

*На правах рукописи*

**Котова Юлия Александровна**

**ДОГОСПИТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И  
РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КОМОРБИДНЫХ  
БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

**3.1.18 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Воронеж – 2021**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор Зуйкова Анна Александровна

**Официальные оппоненты:**

**Мартынов Анатолий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии № 1, профессор.

**Орлова Наталья Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии педиатрического факультета, профессор.

**Полунина Ольга Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней педиатрического факультета, заведующая кафедрой.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 4 октября в 12:00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10 и на сайте университета [http // vrngmu.ru /](http://vrngmu.ru/)  
Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Звягин Александр Алексеевич

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность

Сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний день остаются самыми распространенными во всем мире (Цыганкова Д.П. и соавт., 2018). Значительный вклад в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность вносит ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Бойцов С.А. и соавт., 2017): несмотря на значимые изменения в принципах лечения пациентов с хронической ИБС, ежегодно умирает в мире около 7 млн. человек (Lubrano V. et al., 2019).

Установлено, что огромный вклад в развитие ИБС вносят такие общепринятые факторы риска, как курение, гиподинамия, потребление алкоголя, наличие у больного дислипидемии, артериальной гипертензии, сопутствующего сахарного диабета (СД) 2 типа, избыточной массы тела или ожирения (Датиева А.Ю., 2016; Дотдаева А.А. и соавт., 2018; Максимова С.А. и соавт., 2019; Михалина Е.В. и соавт., 2017). Кроме того, эти же факторы риска влияют на развитие инфаркта миокарда (ИМ) у больных ИБС (исследование INTERHEART) (Yusuf S. et al. 2004).

Основным субстратом развития ИБС является коронарный атеросклероз (Ахмедов В.А. и соавт., 2019; Воронкина А.В. и соавт., 2018; Чичкова М.А. и соавт., 2016). Важно подчеркнуть, что первые клинические проявления ИБС могут возникнуть на фоне выраженного коронарного атеросклероза: причем первым проявлением ИБС может стать ИМ.

Поэтому особый интерес представляет диагностика коронарного атеросклероза именно на субклинической стадии.

В настоящее время недостаточно разработаны алгоритмы догоспитального неинвазивного выявления коронарного атеросклероза, а существующие методы являются дорогостоящими и малодоступными в общей клинической практике и имеют ряд недостатков. При этом, оценка развития ИБС не может базироваться только на классических факторах риска, так как на уровне индивидуума они не обладают такой прогностической значимостью, как на популяционном уровне.

В последние годы появился широкий спектр биомаркеров, с помощью которых можно идентифицировать обструктивную ИБС. Кроме того, подход с использованием нескольких биомаркеров может выявить стабильных пациентов с ИБС с высоким риском развития серьезных неблагоприятных сердечных событий в будущем (Eapen D.J. et al., 2013; Ghasemzadeh N. et al., 2017; Lindberg S. et al., 2014; McCarthy C.P. et al., 2018). Однако, роль всех новых биомаркеров остается до конца не изученной.

ИМ может развиваться и на фоне необструктивного коронарного атеросклероза (ИМБОКА) (Шилова А.С. и соавт., 2018; Шерашов А.В. и соавт., 2020; Рябов В.В. и соавт., 2018). Раннему развитию ИМ способствует наличие коморбидных заболеваний (Мурданов Б.У. и соавт., 2016; Гарганеева А.А. и соавт., 2018; Чумакова Г.А. и соавт., 2017).

Существуют шкалы, позволяющие прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у здоровых, но не дают достоверно оценивать риск развития осложнений у больных с установленным диагнозом ИБС (Ghamsezadeh N. et al., 2017; Nikorowitsch J. et al., 2020).

В связи с этим актуальной проблемой представляется поиск новых высокоспецифичных маркеров коронарного атеросклероза как основного патогенетического звена развития хронических форм ИБС и создание программы догоспитального скрининга коронарного атеросклероза, сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных с ишемической болезнью сердца.

### **Степень разработанности темы исследования**

На сегодняшний день существуют работы, которые демонстрируют разработанные модели диагностики коронарного атеросклероза, учитывающие доказанные стандартные факторы риска ИБС (Гаврилова Н.Е., 2016; Каштанова Е.В. и соавт., 2016; Метельская В.А., 2018; Pickhardt P.J. et al., 2020; Nikorowitsch J. et al., 2020). И если маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как гомоцистеин и С-реактивный белок доказали свою значимость при ССЗ (Tanveer S. et al., 2016; Marti-Carvajal A.J. et al., 2013), то последние исследования показывают, что помимо классических факторов риска на развитие ИБС и ее осложнений оказывает влияние окислительный и клеточный стресс (Eapen D.J. et al., 2013; Ghamsezadeh N. et al., 2017; Qu B. et al., 2015; Jacinto T.A., 2018; Subirana I. et al., 2018).

Таким образом, дополнение стандартных факторов риска новыми специфическими маркерами, определяемыми на основе персонифицированного патогенетически обоснованного подхода, является важной медицинской проблемой.

Использование новых маркеров позволяет повысить прогностическую значимость уже имеющихся маркеров, с целью внедрения неинвазивной догоспитальной диагностики поражения коронарного русла, направленной на снижение числа госпитализаций, инвалидизации и смертности населения.

### **Цель исследования**

Оптимизировать диагностику коронарного атеросклероза и определение риска развития осложнений у больных ишемической болезнью сердца с коморбидной патологией на основе комплексного изучения маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса.

### **Задачи исследования**

1. Установить особенности изменения показателей эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у пациентов в зависимости от клинической формы ИБС.

2. Определить распространенность коморбидной патологии и доказанных факторов риска ИБС у больных с различной степенью выраженности коронарного атеросклероза.

3. Выявить различия по показателям эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с разной степенью выраженности коронарного атеросклероза.

4. Изучить взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими ДНК и адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

5. Проанализировать роль эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в развитии коронарного атеросклероза у больных ИБС с коморбидной патологией.

6. Оценить частоту встречаемости инфаркта миокарда и уровни изучаемых маркеров в зависимости от перенесенного в прошлом инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза.

7. Разработать алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС с коморбидной патологией на основе изучаемых маркеров.

8. Провести проспективное наблюдение обследованных больных с целью оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

### **Научная новизна исследования**

Установлены особенности изменения показателей эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у пациентов в зависимости от клинической формы ИБС.

Определена взаимосвязь между тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, и частотой встречаемости коморбидных состояний у больных ИБС.

Проведен комплексный сравнительный анализ особенностей содержания в сыворотке крови маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с разной выраженностью коронарного атеросклероза.

Изучена взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими ДНК, адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

Продемонстрирована прогностическая значимость маркеров окислительного и клеточного стресса среди классических факторов риска развития ИБС.

Разработаны модели догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС с включением к доказанным факторам риска ИБС изучаемых биомаркеров.

Создан и апробирован алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС на основе разработанных моделей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Доказана диагностическая значимость изучаемых показателей как маркеров наличия и степени выраженности коронарного атеросклероза, что позволило провести скрининг на субклинической стадии у коморбидных больных стабильной ИБС.

Выявлены особенности изменения степени выраженности клеточного стресса в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, позволяющие расширить представление о патогенезе формирования коронарного атеросклероза.

Разработана и внедрена компьютерная программа «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662506 от 25.09.2019); патент на способ диагностики наличия и выраженности коронарного атеросклероза (патент на изобретение № 2 721 648 С1 от 21.05.2020).

На основе изученных биомаркеров создана модель, прогнозирующая риск развития инфаркта миокарда, которая позволяет оптимизировать план дальнейших профилактических мероприятий коморбидных больных ИБС.

Алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС может быть использован в амбулаторных условиях с целью увеличения числа выявления поражения коронарного русла на ранних стадиях и своевременной профилактики риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Комплексное изучение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса, а также оценка их прогностической значимости дает более широкое представление о механизмах развития и прогрессирования коронарного атеросклероза, формируя новые дополнительные возможности для разработки профилактических мероприятий, направленных на выявление коронарного атеросклероза на субклинической стадии.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении диссертации проведен анализ современных российских и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения биологических маркеров развития ИБС и их связи с коморбидными состояниями такими, как СД 2 типа, ожирение.

Были использованы общенаучные экспериментальные методы: эксперимент, метод сравнения и метод моделирования, методы сбора и обработки медицинской документации, эксперимент, метод сравнения и метод

моделирования, проспективное наблюдение 336 больных со стабильной ИБС и коморбидной патологией с различной выраженностью коронарного атеросклероза с учетом позиций доказательной медицины. Обработка данных проводилась статистическими методами с помощью программ Microsoft Excel 2017 и SPSS Statistics 20.0.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Доказано, что установленные уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса диагностически значимы для ранней оценки коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ишемической болезнью сердца.

2. Показано, что коморбидный профиль пациента со стабильной ишемической болезнью сердца определен сахарным диабетом 2 типа, ожирением, дислипидемией и ассоциирован с тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, и прогрессированием эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса.

3. Установлено, что повреждение ДНК лимфоцитов, увеличение свободно циркулирующих ДНК и изменение состава адениловых нуклеотидов в плазме являются независимыми предикторами тяжести коронарного атеросклероза.

4. Разработанные высокочувствительные и специфичные модели персонализированного подхода к профилактике ИБС и сердечно-сосудистых событий позволили создать алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС.

### **Личный вклад автора**

Автор определил цель и задачи исследования, лично провел набор пациентов, сбор анамнестических данных, анализ полученных данных физикального, лабораторного, инструментального обследований пациентов, динамическое наблюдение за больными. При непосредственном участии и под руководством автора на базе кафедры биологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко выполнены лабораторные исследования.

Автором разработаны и заполнены индивидуальные карты регистрации пациента, проанализированы и интерпретированы полученные данные, сформулированы выводы, практические рекомендации.

### **Связь с планом научных работ**

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук «Неинвазивная диагностика коронарного атеросклероза: роль молекулярных шаперонов, маркеров эндотелиальной дисфункции и

окислительного стресса» (МК-552.2018.7) по плану НИР ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Номер государственной регистрации АААА-А18-118122590100-2.

### **Степень достоверности**

Теория исследования определена анализом спектра маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса во взаимосвязи с классическими факторами риска здоровых и больных ИБС, позволяющих достоверно применять их в рамках догоспитального скрининга.

Практическое состояние проблемы направлено на повышение процента догоспитального скрининга пациентов с бессимптомным поражением коронарного русла.

Основные результаты работы обеспечены представительностью выборки, обширностью первичного материала, тщательностью его качественного и количественного анализа, системностью исследовательских процедур, применением современных методов статистической обработки информации.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты диссертации докладывались на кафедральных совещаниях кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (2017-2021 гг.), на XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», 9-ой межвузовской конференции молодых врачей исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной профессору И.И. Чукаевой (г. Москва, 2018), VII Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (г. Самара, 2018), вузовской конференции «Атеросклероз – болезнь XXI века» (г. Воронеж, 2018), 87-м Европейском конгрессе по атеросклерозу (г. Маастрихт, Нидерланды, 2019), V международной научной конференции «Постгеномные технологии: от теории к практике» (г. Воронеж, 2019), 10-ой межвузовской конференции молодых врачей исследователей «Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний», посвященной профессору И.И. Чукаевой (г. Москва, 2019), 87-ой Всероссийской Байкальской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (г. Иркутск, 2020), Китайско-российском симпозиуме «Glucose and lipid metabolism» (г. Воронеж, 2020), 19-ом Европейском конгрессе по внутренней медицине (виртуальный конгресс, 2021), 89-м Европейском конгрессе по атеросклерозу (виртуальный конгресс, 2021).

## **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам специалитета и ординатуры на кафедре поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и применяются в практической деятельности медицинских организаций БУЗ ВО «Бобровская РБ», БУЗ ВО «Воробьевская РБ», БУЗ ВО «Бутурлиновская РБ».

В работе поликлиник данных учреждений используется «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019662506 от 25.09.2019).

На основании результатов исследования созданы 2 базы данных «Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при ишемической болезни сердца» (свидетельство о регистрации № 2018621269 от 14.08.2018), «Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при коронарном атеросклерозе» (свидетельство о регистрации № 2019620925 от 30.05.2019).

Автором получено 2 патента «Способ прогнозирования наличия и выраженности коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца» (патент на изобретение RU 2 721 648 C1 от 21.05.2020), «Способ прогнозирования вероятности госпитализаций у больных ишемической болезнью сердца» (патент на изобретение RU 2 720 182 C1 от 27.04.2020).

## **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 51 печатная работа, в том числе 20 работ в изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации (в том числе 2 патента, 2 свидетельства о регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ), 5 работ в журналах, индексируемых в международной базе Web of science (Core Collection), 1 монография.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 286 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 106 рисунками, содержит 63 таблицы. Библиографический указатель состоит из 428 источников, из которых 146 отечественных и 282 иностранных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

Исследование являлось проспективным наблюдательным и проводилось в 3 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

**На 1 этапе** изучались особенности маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, клеточного стресса у больных различными формами ИБС, больных АГ без ИБС и здоровых с целью определения специфичности изучаемых маркеров в отношении ИБС.

На данном этапе было обследовано 213 человек, в том числе 113 женщин и 100 мужчин в возрасте от 48 до 78 лет, средний возраст составил  $60,0 \pm 13,3$  лет.

**Критериями включения** на 1 этапе исследования стали: подписанное информированное согласие на включение в исследование, пациенты с установленным диагнозом ИБС, пациенты с установленным диагнозом артериальная гипертензия (АГ) без сопутствующей ИБС, условно здоровые добровольцы.

**Критериями не включения** на 1 этапе стали: сахарный диабет, злокачественные новообразования любой стадии и локализации, ХСН IIБ и III стадии, ожирение 2 и 3 степени, наличие ОНМК или ТИА в анамнезе давностью менее 6 месяцев, ХБП С3А стадии и более, заболевания крови, заболевания иммунной системы, любое хроническое заболевание в стадии обострения, гипоальбуминемия, беременность, период лактации.

В референтную группу вошло 30 соматически здоровых лиц (13 мужчин и 17 женщин), средний возраст которых составил  $64,6 \pm 13,3$  лет.

Общее количество обследованных больных на данном этапе составило 183 человека, в том числе 87 мужчин и 96 женщин, средний возраст  $65,6 \pm 12,0$  лет.

Далее вся выборка больных была разделена на несколько групп. Первую группу составили 66 пациентов со стабильной стенокардией. Во вторую группу были включены 59 пациентов с нестабильной стенокардией. 31 пациент с острым инфарктом миокардом составили третью группу. Четвертую группу составили 27 больных АГ без признаков ИБС.

**На 2 этапе** были обследованы 336 пациентов с диагнозом стабильная ишемическая болезнь сердца, верифицированной стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 178 женщин и 158 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет, средний возраст  $61,8 \pm 8,1$  лет.

**Критерии включения** на 2 этапе: последовательное включение всех пациентов со стабильной ИБС (стабильная стенокардия напряжения, перенесенный в прошлом ИМ), поступивших для проведения диагностической коронароангиографии.

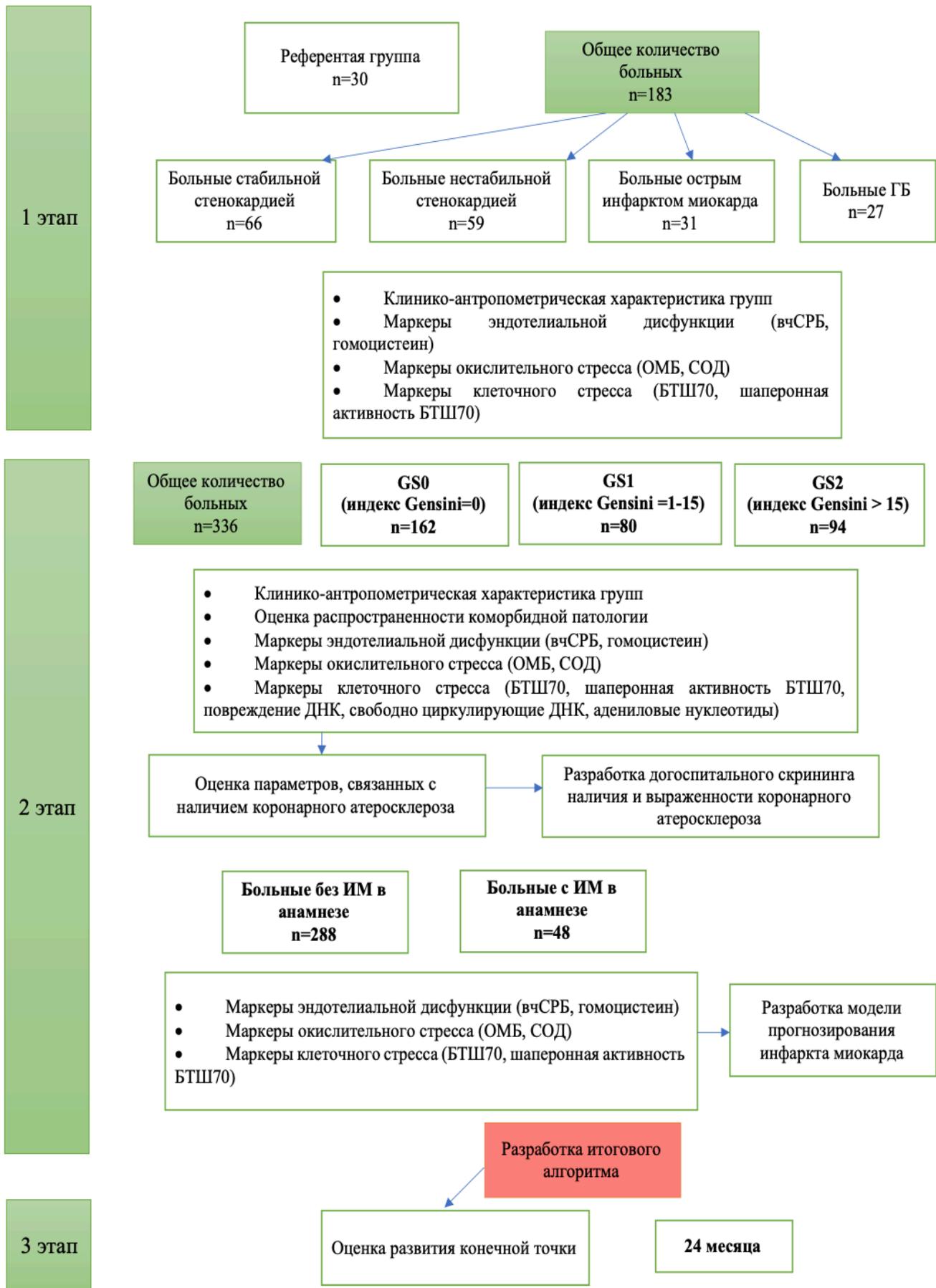


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Критерия не включения** на 2 этапе: наличие любой сердечно-сосудистой катастрофы в анамнезе давностью менее 6 месяцев, стентирование коронарных артерий, аорто-коронарное шунтирование, злокачественные новообразования любой стадии и локализации, ХСН IIБ и III стадии, ХБП С3А стадии и более, СД с осложнениями, заболевания крови, заболевания иммунной системы, любое хроническое заболевание в стадии обострения, гипоальбуминемия, беременность, период лактации.

Наличие коронарного атеросклероза у пациентов подтверждалось проведением диагностической коронароангиографии по методике Judkins.

Тяжесть коронарного атеросклероза определяли на основании индекса Gensini (Gensini G.G., 1983).

По индексу Gensini пациенты были разделены на 3 группы: GS0 (0 баллов по индексу Gensini) – 162 пациента без признаков коронарного атеросклероза, GS1 (1-15 баллов) – 80 пациентов с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом; GS2 (> 15 баллов) – 94 пациента с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

На данном этапе стояла задача определить распространенность коморбидной патологии в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, сравнить пациентов по всем имеющимся показателям и оценить, как эти показатели меняются в зависимости от индекса Gensini, оценить изменения маркеров в зависимости от коморбидной патологии и индекса Gensini. Далее на основании полученных результатов (изучаемых маркеров и стандартных факторов риска) предполагалось выделить наиболее значимые маркеры в развитии коронарного атеросклероза, а также на основании этих маркеров в сочетании с классическими факторами риска развития ИБС разработать алгоритм догоспитальной скрининговой диагностики коронарного атеросклероза.

На этом же этапе оценивалось наличие ИМ в анамнезе. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 288 пациентов без ИМ в анамнезе, 2 группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе. Пациенты с ИМ в анамнезе были сопоставимы по давности развития данного осложнения ( $p=0,693$ ). На данном этапе стояла задача выявить различия по изучаемым маркерам в зависимости от перенесенного ИМ в анамнезе, выявить наиболее значимые в отношении прогноза развития ИМ, а также разработать алгоритм прогнозирования развития ИМ у коморбидных больных ИБС.

На основе разработанных моделей был разработан итоговый алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС.

Все пациенты 1 и 2 этапа до госпитализации и во время нахождения в стационаре получали всю необходимую терапию согласно клиническим рекомендациям по их основному диагнозу и клиническому состоянию.

**На 3 этапе** проводилось проспективное 24-месячное наблюдение за пациентами 2 этапа с целью определения у них развития конечной точки (ИМ фатальный / нефатальный) и оценки эффективности разработанного догоспитального скринингового алгоритма наличия и степени выраженности

коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС.

**Исследование маркеров.** Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрическим методом на приборе Spekol Carl Zeiss Jena с хемилюминисцентной приставкой с определением оптической плотности при длине волны 420 нм с расчетом процента гашения.

Определение карбонильных производных в сыворотке крови проводили по методике Левина (Levine R.L. et al., 1990) в модификации Дубининой (Дубинина Е.Е. и соавт., 1995) (реакция взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4 - динитрофенилгидразином с образованием производных кетоновых и альдегидных 2,4 - динитрофенилгидразонов основного и нейтрального характера (КДФГо, КДФГн, АДФГо, АДФГн). Для определения уровня белков теплового шока 70 (БТШ70) использовали набор «HSP70 Elisa» (Cloud-Clone Corp., КНР). Шаперонную активность определяли с помощью рекомбинантного БТШ 1А 70 кДа (HSPA1A) (Cloud-Clone Corp., КНР). Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (Axis-Shield», Шотландия). Уровень высоко-чувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) измеряли с помощью тест-системы для количественного определения в человеческой сыворотке или плазме (Biomerica, США).

Повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в лимфоцитах периферической крови больных исследовали с помощью метода ДНК-комет (Чернигина И.А. и соавт., 2016). Свободно циркулирующие ДНК определяли с помощью флуоресценции раствора на спектроколориметре Spekol 1300 (Analytic Jena, Германия) с флуоресцентной приставкой (длина волны возбуждения 358 нм, длина волны испускания – 480 нм). Измеряли процент возбуждения (Тамкович С.Н. и др., 2005).

Определение адениловых нуклеотидов в сыворотке крови проводили с использованием автоматизированной системы FPLC System (Farmacia LKB Controller LCC-501 Plus, Farmacia LKB Pump P-500 (Pharmacia LKB Biotechnology AB, Швеция)) на колонке Q Sepharose Fast Flow (размер колонки 100x10мм) для лабораторного хроматографического разделения белков и биомолекул. Для анализа нуклеотидного состава проводилось хроматографическое разделение нуклеотидов (аденозин, АТФ, АДФ, АМФ, ГМФ), которые сопоставлялись с нуклеотидными фракциями. Количество элюированных нуклеотидов определяли планиметрированием пиков. Рассчитывали площадь каждого пика и выражали в процентах от суммарной площади всех пиков кривой элюирования.

**Статистическая обработка результатов.** Статистический анализ проводился с помощью программ Microsoft Excel 2017 и SPSS Statistics 20.0.

Описание признаков в зависимости от типа распределения представлено в виде  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – 25-ый и 75-ый квартили или  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее выборочное значение,  $SD$  – стандартное отклонение.

Попарное сравнение групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (достоверными считались различия при  $p < 0,05$ ). При попарном сравнении трех связанных групп применялась поправка Бонферрони (достоверными считались различия при  $p < 0,017$ ). Множественное сравнение несвязанных групп проводилось с помощью критерия Краскела-Уоллеса (достоверными считались различия при  $p < 0,05$ ).

Для анализа качественных признаков в таблицах сопряженности применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена, который считался значимым при  $p < 0,05$ . Для проведения факторного анализа сначала проводилась адекватность выборки по критерию Кайзера-Майера-Олкина. При значении критерия  $> 0,5$  делали вывод о целесообразности проведения факторного анализа. С целью определения пороговых значений количественных показателей, оценки прогностической силы и анализа чувствительности и специфичности полученных моделей использовался ROC-анализ. При проведении ROC-анализа учитывается площадь под кривой (AUC). Модель считалась удовлетворительной, если площадь под кривой  $> 0,7$ .

Для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза, а также прогнозирования риска ИМ использовали метод линейного регрессионного анализа. Для оценки эффективности разработанных моделей оценивали их чувствительность и специфичность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результата и их 95% доверительные интервалы (ДИ).

Вероятность наступления конечной точки оценивали с помощью кривых выживаемости Каплана-Майера. Уровень достоверности  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Изменение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от формы ИБС**

Установлено, что наиболее высокий уровень гомоцистеина выявлен в группе с острым ИМ: он оказался в 1,6 раз выше, чем у больных нестабильной стенокардией, в 2,4 раза выше, чем у больных со стабильной стенокардией, в 2,8 раз выше, чем у больных АГ (таблица 1). Такая же динамика выявлена и по уровню вчСРБ: наиболее высокое его значение в группе больных острым ИМ, наиболее низкое – в группе больных стабильной стенокардией.

При оценке выраженности оксидативного стресса установлено, что самый высокий уровень АДФГн зарегистрирован у больных острым ИМ, а вот остальные показатели оказались выше у больных с нестабильной стенокардией.

Активность СОД оказалась самой низкой у больных острым ИМ по сравнению с группой здоровых, самые высокие значения выявлены у больных АГ без ИБС.

Таблица 1 – Уровень маркеров в группах сравнения

Показатель	Стабильная стенокардия (n=66)	Нестабильная стенокардия (n=59)	ИМ (n=31)	АГ (n=27)	p
Гц, мкмоль/л	10,9 [10,4;13,6]	16,4 [14,8;18,7]	26,5 [25,0;28,8]	9,5 [8,7;9,8]	3,9E-30
Вч-СРБ, мг/л	2 [1;38]	49 [42;50]	70 [69;77]	25 [19;27]	1,7E-28
АДФГн, усл. ЕД/мг	26,1 [23,7;29,2]	31,8 [29,8;33,2]	40,7 [38,9;42,5]	18,7 [16,3;21,2]	2,1E-27
КДФГн, усл. ЕД/мг	22,6 [20,2;26,4]	28,9 [25,8;31,2]	8,3 [6,3;10,5]	12,5 [11,3;17,8]	1,0E-27
АДФГо, усл. ЕД/мг	10,9 [10,3;13,0]	13,7 [11,9;15,3]	4,3 [2,4;5,5]	6,4 [5,3;7,8]	2,6E-27
КДФГо, усл. ЕД/мг	8,8 [8,2;10,2]	10,8 [10,1;11,7]	3,2 [2,3;3,9]	3,8 [3,3;4,8]	2,2E-18
СОД, %	40,4 [38,4;44,2]	36,0 [33,9;37,9]	26,2 [23,6;28,5]	51,2 [49,2;54,7]	6,9E-27
БТШ70, нг/л	3,0 [2,4;4,0]	1,4 [1,3;1,7]	0,8 [0,7;0,9]	10,4 [8,4;11,6]	0,0001
ША БТШ70, %	68,1 [50,2;76,9]	38,5 [30,8;46,2]	10,8 [3,8;20,7]	86,2 [80,8;90,8]	0,0001

Такие изменения в состоянии про-антиоксидантной систем свидетельствуют об истощении резервов организма при ОИМ, а высокий уровень АДФГн говорит о длительности хронического окислительного стресса в организме.

Наиболее высокие значения БТШ70 отмечены у больных гипертонической болезнью. Самые низкие – у больных острым ИМ. Уровень БТШ70 в группе больных АГ оказался выше, чем у больных стабильной стенокардией в 3,5 раза, по сравнению с группой больных нестабильной стенокардией – в 7,4 раза, по сравнению с группой больных острым инфарктом миокарда – в 13 раз.

Тоже самое касается шаперонной активности БТШ70. Уровень шаперонной активности БТШ70 в группе больных гипертонической болезнью составил 86,2%, что в 1,3 раза выше, чем у больных стабильной стенокардией, в 2,2 раза чем у больных нестабильной стенокардией и в 8 раз – чем у больных острым инфарктом миокарда.

Далее каждая из выделенных групп больных по нозологическому принципу были сравнены с группой здоровых лиц по значениям каждого параметра. Все различия оказались достоверными ( $p < 0,001$  по критерию Манна-Уитни).

Были установлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией ОХС и активностью СОД ( $r = -0,384$ ,  $p = 2,8E-07$ ), АДФГн ( $r = 0,347$ ,  $p = 3,9E-06$ ),

БТШ70 ( $r=-0,209$ ,  $p=0,003$ ). Концентрация ХС ЛПНП сыворотки крови оказалась взаимосвязана с вчСРБ ( $r=-0,293$ ,  $p=0,001$ ), активностью СОД ( $r=-0,395$ ,  $p=0,001$ ), АДФГн ( $r=0,409$ ,  $p=2,1E-06$ ), КДФГо ( $r=0,389$ ,  $p=0,000006$ ). Взаимосвязи концентрации ХС ЛПВП и биохимических маркеров оказались слабой силы ( $r < 0,3$ ).

### **Сравнение маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза**

Определена статистически значимая взаимосвязь между индексом Gensini и полом ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 34,438,  $p=2,7E-09$ ;  $\phi = 0,485$ ,  $p=2,7E-09$ ): у женщин чаще встречалась необструктивная коронарная болезнь сердца (65,2%), а гемодинамически значимый коронарный атеросклероз лишь в 7,8% случаев. У мужчин мы увидели обратную тенденцию: самой распространенной формой коронарного атеросклероза оказался гемодинамически значимый (50,6%). Такие гендерные особенности можно объяснить большей распространенностью среди женского пола микроваскулярной стенокардии (Усенко Е.В. и др., 2018), а также большей приверженностью женщин к обращению за помощью на ранних стадиях заболевания (рисунок 2).

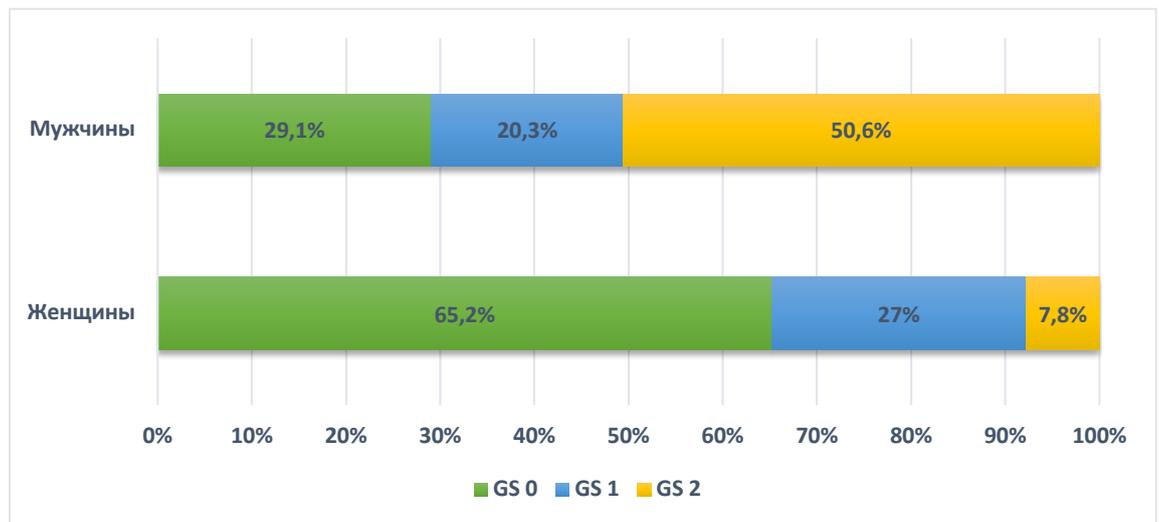


Рисунок 2 – Гендерные особенности частоты встречаемости коронарного атеросклероза

Клинико-антропометрическая характеристика представлена в таблице 2. Пациенты все трех групп были сопоставимы по возрасту ( $p=0,320$  по критерию Краскела-Уоллеса). По всем остальным параметрам между пациентами определялась статистически значимая разница. Статистически значимая разница определена по уровню артериального давления: максимальные цифры отмечены у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

Таблица 2 – Характеристика пациентов

Показатель	GS0 (n=162)	GS1 (n=80)	GS2 (n=94)	p
Возраст, лет	58,4±5,8	59,6±5,9	59,7±6,5	0,320
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 [25,7;27,6]	25,8 [23,8;29,6]	27,8 [26,5; 30,5]	0,023
Окружность талии, см	90 [80;98]	82 [78;97]	92 [90;110]	0,001
САД, мм рт.ст.	140 [135;150]	140 [136;160]	160 [140;180]	0,0005
ДАД, мм рт.ст.	80 [80;90]	90 [80;97]	90 [90;100]	1,1E-10
GS, баллы	0	10 [5,6;10,7]	28 [23;31]	1,04E-15

Число больных, имевших индекс Gensini больше 15, среди больных СД оказалось в 2 раза больше, чем среди пациентов без СД: 48,6% против 22,6%, соответственно. 34,3% больных СД имели индекс Gensini 0. 51,9% больных без СД имели индекс Gensini 0. 65,7% больных СД имели индекс Gensini, отличный от 0. 48,1% больных без СД имели индекс Gensini отличный от 0 ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 9,307, p = 0,010;  $\phi$  = 0,235, p = 0,010).

Ожирение чаще встречалось у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом и их процент составил 42,2%, 34,2% пациентов с ожирением не имели признаков коронарного атеросклероза, а 23,6% - признаки гемодинамически незначимого коронарного атеросклероза, причем наибольшая распространенность гемодинамически значимого коронарного атеросклероза была среди больных со 2 степенью ожирения. Большинство пациентов без ожирения оказалось в группе GS0 (52,3%), только 23,8% больных попали в группу GS2 ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 28,474, p = 0,00007;  $\phi$  = 0,412, p = 0,00007) (рисунок 3).

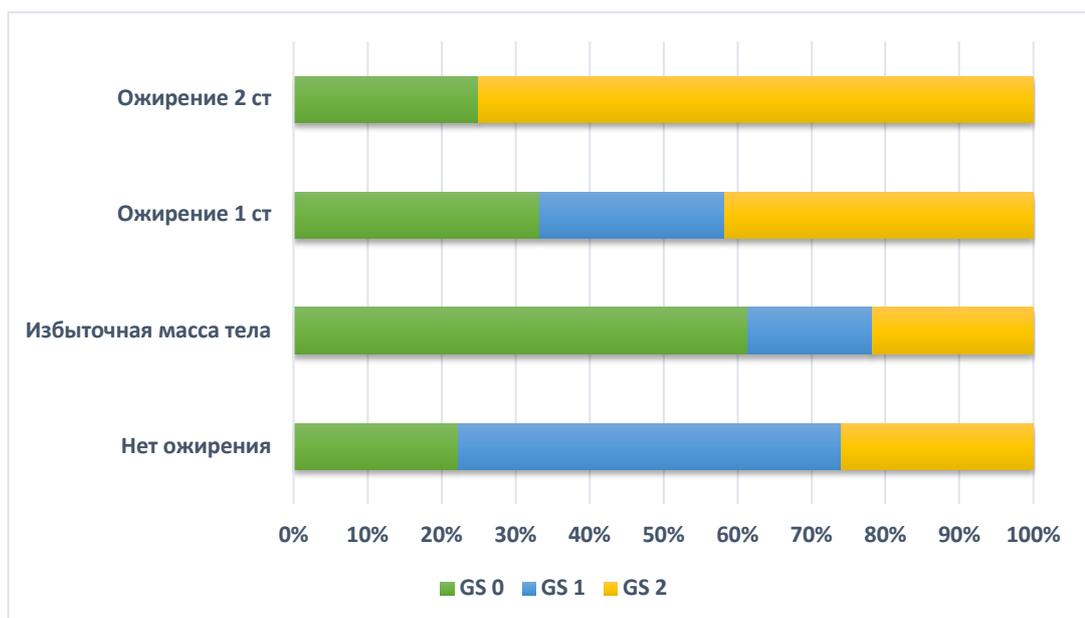


Рисунок 3 – Частота встречаемости ожирения у обследуемых пациентов в зависимости от степени выраженности коронарного атеросклероза

Что касается абдоминального ожирения, то его распространенность была высокой во всех группах: в GS0 его распространенность составила 72,8%, в группе GS1 – 52,5%, в группе GS2 – 65,9%.

Наиболее высокая распространенность дислипидемии была в группе GS2 – ее процент составил 83%, наиболее низкая в группе GS0 – 28,4%, абсолютное число пациентов в группе GS2 было больше в 1,7 раза по сравнению с группой GS0. В группе GS1 практически одинаково часто встречались больные и с дислипидемией и без нее ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 35,970,  $p = 1,5E-08$ ;  $\phi = 0,463$ ,  $p = 1,5E-08$ ) (рисунок 4).

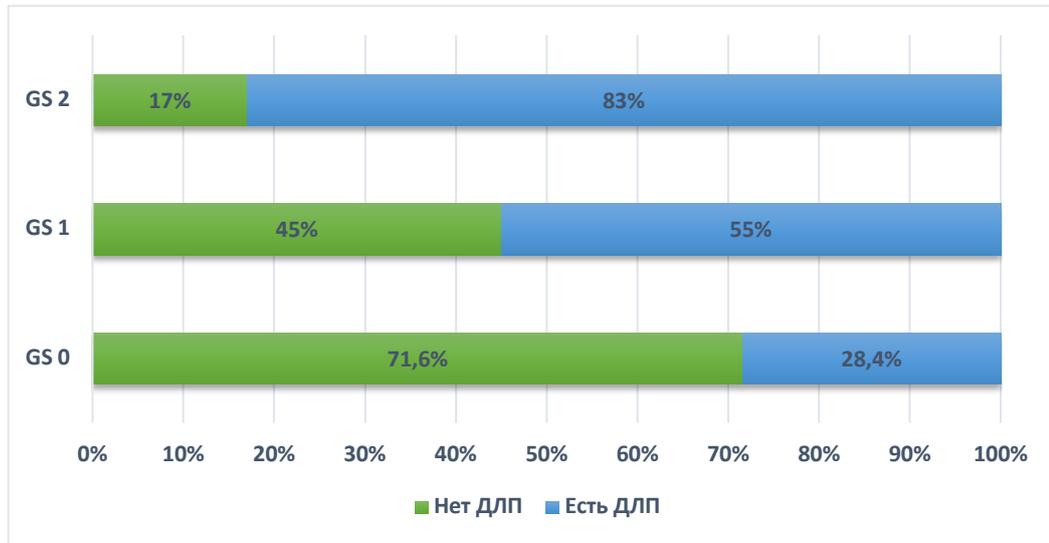


Рисунок 4 – Распространенность дислипидемий в исследуемых группах

При оценке приверженности к гиполипидемической терапии установлена статистическая взаимосвязь между приемом статинов и тяжестью коронарного атеросклероза ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 13,432,  $p = 0,001$ ;  $\phi = 0,283$ ,  $p = 0,001$ ). Определено, что в группе GS0 41,9% больных принимали статины в среднеинтенсивных дозировках, в группе GS1 статины принимали 72,5% больных, а в группе GS2 лишь 36,2% получали статины. Важно заметить, что среди всех принимавших гиполипидемическую терапию только 21,25% были из группы GS2. Больше всего принимавших статины были из групп GS0 и GS1 (42,5% и 36,25% соответственно) (рисунок 5).

Далее оценивали достижение целевых значений липидов. Большинство пациентов как с GS2 (95,7%) не достигли целевых цифр липидов, так и с GS1 (80%) не достигли целевых цифр липидов. Хотя среди пациентов GS0 не достигших целевых цифр липидов оказалось 76,5% ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 7,954,  $p = 0,019$ ;  $\phi = 0,218$ ,  $p = 0,019$ ). Среди больных с индексом Gensini больше 15, не достигших целевых цифр липидов, оказалось 90 человек (32,4%), а среди достигших цифр - 4 человека (6,9%) (рисунок 6).

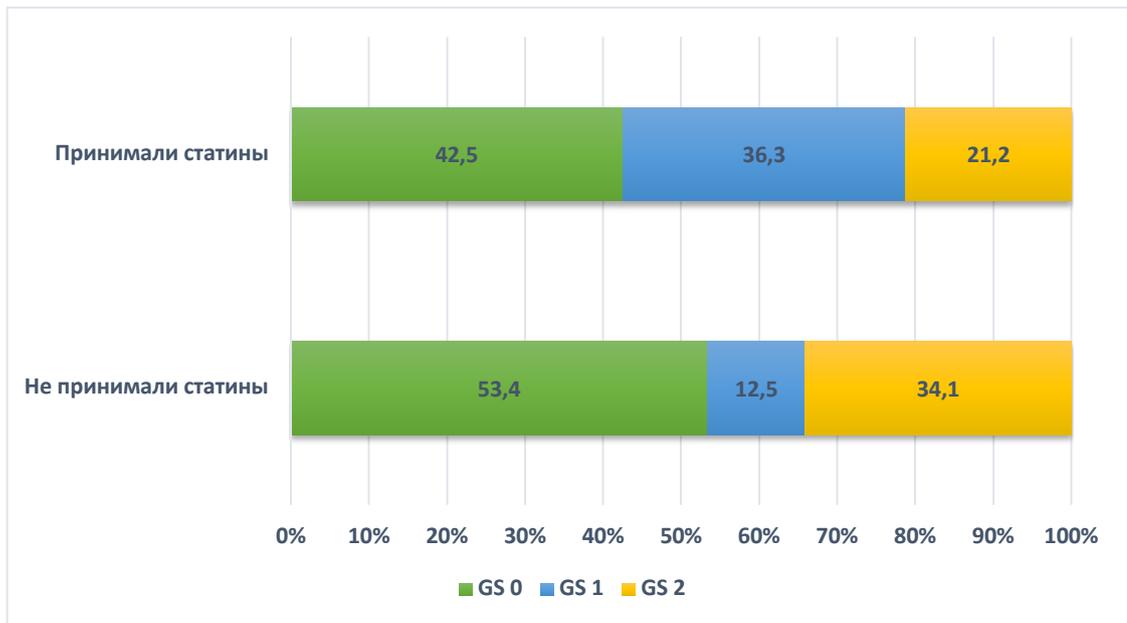


Рисунок 5 – Приверженность к гиполипидемической терапии в исследуемых группах



Рисунок 6 – Достижение целевых значений показателей липидного профиля в исследуемых группах

Также отмечена статистически значимая взаимосвязь между достижением целевого значения ОХС и индексом Gensini: пациенты с более низкими значениями индекса Gensini чаще достигали целевого значения ОХС в 4 ммоль/л ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона =6,132,  $p=0,047$ ;  $\phi=0,191$ ,  $p=0,047$ ). Такая же тенденция отмечена при оценке достижения целевого уровня ХС ЛПНП, однако здесь взаимосвязь не достигала достоверного уровня ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона =2,198,  $p=0,333$ ;  $\phi = 0,114$ ,  $p=0,333$ ) (рисунок 7).

Такую закономерность можно объяснить тем, что пациенты должны принимать высокоинтенсивную терапию статинами, но ни один пациент ни в одной группе не получал такую терапию, а также тем, что при выраженных изменениях коронарного русла происходит его кальцификация.

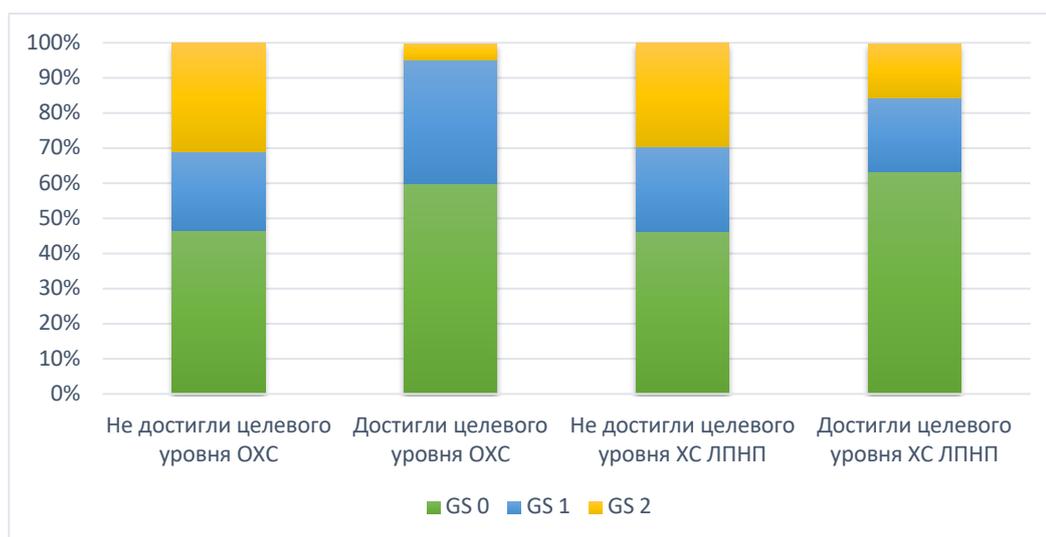


Рисунок 7 – Достижение целевых значений ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с различной выраженностью коронарного атеросклероза

Распределение пациентов по статусу курения представлено на рисунке 8.

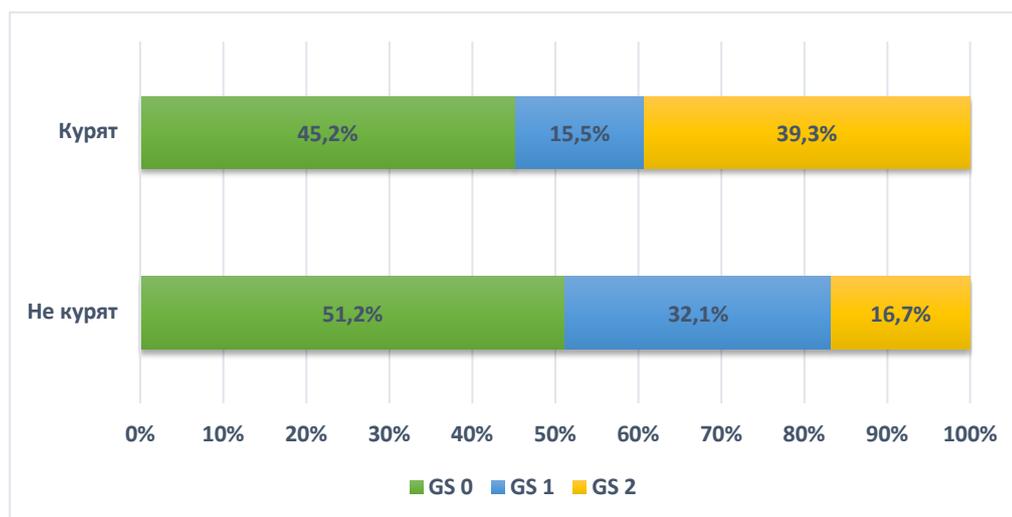


Рисунок 8 – Распространенность курения в исследуемых группах

Установлено, что 168 пациентов были курящими, при этом выявлена статистически достоверная взаимосвязь между курением и тяжестью коронарного атеросклероза ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 12,889,  $p=0,002$ ;  $\phi=0,277$ ,  $p=0,002$ ). Курящих больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом было больше, чем некурящих. В группе без признаков коронарного атеросклероза больные по статусу курения распределились практически одинаково. А в группе с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом преобладали некурящие пациенты.

При оценке биохимических показателей (таблица 3) установлены достоверные различия по критерию Краскела-Уоллеса по уровню ОХС, ХС ЛПНП у пациентов с различной тяжестью коронарного атеросклероза (наиболее высокие значения отмечены в группе GS2).

Таблица 3 – Сравнение биохимических показателей в исследуемых группах

Показатель	GS0 (n=162)	GS1 (n=80)	GS2 (n=94)	p
ОХС, ммоль/л	4,8 [4,4;5,9]	5,5 [4,6;6,6]	6,7 [5,7;7,1]	5,3E-08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 [2,3;3,7]	2,9 [2,3;3,8]	3,1 [2,5;3,8]	0,00001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,1]	1,0 [0,9;1,2]	0,9 [0,8;1,0]	8,2E-07
ТГ, ммоль/л	1,2 [1;1,5]	1,1 [0,9;1,4]	1,4 [1,1;1,9]	0,032
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,9 [8,5;9,98]	10,4 [9,5;11,3]	11,9[11,3;12,3]	4,7E-16
Вч-СРБ, мг/л	0,1 [0,01;0,2]	1,3 [1,1;2,1]	4,3 [1,0;8,5]	2,5E-12
СОД, %	38,8 [37,7;39,1]	35,7[35,2;39,7]	32,8[32,1;36,1]	5,8E-07
БТШ70, нг/мл	2,5 [2,1;2,9]	1,8 [1,5;2,8]	1,1 [1,0;1,4]	6,1E-16
ША БТШ70, %	73,3 [70,9;76,9]	68,5[66,9;76,9]	56,8[49,8;61,5]	8,1E-18
АДФГн, усл. Ед/мг	22,3 [21,5;23,9]	24,7 [22,3;25,6]	27,3 [25,1;28,1]	7,2E-15
КДФГн, усл. Ед/мг	20,2 [19,7;20,5]	20,7 [19,9;21,6]	22,7 [21,4;23,9]	7,1E-11
АДФГо, усл. Ед/мг	10,7 [10,5;10,9]	10,9 [10,3;11,6]	11,1 [10,9;12,3]	5,5E-08
КДФГо, усл. Ед/мг	2,5 [2,3;6,3]	6,8 [6,3;8,4]	7,3 [6,7;8,8]	7,2E-13

Уровень гомоцистеина в группе GS2 был выше на 20,2%, чем в группе GS, и на 14,4% чем в группе GS1. Наибольшие различия определены по уровню вчСРБ (в группе GS2 данный показатель оказался в 43 раза выше, чем в группе GS0 и в 14,3 раза – чем в группе GS1).

По показателям окислительного стресса наиболее высокие значения также были зарегистрированы в группе GS2.

Активность СОД уменьшалась с нарастанием тяжести коронарного атеросклероза: в группе GS2 выявлены самые низкие значения данного фермента.

Что касается маркеров клеточного стресса, то наиболее высокие показатели были выявлены в группе GS0: уровень БТШ70 был в 1,4 раза по сравнению с группой GS1 и в 2,3 раза по сравнению с группой GS2. Шаперонная активность также была выше в группе GS0, и ее уровень составил 73,3%, в группе GS1 данный показатель оказался меньше на 6,6%, а в группе GS2 – меньше на 22,5%.

При проведении корреляционного анализа были установлены прямые достоверные корреляционные связи средней силы между индексом Gensini и полом пациента, уровнем гомоцистеина, вчСРБ, окисленными

модифицированными белками, уровнем ОХС, ХС ЛПНП; и достоверные отрицательные взаимосвязи средней силы между индексом Gensini и активностью СОД, БТШ70, шаперонной активностью БТШ70, ХС ЛПВП (таблица 4).

Таблица 4 – Корреляционные взаимосвязи индекса Gensini с изучаемыми показателями

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p
Пол	0,453	6,9E-10
Возраст, лет	0,117	0,129
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,137	0,077
Окружность талии, см	0,195	0,011
САД, мм рт.ст.	0,319	0,0002
ДАД, мм рт.ст.	0,531	1,2E-13
ОХС, ммоль/л	0,449	1,1E-09
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,342	5,8E-06
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,430	0,342
ТГ, ммоль/л	0,147	0,058
Гомоцистеин, мкмоль/л	0,651	1,2E-21
ВчСРБ, мг/л	0,563	1,9E-15
СОД, %	-0,396	1,1E-07
БТШ70, нг/мл	-0,645	3,9E-21
ША БТШ70, %	-0,665	8,5E-23
АДФГн, усл. ЕД/мг	0,610	1,7E-18
КДФГн, усл. ЕД/мг	0,508	2,1E-12
АДФГо, усл. ЕД/мг	0,469	1,5E-10
КДФГо, усл. ЕД/мг	0,589	4,3E-17

### **Взаимосвязь между повреждением ДНК, свободными циркулирующими ДНК, адениловыми нуклеотидами и выраженностью коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС**

При оценке повреждения ДНК в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза нами была выявлена следующая закономерность: при нарастании тяжести коронарного атеросклероза увеличивалось повреждение ДНК (чем выше индекс Gensini, тем больше и ярче хвост кометы) (рисунок 24,25,26).

В группе GS0 уровень хвостового момента (ТМ) составил 2,01±0,7 AU, в группе GS1 – 6,1±1,1 AU, в группе GS2 – 8,7±1,28 AU (p=0,003 по критерию Краскела-Уоллеса).



Рисунок 9 – Фотография ДНК-кометы пациента из группы GS0

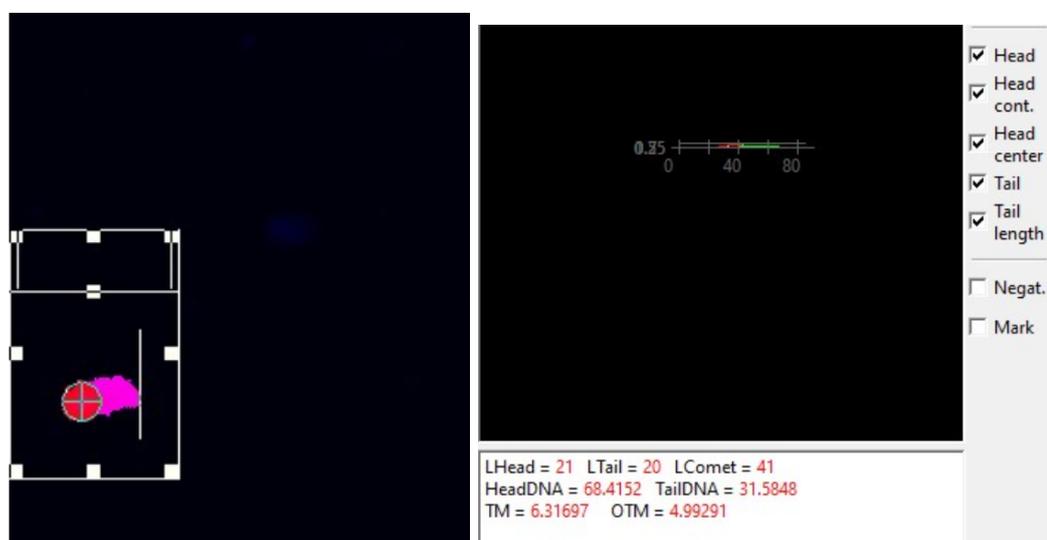


Рисунок 10 – Фотография ДНК-кометы пациента из группы GS1

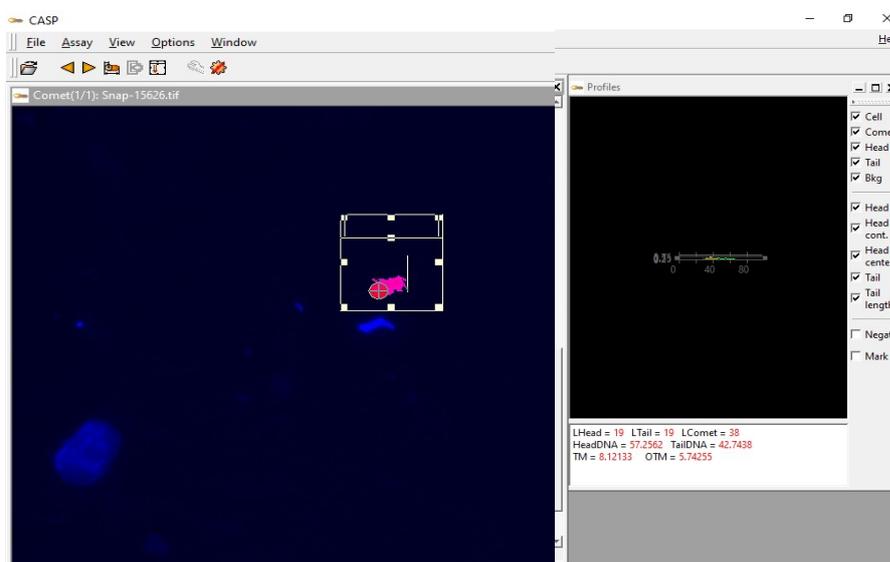


Рисунок 11 – Фотография ДНК-кометы пациента из группе GS2

Уровень хвостового процента ДНК (TD) в группе GS0 составил  $25,12 \pm 2,03\%$ , в группе GS1 –  $35,12 \pm 3,09\%$ , в группе GS2 –  $42,67 \pm 4,62\%$ , установлены статистически значимые различия между группами ( $p=0,002$  по критерию Краскела-Уоллеса). По показателю момента хвоста по методу Olive (OTM) также между группами установлены статистически значимые различия ( $p=0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа установлена статистически значимая прямая связь между тяжестью коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini и уровнем хвостового процента ДНК ( $r=0,752$ ,  $p=0,00001$ ), уровнем хвостового момента ( $r=0,631$ ,  $p=0,004$ ).

Также выявлены следующие взаимосвязи: положительные между ТМ и ОХС ( $r=0,321$ ,  $p=0,003$ ), ТМ и ХС ЛПНП ( $r=0,353$ ,  $p=0,0001$ ), ТМ и количеством пораженных артерий ( $r=0,322$ ,  $p=0,048$ ), ТМ и С-реактивным белком ( $r=0,52$ ,  $p=0,0067$ ); отрицательные между ТМ и активностью СОД ( $r=-0,566$ ,  $p=0,0001$ ), ТМ и БТШ70 ( $r=-0,485$ ,  $p=0,0001$ ).

Далее у пациентов был определен уровень свободных ДНК в сыворотке крови. Наиболее высокое содержание свободных ДНК выявлено у больных из группы GS2, так как с нарастанием выраженности коронарного атеросклероза была отмечена тенденция к увеличению повреждения ДНК-комет, то есть к разрушению клеток.

Наименьшее содержание – в группе GS0: на 64% меньше, чем в GS2, и на 33,1% меньше, чем в GS1. Между группами установлена статистически значимая разница по критерию Краскела-Уоллеса (рисунок 12).



Рисунок 12 – Уровень свободно циркулирующих ДНК у больных с разной выраженностью коронарного атеросклероза

Примечание: \* $p=1,7E-06$

Также определена статистически значимая корреляционная связь между уровнем свободно циркулирующих ДНК и тяжестью коронарного атеросклероза ( $r=0,584$ ,  $p=0,0001$ ).

При оценке содержания адениловых нуклеотидов установлены следующие различия: у больных с гемодинамически значимым коронарным

атеросклерозом содержался наименьший процент АТФ и больший процент АМФ по сравнению с другими группами, уровень АДФ был одинаков в исследуемых группах (рисунок 13).



Рисунок 13 – Содержание адениловых нуклеотидов у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза

Стоит отметить, что в группе GS2 уровень АТФ оказался в 15,7 раза ниже, чем в группе GS0 и в 3,7 раз – чем в группе GS1. Уровень АМФ был выше в 2,2 раза, чем в группе GS1 и в 2,5 – чем в группе GS0.

Выявлено, что содержание АТФ достоверно отрицательно коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза ( $r=0,562$ ,  $p=0,0002$ ).

### Параметры, связанные с наличием коронарного атеросклероза

При проведении корреляционного анализа установлены статистически значимые взаимосвязи между уровнем гомоцистеина и вчСРБ ( $r=0,608$ ,  $p=2,5E-18$ ), АДФГн ( $r=0,872$ ,  $p=2,4E-53$ ), КДФГн ( $r=0,670$ ,  $p=3,4E-23$ ), КДФГо ( $r=0,698$ ,  $p=7,2E-26$ ), АДФГо ( $r=0,545$ ,  $p=2,2E-14$ ), СОД ( $r=-0,620$ ,  $p=3,2E-19$ ), БТШ70 ( $r=-0,806$ ,  $p=1,1E-39$ ), шаперонной активностью БТШ70 ( $r=-0,871$ ,  $p=4,5E-53$ ); между вчСРБ и АДФГн ( $r=0,578$ ,  $p=2,5E-16$ ), КДФГн ( $r=0,585$ ,  $p=8,4E-17$ ), КДФГо ( $r=0,581$ ,  $p=1,5E-16$ ), АДФГо ( $r=0,271$ ,  $p=0,0003$ ), СОД ( $r=-0,594$ ,  $p=2,1E-17$ ), БТШ70 ( $r=-0,611$ ,  $p=1,5E-18$ ), шаперонной активностью БТШ70 ( $r=-0,651$ ,  $p=1,4E-21$ ). Между активностью СОД и АДФГн ( $r=-0,698$ ,  $p=7,1E-26$ ), КДФГн ( $r=-0,636$ ,  $p=1,9E-20$ ), КДФГо ( $r=-0,410$ ,  $p=3,3E-08$ ), АДФГо ( $r=-0,300$ ,  $p=0,00007$ ), БТШ70 ( $r=0,634$ ,  $p=3,1E-20$ ), шаперонной активностью БТШ70 ( $r=0,708$ ,  $p=7,3E-27$ ). Между БТШ70 и АДФГн ( $r=-0,746$ ,  $p=4,4E-31$ ), КДФГн ( $r=-0,652$ ,  $p=1,1E-21$ ), КДФГо ( $r=-0,482$ ,  $p=3,5E-11$ ), АДФГо ( $r=-0,511$ ,  $p=1,4E-12$ ), шаперонной активностью БТШ70 ( $r=0,914$ ,  $p=4,9E-67$ ) (рисунок 14).

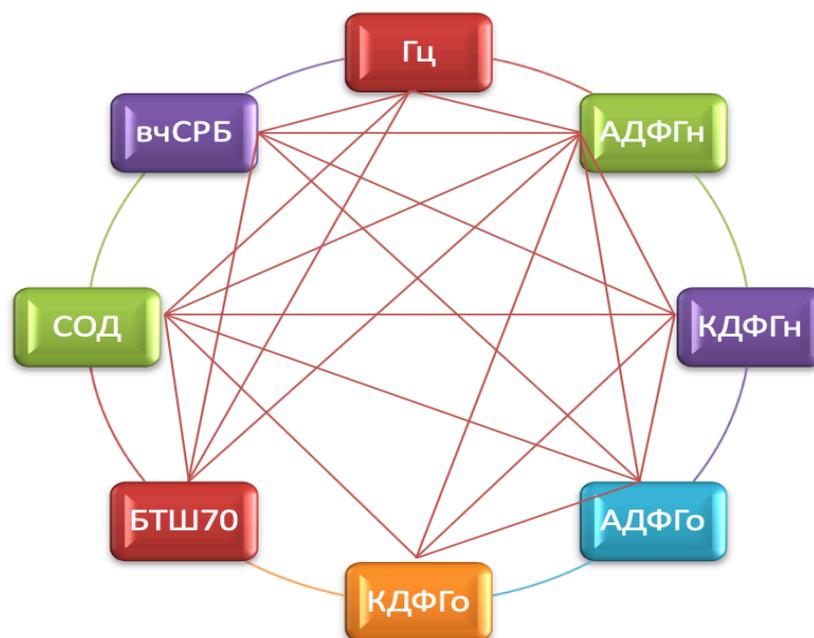


Рисунок 14 – Корреляционные взаимосвязи изучаемых маркеров

Как видно из данных, все связи между маркерами были или сильные, или умеренные.

Корреляционная матрица всех 20-ти исследованных анамнестических, клинических и биохимических факторов риска (пол, возраст, окружность талии, ИМТ, курение, САД, ДАД, инфаркт миокарда в анамнезе, гомоцистеин, вчСРБ, СОД, ША БТШ70, БТШ70, маркеров ОМБ, ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) была подвергнута процедуре факторного анализа по методу главных компонент.

Критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина 0,681, что было определено как удовлетворительная выборочная адекватность.

Критерий сферичности Бартлетта также указывал на то, что данные вполне приемлемы для факторного анализа ( $\chi^2_{(190)}=487,425, p<0,0001$ ).

Было извлечено 6 факторов с собственными значениями больше единицы. В таблице показаны собственные значения и процент общей дисперсии шести факторов (таблица 5).

Таблица 5 – Собственные значения факторов и процент общей дисперсии

Факторы	Собственные значения факторов	% общей дисперсии	Кумулятивный %
1	6,209	31,047	31,047
2	2,281	11,406	42,452
3	1,773	8,864	51,316
4	1,563	7,816	59,132
5	1,373	6,891	66,022
6	1,302	6,510	72,532

Шесть совокупных полученных факторов объясняют 75,5% совокупной дисперсии. При этом на первый фактор приходится 31% совокупной дисперсии, на второй – 11,4%, на третий фактор – 8,9%.

Эти факторы подверглись вращению по методу варимакс. Матрица повернутых факторов представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Расчетные нагрузки повернутых совокупных факторов

Признаки	Факторы					
	1	2	3	4	5	6
АДФГн	<b>0,902</b>	0,163	0,178	0,120	0,100	0,010
КДФГн	<b>0,892</b>	0,020	0,036	0,176	0,098	-0,055
Гомоцистеин	<b>0,825</b>	0,031	0,141	0,262	-0,033	0,202
СОД	<b>-0,756</b>	-0,165	-0,181	0,057	0,170	0,059
БТШ70	<b>-0,664</b>	-0,112	-0,198	-0,054	0,028	-0,488
вчСРБ	<b>0,623</b>	0,179	0,159	-0,204	0,393	0,352
ИМТ	0,164	<b>0,862</b>	0,286	0,090	0,181	0,052
Окружность талии	0,245	<b>0,819</b>	0,268	0,112	0,196	0,119
ПОЛ	-0,019	<b>0,627</b>	-0,343	0,159	-0,273	-0,027
ДАД	0,077	0,082	<b>0,881</b>	0,110	0,001	-0,029
САД	0,288	0,239	<b>0,720</b>	-0,253	-0,082	-0,003
КУРЕНИЕ	0,282	-0,001	<b>0,525</b>	0,262	-0,008	0,104
ХС ЛПНП	0,145	0,251	-0,054	<b>0,737</b>	0,048	0,024
ОХС	0,425	0,132	0,146	<b>0,688</b>	0,086	0,280
ТГ	-0,102	-0,111	0,254	<b>0,580</b>	0,499	0,042
ВОЗРАСТ	-0,063	0,063	-0,098	0,079	<b>0,850</b>	0,053
АДФГо	0,142	0,097	0,115	0,076	-0,443	<b>0,705</b>
КДФГо	-0,118	-0,112	-0,243	0,372	0,214	<b>0,693</b>

Первый фактор (F1) можно интерпретировать как *биохимические факторы риска*, так как переменные БТШ70, гомоцистеин, АДФГн, КДФГн, СРБ, СОД, связанные коронарным атеросклерозом, имеют по нему самые высокие нагрузки.

Второй фактор (F2) можно интерпретировать как *конституциональный*, так как переменные, связанные с этим явлением (ИМТ, ОТ, мужской пол), имеют по нему самые высокие нагрузки (ИМТ 0,862; ОТ 0,819; мужской пол 0,627).

Третий фактор (F3) – *модифицируемые факторы риска*: нагрузка САД 0,720; ДАД 0,881; курение 0,525.

Четвертый фактор включил (F4) – *липидный фактор*, куда вошли не все параметры, а лишь ОХС, ТГ, ХС ЛПНП.

Пятый фактор – *возраст*.

Шестой – *прооксидантный фактор* (АДФГо+КДФГо).

Согласно факторному анализу наиболее значимыми оказались параметры, вошедшие в первый фактор.

Опираясь на результаты проведенного факторного анализа, было проанализировано влияние изучаемых биохимических маркеров на коронарный атеросклероз методом линейного регрессионного анализа (таблица 7).

Таблица 7 – Влияние биохимических маркеров на атеросклероз коронарных артерий (результаты множественного регрессионного анализа)

Маркер	B±SEE	Бета	p	ск. R <sup>2</sup>	F	p
<b>Модель 1</b>				0,670	106,632	0,000
БТШ70	-0,851 ±0,082	-0,822	0,000			
<b>Модель 2</b>				0,731	71,785	0,000
БТШ70	-0,524 ±0,118	-0,506	0,000			
Гц	3,290 ±0,926	0,406	0,001			
<b>Модель 3</b>				0,753	53,702	0,000
БТШ70	-0,537 ± 0,114	-0,519	0,000			
Гц	2,660 ±0,930	0,328	0,006			
ХС ЛПНП	2,210 ±0,962	0,173	0,026			
<b>Модель 4</b>				0,767	39,025	0,000
БТШ70	-0,511 ±0,019	-0,490	0,000			
Гц	2,576 ±0,956	0,312	0,032			
ХС ЛПНП	1,982 ±0,908	0,150	0,047			
КДФГо	0,903 ±0,254	0,164	0,049			

B±SEE – коэффициент регрессии ± ст.ошибка; Ск. R<sup>2</sup> – скорректированный коэффициент детерминации; изм. R<sup>2</sup> – изменение R<sup>2</sup> (инкремент R<sup>2</sup>); изм. F – изменение F.

В качестве зависимой переменной была определена выраженность атеросклероза коронарных артерий, диагностированная по индексу Gensini. В качестве потенциальных независимых предикторов коронарного атеросклероза шаговым методом включались в регрессионную модель все изученные биохимические маркеры и параметры липидного профиля.

На первом шаге в модель были введены БТШ70, что свидетельствует о значительном влиянии концентрации маркера на коронароатеросклероз. Коэффициент регрессии оказался отрицательным, что подтверждает обратную связь с выраженностью атеросклероза коронарных артерий.

Когда на втором шаге в модель был введен гомоцистеин, связь между уровнем БТШ70 и наличием коронарного атеросклероза была сохранена, и эта модель объяснила 73,1% дисперсии коронарного атеросклероза.

Третьим предиктором в модели оказался уровень ХС ЛПНП. С сохранением взаимосвязи атеросклероза коронарных артерий с уровнем БТШ70 и гомоцистеином, эта модель объясняла 75,3% дисперсии зависимой переменной.

На следующем шаге в Модели 4 следующей вводимой независимой переменной оказался КДФГо, и Модель объяснила 76,7% дисперсии коронарного атеросклероза. На данном шаге регрессионный анализ был завершен, что подтверждает наибольшую значимость в отношении

прогнозирования коронарного атеросклероза 4-х маркеров, а именно БТШ70, гомоцистеин, ХС ЛПНП, КДФГо.

Принудительное включение других биохимических маркеров не улучшало модель: значимость коэффициентов регрессии для них как независимых предикторов оказалась недостоверной ( $p > 0,05$ ), стандартизированные коэффициенты регрессии оказались невысокими, инкремент  $R^2$  был недостоверен, частичный F-тест не выявил значимых различий для моделей (данные не представлены).

Анализируя соотношения стандартизированных коэффициентов регрессии включенных в регрессионный анализ маркеров, можно заметить, что относительная уникальная прогностическая важность БТШ70 как независимого предиктора коронарного атеросклероза составляет около -0,5. т.е. когда другие независимые предикторы остаются неизменными, а уровень БТШ70 увеличивается на 1 стандартное отклонение, то выраженность коронарного атеросклероза уменьшается на 0,5 стандартного отклонения. Это еще раз подтверждает высокую уникальную важность БТШ70 как маркера коронарного атеросклероза в рамках данных регрессионных моделей.

### **Диагностическая значимость изучаемых маркеров для оценки наличия и выраженности коронарного атеросклероза**

Приемлемые результаты ROC-анализа для прогнозирования коронарного атеросклероза получены не для всех изучаемых маркеров. Результаты проведенного ROC-анализа оценивали по площади под кривой (AUC): учитывались только те маркеры, для которых была получена AUC больше 0,7.

Наличие выраженного коронарного атеросклероза возможно прогнозировать по концентрации в сыворотке крови гомоцистеина. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,898 \pm 0,025$ , 95%ДИ=0,843–0,940 при  $z=16,024$ ,  $p < 0,0001$ . Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 15).

Наличие выраженного коронарного атеросклероза возможно прогнозировать по концентрации в сыворотке крови КДФГо. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,780 \pm 0,034$ , 95%ДИ=0,710–0,840 при  $z=8,173$ ,  $p < 0,0001$ . Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная (рисунок 16).

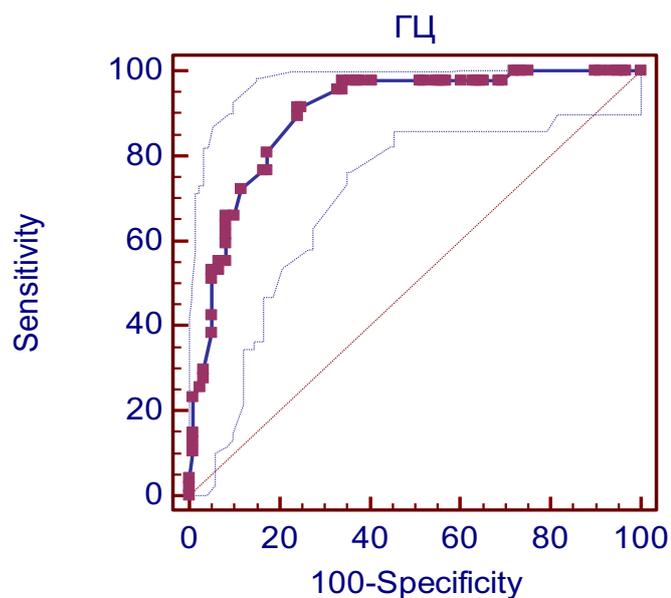


Рисунок 15 – ROC-кривая диагностической значимости гомоцистеина в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

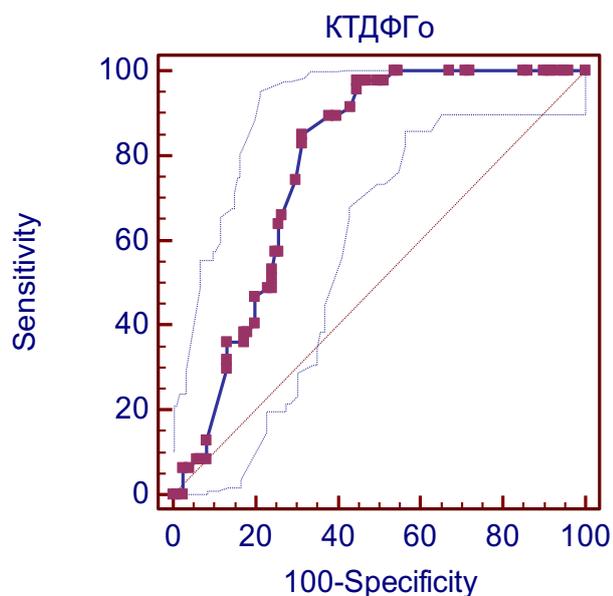


Рисунок 16 – ROC-кривая диагностической значимости КДФГо в прогнозировании гемодинамически значимого коронарного атеросклероза

И последним прогностически значимым маркером оказался БТШ70, его площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,904 \pm 0,023$ ,  $95\% \text{ДИ} = 0,849 - 0,944$  при  $z = 16,894$ ,  $p < 0,0001$ . Согласно экспертной шкале оценки площади под кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная: модель предсказывает значимые поражения коронарных артерий с диагностической чувствительностью 80,9% и специфичностью 87,6% (рисунок 17).

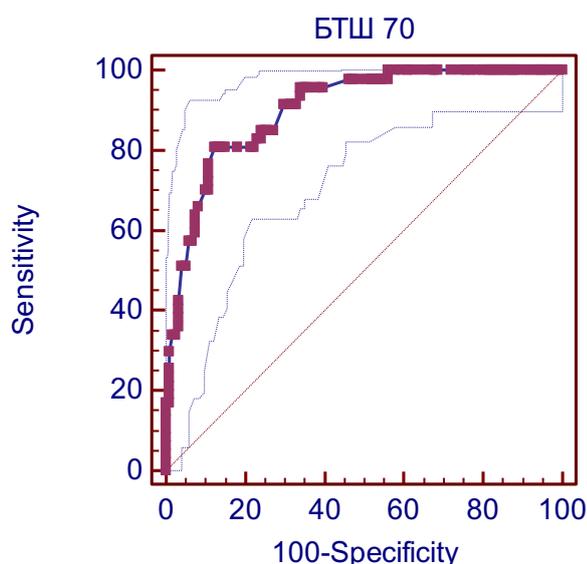


Рисунок 17 – ROC-кривые диагностической значимости БТШ70 в прогнозировании коронарного атеросклероза

### Разработка программы диагностики наличия и выраженности коронарного атеросклероза

После проведенного регрессионного анализа и оценки прогностической значимости изучаемых биомаркеров, были определены факторы, влияющие на выраженность коронарного атеросклероза у данной категории больных.

Таким образом, в качестве прогнозируемой переменной была выбрана вероятность наступления события (P) в %, используя количественные переменные – уровень гомоцистеина сыворотки крови (мкмоль/л), уровень ХС ЛПНП сыворотки крови (ммоль/л), уровень БТШ70 сыворотки крови (%), уровень КДФГо (усл. Ед/мг) сыворотки крови, а также качественные показатели – пол мужской (1), женский (0) и статус курения – курит (1), не курит (0). Показатели изучаемых параметров больного подставляют в каждое из трех уравнений и рассчитывают вероятность наступления события (P). С использованием оригинальных регрессионных уравнений получили модель прогнозирования выраженности коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini, у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Регрессионная модель по расчету наступления событий имеет следующий вид:

$$P(GS0) = \exp(x) / (\exp(x) + \exp(y) + \exp(z)) \quad (1)$$

$$P(GS1) = \exp(y) / (\exp(x) + \exp(y) + \exp(z)) \quad (2)$$

$$P(GS2) = \exp(z) / (\exp(x) + \exp(y) + \exp(z)), \quad (3)$$

где x – промежуточное значение GS0

y – промежуточное значение GS1

z – промежуточное значение GS2

Полученный наиболее высокий процент при расчете  $P$  и говорит к какой группе выраженности коронарного атеросклероза, рассчитанной по индексу Gensini, относится больной.

Точность метода: accuracy  $0.709 \pm 0.090$  при 5-фолдовой кросс-валидации

Из таблицы 8 мы видим, что в группе GS0 из 162 случаев совпало 141, не совпало 21, что составило 12,9%.

Таблица 8 – Диагностическая ценность (суммарно по 5 фолдам кросс-валидации)

Обучающая выборка	Прогноз		
	GS0	GS1	GS2
GS0 (n=162)	141	14	7
GS1 (n=80)	0	74	6
GS2 (n=94)	0	4	90

В группе GS1 совпало из 80 случаев совпало 74, не совпало 6, что составило 7,5%, в группе GS2 из 94 случаев совпало 90, не совпало 4, что составило 4,3%. Важно подчеркнуть, что в группах GS1 и GS2 не один больной не попал в группу с отсутствием коронарного атеросклероза. Полученные данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности формулы.

**Пример 1.** Больной И., 69 лет с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 2. При проведении коронароангиографии установлено, что число пораженных артерий 0. Индекс Gensini 0. Уровень гомоцистеина сыворотки крови – 8,47 мкмоль/л, уровень БТШ70 сыворотки крови – 3,01 нг/мл, уровень КДФГо сыворотки крови – 2,54 усл. Ед/мг, уровень ХС ЛПНП сыворотки крови – 2,4 ммоль/л. Не курит.

Вероятность наличия и выраженность коронарного атеросклероза, рассчитанная по разработанной нами формуле:

$$P(GS0)=85,1\%$$

$$P(GS1)=14,1\%$$

$$P(GS2)=8\%$$

ОТВЕТ: У пациента отсутствует коронарный атеросклероз – это правильный ответ.

Сама программа для ЭВМ разработана в среде Visual Studio 2017 Community Edition, язык программы – C#. Программа представляет собой математический вычислитель выраженности коронарного атеросклероза на основе заданных лабораторных показателей, пола и статуса курения. На основе анализа внесенных показателей выдается заключение программы о степени выраженности коронарного атеросклероза (рисунок 18).

Рисунок 18 – Интерфейс программы

После того, как все указанные параметры в программе введены, необходимо произвести расчет степени выраженности коронарного атеросклероза, нажав кнопку «Расчет».

После чего в интерфейсе программы выдается соответствующее заключение: выраженность коронарного атеросклероза пользователь видит в окне определенного цвета – зеленого, желтого или красного в зависимости от группы, в которую он проклассифицирован. Полученные результаты анализа можно передать на принтер и произвести распечатку данных на бумажном носителе и выдать их пациенту или иному законному представителю.

### **Анализ маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в зависимости от перенесенного в прошлом инфаркта миокарда**

В зависимости от перенесенного в прошлом ИМ пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – 288 пациента без ИМ в анамнезе, 2 группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе.

Все пациенты были сопоставимы по возрасту ( $p=0,507$  по критерию Манна-Уитни). По другим клиничко-антропометрическим характеристикам мы увидели достоверные различия (по критерию Манну-Уитни), что согласуется с ранее описанными результатами (таблица 9).

Установлена достоверная взаимосвязь между перенесенным ИМ и индексом Gensini ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона =30,429,  $p=2,5E-07$ ,  $\phi=0,427$ ,  $p=2,5E-07$ ): чем выше индекс, тем чаще у больных регистрировался ИМ: в группе GS0 не было случаев ИМ, так как пациенты имели чистые коронарные артерии, в группе

GS1 было зарегистрировано 4 случая ИМ, несмотря на то, что пациенты имели гемодинамически незначимые изменения коронарного русла, однако, развитие в данной группе ИМ свидетельствует о наличии у таких больных нестабильных атеросклеротических бляшек; в группе GS2 выявлено 44 случая.

Таблица 9 – Клинико-антропометрическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=288)	Группа 2 (n=48)	p
Возраст, лет	58,9±6,1	59,8±5,9	0,454
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 [25,6;27,8]	29,6 [26,6;32,2]	0,01
Окружность талии, см	90 [80;97]	101 [92;112,5]	2,1E-06
САД, мм рт.ст.	140 [140;160]	170 [140;180]	0,002
ДАД, мм рт.ст.	90 [80;90]	100 [90;100]	1,9E-08
Индекс Gensini, баллы	0 [0; 11]	30 [12,5;32]	3,8E-08

При оценке показателей липидного профиля были выявлены статистически значимые различия по всем его показателям (рис. 85): по уровню ОХС ( $p=0,00001$  по критерию Манна-Уитни), по уровню ХС ЛПНП ( $p=0,006$  по критерию Манна-Уитни), по уровню ТГ ( $p=0,00002$  по критерию Манна-Уитни), по уровню ХС ЛПВП ( $p=0,004$  по критерию Манна-Уитни) (рисунок 19).

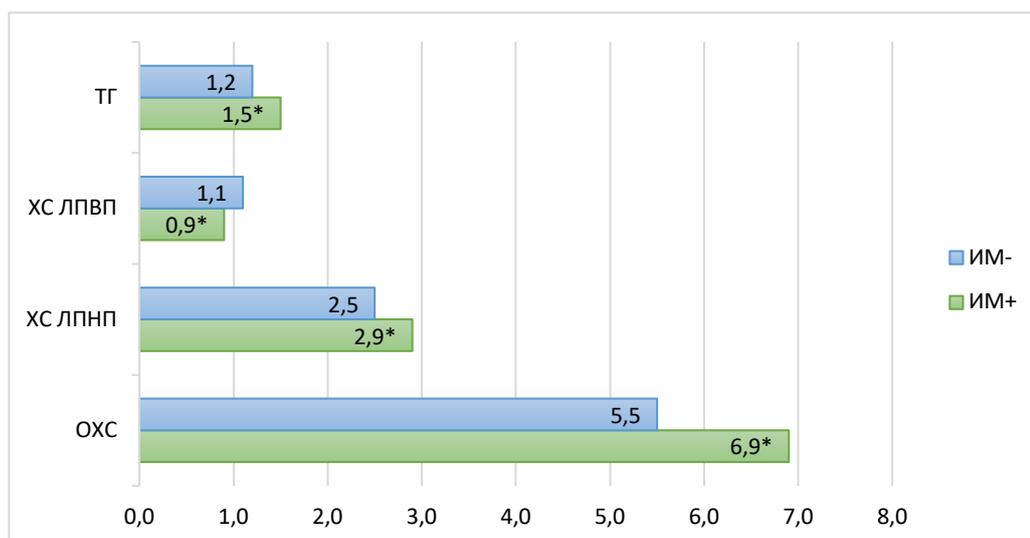


Рисунок 19 – Показатели липидного профиля в зависимости от перенесенного ИМ. Примечание: \* $p < 0,05$

При сравнении показателей маркеров между группами определены статистически значимые различия (по критерию Манна-Уитни) (таблица 10).

Уровень гомоцистеина в группе больных без ИМ оказался на 17,5% меньше, чем в группе больных с ИМ. Уровень активности СОД оказался ниже на 15,7% в группе больных с ИМ в анамнезе. Уровень БТШ70 в группе больных с ИМ был ниже на 52,4%, а шаперонная активность БТШ70 – на 31,4%.

При оценке маркеров окислительной модификации белков также между группами определены статистически значимые различия по всем показателям: в группе больных без ИМ уровень АДФГн был ниже на 20% ( $p=1,6E-10$ ), уровень КДФГн – на 14,3% ( $p=1,1E-07$ ), уровень АДФГо – на 3,6% ( $p=0,00001$ ), уровень КДФГо – на 28,4% ( $p=6,1E-08$ ) (рисунок 10).

Таблица 10 – Биохимические показатели больных в изучаемых группах

Показатель	Группа 1 (n=288)	Группа 2 (n=48)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,9 [9,2;10,9]	12,0 [11,7;12,3]	6,5E-11
вчСРБ, мг/л	0,1 [0,1;2,1]	7,6 [3,2;8,7]	2,4E-09
СОД, %	38,1 [35,2; 39,1]	32,1 [32,0; 33,9]	1,4E-06
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5;2,9]	1,0 [0,8;1,1]	2,6E-12
ША БТШ70, %	72,6 [66,9;76,3]	49,8 [44,7;59,8]	3,9E-13

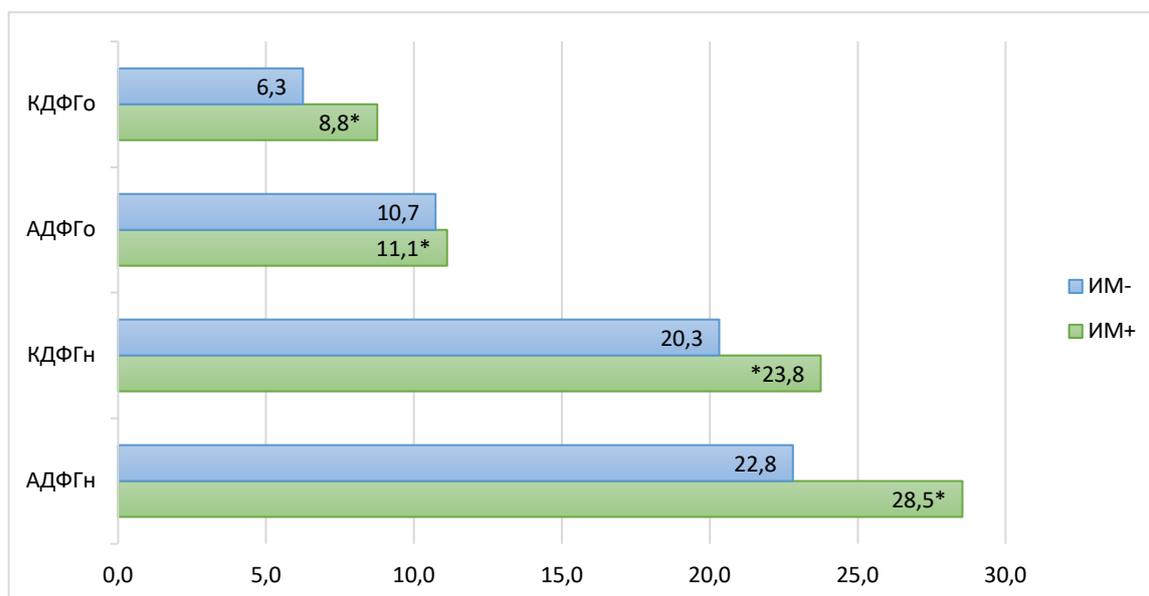


Рисунок 20 – Показатели ОМБ в изучаемых группах. Примечание: \* $p < 0,05$

### Диагностическая значимость изучаемых маркеров в прогнозировании развития острого инфаркта миокарда

Отличную прогностическую способность, что явилось ожидаемым моментом, продемонстрировал вчСРБ. Площадь под ROC-кривой (AUC) данного маркера составила  $0,877 \pm 0,041$ ,  $95\% \text{ДИ} = 0,818 - 0,923$  при  $z=9,042$ ,  $p < 0,0001$ . Модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 75% и специфичностью 94,4% (рисунок 21).

И еще одним прогностически значимым маркером оказался БТШ70, его площадь под ROC-кривой (AUC) составила  $0,947 \pm 0,02$ ,  $95\% \text{ДИ} = 0,901 - 0,976$  при  $z=21,946$ ,  $p < 0,0001$ . Согласно экспертной шкале оценки площади под

кривой, прогностическая способность данной модели была оценена как отличная: модель предсказывает риск развития инфаркта миокарда с диагностической чувствительностью 87,5% и специфичностью 90,2% (рисунок 22).

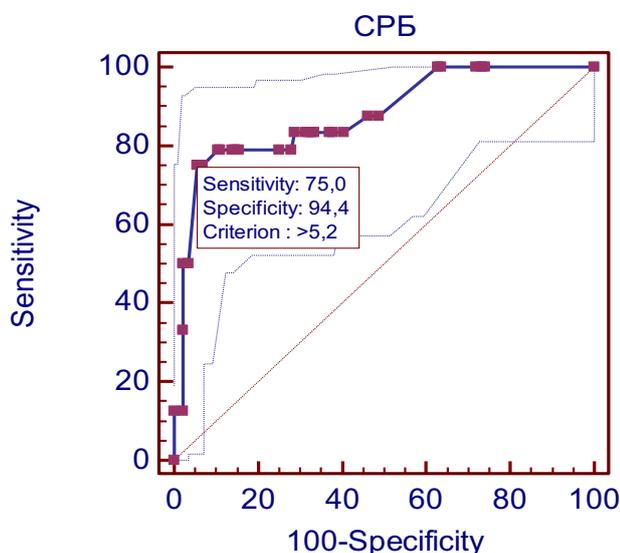


Рисунок 21 – ROC-кривая диагностической значимости в СРБ в прогнозировании инфаркта миокарда

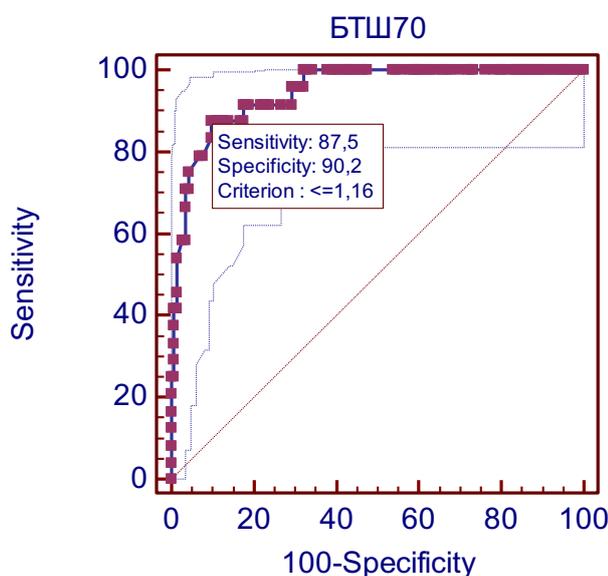


Рисунок 22 – ROC-кривая диагностической значимости БТШ70 в прогнозировании инфаркта миокарда

### Разработка алгоритма прогнозирования инфаркта миокарда

После проведенного ROC-анализа целью следующего этапа работы было построение прогностической модели, позволяющей оценивать вероятность возникновения инфаркта миокарда.

В ходе проведения бинарной логистической регрессии было получено следующее регрессионное уравнение:

$$z=3,805-4,865*BTШ70+2,512*вчСРБ \quad (4)$$

Для полученной прогностической модели показатель равен 0,674 и указывают на ту часть дисперсии, которую можно объяснить с помощью логистической регрессии.

Для проверки прогностической значимости модели был использован ROC-анализ. Показатель AUC для полученной прогностической модели составляет 0,961 (при  $p < 0,0001$ ), что подтверждает отличную прогностическую способность (рисунок 23).

Чувствительность оказалась равной 95% (95%ДИ=53-84), специфичность оказалась равна 71% (95%ДИ=92-97).

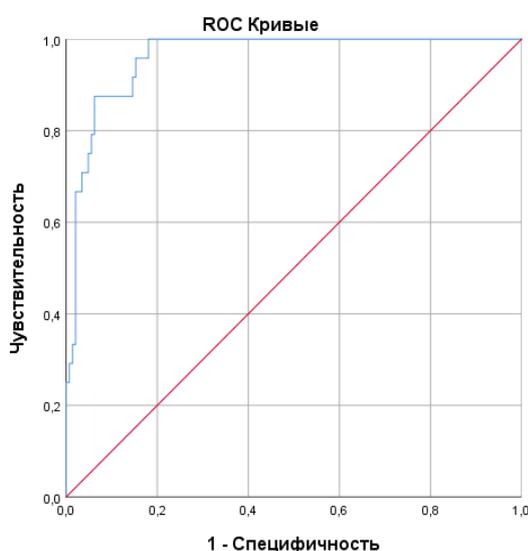


Рисунок 23 – ROC-кривая оценка эффективности разработанной диагностической модели

**Пример 1.** Больной Ш., 63 года, с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения ФК 3. ХСН ПА, ФК 3. Данные клинического и биохимического лабораторного обследования: уровень БТШ70 сыворотки крови составил 0,5 нг/мл, вчСРБ сыворотки крови – 8,7 мг/л.

Индекс вероятности развития инфаркта миокарда, рассчитанный с помощью предлагаемой нами прогностической модели, составил:

$$z=3,805-4,865*BTШ70+2,512*СРБ = 6,317$$

$$p = \frac{1}{1 + e^{-6,317}}$$

$$p = 0.998 \approx 1$$

Вероятность возникновения инфаркта миокарда высокая.

Таким образом, сделанный нами прогноз по предложенному методу реализовался.

## Итоговый алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС

На основе разработанных регрессионных моделей создан алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС, который представлен на рисунке 24.

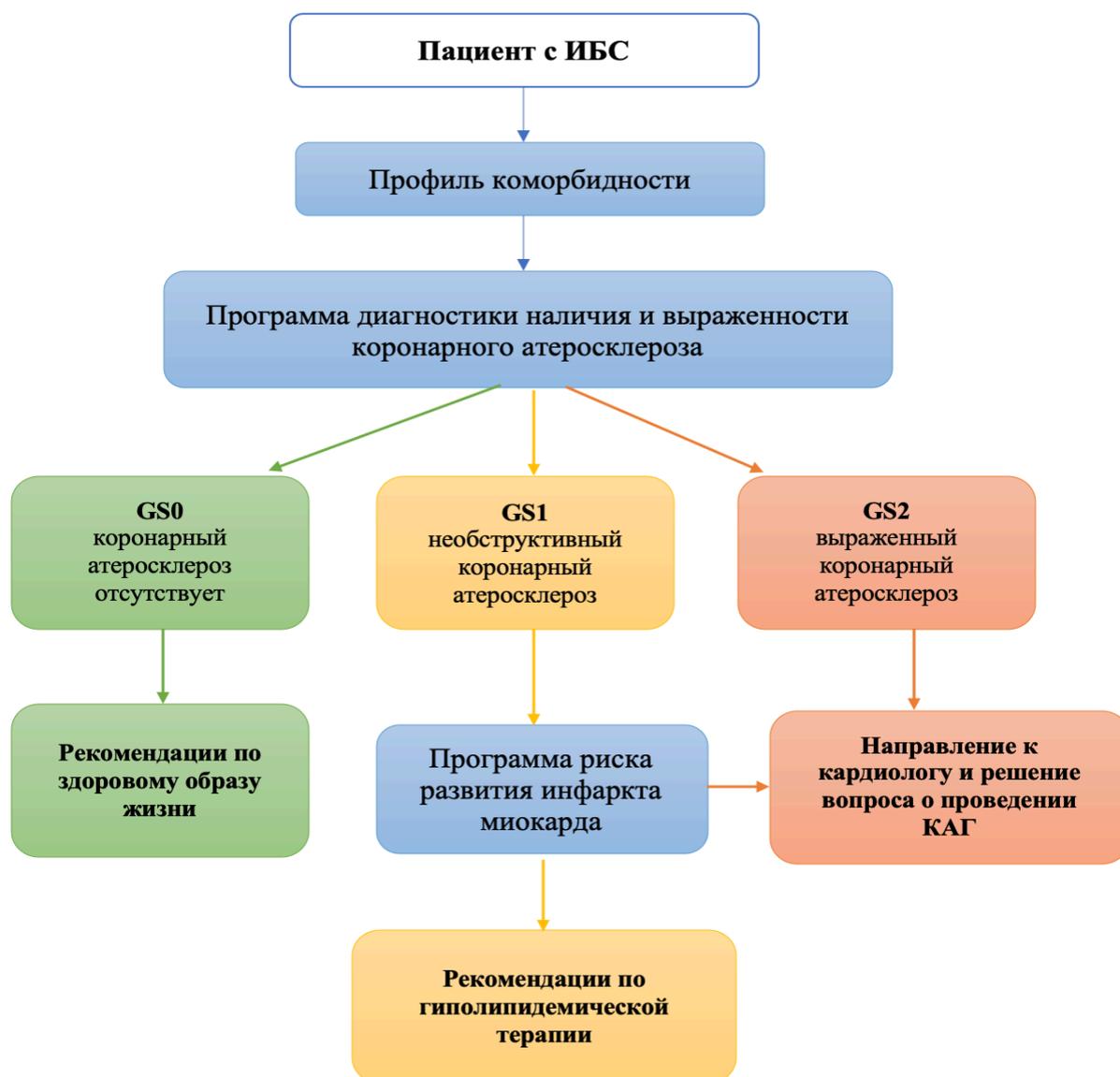


Рисунок 24 – Алгоритм догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у коморбидных больных ИБС

Данный алгоритм позволяет провести маршрутизацию больного и дать соответствующие рекомендации в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, полученного риска развития инфаркта миокарда в ближайший год.

## Оценка эффективности разработанного алгоритма

Для оценки выживаемости (вероятности наступления терминального события) использовали кривые выживаемости Каплана-Мейера. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений при среднесрочном проспективном наблюдении (24 месяца) построены кривые выживаемости в группах с прогнозируемым инфарктом миокарда ( $pИМ \geq 0,5$ ) и без прогнозируемого инфаркта миокарда ( $pИМ < 0,5$ ). Проведен телефонный опрос пациентов, спустя 6, 12, 18 и 24 месяцев.

Данные по пациентам, с которыми не удалось наладить связь и по которым не наступило терминальное событие было цензурированы. Общий отклик среди пациентов составил 74% ( $n=249$ ). Выявлено отсутствие различий по возрасту в исследуемых группах (критерий Манна-Уитни  $p=0,440$ ). Конечную точку определяли как развитие у наблюдаемого пациента фатального / нефатального инфаркта миокарда.

В группе с отсутствием прогнозируемого ИМ ( $pИМ < 0,5$ ) количество конечных точек составило 5,2% ( $n=11$ ), а в группе с наличием прогнозируемого ИМ ( $pИМ \geq 0,5$ ) – 79,0% ( $n=30$ ) (таблица 11).

Таблица 11 – Время наступления конечной точки

Время наблюдения, мес.	$pИМ < 0,5$ ( $n=211$ )	$pИМ \geq 0,5$ ( $n=38$ )
6	0	14
12	3	24
18	9	28
24	11	30

Выявлено значимое различие между временем наступления конечного события в данных двух группах ( $p=0,001$ ): в группе без спрогнозированного ИМ время наступления событий было больше по сравнению с группой с прогнозированным ИМ. (таблица 12, рисунок 25).

Таблица 12 – Сравнение среднего времени наступления конечной точки в различных группах

Предсказанная группа	Среднее время	Стандартная ошибка среднего	95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
$pИМ < 0,5$ ( $n=212$ )	16,875	0,887	15,136	18,614
$pИМ \geq 0,5$ ( $n=38$ )	10,800*	1,458	13,658	12,000

Примечание: \* $p=0,001$

Конечную точку достигали пациенты из группы GS0 в 2,9%, случаев, из группы GS1 конечную точку достигли 7,8%, а из группы GS2 – 36,3%. При этом большинство пациентов имело сопутствующее абдоминальное ожирение имели 87% пациентов, в то время как ожирение по ИМТ выявлено только у 30,4% пациентов. СД 2 типа выявлен у 30,5% больных.

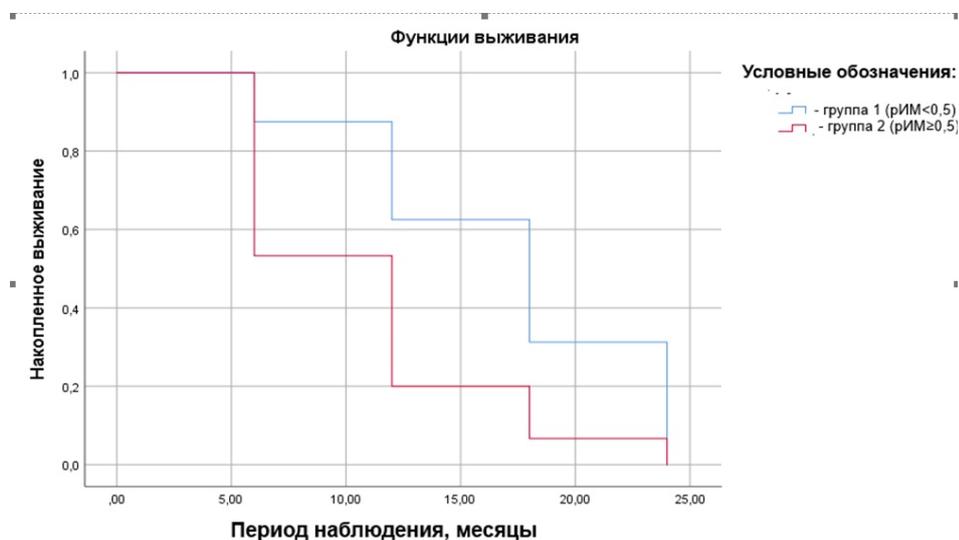


Рисунок 25 – Кривые выживаемости Каплана-Майера в зависимости от прогнозируемых сердечно-сосудистых осложнений

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование содержит решение актуальной проблемы внутренних болезней – скрининговой диагностики коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС, а также скрининг риска развития острого ИМ у таких больных.

Анализ первого этапа показал статистически значимые различия по всем изучаемым показателям как при сравнении с группой здоровых, так и при сравнении групп больных между собой. Наиболее высокие показатели маркеров эндотелиальной дисфункции были выявлены у больных с острым ИМ. Также у больных острым ИМ регистрировались самые высокие значения АДФГн, в то время как остальные показатели ОМБ оказались выше у больных нестабильной стенокардией. У больных острым ИМ также зарегистрированы самая низкая активность СОД и самые низкие значения по маркерам клеточного стресса.

По результатам второго этапа исследования было выявлено, что уровень маркеров зависел от количества пораженных артерий, процента максимального стеноза коронарных артерий, а также от общей тяжести коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini. Максимальные значения маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и минимальные значения маркеров клеточного стресса были выявлены у больных с множественным поражением коронарных артерий, с максимальным

стенозом и с наиболее высокими баллами по индексу Gensini. Помимо этого, были оценены показатели повреждения ДНК клеток. Установлено, что у больных с тяжелым коронарным атеросклерозом большее количество клеток подвергалось некрозу нежели апоптозу. Соответственно у больных с высоким индексом Gensini в крови отмечалось большее содержание свободных нуклеиновых кислот.

На втором этапе также была установлена распространенность коморбидных состояний в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза. Больных с СД 2 типа оказалось достоверно больше в группе с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом. Ожирение и дислипидемия также чаще встречались у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом, причем наибольшая распространенность гемодинамически значимого коронарного атеросклероза была среди больных со 2 степенью ожирения. Важно заметить, что большая часть пациентов с избыточной массой тела оказалась в группе GS0. Что касается абдоминального ожирения, то его распространенность была примерно одинаково высокой во всех группах.

При оценке статуса курения была выявлена достоверная взаимосвязь между курением и тяжестью коронарного атеросклероза. Курящих больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом было больше, чем некурящих.

При оценке биохимических показателей установлены достоверные различия по критерию Краскела-Уоллеса по уровню ОХС, ХС ЛПНП (наиболее высокие значения отмечены в группе GS2).

После проведенного факторного анализа были установлены показатели, которые вносят наибольший вклад в развитие коронарного атеросклероза. Данные факторного анализа были подтверждены данными ROC-анализа, где ранее установленные маркеры показали наиболее высокую чувствительность и специфичность. С помощью регрессионного анализа в модель были включены классические факторы риска. И на основе регрессии было разработано уравнение, которое и легло в основу программы догоспитальной диагностики коронарного атеросклероза. Практическая значимость данной программы заключается в том, что после внесения в нее данных программа проводит персонализированный расчет степени выраженности коронарного атеросклероза.

Также на втором этапе произведена оценка биомаркеров в зависимости от перенесенного ИМ. У больных с ИМ в анамнезе отмечается более высокое содержание в сыворотке крови маркеров эндотелиальной дисфункции и ОМБ и более низкие значения активности СОД и маркеров клеточного стресса. Далее был проведен ROC-анализ, который выявил наиболее значимые маркеры. При этом добавление к хорошо изученному вчСРБ дополнительного биомаркера показало улучшение ROC характеристик модели. Здесь также важно отметить, что внедрение в практическое звено подобного алгоритма позволит проводить скрининговую диагностику риска развития ИМ: и в зависимости от группы, куда попадает пациент, позволит направлять к

кардиологу с целью дальнейшей немедикаментозной и медикаментозной коррекции, а также решении вопроса о проведении коронароангиографии.

На третьем этапе после среднесрочного наблюдения исследуемый выборки по критерию развития ССО (ИМ/не ИМ) было установлено, что наибольшее количество событий произошло в группе GS2.

В заключении важно подчеркнуть, что поиск новых биомаркеров, играющих роль в патогенезе коронарного атеросклероза и инфаркта миокарда, расширение знаний о патогенезе коронарного атеросклероза, создание новых интегральных систем, которые могут основываться либо исключительно на биомаркерах, либо с учетом визуализирующих методов, поможет улучшить диагностику коронарного атеросклероза на доклинической стадии с целью предотвращения развития осложнений ИБС. Отдельный интерес представляет изучение больных с необструктивной ИБС и поиска у таких пациентов маркеров развития сердечно-сосудистых осложнений.

Перспективными в плане дальнейшей разработки могут стать темы:

1. Роль маркеров окислительного и клеточного стресса у больных с необструктивной коронарной болезнью сердца.
2. Изучение маркеров окислительного и клеточного стресса у больных с острым инфарктом миокарда и низким риском смерти по шкале TIMI.
3. Долгосрочное наблюдение коморбидных больных ИБС с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.
4. Роль медикаментозной терапии коморбидных больных стабильной ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза в развитии клеточного стресса.

## ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса статистически значимо различаются ( $p < 0,001$ ) в зависимости от клинической формы ИБС.

2. Установлено, что у коморбидных больных стабильной ИБС с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом (индекс Gensini  $> 15$ ) достоверно чаще встречается сахарный диабет 2 типа ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 9,307,  $\phi = 0,235$ ,  $p = 0,010$ ), ожирение ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 28,474,  $\phi = 0,412$ ,  $p = 0,00007$ ) и дислипидемия ( $\chi^2_{(2)}$  Пирсона = 35,970,  $\phi = 0,463$ ,  $p = 1,5E-08$ ).

3. Показано, что у коморбидных больных стабильной ИБС с индексом Gensini  $> 15$  достоверно выше значения показателей эндотелиальной дисфункции, окислительной модификации белков и ниже значения активности супероксиддисмутазы и маркеров клеточного стресса ( $p < 0,001$ ).

4. Доказано, что повреждение ДНК лимфоцитов, количество свободных нуклеиновых кислот и изменение состава адениловых нуклеотидов в плазме достоверно определяют тяжесть коронарного атеросклероза ( $r = 0,752$ ,  $p = 0,00001$ ,  $r = 0,584$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,562$ ,  $p = 0,0002$  соответственно).

5. Определены профили наиболее значимых биомаркеров (гомоцистеин, БТШ70, КДФГо) в качестве дополнительных факторов риска коронарного атеросклероза у больных ИБС с коморбидной патологией.

6. У больных, перенесших инфаркт миокарда уровни маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительной модификации белков выше, активность супероксиддисмутазы и маркеров клеточного стресса ниже, что определяет риск инфаркта миокарда у коморбидных больных ИБС с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

7. Разработанные модели догоспитального скрининга коронарного атеросклероза и риска сердечно-сосудистых осложнений, составившие основу алгоритма, позволяют осуществлять персонализированный подход в профилактике ИБС и сердечно-сосудистых событий и обладают высокой чувствительностью (70,9% и 71%) и специфичностью (90% и 95% соответственно).

8. Проспективный среднесрочный анализ развития сердечно-сосудистых событий в исследуемых группах показал, что высокий уровень маркеров эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса и низкий уровень маркеров клеточного стресса ассоциирован с более высокой частотой развития сердечно-сосудистых событий.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Биохимическое определение сывороточных концентраций изученных маркеров (гомоцистеина, БТШ70 и КДФГо) в сочетании с стандартными факторами риска (пол, статус курения, уровень ХС ЛПНП) рекомендовано для догоспитального скрининга коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

2. Определение в сыворотке крови вчСРБ и БТШ70 рекомендовано в качестве прогностического маркера риска развития острого инфаркта миокарда у больных стабильной ИБС.

3. Разработанную компьютерную программу «Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза» предложено включить в систему амбулаторного мониторинга оценки выраженности коронарного атеросклероза у коморбидных больных ИБС.

4. Разработанный суммарный алгоритм, позволяющий провести маршрутизацию больного и дать соответствующие рекомендации в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза и риска развития инфаркта миокарда в ближайший год, рекомендован для использования в клинической практике.

5. Сформированную базу данных «Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при коронарном атеросклерозе» рекомендуется использовать для создания единого реестра таких пациентов и дальнейшего использования в проспективных когортных исследованиях.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Котова Ю.А. Эндотелиальная дисфункция как маркер выраженности коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, А.Н. Пашков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 357-360.
2. Котова Ю.А. Шаперонная активность в диагностике коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 563-566.
3. Котова Ю.А. Изменение показателей окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности в зависимости от функционального класса стабильной стенокардии / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, О.Н. Красноруцкая // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 659-662.
4. Котова Ю.А. Показатели окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности в зависимости от длительности ишемической болезни сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Медицинский алфавит. – 2018. – Т. 3, № 32 (369). – С. 42-46.
5. Kotova Ju.A. Markers of oxidative stress in patients with coronary heart disease / Ju. A. Kotova, A.A. Zuikova, A.N. Pashkov, N.V. Strahova, O.N. Krasnorutskaya // International journal of biomedicine. – 2018. – V. 8, № 2. – P. 115-117.
6. Relationship between indices of oxidative stress, endothelial dysfunction and chaperone activity and the severity of coronary atherosclerosis / Ju. A. Kotova, A.A. Zuikova, A.N. Pashkov, N.V. Strahova, O.N. Krasnorutskaya // International journal of biomedicine. – 2018. – V. 8, № 3. – P. 182-185.
7. Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2018621269 Российская Федерация. Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при ишемической болезни сердца / Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – № 2018621051, заявл. 19.07.2018; опубл. 14.08.2018. Бюл. № 8 – 1 с.
8. Определение уровня супероксиддисмутазы при коронарном атеросклерозе / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, В.И. Шевцова // Молодежь практическому здравоохранению: материалы XII Международной практической конференции студентов и молодых ученых-медиков. – Тверь: Твер. гос. мед. ун., 2018. – С. 524-526.
9. Ишемическая болезнь сердца и коронарный атеросклероз: роль свободно-радикального окисления / А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, Ю.А. Котова. – Старый Оскол: ООО ИПК «Кириллица», 2018. – 80 С.
10. Взаимосвязь окислительного стресса с показателями липидного профиля и коагулограммы у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, В.И. Шевцова // Материалы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2018. – С. 57-58.
11. Изменение маркеров окислительного стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Материалы Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». – Самара, 2018. – С. 55-56.

12. Взаимосвязь шаперонной активности с уровнем С-реактивного белка у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, Н.В. Страхова // Российский национальный конгресс кардиологов 2018: материалы конгресса. – Москва, 2018. – С. 604.
13. Взаимосвязь маркеров оксидативного стресса с показателями, влияющими на состояние эндотелия, у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Российский национальный конгресс кардиологов 2018: материалы конгресса. – Москва, 2018. – С. 602
14. Определение шаперонной активности у пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца // Ю.А. Котова, А.К. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая // Человек и его здоровье: тезисы XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2018. - . С. 218-219.
15. Kotova Yu.A. Role of the oxidative modification of proteins in the progression of coronary atherosclerosis / Yu. A. Kotova, A.A. Zuikova, A.N. Pashkov, N.V. Strahova // *Atherosclerosis*. – 2019. – V. 287. – P. e249.
16. Котова Ю.А. Диагностическое значение шаперонной активности белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // *CardioСоматика*. – 2019. – Т. 10, № 3. – С. 60-64.
17. Kotova Ju.A. Predictors of coronary atherosclerosis: hsp70, markers of oxidative stress and endothelial dysfunction / Ju. A. Kotova, A.A. Zuikova, A.N. Pashkov, N.V. Strahova, O.N. Krasnorutskaya // *International journal of biomedicine*. – 2019. – V. 9, № 2. – P. 97-101.
18. Kotova Ju. A. Changes in indicators of oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease during lipid-lowering therapy / Ju. A. Kotova, A.A. Zuikova, A.N. Pashkov // *International journal of biomedicine*. – 2019. – V. 9, № 3. – P. 202-204.
19. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2019662506 Российская Федерация. Программа определения риска наличия и выраженности коронарного атеросклероза / Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Красноруцкая О.Н., Страхова Н.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – № 2019615696, заявл. 13.05.2019; опубл. 25.09.2019. Бюл. № 10 –1 с.
20. Свидетельство о государственной регистрации базы данных 2019620925 Российская Федерация. Маркеры окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и шаперонной активности при коронарном атеросклерозе / Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – № 2019620844, заявл. 13.05.2019; опубл. 30.05.2019. Бюл. № 6 –1 с.
21. Котова Ю.А. Оценка выраженности коронарного атеросклероза у больных ИБС с разным статусом курения / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Р.А. Шурупов // Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань, 2019. – С. 80-81.
22. Котова Ю.А. Выраженность коронарного атеросклероза у пациентов с разной приверженностью к терапии статинами / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Р.А. Шурупов // Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста». – Рязань, 2019. – С. 78-79.

23. Уровень окислительной модификации белков сыворотки крови у пациентов с различным клиническим течением стабильной стенокардии / А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова, О.Н. Красноруцкая, Н.В. Страхова // Российский национальный конгресс кардиологов 2019: материалы конгресса. – Екатеринбург, 2019. – С. 406.
24. Состояние антиоксидантной системы при коронарном атеросклерозе / А.К. Зуйкова, Ю.А. Котова, Н.В. Страхова, А.А. Зуйкова // Материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека». – Иваново, 2019. – С. 113-114.
25. Гипергомоцистеинемия и шаперонная активность при прогрессировании стабильной ишемической болезни сердца / Н.В. Страхова, Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 180.
26. Уровень окислительного стресса при прогрессировании функционального класса стабильной стенокардией / Н.В. Страхова, Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 181.
27. Роль биохимических биомаркеров в диагностике коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 1, № 3 (378). – С. 48-49.
28. Изменение показателей окислительной модификации белков с разным количеством поражение коронарных артерий / Ю.А. Котова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, А.К. Зуйкова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: тезисы XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2019. – С. 280-281.
29. Изменение уровня гомоцистеина у пациентов с коронарным атеросклерозом / Ю.А. Котова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, В.И. Шевцова // Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: тезисы XXII Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. – Санкт-Петербург: СПбГУ, 2019. – С. 281-282.
30. Роль биохимических маркеров у пациентов, перенесших инфаркт миокарда / А.А. Зуйкова, Ю.А. Котова, Н.И. Остроушко, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Cardiosоматика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 25.
31. Уровень шаперонной активности сыворотки крови при различной тяжести стабильной ИБС / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // VII Международный образовательный форум «Российские дни сердца»: сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2019. – С. 291.
32. Котова Ю.А. Роль окислительной модификации белков в развитии коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием «Биология в высшей школе: актуальные вопросы науки, образования и междисциплинарной интеграции». – Рязань, 2019. – С. 83-85.
33. Изменение уровня гомоцистеина у больных ИБС / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Тезисы международной конференции «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии». – Москва, 2019. – С. 24.
- 34. Котова Ю.А. Разработка прогностической модели риска развития инфаркта миокарда у больных ишемической болезнью сердца с различной выраженностью коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 70-73.**

35. Котова Ю.А. Маркеры окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных с ишемической болезнью сердца с разным статусом курения / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 22-26.
36. Котова Ю.А. Показатели окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у коморбидных больных с коронарным атеросклерозом на фоне приема статинов / Ю.А. Котова, Зуйкова, А.Н. Пашков, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Медицинский алфавит. – 2020. – № 2. – С. 29-31.
37. Котова Ю.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС с различной выраженностью коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 16-20.
38. Kotova Ju.A. Markers of endothelial damage, inflammation, oxidative and cell stress in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes / Ju. A. Kotova, A.A. Zuikova, A.N. Pashkov, N.V. Strahova, O.N. Krasnorutskaya, V.I. Shevzova, E.Yu. Esina // International journal of biomedicine. – 2020. – V. 10, № 2. – P. 104-107.
39. Котова Ю.А. Оценка повреждения ДНК в лимфоцитах у коморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков, А.Р. Маргарян // Лечебное дело. – 2020. – № 1. – С. 44-48.
40. Пат. 2 720 182 С 1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50 (2006.01), A61B 5/02 (2006.01). Способ прогнозирования вероятности госпитализаций у больных ишемической болезнью сердца / Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н., Шевцова В.И.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – № 2019103069, заявл. 04.02.2019; опубл. 27.04.2020, Бюл. 12 – 1 с.
41. Патент 2 721 648 С 1 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01). Способ прогнозирования наличия и выраженности коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца / Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. – № 2019102989, заявл. 04.02.2019; опубл. 21.05.2020. Бюл. № 15 – 2 с.
42. Связь повреждения ДНК с коронарным атеросклерозом у коморбидных больных ИБС / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, А.Р. Маргарян // Медицинский алфавит. – 2020. – № 2. – С. 55.
43. Маркеры повреждения эндотелия у больных ИБС и сахарным диабетом 2 типа / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая // Российский национальный конгресс кардиологов 2020: сборник материалов. – Казань, 2020. – С. 394.
44. Маркеры клеточного стресса как критерий диагностики необструктивной ИБС / Ю.А. Котова, О.Н. Красноруцкая, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова // Кардиологический вестник. – 2020. – Спец. выпуск. – С. 8-9.
45. Окислительный стресс у больных ИБС с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом и сахарным диабетом // Н.В. Страхова, Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая // Кардиологический вестник. – 2020. – Спец. выпуск. – С. 32-33.
46. Котова Ю.А. Гендерные особенности маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у коморбидных больных ИБС / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 36-41.

47. Котова Ю.А. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, Е.Ю. Есина // *CardioСоматика*. – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 23-27.
48. Kotova Yu. Assessment of DNA damage in patients with coronary heart disease / Yu. Kotova, A. Zuikova, A. Pashkov / *European journal of case reports in internal medicine*. – 2021. – V. 8, S.1. – P. 35-36.
49. Котова Ю.А. Маркеры окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей дислипидемией / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, О.Н. Красноруцкая, В.И. Шевцова // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 39-43.
50. Котова Ю.А. Параметры, связанные с наличием значимого коронарного атеросклероза / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, Е.Ю. Есина // *Терапия*. – 2021. – № 5. – С. 33-38.
51. Котова Ю.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2021. – Т. 28, № 2. – С. 25-28.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертония	КДФГн – кетондинитрофенилгидразон нейтральный
АДФГн – альдегиддинитрофенилгидразон нейтральный	КДФГо – кетондинитрофенилгидразон основной
АДФГо – альдегиддинитрофенилгидразон основной	ОХС – общий холестерин
АД – артериальное давление	СД – сахарный диабет
БТШ – белки теплового шока	САД – систолическое артериальное давление
вчСРБ – высоко чувствительный С-реактивный белок	СОД – супероксиддисмутаза
Гц – гомоцистеин	ОМБ – окисленные модифицированные белки
ДАД – диастолическое артериальное давление	ТГ – триглицериды
ДЛП – дислипидемия	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ША – шаперонная активность
ИМ – инфаркт миокарда	GS – индекс Gensini
ИМТ – индекс массы тела	
КАГ – коронароангиография	