

УДК 616.13-004.6-02:616-002

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-96-104>

Анализ взаимосвязи маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла

Ушаков А.В.¹, Захарьян Е.А.¹, Григорьев П.Е.^{2,3}, Малый К.Д.¹

¹ Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского (МИ КФУ) Россия, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

² Севастопольский государственный университет (СевГУ) Россия, 299053, г. Севастополь, ул. Университетская, 33

³ Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова (АНИИ им. И.М.Сеченова) Россия, 298603, г. Ялта, ул. Мухина, 10/3

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучение сывороточных концентраций маркеров низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в контексте их клинико-инструментальных характеристик, а также оценка их предиктивной ценности в выраженности атеросклеротических процессов коронарного русла.

Материалы и методы. В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с диагнозом ИБС. Среди пациентов были выделены подгруппы с наличием инфаркта миокарда в анамнезе (110 человек) и стенокардией (152 человека). Группы контроля представлена здоровыми добровольцами (44 человека). Пациентам выполнены коронароангиография; эхокардиографическое исследование; дуплексное ультразвуковое сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Проведено исследование уровня С-реактивного белка (СРБ, мг/л), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α, пг/мл), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15, пг/мл) и специфической молекулы эндотелиальных клеток-1 (ESM-1, нг/мл) в сыворотке крови. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Выявлена значимо большая концентрация всех лабораторных маркеров субклинического воспаления в группе пациентов с ИБС в сравнении с контролем, а также значимое повышение их значений по мере увеличения выраженности коронарного атеросклероза ($p < 0,0001$). Показана статистическая значимость различий уровня маркеров между группами пациентов с наличием стенокардии и инфаркта миокарда в анамнезе в сравнении с пациентами без данных признаков. Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между значением маркеров и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. При проведении линейного многофакторного регрессионного анализа выявлена статистически значимая связь баллов по шкале SYNTAX с концентрацией GDF-15 и ESM-1 при отсутствии таковой с СРБ и ФНО-α.

Заключение. Одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом для оценки риска прогрессирования ИБС. Показано, что эндокан и GDF-15 имеют высокую предиктивную значимость в оценке выраженности атеросклеротических процессов в коронарных артериях.

Ключевые слова: воспаление, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, фактор дифференцировки роста 15, специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, эндокан, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 5 от 19.05.2022).

Для цитирования: Ушаков А.В., Захарьян Е.А., Григорьев П.Е., Малый К.Д. Анализ взаимосвязи маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротического поражения коронарного русла. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-96-104>.

Analysis of the relationship between low-grade inflammation markers and the severity of atherosclerotic coronary bed lesions

Ushakov A.V.¹, Zakharyan E.A.¹, Grigoriev P.E.^{2,3}, Malyi K.D.¹

¹ *The Order of the Red Banner of Labour Medical Institute named after S.I. Georgievsky of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University (MI CFU)
5/7, Lenin Blvd., Simferopol, 295051, Russian Federation*

² *Sevastopol State University (SevSU)
33 Universitetskaya Str., Sevastopol, 299053, Russian Federation*

³ *Academic Scientific Research Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov (Sechenov ASRI)
10/3, Mukhina Str., Yalta, 298603, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. To study serum concentrations of low-grade inflammation markers and the severity of atherosclerotic processes in the coronary artery in patients with coronary heart disease (CHD) in the context of their clinical and instrumental characteristics.

Materials and methods. The study included 264 participants (161 men and 103 women), with 220 of them being diagnosed with CHD. Subgroups were identified among the participants, including those with a history of myocardial infarction (110 patients) and angina pectoris (152 patients). A control group consisted of healthy volunteers (44 persons). The patients underwent coronary angiography, echocardiography, duplex ultrasound scanning of the extracranial segments of the brachiocephalic arteries. The level of C-reactive protein (CRP (mg/L)), tumor necrosis factor alpha (TNF- α (pg/ml)), growth differentiation factor 15 (GDF-15 (pg/ml)), and endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1 (ng/ml)) in the blood serum were measured. Statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results. A significantly higher concentration of all laboratory markers of low-grade inflammation in the CHD group of patients compared to the control group, as well as a significant increase in their values with enhance in the severity of coronary atherosclerosis ($p < 0.0001$) was found. Significant differences in marker levels were also found between patients with angina pectoris and a history of myocardial infarction compared to those without these conditions. A correlation was revealed between the value of markers and various clinical and instrumental characteristics of the patients. Multivariate linear regression analysis revealed a statistically significant association of SYNTAX score with the concentration of GDF-15 and ESM-1, but not with CRP and TNF- α .

Conclusions. The simultaneous measurement of multiple laboratory parameters may be a more effective method for assessing the risk of CHD progression. The study also showed that endocan and GDF-15 have high prognostic significance in evaluating the severity of atherosclerotic processes in the coronary arteries.

Keywords: inflammation, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, growth differentiation factor 15, specific molecule of endothelial cells-1, endocan, atherosclerosis, coronary heart disease.

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

Source of financing. The authors declare no sources of funding.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Protocol No. 9389 dated 27.02.2023). All patients have given the voluntary informed consent to participate in the study.

For citation: Ushakov A.V., Zakharyan E.A., Grigoriev P.E., Malyi K.D. Analysis of the relationship between low-grade inflammation markers and the severity of atherosclerotic coronary bed lesions. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):96–104. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-96-104>.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы воспаление признано важнейшим компонентом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, и многочисленные исследования проявляют сложную взаимосвязь между воспалением и ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, в частности, было признано фактором, способствующим возникновению и прогрессированию различных сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, острый коронарный синдром и сердечную недостаточность [1]. Более того, известно, что артериальная гипертензия, дислипидемия, диабет и ожирение связаны с процессами субклинического воспаления [2].

В многочисленных работах продемонстрирована роль С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) как маркеров низкоинтенсивного воспаления при болезнях системы кровообращения [1–7]. Существуют единичные работы, посвященные изучению подобной роли таких показателей, как фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 1, GDF-15) и специфическая молекула эндотелиальных клеток-1, или эндокан (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1) [8–11].

GDF-15 – член суперсемейства трансформирующего фактора роста бета, является маркером воспаления и апоптоза клеток, в первую очередь атипичных. Его экспрессия индуцируется в макрофагах под влиянием интерлейкина-1 и ФНО- α , приводя к ингибированию как их активации, так и самой реакции воспаления [8]. В свою очередь, ряд исследований показал, что ESM-1, являясь суррогатным маркером воспаления и эндотелиальной дисфункции, играет решающую роль в процессах ангиогенеза, воспаления и сосудистой проницаемости [11].

Учитывая вышеизложенное, представляется актуальным изучение взаимосвязи сывороточных концентраций перечисленных лабораторных маркеров у пациентов с ИБС и оценка их предсказательной способности в прогрессировании коронарного атеросклероза.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязей сывороточных концентраций маркеров низкоинтенсивного воспаления с выраженностью атеросклеротических процессов коронарного русла

у пациентов с ИБС в контексте их клинико-инструментальных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Критериями не включения были: перенесенные менее 6 нед назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания, способные повлиять на сывороточные концентрации СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1; хроническая болезнь почек III стадии и более (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации; психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включены 264 человека (161 мужчина и 103 женщины), из них 220 – пациенты с установленным диагнозом ИБС, 44 – здоровые добровольцы (группа контроля).

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке General Electric Optima IGS 330 (General Electric, США). Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) использована шкала SYNTAX в виде онлайн-калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). Учитывая, что данная шкала является надежным инструментом определения тяжести атеросклероза КА, все пациенты были разделены на следующие группы. Группа 1 – с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX менее или равным 22 баллам ($n = 124$); группа 2 – с выраженным атеросклерозом КА, показателем 23–32 балла ($n = 53$); группа 3 – с крайне тяжелым поражением КА, количеством баллов по шкале более 33 ($n = 43$). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных после раннее перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (стентирования) в сроки от 4 мес до 6 лет ($n = 45$), с мультифокальным атеросклерозом (МФА) ($n = 46$), наличием инфар-

кта миокарда в анамнезе ($n = 110$) и стенокардией ($n = 152$). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца ($n = 44$). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Samsung-Medison, Южная Корея) методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков и предсердий, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата. Толщину комплекса «интима – медиа» (ТИМ) исследовали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере Samsung UGEO H60 (Samsung-Medison, Южная Корея).

Также нами проведено исследование концентрации СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1 в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак. Использовались коммерческие тест-системы производства Cloud Clone, США (ФНО- α , пг/мл; GDF-15, пг/мл), Biomerica, США (СРБ, мг/л), Aviscera, США (ESM-1, нг/мл).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Statistica 12.0, MedStat. Данные представляли в виде медианы и межквартильного интервала $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для проверки статистических гипотез при сравнении двух независимых групп использовали U -критерий

Манна – Уитни. Для множественных сравнений в независимых выборках в случаях количественных или порядковых данных использовали критерий Краскела – Уоллиса. В качестве апостериорного критерия для попарных сравнений использовали критерий Манна – Уитни с поправкой Бонферрони. Множественные сравнения долей номинальных признаков в независимых выборках проводили с помощью критерия Пирсона, в качестве апостериорного критерия для попарных сравнений использовали критерий Мараскуило. Статистическая связь между двумя признаками исследовалась посредством ранговой корреляции Спирмена. Для оценки зависимости атеросклеротического поражения коронарных артерий, согласно баллам по шкале SYNTAX, от лабораторных показателей субклинического воспаления был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ. Критический уровень значимости p для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация всех лабораторных маркеров субклинического воспаления в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля (табл. 2).

При изучении уровня лабораторных маркеров в сыворотке крови у пациентов трех групп, согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружено статистически значимое повышение концентрации СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1 по мере увеличения выраженности коронарного атеросклероза (табл. 3).

Таблица 1

Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов							
Параметр	Группа 1, $n = 124$	Группа 2, $n = 53$	Группа 3, $n = 43$	p	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст, годы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	64,0 [58,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]	0,882	0,961	0,778	1,000
SYNTAX, баллы, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	12,25 [5,0; 17,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ ЛЖ, %, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]	0,063	0,419	0,091	1,000
Стенокардия / Angina, n (%)	73 (58,9)	42 (79,2)	37 (86,0)	0,004	0,063	0,026	0,973
ФК 2 стенокардии, n (%)	25 (20,2)	12 (22,6)	6 (14)	0,547	–	–	–
ФК 3 стенокардии, n (%)	49 (39,5)	29 (54,7)	27 (62,8)	0,016	0,237	0,047	0,840
ФК 4 стенокардии, n (%)	–	–	4 (9,3)	<0,001	1,000	0,039	0,174
ФК 2 СН по NYHA, n (%)	44 (35,5)	14 (26,4)	6 (14,0)	0,110	–	–	–
ФК 3 СН по NYHA, n (%)	80 (64,5)	39 (73,6)	31 (72,0)	0,793	–	–	–
ФК 4 СН по NYHA, n (%)	–	–	6 (14,0)	<0,001	1,000	0,003	0,033
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)	<0,001	<0,001	0,069	0,198
ТИМ сонных артерий, см, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$	0,8 [0,8; 0,9]	1,05 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	0,024	0,030	0,641	0,972

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс.

Необходимо отметить полученную статистическую значимость различий концентрации маркеров субклинического воспаления в сыворотке крови в зависимости от наличия некоторых клинических признаков (табл. 4, 5).

Также обращают на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией показателей субклинического воспаления в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных показателей (табл. 6).

Таблица 2

Значения лабораторных показателей у пациентов с ИБС и группы контроля, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Параметр	Пациенты с ИБС, $n = 220$	Контрольная группа, $n = 44$	p
СРБ, мг/л	7,73 [6,29; 9,21]	3,22 [2,15; 3,76]	<0,001
ФНО- α , пг/мл	4,6 [3,6; 5,8]	1,4 [1,1; 2,7]	<0,001
GDF-15, пг/мл	723 [579; 912]	405 [291; 591]	<0,001
ESM-1, нг/мл	18,95 [11,51; 26,13]	5,97 [4,38; 8,25]	<0,001

Таблица 3

Значения лабораторных показателей у пациентов трех групп, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$							
Параметр	Группа 1, $n = 124$ Группа 2, $n = 53$ Группа 3, $n = 43$	Группа 1, $n = 124$ Группа 2, $n = 53$ Группа 3, $n = 43$	Группа 1, $n = 124$ Группа 2, $n = 53$ Группа 3, $n = 43$	p	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
СРБ, мг/л	7,23 [5,64; 7,86]	8,49 [7,99; 9,15]	9,99 [9,32; 11,63]	<0,001	<0,001	<0,001	0,023
ФНО- α , пг/мл	4,0 [3,2; 4,8]	5,5 [4,7; 5,9]	7,05 [5,2; 7,8]	<0,001	<0,001	<0,001	0,102
GDF-15, пг/мл	613,0 [422,5; 695,5]	891,0 [800; 944]	1245,0 [1100; 1400]	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ESM-1, нг/мл	14,40 [10,19; 19,91]	20,31 [12,75; 24,12]	32,10 [22,12; 38,21]	<0,001	0,039	<0,001	<0,001

Примечание. Для сравнения количественных и порядковых данных использовался критерий Краскела – Уоллиса.

Таблица 4

Значения лабораторных показателей у пациентов в зависимости от наличия стенокардии, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Параметр	Пациенты со стенокардией, $n = 152$	Пациенты без стенокардии, $n = 68$	p
СРБ, мг/л	8,15 [6,84; 9,56]	7,44 [5,24; 8,12]	0,003
ФНО- α , пг/мл	5,0 [3,8; 6,1]	4,2 [3,4; 5,4]	0,006
GDF-15, пг/мл	789 [632; 979]	656,5 [500; 842]	<0,001
ESM-1, нг/мл	20,05 [13,38; 29,57]	13,29 [9,23; 20,05]	<0,001

Таблица 5

Значения лабораторных показателей у пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$			
Параметр	Пациенты с ИМ в анамнезе, $n = 110$	Без ИМ в анамнезе, $n = 110$	p
СРБ, мг/л	8,33 [6,89; 9,32]	7,44 [6,21; 8,45]	0,039
ФНО- α , пг/мл	5,1 [3,9; 6,1]	4,3 [3,3; 5,4]	0,004
GDF-15, пг/мл	866 [690; 980]	633 [497; 800]	<0,001
ESM-1, нг/мл	20,605 [14,78; 30,10]	12,105 [6,78; 19,21]	<0,001

Таблица 6

Оценка статистической связи между клинико-инструментальными и лабораторными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции R Спирмена				
Параметр	R (p -value)			
	СРБ	ФНО- α	GDF-15	ESM-1
Баллы по SYNTAX	+0,487 (<0,001)	+0,573 (<0,001)	-0,830 (<0,001)	+0,474 (<0,001)
ТИМ	+0,178 (0,184)	+0,288 (0,030)	-0,499 (<0,001)	+0,436 (<0,001)
ФВ ЛЖ	-0,092 (0,174)	-0,125 (0,064)	-0,210 (0,002)	-0,197 (0,003)
ФК стенокардии	+0,236 (<0,001)	+0,233 (<0,001)	+0,434 (<0,001)	+0,443 (<0,001)
ФК СН по NYHA	+0,153 (0,023)	+0,220 (<0,001)	+0,307 (<0,001)	+0,110 (0,106)
Количество месяцев после ИМ	+0,222 (0,625)	+0,198 (0,102)	+0,367 (0,683)	+0,261 (0,270)

Примечание. СН – сердечная недостаточность.

Также обращают на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией показателей субклинического воспаления в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных показателей (табл. 6).

Для оценки зависимости атеросклеротического поражения коронарных артерий, согласно баллам по шкале SYNTAX, от лабораторных показателей субклинического воспаления был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ. Данная модель является приемлемой для прогнозирования. Об этом свидетельствуют высоко значимое значение критерия Фишера $F = 76,138$ ($p < 0,00001$); множественный коэффициент корреляции, равный 0,7686; скорректированный коэффициент детерминации – 0,5830. Коэффициент Дарбина – Уотсона составил 1,9168, что близко к 2 и показывает отсутствие авто-

корреляции в остатках и адекватность построенной модели.

Анализируя результаты регрессии, следует отметить, что из оцениваемых лабораторных маркеров статистически значимая связь баллов по шкале SYNTAX была выявлена только с GDF-15 и в меньшей степени с ESM-1 (табл. 7), в отличие от СРБ и ФНО- α .

В дальнейшем при пересчете модели с включением только этих двух показателей (GDF-15 и ESM-1) она все еще является приемлемой для прогнозирования: значение критерия Фишера $F = 126,30$ ($p < 0,00001$); коэффициент множественной корреляции 0,7358; скорректированный коэффициент детерминации 0,5371; коэффициент Дарбина – Уотсона 1,9605.

Таблица 7

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи баллов по шкале SYNTAX со значениями лабораторных показателей					
Параметр	β	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	–	–	–6,00057	1,694136	0,000489
GDF-15, пг/мл	0,650666	0,051819	0,02600	0,002070	<0,000001
ESM-1, нг/мл	0,136217	0,049111	0,15113	0,054489	0,006040
СРБ, мг/л	0,075386	0,045461	0,20774	0,125274	0,098748
ФНО- α , пг/мл	0,071769	0,046442	0,23795	0,153976	0,123760

Таблица 8

Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи баллов по шкале SYNTAX со значениями GDF-15 и эндотокана					
Параметр	β	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	–	–	–2,35452	1,546611	0,129391
GDF-15, пг/мл	0,652809	0,051894	0,02430	0,001932	0,000000
ESM-1, нг/мл	0,154705	0,051894	0,17061	0,057228	0,003204

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении факторов сердечно-сосудистого риска становится очевидной взаимосвязь между атеросклеротическими и воспалительными процессами. Устойчивое повышение маркеров воспаления тесно связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вызванных разрывом атеросклеротических бляшек [2].

Необходимо отметить значительное количество исследований роли СРБ и ФНО- α как репрезентативных лабораторных маркеров прогнозирования основных сердечно-сосудистых событий [3]. Так, более 20 лет назад Р.М. Ridker и соавт. было показано, что включение показателей СРБ и липидов более эффективно в прогнозировании риска развития ИМ по сравнению с моделями, использующими только уровень липидов. Кроме того, исходные показатели СРБ предсказывали риск ИМ даже у лиц с низким

уровнем общего холестерина или высоким соотношением общего холестерина и липопротеинов высокой плотности [12]. В частности, были разработаны шкалы Рейнольдса для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего периода у женщин (Reynolds Risk Score) и мужчин (Reynolds risk score for men), которые включали в том числе уровень СРБ [13]. Представляет интерес исследование, проведенное в 2018 г. с участием 7 382 человек для подтверждения новой системы оценки риска, включающей такие факторы, как уровень СРБ и количественное определение кальция в коронарных артериях. Эта модель, известная как Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM), превзошла традиционные шкалы, что делает ее потенциально ценным инструментом для принятия решений, основанных на оценке риска, в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [14].

В свою очередь, известно, что ФНО- α активирует эндотелиальные клетки и индуцирует экспрессию моноцитами и (или) макрофагами цитокинов и хемокинов, которые приводят к прогрессированию атеросклеротических процессов. В развитии атеросклероза немаловажную роль играет апоптоз эндотелиальных клеток [15]. ФНО- α индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток путем усиления аутофагии, а также способствует их преждевременному старению [16]. Хорошо изучена роль ФНО- α в подавлении регуляции гена *eNOS*, что приводит к снижению выработки оксида азота (NO) и, как следствие, к пролиферации эндотелия и ингибированию эндотелий-зависимой вазодилатации [17]. В ряде работ было продемонстрировано, что ФНО- α вызывает дисфункцию эндотелия, способствует образованию пенстых клеток, ангиогенезу, пролиферации гладкомышечных клеток и тромбозу [18, 19].

Однако представляет безусловный интерес изучение «новых» лабораторных маркеров низкоинтенсивного воспаления, таких как GDF-15 и эндокан. Именно способность кардиомиоцитов продуцировать GDF-15 в ответ на стресс лежит в основе диагностической ценности данного маркера. L. Lind и соавт. [20] с помощью ультразвукового исследования оценивали толщину ТИМ и высоту бляшки в сонных артериях и обнаружили, что доля утолщенных атеросклеротических бляшек увеличивалась с ростом уровня GDF-15. A. Rohatgi и соавт. [21] продемонстрировали положительную корреляционную связь GDF-15 с признаками субклинического коронарного атеросклероза и смертностью. Данные, полученные в восьми исследованиях в результате обследования 4 126 пациентов с СН, продемонстрировали связь избыточной экспрессии GDF-15 с повышенным риском смерти [22]. Более того, GDF-15 соответствует критериям R.S. Vasan (2006) как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [23].

В свою очередь, экспрессия эндокана в эндотелиальных клетках повышается в ответ на воспалительные триггеры, такие как липополисахариды и цитокины (ФНО- α , трансформирующий фактор роста $\beta 1$, фактор роста фибробластов 2, интерлейкин-1 β , фактор, индуцируемый гипоксией 1 α), и снижается интерфероном γ [24, 25]. Эндокан также усиливает выработку провоспалительных цитокинов эндотелиоцитами, экспрессию молекул адгезии и адгезию между моноцитами и эндотелиальными клетками. Кроме того, активированные эндоканом молекулы адгезии могут секретировать мощные хемокины, такие как IL-8 и хемотаксический белок моноцитов-1, необходимые для воспалительной

реакции и способствующие прогрессированию атеросклероза [26]. В нескольких исследованиях изучалась роль эндокана в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести ИБС с помощью шкал Gensini и SYNTAX, оценивающих анатомию, морфологию и тяжесть стеноза коронарных артерий и широко используемых в клинической практике для выбора оптимального вида лечения и прогнозирования общего сердечно-сосудистого риска. Были получены противоречивые результаты относительно корреляции эндокана с обеими шкалами. В некоторых исследованиях сообщалось о значительных, независимых и положительных корреляциях [27, 28], в других – не обнаружено каких-либо значимых ассоциаций [29, 30].

В настоящем исследовании обнаружены более высокие концентрации всех маркеров низкоинтенсивного воспаления у пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой ($p < 0,0001$). Также отмечено увеличение их значений по мере прогрессирования поражения КА ($p < 0,0001$), статистическая значимость различий в зависимости от наличия таких клинических признаков, как стенокардия и наличие ИМ в анамнезе, а также ряд корреляционных связей между их показателями и рядом клинико-инструментальных характеристик. В последующем с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа была предпринята попытка оценки предиктивной значимости сывороточных концентраций СРБ, ФНО- α , GDF-15 и ESM-1, из которых два последних показателя продемонстрировали независимую связь с выраженностью атеросклеротических процессов коронарного русла. При этом наиболее значимым в данной модели оказался именно GDF-15 ($\beta = 0,651$; $b = 0,026$; $p < 0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом для оценки риска прогрессирования ИБС, поскольку позволяет более точно оценивать многочисленные аспекты патогенеза. Показано, что эндокан и в большей степени GDF-15 ассоциированы с выраженностью атеросклеротических процессов в коронарных артериях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Libérale L., Badimon L., Montecucco F., Lüscher T.F., Libby P., Camici G.G. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022;79(8):837–847. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.017.
2. González-Pacheco H., Amezcua-Guerra L.M., Vazquez-Rangel A., Martínez-Sánchez C., Pérez-Méndez O., Verdejo J. et al. Levels of high-density lipoprotein cholesterol are associ-

- ated with biomarkers of inflammation in patients with acute coronary syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(11):1651–1657. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.009.
3. Amezcua-Castillo E., González-Pacheco H., Sáenz-San Martín A., Méndez-Ocampo P., Gutierrez-Moctezuma I., Massó F. et al. C-reactive protein: the quintessential marker of systemic inflammation in coronary artery disease-advancing toward precision medicine. *Biomedicines*. 2023;11(9):2444. DOI: 10.3390/biomedicines11092444.
 4. Zhang J., Wang X., Tian W., Wang T., Jia J., Lai R. et al. The effect of various types and doses of statins on C-reactive protein levels in patients with dyslipidemia or coronary heart disease: A systematic review and network meta-analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;27(9):936817. DOI: 10.3389/fcvm.2022.936817.
 5. Olsen M.B., Gregersen I., Sandanger Ø., Yang K., Sokolova M., Halvorsen B.E. et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC Basic Transl. Sci.* 2021;7(1):84–98. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.08.006.
 6. Attiq A., Afzal S., Ahmad W., Kandeel M. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2024;966:176338. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176338.
 7. Tsioufis P., Theofilis P., Tsioufis K., Tousoulis D. The impact of cytokines in coronary atherosclerotic plaque: current therapeutic approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15937. DOI: 10.3390/ijms232415937.
 8. May B.M., Pimentel M., Zimmerman L.I., Rohde L.E. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021;116(3):494–500. DOI: 10.36660/abc.20200426.
 9. Wang J., Wei L., Yang X., Zhong J. Roles of growth differentiation factor 15 in atherosclerosis and coronary artery disease. *J. Am. Heart Assoc.* 2019;8(17):e012826. DOI: 10.1161/JAHA.119.012826.
 10. Katsiouna M., Kourampi I., Oikonomou E., Tsigkou V., Theofilis P., Charalambous G. et al. Novel biomarkers and their role in the diagnosis and prognosis of acute coronary syndrome. *Life (Basel)*. 2023;13(10):1992. DOI: 10.3390/life13101992.
 11. Bessa J., Albino-Teixeira A., Reina-Couto M., Sousa T. Endocan: a novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2020;509:310–335. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.041.
 12. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(20):2007–2011. DOI: 10.1161/01.cir.97.20.2007.
 13. Ridker P.M., Paynter N.P., Rifai N., Gaziano J.M., Cook N.R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–2251. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251.
 14. Khera A., Budoff M.J., O'Donnell C.J., Ayers C.A., Locke J., de Lemos J.A. et al. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM) Coronary Calcium Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator. *Circulation*. 2018;138(17):1819–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033505.
 15. Duan H., Zhang Q., Liu J., Li R., Wang D., Peng W. et al. Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis. *Pharmacol. Res.* 2021;168:105599. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105599.
 16. Chen J.X., Huang X.Y., Wang P., Lin W.T., Xu W.X., Zeng M. Effects and mechanism of arachidonic acid against TNF- α induced apoptosis of endothelial cells. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2021;77(3):259–265. DOI: 10.3233/CH-200946.
 17. Gupta L., Thomas J., Ravichandran R., Singh M., Nag A., Panjiyar B.K. Inflammation in cardiovascular disease: a comprehensive review of biomarkers and therapeutic targets. *Cureus*. 2023;15(9):e45483. DOI: 10.7759/cureus.45483.
 18. An L., Shen S., Wang L., Li Y., Fahim S., Niu Y. et al. TNF-alpha increases angiogenic potential in a co-culture system of dental pulp cells and endothelial cells. *Braz. Oral. Res.* 2019;33:e059. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0059.
 19. Shi X., Pan S., Li L., Li Y., Ma W., Wang H. et al. HIX003209 promotes vascular smooth muscle cell migration and proliferation through modulating miR-6089. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):8913–8922. DOI: 10.18632/aging.103079.
 20. Lind L., Wallentin L., Kempf T., Tapken H., Quint A., Lindahl B. et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur. Heart J.* 2009;30(19):2346–2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261.
 21. Rohatgi A., Patel P., Das S.R., Ayers C.R., Khera A., Martinez-Rumayor A. et al. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study. *Clin. Chem.* 2012;58(1):172–182. DOI: 10.1373/clinchem.2011.171926.
 22. Zeng X., Li L., Wen H., Bi Q. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2017;18(2):53–59. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000412.
 23. Vasan R.S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335–2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
 24. Chen J., Jiang L., Yu X.H., Hu M., Zhang Y.K., Liu X. et al. Endocan: a key player of cardiovascular disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;5(8):798699. DOI: 10.3389/fcvm.2021.798699.
 25. Scuruchi M., D'Ascola A., Avenoso A., Mandraffino G., Campo S., Campo G.M. Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta. *Mol. Cell Biochem.* 2021;476(3):1589–1597. DOI: 10.1007/s11010-020-04001-4.
 26. Li C., Geng H., Ji L., Ma X., Yin Q., Xiong H. ESM-1: a novel tumor biomarker and its research advances. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2019;19(14):1687–1694. DOI: 10.2174/1871520619666190705151542.
 27. Kundi H., Balun A., Cicekcioglu H., Karayigit O., Topcuoglu C., Kilinckaya M.F. et al. Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and

- coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*. 2017;68(1):46–51. DOI: 10.1177/0003319716646932.
28. Çimen T., Efe T.H., Akyel A., Sunman H., Algül E., Şahan H.F. et al. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. *Angiology*. 2016;67(9):846–853. DOI: 10.1177/0003319715625827.
29. Kose M., Emet S., Akpınar T.S., Kocaaga M., Cakmak R., Akarsu M. et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727–731. DOI: 10.1177/0003319714548870.
30. Qiu C.R., Fu Q., Sui J., Zhang Q., Wei P., Wu Y. et al. Serum endothelial cell-specific molecule 1 (endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance. *Angiology*. 2017;68(4):354–359. DOI: 10.1177/0003319716651349.

Вклад авторов

Ушаков А.В. – анализ литературы, интерпретация данных, координация выполнения исследования, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Захарьян Е.А. – разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения исследования, получение и интерпретация клинических данных, написание текста статьи, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Григорьев П.Е. – составление базы данных, статистическая обработка результатов исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение содержания для публикации рукописи. Малый К.Д. – анализ литературы, получение и интерпретация клинических данных, составление базы данных.

Информация об авторах

Ушаков Алексей Витальевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренней медицины № 1, МИ КФУ, г. Симферополь, ushakovav88@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7020-4442>

Захарьян Елена Аркадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренней медицины № 1, МИ КФУ, г. Симферополь, locren@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7384-9705>

Григорьев Павел Евгеньевич – д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры «Психология», СевГУ, г. Севастополь; вед. науч. сотрудник, АНИИ им. И.М. Сеченова, mhnty@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7390-9109>

Малый Константин Дмитриевич – канд. мед. наук, доцент кафедры биохимии, МИ КФУ, kdmalykd@gmail.com, г. Симферополь <http://orcid.org/0000-0002-6591-2719>

(✉) Захарьян Елена Аркадьевна, locren@yandex.ru

Поступила в редакцию 18.07.2024;
одобрена после рецензирования 31.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024