. Стоит отметить, выявленные данные о достоверном повышении сывороточного β -катенина у больных ИБС с сопутствующей гиперлипидемией ($p=0,007$), что также было подтверждено результатами корреляционного анализа: установленной умеренной прямой корреляционной зависимостью уровня β -катенина и общего холестерина, ЛПНП, также заметной прямой связью - с ЛПВП, что согласуется с данными литературы, указывающими на связь между нарушением метаболизма холестерина и передачи сигналов WNT/ β -catenin [301; 293].

Учитывая важную роль β -катенина в процессах ремоделирования миокарда, была оценена его взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики и структурно-функционального состояния миокарда (Таблица 7, 8). Наиболее значимые обратные корреляционные зависимости были установлены между уровнем β -катенина и конечными диастолическим и систолическим размерами сердца ($p=0,015$, $p=0,018$, соответственно).

Поиск возможных ранних маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений обусловил интерес к изучению склеростина, с одной стороны, как основного ингибитора WNT-сигнального пути, с другой, как потенциально возможного участника внекостной кальцификации [191]. Учитывая это, нами проведено определение уровня склеростина в сыворотке крови пациентов с ИБС молодого и среднего возраста и у здоровых лиц.

Согласно результатам исследования, уровень склеростина у пациентов с ИБС не имел достоверных отличий с аналогичными показателями здоровых лиц (Рисунок 8; $p>0,05$), однако, анализ полученных данных показал, что максимально высокие концентрации склеростина были выявлены у пациентов с имеющимся кальцинозом створок аортального клапана и стенок аорты по данным ЭХО-КГ ($p=0,002$; $p=0,004$, соответственно). Следует также отметить выявленную прямую статистически значимую взаимосвязь между уровнем склеростина и сердечно-сосудистым сопряжением ($r=0.7$ $p\leq 0,01$).

Анализ данных проведенного исследования уровня WIF-1 в сыворотке крови (Рисунок 9) показал, что у больных концентрация WIF-1, в среднем, была в 15,5 раз выше, чем у ЗД ($p<0,001$), а ИМ характеризовался более высоким содержанием WIF-1 в сыворотке крови. При этом у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе, ишемический процесс протекал на фоне как крайне высоких (более 3000 пг/мл), так и максимально низких (менее 1400 пг/мл) показателей WIF-1 сыворотки крови, что сочеталось с неблагоприятным течением ОКС.

Заслуживают внимания полученные результаты о статистически значимой высокой корреляции между концентрацией WIF-1, уровнем лейкоцитов и

СОЭ ($r=-0,81$, $r=-0,70$, $p<0,001$, соответственно), а также содержанием β -катенина ($r=0,743$; $p<0,001$).

Изучение DVL-1, участвующего как в канонической, так и неканонической передаче WNT-сигналов, показало (Рисунок 10), что у пациентов с острыми формами ИБС уровень DVL-1 значительно превышал (в 8 раз) показатель ЗД ($p = 0,009$), однако, статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было. У больных с трансмуральным ИМ были зарегистрированы максимальные значения DVL-1 на уровне 3400-3440 пг/мл. Проведенный анализ сывороточного уровня DVL-1 с клинико-лабораторными данными у пациентов с ИБС, позволил установить статистически значимые прямые корреляционные зависимости между DVL-1, общим холестерином ($p=0,008$) и ЛПНП ($p=0,006$), а также наличие прямой зависимости с уровнем β -катенина ($p<0,001$) и WIF-1 ($p<0,001$), свидетельствующей о важной роли DVL-1 как интегратора канонической и неканонической передачи Wnt сигналов [86].

Учитывая важную роль GSK-3 α в патофизиологии заболеваний сердца [148, 159, 259;], в настоящем исследовании были проанализированы полученные данные о содержании GSK-3 α в сыворотке крови пациентов с острыми формами ИБС (Рисунок 11), уровень которого был в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц ($p=0,021$), статистически значимых отличий у пациентов I и II групп установлено не было. Стоит отметить, что при нормальном уровне ЛПНП и холестерина регистрировались более низкие концентрации GSK-3 α , а больные с атеросклерозом имели более высокие значения GSK-3 α , максимально высокий уровень GSK-3 α был отмечен у пациентов с ИБС и 3 степенью ожирения. Исследование в сыворотке крови содержания GSK-3 β , обладающего противофибротическим действием, не выявило статистически значимых отличий у пациентов исследуемых групп и ЗД (Рисунок 12).

Таким образом, полученные данные об изменении продукции агонистов и антагонистов WNT- сигнального пути (β -катенина, склеростина GSK3 α , GSK3 β , WIF-1 и DVL-1) позволяют расширить представление о молекулярных механизмах миокардиального ремоделирования при ИБС.

Учитывая важную роль цитокинов в процессах репаративной регенерации тканей и развитии патологического ремоделирования миокарда [143, 149, 150], был проведен анализ цитокинового статуса (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , ИЛ-10) пациентов с острыми формами ИБС. Установлено, что у больных молодого и среднего возраста с острыми формами ИБС по сравнению со ЗД наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) повышение сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10), более выраженное при ИМ (Рисунок 13, 14, 16, 17). При трансмуральном ИМ концентрации ИЛ-1 β сыворотки крови была на 25,5% выше, что сочеталось с лейкоцитозом периферической крови (от 15 до $20,9 \times 10^9/\text{л}$), и соответствовало высокой степени выраженности воспалительного процесса. Представляют интерес полученные при проведении ROC-анализа данные о прогнозировании трансмурального ИМ при значении ИЛ-6 выше 27 пг/мл (чувствительность модели - 73,9%, специфичность - 83,3%), а также о выявленной корреляционной зависимости между уровнем GSK-3 α и ИЛ-10, ФНО- α и склеростина у пациентов с НС и ИМ.

С учетом важной роли окислительного стресса в ремоделировании миокарда [203, 204], была проведена комплексная оценка содержания ряда показателей (метаболитов NO, МП, супероксиддисмутаза), отражающих степень его выраженности, в сыворотке крови больных с острыми формами ИБС. Установлено, что уровень NO у больных с ИМ в первые 24 часа был значительно ниже, чем у пациентов с НС, но выше, чем у здоровых лиц. При повторном исследовании крови на 9-10 сутки отмечалась обратная тенденция, с повышением уровня при ИМ и снижением при НС. Однако, в обоих случаях, не был достигнут целевой уровень значений NO, соответствующий показателям здоровых лиц (Рисунок 18).

Использование ROC-анализа позволило установить пороговое значение показателя NO (7,8 мкмоль/л), при котором прогнозировался ИМ. При изучении корреляционных соотношений между показателями NO и цитокинового статуса, были установлены прочные взаимосвязи в отношении ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-1 и ФНО- α . Кроме того, заслуживают внимания полученные результаты

статистически значимой корреляции между уровнем NO и показателями структурно-функционального состояния миокарда (КСО, ФВ и ССС), свидетельствующих о роли NO в процессах ремоделирования миокарда.

Изучение уровня МП, как медиатора окислительного стресса и воспаления [184, 185], показало, что у больных с ИМ определялся более высокий уровень МП, по сравнению с показателями пациентов с НС и ЗД. Проведенный ROC-анализ позволил определить cut-off точку, с наивысшим значением индекса Юдена (383 усл. ед.), при которой прогнозировался ИМ (Рисунок 19).

Кроме того, изучение SOD, как основного фермента антиоксидантной защиты [203], установило его статистически значимое повышение у больных острыми формами ИБС (Рисунок 20), по сравнению со ЗД, при отсутствии достоверных межгрупповых отличий.

Учитывая связь оксидативного стресса и митохондриального гомеостаза [174, 175, 180], были изучены биомаркеры митохондриальной дисфункции (ПММ и митофагия) МНК больных ишемической болезнью сердца и ЗД.

Результатами проведенных исследований установлено, что величина базового ПММ МНК у больных с ИМ и НС была значительно выше, чем у ЗД (Рисунок 21). При этом митохондрии МНК пациентов с ИМ были более сильно поляризованы, чем МНК пациентов с НС и ЗД, что определялось по интенсивности красной флуоресценции зонда TMRM (Рисунок 22), отражающей увеличение продукции активных форм кислорода, приводящих, с одной стороны, к развитию эндотелиальной дисфункции, с другой – усугубляющих нарушения митохондриального гомеостаза [180].

Кроме того, установлено, что степень митофагии у пациентов с острыми формами ИБС была значительно ниже, чем у ЗД, и составила 37 [26; 47]% и 58 [46,7; 66,3]% ($p < 0,005$), соответственно, что свидетельствует о недостаточном аутофагическом ответе, нацеленном на поврежденные и, следовательно, потенциально дисфункциональные митохондрии (Рисунок 23). На наш взгляд,

заслуживают внимание данные о наличии отрицательной взаимосвязи митофагии с GSK-3 (α и β), что подтверждает усиление аутофагии на фоне ингибирования GSK-3 [206].

Таким образом, полученные результаты об изменении продукции агонистов и антагонистов WNT-сигнального пути, оксидантного и цитокинового статуса, а также биомаркеров митохондриальной дисфункции при острых формах ИБС у лиц молодого и среднего возраста, расширяют представление о иммунопатофизиологических механизмах, вовлеченных в процесс миокардиального ремоделирования.

Учитывая полученные данные, и для реализации задачи по построению модели прогнозирования исхода ОКС в виде ИМ или НС (Глава 6), был проведен эксплораторный многофакторный анализ исходной выборочной совокупности из 181 показателя и сформирован набор признаков (количество лейкоцитов, уровень WIF-1 и оксида азота), продемонстрировавших наивысшую прогностическую и диагностическую точность расчета (96%) в модели случайного леса, на основании которой, была разработана программа для ЭВМ «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома», предназначенная для устройств с возможностью выхода в интернет и установленным браузером.

Обобщая полученные данные, можно констатировать что иммунопатофизиологические маркеры обладают высокой прогностической ценностью при прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и большим потенциалом для использования в практическом здравоохранении с целью верификации диагноза.

ВЫВОДЫ

1. Средние показатели заболеваемости и смертности от ИБС в Орловской области за период 2016-2021 гг. остаются стабильно высокими, не имеют тенденции к снижению и характеризуются омоложением контингента больных. Среди пациентов молодого и среднего возраста ИБС развивается на фоне традиционных факторов риска ССЗ: артериальной гипертензии (88,6%), малоподвижного образа жизни (68%), нерационального питания (53,0%), употребления алкоголя (52%), гиперхолестеринемии (42,9%), ожирения (33,2%), курения (28,0%) и сопровождается снижением интегрального показателя качества жизни (в 1,3 раза по сравнению со здоровыми лицами). Гендерные различия в распространенности факторов риска характеризуются более высокой частотой ожирения среди женщин (в 1,3 раза), курения и употребления алкоголя среди мужчин (в 2,35 и 1,8 раза, соответственно). Доля мужчин среди больных острыми формами ИБС составила 79,4%.

Инфаркт миокарда преимущественно переднебоковой локализации регистрировался у 34,6% пациентов в возрасте от 29 до 59 лет. ИМпST у больных до 45 лет был установлен в 46,2% случаев, 45-59 лет – в 33,3% случаев. Трансмуральный инфаркт миокарда имел место у 53,9% лиц молодого возраста и у 37,5% среднего возраста.

2. У больных с ОКС молодого и среднего возраста в сравнении со здоровыми лицами выявлены изменения белков-агонистов и -антагонистов WNT-сигнального пути сыворотки крови – повышение β -катенина в 7 раз, WIF-1 в 15,5 раз, DVL-1 в 8 раз, снижение GSK- α в 2 раза.

3. У пациентов молодого и среднего возраста с острыми формами ИБС установлены обратные корреляционные зависимости уровня β -катенина с конечными диастолическим и систолическим размерами левого желудочка ($r = -0,899$; $p=0,015$ и $r=-0,872$; $p=0,018$; соответственно); прямая корреляционная связь между уровнем склеростина и сердечно-сосудистым сопряжением ($r=0,7$, $p<0,01$), что свидетельствует о вовлеченности данных морфогенных белков в процесс патологического ремоделирования миокарда.

Определены статистически достоверные корреляционные зависимости между сывороточными белками сигнального WNT-каскада (DVL-1, β -катенином, GSK-3 α) и показателями липидного обмена (уровнем холестерина, ЛПВП, ЛПНП). Наиболее выраженные нарушения липидного спектра регистрировались при значении β -катенина выше 400 пг/мл.

4. При острых формах ИБС у пациентов молодого и среднего возраста, по сравнению со здоровыми лицами, выявлено достоверное повышение сывороточных концентраций цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10) и показателей оксидативного статуса (содержания оксида азота, миелопероксидазы и супероксиддисмутазы в сыворотке крови), а также изменения уровня биомаркеров митохондриальной дисфункции (повышение величины базового потенциала митохондриальной мембраны и снижение степени митофагии мононуклеаров периферической крови).

Установлены статистически значимые прочные корреляционные связи ИЛ-10 и GSK-3 α , ФНО- α и склеростина, ИЛ-6 и миелопероксидазы; GSK-3 (α и β) со степенью митофагии; NO с уровнем цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-10), конечным систолическим объемом, фракцией выброса и показателем сердечно-сосудистого сопряжения, что может подтверждать диагностическую значимость данных показателей в реализации воспаления при остром ишемическом процессе и ремоделирования миокарда.

Биомаркерами неблагоприятного течения острых форм ИБС служат сывороточные концентрации метаболитов оксида азота $\leq 7,8$ мкмоль/л, миелопероксидазы ≥ 383 усл.ед.; развития трансмурального инфаркта миокарда – уровень ИЛ-6 > 27 пг/мл.

5. Методом многофакторного анализа разработана прогностическая модель (программа для ЭВМ «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома»), включающая три предиктора (количество лейкоцитов периферической крови, сывороточный уровень метаболитов оксида азота и WIF-1), позволяющая с 96% точностью определять наступление неблагоприятного исхода ОКС (развитие инфаркта миокарда).

Практические рекомендации

1. У лиц молодого и среднего возраста сывороточные концентрации оксида азота ($\leq 7,8$ мкмоль/л) и миелопероксидазы (≥ 383 усл.ед.) могут использоваться в качестве дополнительных критериев стратификации риска развития инфаркта миокарда, а уровень ИЛ-6 (>27 пг/мл) – трансмурального инфаркта миокарда. У пациентов с острыми формами ИБС трудоспособного возраста и перенесенным ранее инфарктом миокарда целесообразно использовать в качестве дополнительного прогностического биомаркера неблагоприятного течения ОКС концентрацию WIF-1 (повышение более 3000 пг/мл или снижение менее 1400 пг/мл).

2. Определение высокого уровня в сыворотке крови склеростина (более 215 пг/мл) может служить вспомогательным биомаркером эктопической кальцификации клапанов сердца и магистральных сосудов, что целесообразно учитывать при скрининговом исследовании.

3. Для верификации исхода острых форм ИБС в кардиологических отделениях стационаров рекомендовано использовать разработанную нами прогностическую модель «Калькулятор расчета вероятностного исхода острого коронарного синдрома».

4. В амбулаторно-поликлинической практике целесообразно использовать разработанный нами опросник для оценки качества жизни и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Перспективными направлениями для дальнейшей разработки темы являются исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов WNT-каскада и митохондриального гомеостаза у пациентов с острыми формами ИБС, с целью поиска новых скрининговых биомаркеров ОКС и стратификации риска неблагоприятных исходов на досимптомной или ранней стадии развития патологического процесса. Валидизация разработанной многофакторной прогностической модели на иных возрастных когортах пациентов с аналогичным диагнозом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ASMR	стандартизированный по возрасту коэффициент смертности
DAMP	damage-associated molecular pattern /сигналы опасности
DVL	Dishevelled
Ea	эффективная артериальная жесткость
Es	конечно-систолическая жесткость желудочков
GSK-3	гликоген-синтаза-киназы 3
HRQoL	Health-related quality of life / качество жизни, связанное со здоровьем
NO	оксид азота
SOD	супероксиддисмутаза
TGF- β	Трансформирующий фактор роста бета
TMRM	тетраметилродамин
WIF	WNT-ингибирующий фактор
АГ	артериальная гипертензия
АТФ	аденозинтрифосфат
АФК	активные формы кислорода
БРИКС	(англ. BRICS — сокращение от Brazil, Russia, India, China, South Africa) — межгосударственное объединение пяти стран: Бразилии, России, Индии, КНР, ЮАР.
БСК	болезни системы кровообращения
БУЗ ОО «ООКБ»	Бюджетное учреждение здравоохранения Орловской области «Орловская областная клиническая больница»
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДИ	доверительный интервал
Е/А	отношение ранней и поздней митральной скорости
ЗД	условно здоровые лица
ЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка

ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	интерлейкин
ИМ	инфаркт миокарда
ИМбпST	инфаркт миокарда без подъёма сегмента ST
ИМпST	инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST
ИМТ	индекс массы тела
КА	коэффициент атерогенности
КДО	конечный диастолический объём
КДР	конечный диастолический размер
КЖ	качество жизни
КСД	конечное систолическое давление
КСО	конечный систолический объём
КСР	конечный систолический размер
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	размер левого предсердия
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
МЖП	толщина межжелудочковой перегородки
МИАЦ	медицинский информационно-аналитический центр
МНК	мононуклеары периферической крови
МНО	международное нормализованное отношение
МП	миелопероксидаза
НС	нестабильная стенокардия
ОКС	острый коронарный синдром
ОКСбпST	острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST
ОКСпST	острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST
ПЖ	размер правого желудочка
пикА	пик позднего наполнения левого желудочка
пикЕ	пик раннего наполнения левого желудочка

ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПММ	потенциала митохондриальной мембраны
ПП	размер правого предсердия
РЕГИОН-ИМ	Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда
СДЛА	систолическое давление в легочной артерии
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистое сопряжение
УО	ударный объём
ФВ	фракция выброса
ФНО	фактор некроза опухолей
ФР	фактор риска
ЭВМ	электронная вычислительная машина
ЭССЕ-РФ	исследование Эпидемиология сердечно-сосудистых за- болеваний и их факторов риска в регионах РФ
ЭХО-КГ	ЭХО-кардиография

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе / С. А. Бойцов, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 4-14.
2. Банникова, О. Ф. Клинические особенности, диагностика и оценка эффективности лечения инфаркта миокарда у женщин разных возрастных групп : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Банникова Ольга Филипповна. - Тюмень, 2012. - 25 с.
3. Бессонова, М. И. Некоторые неконвенционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, их ассоциации среди женщин 25-64 лет открытой популяции среднеурбанизированного города Западной Сибири : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.20 / Бессонова Марина Игоревна. - Тюмень, 2022. - 173 с.
4. Бойцов, С. А. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения / С. А. Бойцов, С. А. Шальнова, А. Д. Деев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 8. – С. 98-103.
5. Бойцов, С. А. Сравнение показателей смертности от инфаркта миокарда в регионах Российской Федерации в 2006 и 2015 годах / С. А. Бойцов, И. В. Самородская // Профилактическая медицина. – 2017. –Т. 20, № 3. – С. 11–16.
6. Гамбарян, М. Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М. Г. Гамбарян, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. - 2018. - Т. 21, № 5. - С. 45-62.
7. Голиков, П. П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П. П. Голиков. – Москва : Медпрактика-М, 2004. – 315 с.
8. Гурченко, А. Г. Нестабильная стенокардия в популяции средне урбанизированного города Западной Сибири : методологические подходы к созданию

регистра патологии, заболеваемость, летальность, прогнозные оценки : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.06 / Гурченко Алевтина Глебовна. - Томск, 2007. - 30 с.

9. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб. / Росстат. - М., 3-46 2021. – 171 с.

10. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 30-37.

11. Кардиоваскулярная коморбидность в реальной клинической практике амбулаторного врача. Сравнительное регистровое исследование в Рязанской области / А. А. Низов, Е. И. Сучкова, О. В. Дашкевич, Т. П. Трунина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 70-75.

12. Квасникова, И. П. Особенности хирургического лечения больных ИБС возрастной группы 70 лет и старше : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26 / Квасникова Ирина Павловна. - Москва, 2019. - 103 с.

13. Кочергина, А. М. Гендерные различия факторов кардиоваскулярного риска у пациентов разных возрастных групп (по данным исследования ЭССЕ-РФ) / А. М. Кочергина, В. Н. Каретников, О. Л. Барбараш // Медицина в Кузбассе. – 2016. – № 1. - С. 75-82.

14. Митохондриальное старение и возрастная дисфункция митохондрий / Д. А. Чистяков, И. А. Собенин, В. В. Ревин [и др.] // Международное биомедицинское исследование. – 2014. - № 4. – С. 238-463.

15. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования / С. А. Бойцов, Е. И. Чазов, Е. В. Шляхто [и др.] // Профилактическая медицина. - 2013. - Т. 16, № 6. - С. 25-34.

16. Ольховская, Е. А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у работников железнодорожного транспорта с артериальной гипертонией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 : 14.01.04 / Ольховская Екатерина Алексеевна. - Красноярск, 2014. - 24 с.
17. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020 : утв. Министерством здравоохранения РФ в 2020 г. / Российское кардиологическое общество (РКО). – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/157_4 (дата обращения: 20.08.2022 г.).
18. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в РФ. Результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012-2014 гг / А. Н. Мешков, А. И. Ершова, А. И. Деев, В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 62-67.
19. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2) / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Э. Имаева [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. - Т. 15, № 4. - С. 450-466.
20. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в неорганизованной популяции жителей Тюменского региона 25-64 лет. Результаты исследования ЭССЕ-РФ в Тюменском регионе / А. Ю. Ефанов, М. А. Строжок, И. Ф. Шоломов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. - Т. 15, № 4. – С. 60-65.
21. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в муниципальных образованиях Вологодской области / Н. Х. Сванадзе, Р. А. Касимов, А. А. Орловский, Н. В. Лазарева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 60-68.
22. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией / И. Е. Чазова,

Ю. В. Жернакова, Е. В. Ощепкова [и др.] // Кардиология. - 2014. - Т. 54, № 10. - С. 4-12.

23. Ремоделирование левого желудочка: один или несколько сценариев? / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — № 15(4). — С. 120-139.

24. Смирнова, Е. А. Распространенность, факторы риска, прогноз и тактика ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Смирнова Елена Амишевна. - Москва, 2012. - 316 с.

25. Сотников, А. В. Метаболические, нефрологические и кардиальные факторы прогноза инфаркта миокарда у мужчин молодого и среднего возраста в различные сезоны года : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Сотников Алексей Владимирович — Санкт-Петербург, 2018. — 46 с.

26. Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» // Министерство здравоохранения РФ : офиц. сайт. – Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/bssz> (дата обращения: 19.08.2022 г.).

27. Фримель, М. Иммунологические методы / М. Фримель. – Москва : Медицина, 1980. – 340 с.

28. Хабарова, И. В. Влияние модифицируемого фактора риска ИБС-табакокурения на внутриклеточный метаболизм нейтрофилов, уровень растворимой молекулы сосудисто-клеточной адгезии 1 и реполяризацию миокарда у мужчин трудоспособного возраста : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Хабарова Ирина Валерьевна. - Москва, 2015. - 153 с.

29. Хаитов, Р. М. Экологическая иммунология / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин, Х. И. Истамов. – Москва : Изд-во ВНИРО, 1995. – 219 с.

30. Шишкина, Е. А. Инфаркт миокарда у лиц молодого и среднего возраста : клинико-патогенетические особенности моделей его развития, коморбидности и прогноза : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.05 / Шишкина Екатерина Андреевна. - Пермь, 2020. - 272 с.

31. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter / D. de Stefani, A. Raffaello, E. Teardo [et al.] // *Nature*. – 2011. – Vol. 476 (7360). – P. 336–340.
32. A neural computational aid to the diagnosis of acute myocardial infarction / W. G. Baxt, F. S. Shofer, F. D. Sites, J. E. Hollander // *Annals of Emergency Medicine*. – 2002. – Vol. 39. – P. 366–373.
33. A new instrument to measure high value, cost-conscious care attitudes among healthcare stakeholders: development of the MHAQ / S. Mordang, K. D. Könings, A. N. Leep Hunderfund [et al.] // *BMC health services research*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 156.
34. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling / L. Schirone, M. Forte, S. Palmerio [et al.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – Article 3920195.
35. A Tumor Necrosis Factor- α and Hypoxia-Induced Secretome Therapy for Myocardial Repair / K. Selvasandran, G. Makhoul, P. K. Jaiswal [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2018. – Vol. 105 (3). – P. 715–723.
36. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis / A. Akhmetshina, K. Palumbo, C. Dees [et al.] // *Nature communications*. – 2012. - № 3. – P. 735.
37. Activation of endothelial β -catenin signaling induces heart failure / A. Nakagawa, A. T. Naito, T. Sumida [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6, - Article 25009.
38. Ahmad, F. Emerging roles of GSK-3 α in pathophysiology: Emphasis on cardio-metabolic disorders / F. Ahmad, J. R. Woodgett // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. – 2020. – Vol. 1867, Is. 2. - Article 118616.
39. Alam, M. Z. A Random Forest based predictor for medical data classification using feature ranking / M. Z. Alam, M. S. Rahman, M. S. Rahman. // *Informatics in Medicine Unlocked*. — 2019. — № 15.
40. Altered mitochondrial membrane potential, mass, and morphology in the mononuclear cells of humans with type 2 diabetes / M. E. Widlansky, J. Wang, S.

M. Shenouda [et al.] // *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine*. – 2010. – Vol. 156 (1). – P. 15–25.

41. Anzell, A. R. Sanderson Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury / A. R. Anzell, R. Maizy, K. Przyklenk // *Mol. Neurobiol.* – 2017. - Vol. 55. – P. 2547-2564.

42. Association between physical inactivity and health-related quality of life in adults with coronary heart disease / R. Wardoku, C. Blair, R. Demmer, A. Prizment [et al.] // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 128. – P. 36–42.

43. Association of circulating sclerostin with vascular calcification in Afro-Caribbean men / A. L. Kuipers, I. Miljkovic, J. J. Carr [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 239. – P. 218–223.

44. Association of interleukin-10 level with increased 30-day mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention / H. K. Yip, A. A. Youssef, L. T. Chang [et al.] // *Circulation Journal*. – 2007. – Vol. 71. – P. 1086-1091.

45. Association of Sex With Severity of Coronary Artery Disease, Ischemia, and Symptom Burden in Patients With Moderate or Severe Ischemia: Secondary Analysis of the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial / H. R. Reynolds, L. J. Shaw, J. K. Min [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 773–786.

46. Association of Smoking Cessation and Survival Among Young Adults With Myocardial Infarction in the Partners YOUNG-MI Registry / D. W. Biery, A. N. Berman, A. Singh [et al.] // *JAMA network open*. – 2020. – Vol. 3 (7). - e209649.

47. Association of Socioeconomic Disadvantage With Long-term Mortality After Myocardial Infarction: The Mass General Brigham YOUNG-MI Registry / A. N. Berman, D. W. Biery, C. Ginder [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2021. – Vol. 6 (8). – P. 880–888.

48. Aukrust, P. Targeting IL-6 Trans-Signaling: Amplifying the Benefits of IL-6 Inhibition in Myocardial Infarction / P. Aukrust, O. Kleveland, L. Gullestad // *JACC. Basic to translational science*. – 2021. – Vol. 6 (5). – P. 444–446.

49. Baldi, C. The MacNew Questionnaire Is a Helpful Tool for Predicting Unplanned Hospital Readmissions After Coronary Revascularization / C. Baldi, R. De Vecchis, C. Ariano // *Journal of clinical medicine research*. – 2016. – Vol. 8 (3). – P. 210–214.
50. Barham, A. Cardiac self-efficacy and quality of life in patients with coronary heart disease: a cross-sectional study from Palestine / A. Barham, R. Ibraheem, S. H. Zyoud // *BMC Cardiovasc Disor.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 290.
51. Barstow, C. Acute Coronary Syndrome: Presentation and Diagnostic Evaluation / C. Barstow // *FP essentials*. – 2020. – Vol. 490. – P. 11–19.
52. Bergmann, M. W. WNT signaling in adult cardiac hypertrophy and remodeling: lessons learned from cardiac development / M. W. Bergmann // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107 (10). – P. 1198–1208.
53. Beta-catenin downregulation attenuates ischemic cardiac remodeling through enhanced resident precursor cell differentiation / L. C. Zelarayán, C. Noack, B. Sekkali [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2008. – Vol. 105 (50). – P. 19762–19767.
54. Beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds / S. S. Cheon, A. Y. Cheah, S. Turley [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2002. – Vol. 99. – P. 6973–6978.
55. Beurel, E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases / E. Beurel, S. F. Grieco, R. S. Jope // *Pharmacology & therapeutics*. – 2015. – Vol. 148. – P. 114–131.
56. Biological markers of oxidative stress: applications to cardiovascular research and practice / E. Ho, K. K. Galougahi, C.-C. Liu [et al.] // *Redox Biology*. – 2013. – Vol. 1. – P. 483–491.
57. Bradley, J. R. TNF-Mediated inflammatory disease / J. R. Bradley // *Journal of Pathology*. – 2008. – Vol. 214. – P. 149–160.

58. Bravo-San Pedro, J. M. Autophagy and Mitophagy in Cardiovascular Disease / J. M. Bravo-San Pedro, G. Kroemer, L. Galluzzi // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120 (11). – P. 1812–1824.
59. Brown, J. C. Risk Factors For Coronary Artery Disease / J. C. Brown, T. E. Gerhardt, E. Kwon. — Treasure Island (FL) : StatPearls [Internet], 2022. — 29 p.
60. Bruce, B. The Health Assessment Questionnaire (HAQ) / B. Bruce, J. F. Fries // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2005. – Vol. 23 (5 Suppl 39). – P. S14–S18.
61. Cardiac Fibroblast GSK-3beta Regulates Ventricular Remodeling and Dysfunction in Ischemic Heart / H. Lal, F. Ahmad, J. Zhou [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 419–430.
62. Cardiac regeneration: current therapies—future concepts / S. A. Doppler, M. Deutsch, R. Lange, M. Krane // *Journal of Thoracic Disease*. – 2013. – Vol. 5 (5). – P. 683–697.
63. Cardiac troponin T concentrations above the 99th percentile value as measured by a new high-sensitivity assay predict long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes undergoing routine early invasive strategy / S. Celik, E. Giannitsis, K. C. Wollert [et al.] // *Clinical research in cardiology*. – 2011. – Vol. 100 (12). – P. 1077–1085.
64. Cardiomyocyte-specific Deletion of Gsk3 α Mitigates Post-myocardial Infarction Remodeling, Contractile Dysfunction, and Heart Failure / F. Ahmad, H. Lal, J. Zhou [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – P. 696–706.
65. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry / A. Singh, B. L. Collins, A. Gupta [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71 (3). – P. 292–302.
66. Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders (Chapter 4. Tobacco and Cardiovascular Disease: A Summary of Evidence / A. Roy, I. Rawal, S. Jabbour [et al.] — 3. — Washington (USA) : The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, 2017. — 466 p.

67. Cavalera, M. Targeting the chemokines in cardiac repair / M. Cavalera, N. G. Frangogiannis // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – Vol. 20. – P. 1971–1979.
68. Chantler, P. D. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise / P. D. Chantler, E. G. Lakatta, S. S. Najjar. // *Journal of applied physiology*. — 2008. — № 105(4). — P. 1342–1351
69. Cho, J. Distinct roles of glycogen synthase kinase (GSK)-3 α and GSK-3 β in mediating cardiomyocyte differentiation in murine bone marrow-derived mesenchymal stem cells / J. Cho, P. Rameshwar, J. Sadoshima // *Journal of Biological Chemistry*. – 2009. – Vol. 284. – P. 36647–36658.
70. Circulating Wnt inhibitory factor 1 levels are associated with development of cardiovascular disease / C. Ress, M. Paulweber, G. Goebel [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. - Vol. 273. – P. 1–7.
71. Clevers, H. WNT/ β -catenin signaling and disease / H. Clevers, R. Nusse // *Cell*. – 2012. – Vol. 149 (6). – P. 1192–1205.
72. Clinical characteristics, angiographic profile and in hospital mortality in acute coronary syndrome patients in south asian population January 2014 / R. Sharma, S. Bhairappa, S. R. Prasad, C. N. Manjunath // *Heart India*. – 2014. – Vol. 2 (3). – P. 65-69.
73. Cokkinos, D. V. Myocardial remodeling, an overview / D. V. Cokkinos, C. Pantos // *Heart failure reviews*. – 2011. – Vol. 16 (1). – P. 1–4.
74. Comparison of serum levels of IL-6, IL-8, TGF- β and TNF- α in coronary artery diseases, stable angina and participants with normal coronary artery / Z. S. Sepehri, M. Masoomi, F. Ruzbehi [et al.] // *Cellular and molecular biology*. – 2018. – Vol. 64 (5). – P. 1–6.
75. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction / D. Hilfiker-Kleiner, P. Shukla, G. Klein [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – P. 145–155.
76. Creatinina sérica como pronóstico de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo / A. Gómez-García, J. Cruz-Balandrán, A. Villatoro-Martínez, C.

- Alvarez-Aguilar // Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social. – 2019. – Vol. 57 (5). – P. 277–283.
77. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment / B. Gandek, J. E. Ware, N. K. Aaronson [et al.] // Journal of clinical epidemiology. – 1998. – Vol. 51 (11). – P. 1171–1178.
78. Cutting Edge: Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 Activity Induces the Generation and Enhanced Suppressive Function of Human IL-10⁺ FOXP3⁺-Induced Regulatory T Cells / H. Cheng, L. Wang, B. Yang [et al.] // Journal of immunology. – 2020. – Vol. 205 (6). – P. 1497–1502.
79. Danger signals in the initiation of the inflammatory response after myocardial infarction / J. J. de Haan, M. B. Smeets, G. Pasterkamp, F. Arslan // Mediators Inflammation. – 2013. – Vol. 2013. - Article ID 206039.
80. Daskalopoulos, E. P. Targeting Wnt signaling to improve wound healing after myocardial infarction / E. P. Daskalopoulos, B. J. Janssen, W. M. Blankesteyn // Methods in molecular biology. – 2013. – Vol. 1037. – P. 355–380.
81. Decline in cardiovascular mortality: possible causes and implications / G. A. Mensah, G. S. Wei, P. D. Sorlie [et al.] // Circulation Research. – 2017. – Vol. 120. – P. 366–380.
82. Dejana, E. The role of WNT signaling in physiological and pathological angiogenesis / E. Dejana // Circulation Research. – 2010. – Vol. 107. – P. 943-952.
83. Deletion of GSK-3 β in mice leads to hypertrophic cardiomyopathy secondary to cardiomyoblast hyperproliferation / R. Kerkela, L. Kockeritz, K. Macaulay [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2008. – Vol. 118. – P. 3609–3618.
84. Demer, L. L. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease / L. L. Demer, Y. Tintut // Circulation. – 2008. – Vol. 117 (22). – P. 2938–2948.
85. Ding, W. X. Mitophagy: mechanisms, pathophysiological roles, and analysis / W. X. Ding, X. M. Yin // Biological chemistry. – 2012. – Vol. 393. – P. 547–564.

86. Dishevelled-1 (Dvl-1) protein: a potential participant of oxidative stress induced by selenium deficiency / H. D. Zhao, M. N. Sun, M. D. Li [et al.] // *Biological trace element research*. – 2014. – Vol. 157 (1) – P. 45–50.
87. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy / Y. Matsui, H. Takagi, X. Qu [et al.] // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 100, № 6. – P. 914–922.
88. Draft guidance for industry, clinical laboratories, and FDA staff on in vitro diagnostic multivariate index assays // FDA. – 2007. – Mode of access: www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf.
89. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9438). – P. 937–952.
90. Effect of TNF- α -Induced Sclerostin on Osteocytes during Orthodontic Tooth Movement / F. Ohori, H. Kitaura, A. Marahleh [et al.] // *Journal of immunology research*. – 2019. – Vol. 2019. - Article 9716758.
91. Eltzhig, H. K. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation / H. K. Eltzhig, T. Eckle // *Nature Medicine*. – 2011. – Vol. 17. – P. 1391–1401.
92. Epidemiology and risk factors of patients with types of acute coronary syndrome presenting to a tertiary care hospital in Sri Lanka / U. Ralapanawa, P. V. R. Kumarasiri, K. P. Jayawickreme [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2019. – Vol. 19. – P. 229.
93. ESC guidelines 2020: acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation: What is new? // *Herz*. – 2020. – Vol. 46 (1). – P. 3–13.
94. Expression of Dishevelled-1 in wound healing after acute myocardial infarction: possible involvement in myofibroblast proliferation and migration / L. Chen, Q. Wu, F. Guo [et al.] // *Journal of cellular and molecular medicine*. – 2004. – Vol. 8 (2). – P. 257–264.

95. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease / T. Fukai, R. J. Folz, U. Landmesser, D G. Harrison // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 55, Issue 2. – P. 239–249.
96. Extracellular Superoxide Dismutase Is Associated With Left Ventricular Geometry and Heart Failure in Patients With Cardiovascular Disease / X. Li, Y. Lin, S. Wang [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9 (15). - Article e016862.
97. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) / soluble Klotho protein (sKlotho) / sclerostin glycoprotein ratio disturbance is a novel risk factor for cardiovascular complications in ESRD patients receiving treatment with regular hemodialysis or hemodiafiltration / L. Y. Milovanova, I. A. Dobrosmyslov, Y. S. Milovanov [et al.] // *Terapevticheskiy arkhiv*. – 2018. – Vol. 90 (6). – P. 48-54.
98. Figurek, A. Is serum sclerostin a marker of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease-mineral and bone disorder? / A. Figurek, G. Spasovski // *International Urology and Nephrology*. – 2018. – Vol. 50. – P. 1863–1870.
99. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396 (10258). – P. 1135–1159.
100. Förstermann, U. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis / U. Förstermann, N. Xia, H. Li // *Circulation research*. – 2017. – Vol. 120 (4). – P. 713–735.
101. Foxwell, R. Illness perceptions, mood and quality of life: a systematic review of coronary heart disease patients / R. Foxwell, C. Morley, D. Frizelle // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2013. – Vol. 75 (3). – P. 211–222.
102. Frangogiannis, N. G. Cardiac fibrosis / N. G. Frangogiannis // *Cardiovascular research*. – 2021. – Vol. 117 (6). – P. 1450–1488.
103. Friedrich, V. K. Mitochondrial genetic variation in human bioenergetics, adaptation, and adult disease / V. K. Friedrich, M. A. Rubel, T. G. Schurr // *American journal of human biology*. – 2022. – Vol. 34 (2). – P. e23629.

104. From Channels to Canonical Wnt Signaling: A Pathological Perspective / Muccioli, S., V. Brillo [et al.] // *International journal of molecular science*. — 2021. — № 22(9). — P. 4613
105. Fu, W. B. WNT signaling pathways in myocardial infarction and the therapeutic effects of WNT pathway inhibitors / W. B. Fu, W. E. Wang, C. Y. Zeng // *Acta pharmacologica Sinica*. — 2019. — Vol. 40 (1). — P. 9–12.
106. Gach, O. Syndrome coronarien aigu [Acute coronary syndrome] / O. Gach, H. Z. El, P. Lancellotti // *Revue medicale de Liege*. — 2018. — Vol. 73 (5-6). — P. 243–250.
107. Gender perspective on risk factors, coronary lesions and long-term outcome in young patients with ST-elevation myocardial infarction / S. S. Lawesson, U. Steenstrand, B. Lagerqvist [et al.] // *Heart*. — 2010. — Vol. 96. — P. 453–459.
108. Gibb, A. A. Metabolic Coordination of Physiological and Pathological Cardiac Remodeling / A. A. Gibb, B. G. Hill // *Circulation research*. — 2018. — Vol. 123 (1). - P. 107–128.
109. Giordano, F. J. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure / F. J. Giordano // *Journal of Clinical Investigation* . — 2005. — Vol. 115 (3). — P. 500–508.
110. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. D. Mohsen Naghavi, K. Foreman [et al.] // *The Lancet*. — 2013. — Vol. 380, Is. 9859. — P. 2095-2128.
111. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study / G. A. Roth, G. A. Mensah C. O. Johnson [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2020. — Vol. 76 (25). — P. 2982–3021.
112. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. — 2018. — Vol. 392(10159). — P. 1789–1858.

113. Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) a magic enzyme: it's role in diabetes mellitus and glucose homeostasis, interactions with fluoroquinolones. A mini-review / A. Ullah, N. Ali, S. Ahmad [et al.] // *Brazilian journal of biology = Revista brasleira de biologia*. – 2021. – Vol. 83. - Article e250179.
114. Glycogen synthase kinase-3 controls IL-10 expression in CD4(+) effector T-cell subsets through epigenetic modification of the IL-10 promoter / E. V. Hill, T. H. Ng, B. R. Burton [et al.] // *European journal of immunology*. – 2015. – Vol. 45 (4). – P. 1103–1115.
115. Golledge, J. Role of Sclerostin in Cardiovascular Disease / J. Golledge, S. Thanigaimani // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2022. – Vol. 42 (7). – P. e187–e202.
116. Gori, T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: therapeutic implications / T. Gori, T. Münzel // *Annals of Medicine*. – 2011. – Vol. 43 (4). – P. 259–272.
117. GSK-3 α is a central regulator of age-related pathologies in mice / J. Zhou, T. A. Freeman, F. Ahmad [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2013. – Vol. 123. – P. 1821–1832.
118. Hales, K. G. The machinery of mitochondrial fusion, division, and distribution, and emerging connections to apoptosis / K. G. Hales // *Mitochondrion*. – 2004. – Vol. 4. – P. 285–308.
119. Halestrap, A. P. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection / A. P. Halestrap, S. J. Clarke, S. A. Javadov // *Cardiovascular research*. – 2004. – Vol. 61 (3). – P. 372–385.
120. Hamzic-Mehmedbasic, A. Inflammatory Cytokines as Risk Factors for Mortality After Acute Cardiac Events / A. Hamzic-Mehmedbasic // *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. – 2016. – Vol. 70 (4). – P. 252–255.
121. Hancock, J. T. Nitric oxide, other reactive signalling compounds, redox, and reductive stress / J. T. Hancock, D. Veal // *Journal of Experimental Botany*. – 2021. – Vol. 72, Is. 3. – P. 819–829.

122. Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
123. Hansson, G. K. The immune system in atherosclerosis / G. K. Hansson, A. Hermansson // *Nature immunology*. – 2011. – Vol. 12 (3). – P. 204–212.
124. Harvey, A. P. Reactive Oxygen Species (ROS) Signaling in Cardiac Remodeling and Failure / A. P. Harvey, D. J. Grieve // *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants* / ed. I. Laher. - Berlin : Springer, 2014. – P. 951-992.
125. Health-related quality of life and its predictors among outpatients with coronary heart disease in Singapore / I. Muhammad, H. G. He, K. Koh [et al.] // *Applied Nursing Research*. – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 175–180.
126. Health-related quality of life and its related factors in coronary heart disease patients: results from the Henan Rural Cohort study / Y. X. Mei, H. Wu, H. Y. Zhang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 5011.
127. Health-related quality of life in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis mapped against the International Classification of Functioning, Disability and Health / J. Le, D. S. Dorstyn, E. Mpofu [et al.] // *Quality of life research*. – 2018. – Vol. 27 (10). – P. 2491–2503.
128. Hermans, K. C. WNT Signaling in Cardiac Disease / K. C. Hermans, W. M. Blankestijn // *Comprehensive Physiology*. – 2015. – Vol. 5 (3). – P. 1183–1209.
129. Holdsworth, G. Novel actions of sclerostin on bone / G. Holdsworth, S. J. Roberts, H. Z. Ke // *Journal of molecular endocrinology*. – 2019. – Vol. 62 (2). – P. R167–R185.
130. Huxley, R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *BMJ open*. – 2006. – Vol. 332. – P. 73–76.
131. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6 / K. Yamauchi-Takahara, Y. Ihara, A. Ogata [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 1520–1524.

132. Identification of critical regions and candidate genes for cardiovascular malformations and cardiomyopathy associated with deletions of chromosome 1p36 / H. P. Zaveri, T. F. Beck, A. Hernández-García [et al.] // PLOS one. – 2014. – Vol. 9 (1). - Article e85600.
133. Identifying young adults at high risk of cardiometabolic disease using cluster analysis and the Framingham 30-yr risk score / A. E. Barden, R. C. Huang, L. J. Beilin [et al.] // Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. – 2022. – Vol. 32 (2). – P. 429–435.
134. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. - 7th ed. – Karakas, 2015. – Mode of access: <https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/7/IDF%20Diabetes%20Atlas%207th.pdf>. - ISBN 978-2-930229-81-2.
135. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease / R. S. Vasan, M. G. Larson, E. P. Leip [et al.] // The New England journal of medicine. – 2001. – Vol. 345 (18). – P. 1291–1297.
136. Incidence and outcomes of unstable angina compared with non-ST-elevation myocardial infarction / C. Puelacher, M. Gugala, P. D. Adamson [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105 (18). – P. 1423–1431.
137. Increased inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in human myocardial infarction / V. Wilmes, S. Scheiper, W. Roehr [et al.] // International Journal of Legal Medicine. – 2020. – Vol. 134. – P. 575–581.
138. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease / H. Kaneda, J. Taguchi, K. Ogasawara [et al.] // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 162. – P. 221–225.
139. Increased oxidative stress markers may be a promising indicator of risk for primary ovarian insufficiency: a cross-sectional case control study / A. Tokmak, G. Yıldırım, E. Sarıkaya [et al.] // Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. – 2015. – Vol. 37 (9). – P. 411–416.
140. Inducible NO synthase is constitutively expressed in porcine myocardium and its level decreases along with tachycardia-induced heart failure / U. Paslawska, L.

Kiczak, J. Bania [et al.] // *Cardiovascular Pathology*. – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 3–11.

141. Inflammation and Wnt Signaling: Target for Immunomodulatory Therapy? / I. Jridi, K. Canté-Barrett, K. Pike-Overzet, F. Staal // *Frontiers in cell and developmental biology*. – 2021. – Vol. 8. - Article 615131.

142. Inflammatory and anti inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach / D. N. Tziakas, G. K. Chalikias, J. C. Kaski [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 193. – P. 196-203.

143. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling / M. Nian, P. Lee, N. Khaper, P. Liu // *Circulation Research*. – 2004. – Vol. 94. – P. 1543–1553.

144. Influence of cardiometabolic comorbidities on myocardial function, infarction, and cardioprotection: Role of cardiac redox signaling / I. Andreadou, A. Daiber, G. F. Baxter [et al.] // *Free radical biology & medicine*. – 2021. – Vol. 166. – P. 33–52.

145. Inhibiting Glycogen Synthase Kinase 3 Reverses Obesity-Induced White Adipose Tissue Inflammation by Regulating Apoptosis Inhibitor of Macrophage/CD5L-Mediated Macrophage Migration / L. Wang, Y. Wang, C. Zhang [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2018. – Vol. 38 (9). – P. 2103–2116.

146. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning? / D. J. Hausenloy, H. L. Maddock, G. F. Baxter, D. M. Yellon // *Cardiovascular research*. – 2002. – Vol. 55 (3). – P. 534–543.

147. Inhibition of glycogen synthase kinase 3beta during heart failure is protective / S. Hirotsani, P. Zhai, H. Tomita [et al.] // *Circulation Research*. – 2007. – Vol. 101. – P. 1164–1174.

148. Inhibition of GSK-3 to induce cardiomyocyte proliferation: a recipe for in situ cardiac regeneration / A. P. Singh, P. Umbarkar, Y. Guo [et al.] // *Cardiovascular research*. – 2019. – Vol. 115 (1). – P. 20–30.

149. Interleukin-1 α Is a Central Regulator of Leukocyte-Endothelial Adhesion in Myocardial Infarction and in Chronic Kidney Disease / S. J. Schunk, S. Triem, D. Schmit [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144 (11). – P. 893–908.
150. Interleukin-6 as a predictor of cardiovascular events in troponin-negative non-ST elevation acute coronary syndrome patients / J. M. García-Salas, A. Tello-Montoliu, S. Manzano-Fernández [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2014. – Vol. 68 (3). – P. 294–303.
151. Interleukin-6 receptor inhibition modulates the immune reaction and restores titin phosphorylation in experimental myocarditis / K. Savvatis, I. Muller, M. Frohlich [et al.] // *Basic Research in Cardiology*. – 2014. – Vol. 109. – P. 449.
152. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? / T. Münzel, T. Gori, R. M. Bruno, S. Taddei // *European Heart Journal*. – 2010. – Vol. 31 (22). – P. 2741–2748.
153. Jin, T. The WNT signalling pathway and diabetes mellitus / T. Jin // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51 (10). – P. 1771–1780.
154. Johnson, M. L. Diseases of Wnt signaling / M. L. Johnson, N. Rajamannan // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2006. - № 7. – P. 41–49.
155. Kannel, W. B. Framingham study insights into hypertensive risk of cardiovascular disease. / W. B. Kannel // *Hypertension research*. – 1995. – Vol. 18 (3). – P. 181–196.
156. Karsenty, G. The complexities of skeletal biology / G. Karsenty // *Nature*. – 2003. – Vol. 423 (6937). – P. 316–318.
157. Kirtane, A. J. The importance of listening to patients: the Seattle Angina Questionnaire / A. J. Kirtane // *JAMA Cardiology*. – 2018. – Vol. 3 (11). – P. 1037.
158. Krumholz, H. M. Trends in hospitalizations and outcomes for acute cardiovascular disease and stroke, 1999–2011 / H. M. Krumholz, S. L. Normand, Y. Wang // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 966– 975.
159. Kulakova, A. S. Role of GSK-3 in Wnt/ β -catenin signaling pathway in obesity / A. S. Kulakova, I. A. Snimshchikova, M. O. Plotnikova // *Medical Immunology*. – 2021. – Vol. 23 (4). – P. 775-780.

160. Kunsch, C. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature / C. Kunsch, R. M. Medford // *Circulation Research*. – 1999. – Vol. 85 (8). – P. 753–766
161. Lam, A. P. Beta-catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target / A. P. Lam, C. J. Gottardi // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2011. – Vol. 23. – P. 562–567.
162. Leask, A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation / A. Leask // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 106 (11). – P. 1675–1680.
163. Lee, W. L. Psychometrics assessment of HeartQoL questionnaire: A Rasch analysis / W. L. Lee, K. Chinna, B. Sumintono // *European journal of preventive cardiology*. – 2021. – Vol. 28 (12). – P. e1–e5.
164. Levine, B. Autophagy in immunity and inflammation / B. Levine, N. Mizushima, H. W. Virgin // *Nature*. – 2011. - Vol. 469. – P. 323–335.
165. Li, H. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis / H. Li, S. Horke, U. Förstermann // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 237 (1). – P. 208–219.
166. Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis / P. Libby // *Nature*. – 2021. – Vol. 592 (7855). – P. 524–533.
167. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging / M. AlGhatrif, J. B. Strait, C. H. Morrell [et al.] // *Hypertension*. – 2013. – Vol. 62 (5). – P. 934–941.
168. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors / A. Mani, J. Radhakrishnan, H. Wang [et al.] // *Science*. – 2007. – Vol. 315 (5816). – P. 1278–1282.
169. Luepker, R. V. Falling coronary heart disease rates: a better explanation? / R. V. Luepker // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133. – P. 8–11.
170. Machine learning risk prediction model for acute coronary syndrome and death from use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in administrative data / J. Lu, WangL., BennamounM. [et al.] // *Scientific reports*. — 2021. — № 11(1).

171. Mann, D. L. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls / D. L. Mann // *Circulation research*. – 2011. – Vol. 108. – P. 1133–1145.
172. Maseri, A. Mechanisms of myocardial ischemia / A. Maseri // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. – 1990. – Vol. 4, Suppl. 4. – P. 827–831.
173. Mental health status and quality of life in elderly patients with coronary heart disease / M. Tang, S. H. Wang, H. L. Li [et al.] // *Peer Journals*. – 2021. – Vol. 9. – Article e10903.
174. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases / D. L. Kirkman, A. T. Robinson, M. J. Rossman [et al.] // *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. – 2021. – Vol. 320 (5). – P. H2080–H2100.
175. Mitochondrial diseases / G. S. Gorman, P. F. Chinnery, S. DiMauro [et al.] // *Nature reviews. Disease primers*. – 2016. – Vol. 2. - Article 16080.
176. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans / E. Yu, P. A. Calvert, J. R. Mercer [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (7). – P. 702–712.
177. Mitochondrial integrity and function in atherogenesis / S. W. Ballinger, C. Patterson, C. A. KnightLozano [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106 (5). – P. 544–549.
178. Mitochondrial Membrane Potential Assay / S. Sakamuru, J. Zhao, M. S. Attene-Ramos, M. Xia // *Methods in molecular biology*. – 2022. – Vol. 2474. – P. 11–19.
179. Mitochondrial protein PGAM5 regulates mitophagic protection against cell necroptosis / W. Lu, J. Sun, J. S. Yoon [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. - Article e0147792.
180. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Biochimica et biophysica acta* / M. Yang, B. S. Linn, Y. Zhang, J. Ren // *Molecular basis of disease*. – 2019. – Vol. 1865 (9). - P. 2293–2302.

181. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study / S. Yusuf, P. Joseph, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10226). – P. 795–808.
182. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy / W. Yu, M. Xu, T. Zhang [et al.] // *Journal of Physiological Sciences*. – 2019. – Vol. 69. – P. 113-121.
183. Multimarker risk model containing troponin-T, interleukin 10, myeloperoxidase and placental growth factor predicts long-term cardiovascular risk after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / R. M. Oemrawsingh, T. Lenderink, K. M. Akkerhuis [et al.] // *Heart*. – 2011. – Vol. 97. – P. 1061-1066.
184. Myeloperoxidase and plasminogen activator inhibitor 1 play a central role in ventricular remodeling after myocardial infarction / A. T. Askari, M. L. Brennan, X. Zhou [et al.] // *The Journal of experimental medicine*. – 2003. – Vol. 197 (5). – P. 615–624.
185. Myeloperoxidase Inhibition Improves Ventricular Function and Remodeling After Experimental Myocardial Infarction / M. Ali, B. Pulli, G. Courties [et al.] // *JACC. Basic to translational science*. – 2016. – Vol. 1 (7). – P. 633–643.
186. Myeloperoxidase: A versatile mediator of endothelial dysfunction and therapeutic target during cardiovascular disease / S. L. Maiocchi, J. Ku, T. Thai [et al.] // *Pharmacology & therapeutics*. – 2021. – Vol. 221. - Article 107711.
187. Myeloperoxidase-generated oxidants modulate left ventricular remodeling but not infarct size after myocardial infarction / N. Vasilyev, T. Williams, M. L. Brennan [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (18). – P. 2812–2820.
188. Myocardial stress remodelling after regional infarction is independent of glycogen synthase kinase-3 inactivation / I. G. Webb, P. Sicard, J. E. Clark [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2010. – Vol. 49. – P. 897–900.
189. Myocyte signalling in leucocyte recruitment to the heart / A. Ghigo, I. Franco, F. Morello, E. Hirsch // *Cardiovascular Research*. – 2014. – Vol. 102. – P. 270–280.

190. Ndrepepa, G. Myeloperoxidase - A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease / G. Ndrepepa // *Clinica chimica acta*. – 2019. – Vol. 493. – P. 36–51.
191. New insights into the location and form of sclerostin / P. Hernandez, C. Whitty, J. R. Wardale, F. M. Henson // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – Vol. 446 (4). – P. 1108–1113.
192. Newton, K. Signaling in innate immunity and inflammation / K. Newton, V. M. Dixit // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2012. – Vol. 4. – Article a006049.
193. *Nihon yakurigaku zasshi* / M. Tsutsui, H. Shimokawa, Y. Otsuji, N. Yanagihara // *Folia pharmacologica Japonica*. – 2014. – Vol. 143 (5). – P. 226–231.
194. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in young patients with recent acute myocardial infarction / G. Caimi, M. Montana, V. Calandrino [et al.] // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2008. – Vol. 40 (2). – P. 157–163.
195. Nitric oxide synthase inhibitors in post-myocardial infarction cardiogenic shock--an update / E. Kaluski, A. Hendler, A. Blatt, N. Uriel // *Clinical cardiology*. – 2006. – Vol. 29 (11). – P. 482–488.
196. Nusse, R. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome / R. Nusse, H. E. Varmus // *Cell*. – 1982. – Vol. 31 (1). – P. 99–109.
197. Nüsslein-Volhard, C. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila* / C. Nüsslein-Volhard, E. Wieschaus // *Nature*. – 1980. – Vol. 287 (5785). – P. 795–801.
198. Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism / P. Poirier, T. D. Giles, G. A. Bray [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – P. 898–918.

199. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction / O. Dewald, G. Ren, G. D. Duerr [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 2004. – Vol. 164. – P. 665–77.
200. Oldridge, N. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: meta-analysis outcomes revisited / N. Oldridge // *Future Cardiology*. – 2012. – Vol. 8. – P. 729–751.
201. Outcomes in the ISCHEMIA Trial Based on Coronary Artery Disease and Ischemia Severity / H. R. Reynolds, L. J. Shaw, J. K. Min [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 144 (13). – P. 1024–1038.
202. Overexpression of inducible nitric oxide synthase impairs the survival of bone marrow stem cells transplanted into rat infarcted myocardium / H.-M. Li, L. Liu, X. Mei [et al.] // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 106 (1–2). – P. 50–57.
203. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. M. Sahiner, C. Sackesen [et al.] // *The World Allergy Organization journal*. – 2012. – Vol. 5 (1). – P. 9–19.
204. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M. A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.] // *Vascular pharmacology*. — 2018. — № 100. — P. 1-19..
205. Ozhan, G. Wnt/ β -catenin signaling in heart regeneration / G. Ozhan, G. Weidinger // *Cell regeneration*. – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 3.
206. Pan, H. Y. Regulation of Autophagy by the Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Signaling Pathway / H. Y. Pan, M. Valapala // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol. 23 (3). – P. 1709.
207. Parikh, S. V. Biomarkers in cardiovascular disease: integrating pathophysiology into clinical practice / S. V. Parikh, J. A. de Lemos // *The American journal of the medical sciences*. – 2006. – Vol. 332 (4). – P. 186–197.
208. Performance on management strategies with Class I Recommendation and A Level of Evidence among hospitalized patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in China: Findings from the Improving Care for Cardiovascular

Disease in China-Acute Coronary Syndrome (CCC-ACS) project / N. Yang, J. Liu, J. Liu [et al.] // *American heart journal*. – 2019. – Vol. 212. – P. 80–90.

209. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome / E. Cavusoglu, J. D. Marmur, M. R. Hojjati [et al.] // *The American journal of medicine*. – 2011. – Vol. 124 (8). – P. 724–730.

210. Plasma levels of C1q/TNF-related protein 1 and interleukin 6 in patients with acute coronary syndrome or stable angina pectoris / J. N. Tang, D. L. Shen, C. L. Liu [et al.] // *The American journal of the medical sciences*. - 2015. – Vol. 349 (2) – P. 130–136.

211. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction / R. W. Yeh, S. Sidney, M. Chandra [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – P. 2155– 2165.

212. Prabhu, S. D. Cytokine-induced modulation of cardiac function / S. D. Prabhu // *Circulation research*. – 2004. – Vol. 95. – P. 1140–1153.

213. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor) / S. Tejpar, F. Nollet, C. Li [et al.] // *Oncogene*. – 1999. – Vol. 18 . - P. 6615–6620.

214. Prevalence and clustering of cardiovascular risk factors: a cross-sectional survey among Nanjing adults in China / X. Hong, Q. Ye, J. He [et al.] // *BMJ open*. – 2018. – Vol. 8 (6). - Article e020530.

215. Prevalence of cardiovascular disease risk factors: A community-based cross-sectional study in a peri-urban community of Kathmandu, Nepal / R. R. Dhungana, P. Thapa, S. Devkota [et al.] // *Indian heart journal*. – 2018. – Vol. 70, Suppl 3 (Suppl 3). – P. S20–S27.

216. Prevalence of modifiable cardiovascular risk factors in Yazd inner-city municipalities / M. Mirzaei, M. Mirzaei, A. R. Sarsangi et al. // *BMC Public Health*. – 2020. – Vol. 20. – P. 134.

217. Prevalence of traditional cardiac risk factors and secondary prevention among patients hospitalized for acute myocardial infarction (AMI): variation by age, sex,

- and race / E. C. Leifheit-Limson, J. A. Spertus, K. J. Reid [et al.] // *Journal of Women's Health*. – 2013. – Vol. 22. – P. 659–666.
218. Psychometric properties of the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF-Q) / B. Middel, J. Bouma, M. de Jongste [et al.] // *Clinical rehabilitation*. – 2001. – Vol. 15 (5). – P. 489–500.
219. Quality of life in patients with coronary heart disease after myocardial infarction and with ischemic heart failure / J. M. Moryś, J. Bellwon, S. Höfer [et al.] // *Archives of medical science: AMS*. – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 326–333.
220. Quijada, P. Making it stick: chasing the optimal stem cells for cardiac regeneration / P. Quijada, M. A. Sussman // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2014. – Vol. 12 (11). – P. 1275–1288.
221. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / K. Broch, A. K. Anstensrud, S. Woxholt [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2021. – Vol. 77 (15). – P. 1845–1855.
222. Rao, T. P. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more / T. P. Rao, M. Kühl // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 106 (12). – P. 1798–1806.
223. Reddy, K. S. Reducing the Risk of Cardiovascular Disease: Brick by BRICS / K. S. Reddy, D. Prabhakaran // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141 (10). – P. 800–802.
224. Regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and its potential role in insulin resistance, diabetes and heart failure / S. S. Soskić, B. D. Dobutović, E. M. Sudar [et al.] // *Open Cardiovascular Medicine Journal*. – 2011. – Vol. 5. – P. 153–163.
225. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study / V. M. Brandenburg, R. Kramann, R. Koos [et al.] // *BMC Nephrol*. – 2013. – Vol. 14. – P. 219.
226. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation / Y. Zhu, X. Xian, Z. Wang [et al.] // *Biomolecules*. – 2018. – Vol. 8 (3). – P. 80.

227. Ridker, P. M. Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease / P. M. Ridker, M. Rane // *Circulation research*. – 2021. – Vol. 128 (11). – P. 1728–1746.
228. Risk factors for myocardial infarction in very young South Asians / M. D. Gupta, P. Gupta, G. Mp [et al.] // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2020. – Vol. 27 (2). – P. 87–94.
229. Roca, C. Glycogen synthase kinase 3 (GSK-3) inhibitors: a patent update (2016-2019) / C. Roca, N. E. Campillo // *Expert opinion on therapeutic patents*. – 2020. – Vol. 30 (11). – P. 863–872.
230. Role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in risk stratification in patients presenting in the emergency room / M. Mockel, R. Muller, J. O. Vollert [et al.] // *Clinical Chemistry*. – 2005. – Vol. 51. – P. 1624–1631.
231. Salvemini, D. Superoxide, superoxide dismutase and ischemic injury / D. Salvemini, S. Cuzzocrea // *Current opinion in investigational drugs*. – 2002. – Vol. 3 (6). – P. 886–895.
232. Scirica, B. M. Troponins in acute coronary syndromes / B. M. Scirica, D. A. Morrow // *Seminars in vascular medicine*. – 2003. – Vol. 3 (4). – P. 363–374.
233. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases / H. Z. Ke, W. G. Richards, X. Li, M. S. Ominsky // *Endocrine reviews*. – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 747–783.
234. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study / R. Koos, V. Brandenburg, A. H. Mahnken [et al.] // *Journal of Heart Valve Disease*. – 2013. – Vol. 22. – P. 317–325.
235. Sclerostin as regulatory molecule in vascular media calcification and the bone-vascular axis / A. de Maré, S. Maudsley, A. Azmi [et al.] // *Toxins (Basel)*. – 2019. – Vol. 11. – P. E428.
236. Secreted Wnt modulators in symptomatic aortic stenosis / E. T. Askevold, L. Gullestad, S. Aakhus [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2012. – Vol. 1 (6). – e002261.

237. Senoner, T. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? / T. Senoner, W. Dichtl // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11 (9). – P. 2090.
238. Serum superoxide dismutase activity: a sensitive, convenient, and economical indicator associated with the prevalence of chronic type 2 diabetic complications, especially in men / Z. Fei, W. Gao, X. Xu [et al.] // *Free radical research*. – 2021. – Vol. 55 (3). – P. 275–281.
239. Sex Differences in Cardiac Risk Factors, Perceived Risk, and Health Care Provider Discussion of Risk and Risk Modification Among Young Patients With Acute Myocardial Infarction: The VIRGO Study / E. C. Leifheit-Limson, G. D'Onofrio, M. Daneshvar [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2015. – Vol. 66 (18). – P. 1949–1957.
240. Sex differences in young patients with acute myocardial infarction / G. Egiziano, S. Akhtari, L. Pilote, S. S. Daskalopoulou // *Diabet Med*. – 2013. – Vol. 30. – P. e108–e114.
241. Shepherd, C. W. Cardiac rehabilitation and quality of life: a systematic review / C. W. Shepherd, A. E. While // *International Journal of Nursing Studies*. – 2012. – Vol. 49. – P. 755–771.
242. Shuxuetong injection simultaneously ameliorates dexamethasone-driven vascular calcification and osteoporosis / Z. Xu, X. Liu, Y. Li [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2021. – Vol. 21. – P. 197.
243. Sorrentino, V. Repairing Mitochondrial Dysfunction in Disease / V. Sorrentino, K. J. Menzies, J. Auwerx // *Annual review of pharmacology and toxicology*. – 2018 – Vol. 58. – P. 353–389.
244. Spertus, J. A. The evolution of patient-reported outcomes in clinical trials and management of patients with coronary artery disease: 20 years with the Seattle Angina questionnaire / J. A. Spertus, S. V. Arnold // *JAMA Cardiology*. – 2018. – Vol. 3 (11). – P. 1035–1036.
245. Stamos, J. L. The β -catenin destruction complex / J. L. Stamos, W. I. Weis // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2013. – Vol. 5 (1). - Article a007898.

246. Stylianidis, V. Wnt Signaling in Cardiac Remodeling and Heart Failure / V. Stylianidis, K. Hermans, W. M. Blankesteyjn // Handbook of experimental pharmacology. – 2017. – Vol. 243. – P. 371–393.
247. Sylva, M. Development of the human heart / M. Sylva, M. J. van den Hoff, A. F. Moorman // American journal of medical genetics. Part A. – 2014 – Vol. 164A (6). – P. 1347–1371.
248. Systematic characterization of myocardial inflammation, repair, and remodeling in a mouse model of reperfused myocardial infarction / P. Christia, M. Bujak, C. Gonzalez-Quesada [et al.] // The journal of histochemistry and cytochemistry. – 2013. – Vol. 61 (8). – P. 555–570.
249. Takahashi-Yanaga, F. Roles of Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) in Cardiac Development and Heart Disease / F. Takahashi-Yanaga // Journal of UOEH. – 2018 – Vol. 40 (2). – P. 147–156.
250. Targeting Interleukin-1beta Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction / H. B. Sager, T. Heidt, M. Hulsmans [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132 (20). – P. 1880-1890.
251. Targeting mitochondrial fusion and fission proteins for cardioprotection / S. Hernandez-Resendiz, F. Prunier, H. Girao [et al.] // Journal of cellular and molecular medicine. – 2020. – Vol. 24 (12). – P. 6571–6585.
252. Targeting the Wnt/frizzled signaling pathway after myocardial infarction: A new tool in the therapeutic toolbox? / E. P. Daskalopoulos, K. C. M. Hermans, B. J. A. Janssen, W. M. Blankesteyjn // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2013. – Vol. 23 (4). – P. 121-127.
253. Thapalia, B. A. Autophagy, a process within reperfusion injury: an update / B. A. Thapalia, Z. Zhou, X. Lin // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2014. – Vol. 7 (12). - P. 8322–8341.
254. The cardiac microenvironment uses non-canonical WNT signaling to activate monocytes after myocardial infarction / I. S. Meyer, A. Jungmann, C. Dieterich [et al.] // EMBO Molecular Medicine. – 2017. – Vol. 9 (9). – P. 1279-1293.

255. The complex crosstalk between inflammatory cytokines and ventricular arrhythmias / N. Kouvas, C. Kontogiannis, G. Georgiopoulos [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 111. – P. 171–177.
256. The contribution of primary care to health and health systems in low- and middle-income countries: a critical review of major primary care initiatives / M. E. Kruk, D. Porignon, P. C. Rockers, W. V. Lerberghe // *Social Science Medicine*. – 2010. – Vol. 70 (6). – P. 904–911.
257. The effects of oxidative stress on the development of atherosclerosis / M. Khosravi, A. Poursaleh, G. Ghasempour [et al.] // *Biological chemistry*. – 2019. – Vol. 400 (6). – P. 711–732.
258. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S. S. Mahmood, D. Levy, R. S. Vasan, T. J. Wang // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9921). – P. 999–1008.
259. The GSK-3 family as therapeutic target for myocardial diseases / H. Lal, F. Ahmad, J. Woodgett, T. Force // *Circulation research*. – 2015. – Vol. 116 (1). – P. 138–149.
260. The innate immune response in reperfused myocardium / L. Timmers, G. Pasterkamp, V. C. de Hoog [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2012. – Vol. 94. – P. 276–283.
261. The mitochondrial origin of postischemic arrhythmias / F. G. Akar, M. A. Aon, G. F. Tomaselli, B. O'Rourke // *The Journal of clinical investigation*. – 2005. – Vol. 115 (12). – P. 3527–3535.
262. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (Dickkopf-1(DKK1) and sclerostin), bone mineral density, vascular calcification and arterial stiffness in post-menopausal women / G. Hampson, S. Edwards, S. Conroy [et al.] // *Bone*. – 2013. – Vol. 56. – P. 42–47.
263. The role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease: a brief review / D. A. Chistiakov, T. P. Shkurat, A. A. Melnichenko [et al.] // *Annals of medicine*. – 2018. – Vol. 50 (2). – P. 121–127.

264. The role of mitochondrial membrane potential in ischemic heart failure / B. Kadenbach, R. Ramzan, R. Moosdorf, S. Vogt // *Mitochondrion*. – 2011. – Vol. 11 (5). – P. 700–706.
265. The role of reactive oxygen species in the pathophysiology of cardiovascular diseases and the clinical significance of myocardial redox / D. Moris, M. Spartalis, E. Spartalis [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2017. – Vol. 5 (16). – P. 326.
266. The Wnt antagonist Wif-1 interacts with CTGF and inhibits CTGF activity / C. Surmann-Schmitt, T. Sasaki, T. Hattori [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2012. – Vol. 227 (5). – P. 2207–2216.
267. The WNT/Ca²⁺ pathway: a new vertebrate WNT signaling pathway takes shape / M. Kühl, L. C. Sheldahl, M. Park [et al.] // *Trends in genetics: TIG*. – 2000. – Vol. 16 (7). – P. 279–283.
268. The Wnt/ β -catenin signalling pathway inhibitor sclerostin is a biomarker for early atherosclerosis in obesity / D. S. Popovic, M. Mitrovic, D. Tomic-Nagic [et al.] // *Current Neurovascular Research*. – 2017. – Vol. 14. – P. 200–206.
269. The WNT-frizzled cascade in cardiovascular disease / M. E. van Gijn, M. J. A. P. Daemen, J. F. M. Smits, W. M. Blankesteyn // *Cardiovascular Research*. – 2002. – Vol. 55. – P. 16-24.
270. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization / *Social science & medicine*. – 1995. – Vol. 41 (10). – P. 1403–1409.
271. Thiele, H. ESC-Leitlinie 2020: akutes Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Strecken-Hebungen : Was ist neu? / H. Thiele, A. Jobs // *Herz*. – 2020. – Vol. 46 (3). – P. 1-10.
272. TNF- α down-regulates sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase expression and leads to left ventricular diastolic dysfunction through binding of NF- κ B to promoter response element / C. T. Tsai, C. K. Wu, J. K. Lee [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2015. – Vol. 105 (3). – P. 318–329.

273. Towfighi, A. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence / A. Towfighi, L. Zheng, B. Ovbiagele // Archives of internal medicine. – 2009. – Vol. 169 (19) – P. 1762–1766.
274. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010 / A. Gupta, Y. Wang, J. A. Spertus [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – Vol. 64. – P. 337–345.
275. Trends in CHD and risk factors at age 55-64 in the Framingham Study / R. B. D'Agostino, W. B. Kannel, A. J. Belanger, P. A. Sytkowski // International journal of epidemiology. – 1989. – Vol. 18 (3 Suppl 1). – P. S67–S72.
276. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction / S. Arora, G. A. Stouffer, A. M. Kucharska-Newton [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139 (8). – P. 1047–1056.
277. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for obesity in adults: Recommendations and rationale // Annals of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 139. – P. 930–932.
278. Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction / G. A. Silberman, T. H. Fan, H. Liu [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121 (4). – P. 519–528.
279. Van Linthout, S. Inflammation - cause or consequence of heart failure or both? / S. van Linthout, C. Tschöpe // Current Heart Failure Reports. – 2017. – Vol. 14 (4). – P. 251–265.
280. Vanezis, A. P. Validity of electrocardiographic classification of left ventricular hypertrophy across adult ethnic groups with echocardiography as a standard / A. P. Vanezis, R. Bhopal. // Journal of electrocardiology. — 2008. — № 41(5). — P. 404–412.
281. Vangl2 is essential for myocardial remodeling activated by Wnt/JNK signaling / P. Zhang, C. Hu, Y. Li [et al.] // Experimental cell research. – 2018. – Vol. 365 (1). – P. 33–45.

282. Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers / S. Evrard, P. Delanaye, S. Kamel [et al.] // *Clinica chimica acta*. – 2015. – Vol. 438. – P. 401–414.
283. Vervloet, M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? / M. Vervloet, M. Cozzolino // *Kidney international*. – 2017. – Vol. 91 (4). – P. 808–817.
284. Vitality and recurrent event risk in acute myocardial infarction survivors / B. A. Williams, J. M. Dorn, R. P. Donahue [et al.] // *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. – 2009. – Vol. 16 (4). – P. 499–505.
285. Wai, T. Mitochondrial Dynamics and Metabolic Regulation / T. Wai, T. Langer // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. – 2016. – Vol. 27. – P. 105–117
286. Wang, L. Profile and correlates of health-related quality of life in Chinese patients with coronary heart disease / L. Wang, W. Yi-Qun, X. Tang // *Chinese Medical Journal*. – 2015. – Vol. 128 (14). – P. 1853.
287. Ware, J. E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // *Medical care*. – 1992. – Vol. 30 (6). – P. 473–483.
288. Whitley, B. N. Mitochondrial dynamics and their potential as a therapeutic target / B. N. Whitley, E. A. Engelhart, S. Hoppins // *Mitochondrion*. – 2019. – Vol. 49. – P. 269–283.
289. WHO Health Evidence Network synthesis report 71 / C. U. Eriksen, O. Rotar, U. Toft, T. Jørgensen. – Copenhagen, 2021. – 8 p.
290. WIF1 causes dysfunction of heart in transgenic mice / D. Lu, W. Dong, X. Zhang [et al.] // *Transgenic research*. – 2013. – Vol. 22 (6). – P. 1179–1189.
291. WNT Signaling in Cardiac and Vascular Disease / S. Foulquier, E. P. Daskalopoulos, G. Lluri [et al.] // *Pharmacological reviews*. – 2018. – Vol. 70 (1). – P. 68–141.
292. Wnt signaling pathway inhibitor sclerostin inhibits angiotensin II-induced aortic aneurysm and atherosclerosis / S. M. Krishna, S. W. Seto, R. J. Jose [et al.] //

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2017. – Vol. 37. – P. 553–566.

293. Wnt/beta-catenin pathway activation and myogenic differentiation are induced by cholesterol depletion / C. S. Mermelstein, D. M. Portilho, F. A. Mendes [et al.] // Differentiation; research in biological diversity. – 2007. – Vol. 75 (3). – P. 184–192.

294. Wnt/beta-catenin signaling: a promising new target for fibrosis diseases / Y. Guo, L. Xiao, L. Sun, F. Liu // Physiological Research. – 2012. – Vol. 61. – P. 337–346.

295. WNT/ β -Catenin Signaling Pathway Regulating T Cell-Inflammation in the Tumor Microenvironment / X. Li, Y. Xiang, F. Li [et al.] // Frontiers in immunology. – 2019. – Vol. 10. – P. 2293.

296. Wnt4/ β -catenin signaling induces VSMC proliferation and is associated with intimal thickening / A. Tsaousi, H. Williams, C. A. Lyon [et al.] // Circulation research. – 2011. – Vol. 108 (4). – P. 427–436.

297. Wu, A. H. Early detection of acute coronary syndromes and risk stratification by multimarker analysis / A. H. Wu // Biomarkers in medicine. – 2007. – Vol. 1 (1). – P. 45–57.

298. Zhan, T. Wnt signaling in cancer / T. Zhan, N. Rindtorff, M. Boutros // Oncogene. – 2017. – Vol. 36 (11). – P. 1461–1473.

299. Zhang, M. ROS signalling between endothelial cells and cardiac cells / M. Zhang, A. M. Shah // Cardiovascular Research. – 2014. – Vol. 102, Issue 2. – P. 249–257.

300. β -catenin is a central mediator of pro-fibrotic Wnt signaling in systemic sclerosis / C. Beyer, A. Schramm, A. Akhmetshina [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2012. – Vol. 71 (5). – P. 761–767.

301. β -catenin-promoted cholesterol metabolism protects against cellular senescence in naked mole-rat cells / W. Y. Chee, Y. Kurahashi, J. Kim [et al.] // Communications biology. – 2021. – Vol. 4 (1). – P. 357.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Модифицированный опросник для оценки качества жизни и факторов риска
сердечно-сосудистых заболеваний

Вопрос	Ваш ответ	Баллы
Укажите Ваш возраст		
Укажите Ваш пол		
Как давно Вам установлен диагноз ИБС (ишемическая болезнь сердца)?		
Менее 6 месяцев назад		
Менее 1 года назад		
Менее 5 лет		
5- 10 лет назад		
10- 15 лет назад (и более)		
Как вы бы оценили состояние Вашего здоровья в целом		
Отличное		5
Очень хорошее		4
Хорошее		3
Посредственное		2
Плохое		1
Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?		
Значительно лучше, чем год назад		5
Несколько лучше, чем год назад		4
Примерно так же, как год назад		3
Несколько хуже, чем год назад		2
Намного хуже , чем год назад		1
Насколько Ваше физическое или эмоциональное состоя- ние в течении последнего месяца мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?		
Совсем не мешало		5
Немного		4
Умеренно		3
Сильно		2
Очень сильно		1
Как Бы оценили влияние стресса на Вашу жизнь?		
Не влияет		5
Сильное влияние на работе		4

Сильное влияние и на работе и дома		3
Постоянный стресс мешает полноценной жизни		2
Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последний месяц (исключая травмы)?		
Совсем не испытывал(а)		5
Очень слабую		4
Слабую		3
Умеренную		2
Сильную		1
В какой степени боль в течении последнего месяца мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому?		
Совсем не мешала		5
Немного		4
Умеренно		3
Сильно		2
Очень сильно		1
Как часто Вы испытываете боли в области сердца?		
Никогда не испытывал		5
Не чаще 1 раза в месяц		4
Не чаще 1 раза в неделю		3
2-3 раза в неделю		2
Ежедневно/несколько раз в день		1
Как часто Вы испытываете боли в области головы?		
Никогда не испытывал		5
Не чаще 1 раза в месяц		4
Не чаще 1 раза в неделю		3
2-3 раза в неделю		2
Ежедневно/несколько раз в день		1
Беспокоят ли Вас болевые ощущения в области сердца/головы в ночное время ?		
Нет		5
Да, но очень редко		4
Да, но сон не нарушен		3
Да, с нарушением ночного сна		2
Да, практически не сплю		1
Как Вы оцениваете свою жизненную активность (энергичность)?		
Чувствую себя полным энергии и жизненных сил		5
Чувствую снижение энергии и жизненных сил, не мешающее выполнению повседневных дел и общению		4
Чувствую снижение жизненных сил нарушает выполнение повседневной работы и общение		3

Чувствую снижение жизненных сил и энергии, часто возникающее чувство измотанности и подавленности		2
Постоянная усталость , полное отсутствие энергии		1
Испытываете ли Вы одышку (чувство нехватки воздуха) при физической нагрузке?		
Нет, даже если занимаюсь спортом		5
Нет, при отсутствии физической активности		4
Да, даже при выполнении домашних дел		3
Да, даже в покое		2
Оцените уровень Вашей физической активности		
Занимаюсь физкультурой регулярно		5
Нахожусь в активном движении на работе		4
Хожу пешком до работы и за покупками ежедневно		3
Малоподвижный образ жизни		2
Нет активности		1
Был ли у Вас подтвержденный инфаркт миокарда ?		
Нет		*
Да , однократно		*
Да, дважды		*
Да, трижды		*
Знаете ли Вы цифры своего артериального давления?		
Нет		3
Да, нормальное		5
Да, немного повышено		2
Да, очень высокое		1
Принимаете ли Вы препараты для снижения уровня артериального давления?		
Нет, так как давление в норме		*
Нет, но давление выше нормы		*
Нет, так как не знаю своего давления		*
Да, нерегулярно		*
Да, регулярно		*
Есть ли эффект от данных препаратов?		
Не принимаю, так как нормальное давление		*
Не принимаю, но необходимы		*
Не принимаю, так как не знаю своего давления		*
Нет эффекта при нерегулярном приеме		*
Нет эффекта при регулярном приеме		*
Есть эффект, принимаю постоянно		*
Знаете ли Вы уровень своего холестерина?		
Нет		3
Да, нормальный		5
Да, немного повышен		3

Да, очень высокий		1
Принимаете ли Вы препараты для снижения холестерина?		
Нет, так как уровень холестерина нормальный		*
Нет, так как не знаю свой уровень		*
Нет, но требуется прием по результатам анализов		*
Да		*
Знаете ли Вы массу своего тела, рост и обхват талии?		
Нет		
Да*		
*Если ваш ответ ДА, укажите:		
вес		
рост		
обхват талии		Женщины <80см - 5 80-88 см - 3 >88 см - 1 Мужчины <94 см - 5 94-102 см - 3 >102 см - 1
Курите ли Вы?		
Нет		5
Да, менее 1 пачки сигарет в день		4
Да, 1 пачку сигарет в день		3
Да, более 2 пачек сигарет в день		2
Да, более 3 пачек сигарет в день		1
Знаете ли Вы уровень глюкозы в крови?		
Нет		3
Да, нормальный		5
Да, немного повышен		3
Да, повышен значительно		2
Да, выставлен диагноз сахарный диабет		1
Принимаете ли Вы препараты для снижения уровня глюкозы?		
Нет, так как уровень в норме		*
Нет, но уровень выше нормы		*
Да, нерегулярно		*
Да, регулярно		*
Были ли в Вашей семье случаи смерти от инфаркта миокарда/инсульта?		
Да		1
Нет		5

Есть ли у Вас близкие родственники с заболеваниями сердца?		
Да		1
Нет		5
Преобладают ли в Вашем рационе продукты с большим содержанием жира?		
Да		1
Нет		5
Употребляете ли Вы алкогольные напитки чаще, чем 1 раз в месяц?		
Да		1
Нет		5

Приложение 2.

Распределение вопросов анкеты - опросника по шкалам и субшкалам

Субшкалы	Входящие вопросы
Шкала «Физический компонент здоровья»	
Общее состояние здоровья	1. Как вы бы оценили состояние Вашего здоровья в целом? 2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?
Физическое функционирование	1. Испытываете ли Вы одышку (чувство нехватки воздуха) при физической нагрузке? 2. Оцените уровень Вашей физической активности
Ощущение телесной боли	1. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последний месяц (исключая травмы)? 2. Как часто Вы испытываете боли в области сердца? 3. Как часто Вы испытываете боли в области головы? 4. Беспокоят ли Вас болевые ощущения в области сердца/головы в ночное время?
Шкала «Психологический компонент здоровья»	
Социальное здоровье	Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последнего месяца мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?
Психическое здоровье	Как бы оценили влияние стресса на Вашу жизнь?
Роловое (физическое и эмоциональное)	В какой степени боль в течении последнего месяца мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому?
Жизненная активность (энергия и усталость)	Как Вы оцениваете свою жизненную активность (энергичность)?