

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры

О.В. Цыганкова^{1,2}, Н.Е. Евдокимова¹, Л.Д. Латынцева¹¹НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение компартментов жировых депо и некоторых кардиометаболических маркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), предиабетом и абдоминальным ожирением.

Материал и методы: в одноцентровое открытое рандомизированное исследование на базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН включено 64 человека (из них 32 — мужчины) с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением. Проведены стандартное общеклиническое и лабораторное обследование, оценка уровней N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительного C-реактивного белка (вЧСРБ) плазмы крови, ультразвуковая липометрия эпикардиального и предбрюшинного жировых депо.

Результаты исследования: медиана возраста включенных в исследование мужчин — 58,00 [54,25; 60,00] года, женщин — 58,00 [56,00; 59,00] года. Масса тела у мужчин была выше по сравнению с женщинами ($p=0,036$). Уровень NT-proBNP у женщин оказался ниже, чем у мужчин ($p=0,036$), как и скорость клубочковой фильтрации ($p=0,034$). Толщина эпикардиального и предбрюшинного жира была сопоставима у мужчин и женщин, толщина подкожного жира была выше у женщин ($p=0,001$). Наименьшая концентрация NT-proBNP в плазме крови отмечена у мужчин с ожирением 3-й степени. У женщин с ожирением 2-й и 3-й степени концентрация вЧСРБ плазмы была выше, чем у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени ($p=0,047$). У женщин обнаружена прямая связь средней силы между уровнями NT-proBNP и вЧСРБ ($r=0,375$, $p=0,034$).

Заключение: в изучаемой выборке у мужчин значения массы тела, скорости клубочковой фильтрации и концентрации NT-proBNP в плазме крови были выше в сравнении с этими показателями у женщин. Уровень NT-proBNP при ожирении 3-й степени у мужчин оказался минимальным, лишь незначительно превышая диагностический предел. Самые высокие показатели вЧСРБ зарегистрированы у женщин с ожирением 2-й и 3-й степени, что акцентирует их провоспалительный статус. Висцеральные эпикардиальные и предбрюшинные жировые компартменты не отличались значимо у лиц обоих полов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, предиабет, ожирение, NT-proBNP, C-реактивный белок, эпикардиальный жир, премезентериальный жир, подкожный жир, мужчины, женщины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Латынцева Л.Д. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса на фоне предиабета и абдоминального ожирения: компартменты жировых депо и кардиометаболические маркеры. РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(1):22–29. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.

Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers

O.V. Tsygankova^{1,2}, N.E. Evdokimova¹, L.D. Latyntseva¹¹Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS, Novosibirsk, Russian Federation²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the fat depot compartments and some cardiometabolic risk markers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF), prediabetes and abdominal obesity.

Patients and Methods: this randomized open single-center study was carried out in the Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS and included 64 subjects (32 of them were males) with CHFpEF, prediabetes and abdominal obesity. The standard general clinical examination and laboratory tests, measurements of NT-proBNP and high-sensitivity C-reactive protein (CRP) in blood plasma, as well as ultrasonography for imaging epicardial and preperitoneal fat depots (lipometry) were used to evaluate patients.

Results: median age of the studied male patients was 58.00 [54.25; 60.00] years, female patients — 58.00 [56.00; 59.00] years. Males had a higher body weight as compared to females ($p=0.036$). The level of NT-proBNP in women was lower than in men ($p=0.036$), just as the glomerular filtration rate ($p=0.034$). The thickness of the epicardial and preperitoneal fat layers were similar in men and women, while the

subcutaneous fat layer was thicker in women ($p=0.001$). Male patients with grade 3 obesity had the lowest NT-proBNP concentration in blood plasma. In women with grade 2 and 3 obesity the concentration of high-sensitivity C-reactive protein (CRP) in blood plasma was higher than in women with overweight and grade 1 obesity ($p=0.047$). A moderate linear relationship between NT-proBNP and high-sensitivity CRP levels was found in female patients ($r=0.375$, $p=0.034$).

Conclusion: body weight measurements, glomerular filtration rates and NT-proBNP concentrations in blood plasma were higher in the studied sample of men as compared to those in women. Male patients with grade 3 obesity had the minimal NT-proBNP level (just slightly above the diagnostic limit). The highest high-sensitivity CRP measurements were reported in women with grade 2 and 3 obesity which underscores their proinflammatory status. No significant differences in the visceral epicardial and preperitoneal fat compartments were found between male and female patients.

KEYWORDS: chronic heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes, obesity, NT-proBNP, C-reactive protein, epicardial fat, premesenteric fat, subcutaneous fat, males, females.

FOR CITATION: Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Latyntseva L.D. Chronic heart failure with preserved ejection fraction amid prediabetes and abdominal obesity: fat depot compartments and cardiometabolic risk markers. *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(1):22–29 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-1-22-29.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни, возрастающим распространением ожирения, инсулинорезистентности и применения цитотоксических лекарственных препаратов, множественным воздействием на миокард других метаболических факторов, ростом числа сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) проблемы хронической сердечной недостаточности (ХСН) как финального этапа кардиоренометаболического континуума приобретают все большую значимость [1, 2]. В последние годы особое внимание уделяется изучению ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ), что обусловлено как широкой распространенностью, так и трудностями диагностики и лечения этого состояния [3]. По сравнению с пациентами, страдающими ХСН со сниженной фракцией выброса, пациентов с ХСНсФВ чаще госпитализируют не по поводу декомпенсации сердечной недостаточности, а из-за сопутствующих заболеваний (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) [4]. Данные исследований, посвященных изучению особенностей гуморальных и структурно-функциональных характеристик пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и абдоминальным ожирением, (АО) ограничены.

Цель исследования: изучение компартментов жировых депо и некоторых кардиометаболических маркеров у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН проводится интервенционное одноцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование «Эффективность и безопасность применения метформина пролонгированного высвобождения у пациентов с предиабетом, ХСН и АО», включающее 4 последовательных периода: скрининг, вводный период (в течение 4 нед. до рандомизации, когда все пациенты будут принимать оригинальный метформин пролонгированного действия в дозе 1000–1500 мг/сут с оценкой его переносимости), рандомизация (группа метформина и группа сравнения) и основной период — наблюдение, клинические, лабораторные и инструментальные исследования у пациентов двух указанных групп на фоне базовой терапии ХСНсФВ (52 нед., или 12 мес.). В настоящее время закончен этап набора и исходного обследования пациентов.

В исследование включено 64 человека (из них 32 — мужчины).

Критерии включения: лица мужского или женского пола в возрасте 45–60 лет; предиабет и ХСН I–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), установленные не менее чем за 3 мес. до скрининга^{1,2}; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) в период скрининга или в течение 12 мес. до него; структурные поражения сердца — расширение левого предсердия (ЛП) (определяется по крайней мере одним из следующих значений: ширина (диаметр) ЛП $\geq 3,8$ см, или длина ЛП $\geq 5,0$ см, или площадь ЛП ≥ 20 см², или объем ЛП ≥ 55 мл, или индекс объема ЛП ≥ 29 мл/м²) или гипертрофия ЛЖ (определяется толщиной межжелудочковой перегородки или толщиной задней стенки ЛЖ $\geq 1,1$ см), подтвержденные результатами ЭхоКГ в период скрининга или в течение 12 мес. до начала участия в исследовании; концентрация N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл (для пациентов с фибрилляцией предсердий NT-proBNP > 365 пг/мл); АО (окружность талии > 80 см для женщин и > 94 см для мужчин); офисное артериальное давление (АД) $\leq 140/85$ мм рт. ст., в том числе на фоне оптимальной антигипертензивной терапии; применение оптимально подобранного лечения ХСН в течение минимум 3 мес. до скрининга.

Критерии исключения: непереносимость метформина; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 45 мл/мин/1,73 м²; эндокринопатии, кроме предиабета; острый коронарный синдром, инсульт или вмешательство на сердце (аортокоронарное шунтирование, чрескожная коронарная ангиопластика или вальвулопластика) в анамнезе; симптомы острой декомпенсированной ХСН с уровнем NT-proBNP ≥ 900 пг/мл на момент обследования или за последние 3 мес.; применение биологически активных добавок, гипогликемических препаратов, препаратов для лечения ожирения в течение 6 мес. до включения и/или во время исследования; беременность, лактация; частое употребление алкоголя / алкоголизм (определяется как потребление более 10 ед. алкоголя в неделю [1 ед.=200 мл сухого вина, 500 мл пива или 50 мл 40% спиртного напитка]); наркомания; другие противопоказания согласно инструкции по медицинскому применению оригинального метформина пролонгированного высвобождения. Все пациенты дали

¹ Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (дата обращения: 27.11.2022).

² Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (дата обращения: 27.11.2022).

информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 48 от 08.06.2021).

Исходное обследование пациентов включало анализ демографических характеристик и данных анамнеза. Проведены общеклиническое обследование, стандартная антропометрия. Лабораторные исследования включали определение концентрации креатинина с расчетом СКФ по формуле CKD-EPI, оценку состояния углеводного обмена (содержание глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, уровень гликированного гемоглобина) и липидного профиля (общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности, а также определение уровня NT-проBNP методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) плазмы иммунотурбидиметрическим методом (нижний предел обнаружения — 0,1 мг/л). Дополнительно рассчитывали индексы инсулинорезистентности:

$HOMA-R = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ ($\geq 2,7$ свидетельствует о наличии инсулинорезистентности);

$FIRI = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 25$ ($\geq 2,7$ свидетельствует о наличии инсулинорезистентности);

$\text{Индекс триглицериды (ТГ)} = \ln [ТГ (мг/дл) \times \text{глюкоза плазмы натощак (мг/дл)} / 2]$ (общепринятые значения, характерные для инсулинорезистентности, отсутствуют).

Толщину эпикардиальной, премезентериальной и подкожной жировой ткани определяли с помощью ультразвуковой липометрии [5]. Описание количественных признаков представлено в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]), в связи с распределением изучаемых переменных, отличным от нормального, согласно критерию Колмогорова — Смирнова. Используются стандартные критерии оценки статистических гипотез: критерий Манна — Уитни для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку; критерий Краскела — Уоллиса для сравнения трех независимых выборок. Группы по частотам сравнивали с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного теста Фишера. Для оценки корреляционных связей проведен анализ Спирмена. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Для анализа данных использовали статистическую программу SPSS 20.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было скринировано 122 пациента с клиническими признаками ХСН, структурным поражением сердца (расширением ЛП или гипертрофией ЛЖ), ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, а также АО и предиабетом. В исследование включены 64 (52,5%) пациента с диагностическим для ХСН уровнем NT-проBNP ≥ 125 пг/мл. Среди остальных 58 обследованных с уровнем NT-проBNP < 125 пг/мл, у которых диагноз ХСН был клинически высоковероятен, но не подтвержден высоким значением NT-проBNP, были 37 (63,8%) мужчин с медианой возраста 57,00 [52,00; 59,00] года и 21 (36,2%) женщина с медианой возраста 58,00 [53,00; 60,00] года. Уровень NT-проBNP у мужчин составил 35,00 [20,50; 60,00] пг/мл, у женщин — 43,00 [22,50; 59,50] пг/мл. По описанным по-

казателям группы не различались между собой ($p=0,681$). Среди мужчин, не включенных в исследование, ожирение 1-й степени было у 18 (48,6%), 2-й степени — у 6 (16,2%), 3-й степени — у 4 (10,8%). Среди женщин по 8 (38,1%) пациентов страдали ожирением 1-й и 2-й степени.

Медиана возраста мужчин, включенных в исследование, составила 58,00 [54,25; 60,00], женщин — 58,00 [56,00; 59,00] года. Мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, ФК ХСН по NYHA, уровням систолического и диастолического АД, частоте сердечных сокращений, показателям липидного и углеводного обмена, уровню аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, вЧСРБ в сыворотке крови (табл. 1). Показатели всех трех индексов, использованных для оценки инсулинорезистентности, свидетельствовали о ее наличии как у мужчин, так и у женщин. Классической картины метаболической дислипидемии — высокого уровня ТГ в сочетании с низкой концентрацией ХС-ЛПВП — в нашем исследовании не выявлено, что, вероятно, связано с приемом статинов каждым 5-м пациентом. Среди мужчин доля курящих и бывших курильщиков (отказ от курения > 12 мес. назад) была больше. Значения массы тела ожидаемо были выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,036$) при отсутствии различий индекса массы тела (ИМТ).

Известно, что нарушение гломерулярной фильтрации ведет к увеличению концентрации NT-проBNP, так как экскреция этого пептида осуществляется почками. В нашем исследовании, несмотря на то, что показатели СКФ у женщин были ниже, чем у мужчин, значения NT-проBNP у женщин оказались ниже, чем у мужчин.

Структура сопутствующей патологии и получаемое лечение представлены на рисунках 1 и 2.

В таблице 2 представлены параметры ультразвуковой липометрии эпикардиального, предбрюшинного и подкожного жира. При оценке жировых компартментов показано, что толщина эпикардиального и предбрюшинного жира сопоставима у мужчин и женщин, тогда как толщина подкожного жира выше у женщин ($p=0,001$).

При анализе содержания NT-проBNP у пациентов с ХСНсФВ была показана корреляция его концентрации со степенью ожирения у мужчин. Так, при ожирении 3-й степени у мужчин концентрация NT-проBNP в плазме крови оказалась в 2,4 раза ниже, чем у мужчин с ожирением 1-й степени, и в 2,8 раза ниже, чем у мужчин с ожирением 2-й степени (табл. 3). У женщин с разной степенью ожирения уровни NT-проBNP не различались. Концентрация NT-проBNP в плазме при ожирении 3-й степени лишь незначительно превышала диагностический предел как у мужчин, так и у женщин.

У женщин с ожирением 2-й и 3-й степени уровень вЧСРБ плазмы был выше по сравнению с женщинами с избыточной массой тела и ожирением 1-й степени (табл. 4). У мужчин эти показатели существенно не различались между пациентами с разной степенью ожирения. Корреляционный анализ продемонстрировал прямую связь средней силы уровней NT-проBNP и вЧСРБ ($r=0,375$, $p=0,034$) у женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

К современным ключевым биомаркерам ССЗ, используемым в рутинной клинической практике, относят кардиоспецифические изоформы тропонинов и натрий-уретические пептиды (НУП). Последние служат ключевы-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО**Table 1.** Major clinical and laboratory characteristics of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction, prediabetes and abdominal obesity

Показатель / Indicator	Мужчины / Males (n=32)	Женщины / Females (n=32)	p
Возраст, лет, / Age, years, Me [Q1; Q3]	58,00 [54,25; 60,00]	58,00 [56,00; 59,00]	0,797
ФК ХСН по NYHA / CHF FC by NYHA, n (%):			
I	9 (28,1)	10 (31,3)	0,840
II	15 (46,9)	20 (62,5)	0,496
III	8 (25,0)	2 (6,3)	0,077
Статус курения / Smoking status, n (%):			
не курит / non-smoker	9 (28,1)	27 (84,4)	0,015
бывший курильщик / former smoker	16 (50,0)	3 (9,4)	0,008
курит / smoker	7 (21,9)	2 (6,3)	0,118
Масса тела, кг / Body weight, kg, Me [Q1; Q3]	106,65 [94,73; 122,05]	93,55 [86,40; 111,0]	0,036
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² , Me [Q1; Q3]	33,49 [30,04; 37,52]	35,56 [32,90; 40,89]	0,096
Систолическое АД, мм рт. ст. / Systolic BP, mm Hg, Me [Q1; Q3]	136,00 [128,50; 142,00]	137,00 [124,50; 143,00]	0,861
Диастолическое АД, мм рт. ст. / Diastolic BP, mm Hg, Me [Q1; Q3]	84,50 [78,00; 90,00]	84,00 [74,50; 90,00]	0,814
ЧСС, в 1 мин / HR, per min, Me [Q1; Q3]	74,00 [66,00; 86,50]	68,50 [63,50; 74,00]	0,120
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l, Me [Q1; Q3]	95,50 [86,25; 102,75]	82,50 [77,00; 87,75]	<0,0001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² / eGFR, ml/min/1.73 m ² , Me [Q1; Q3]	74,19 [65,71; 81,22]	66,29 [61,19; 75,06]	0,038
Общий холестерин, мг/дл / Total cholesterol, mg/dl, Me [Q1; Q3]	168,05 [147,25; 224,98]	186,00 [146,73; 234,83]	0,432
ТГ, мг/дл / TG, mg/dl, Me [Q1; Q3]	128,35 [88,70; 190,85]	131,00 [88,73; 185,10]	0,914
ХС-ЛПНП, мг/дл / LDL-C, mg/dl, Me [Q1; Q3]	89,00 [62,00; 161,60]	86,00 [72,00; 146,90]	0,888
ХС-ЛПВП, мг/дл / HDL-C, mg/dl, Me [Q1; Q3]	47,15 [38,23; 58,43]	50,90 [44,48; 69,03]	0,115
АЛТ, ммоль/л / ALT, mmol/l, Me [Q1; Q3]	21,50 [16,25; 32,50]	21,00 [16,25; 30,50]	0,687
АСТ, ммоль/л / AST, mmol/l, Me [Q1; Q3]	20,50 [17,00; 24,75]	19,00 [17,00; 23,00]	0,572
Глюкоза натощак, ммоль/л / Fasting glucose, mmol/l, Me [Q1; Q3]	6,50 [6,03; 6,80]	6,30 [6,00; 6,58]	0,140
Инсулин натощак, мкЕд/мл / Fasting insulin, μU/ml, Me [Q1; Q3]	12,45 [8,50; 23,00]	10,55 [9,13; 18,98]	0,663
Индекс HOMA-IR / HOMA-IR index, Me [Q1; Q3]	3,41 [2,38; 6,76]	3,04 [2,45; 5,28]	0,537
Индекс FIRI / FIRI index, Me [Q1; Q3]	3,07 [2,14; 6,32]	2,73 [2,21; 4,75]	0,519
Индекс ТГ/глюкоза / TG/glucose index, Me [Q1; Q3]	8,92 [8,48; 9,34]	8,91 [8,50; 9,27]	0,957
Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin, %, Me [Q1; Q3]	6,00 [5,63; 6,30]	5,90 [5,70; 6,30]	0,925
NT-проBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml, Me [Q1; Q3]	174,00 [127,00; 409,75]	129,50 [126,25; 158,50]	0,040
вЧСРБ, мг/л / hsCRP, mg/ml, Me [Q1; Q3]	3,05 [1,13; 6,45]	2,50 [1,00; 4,45]	0,320

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note. ALT — alanine aminotransferase, AST — aspartate aminotransferase, HR — heart rate.

Таблица 2. Параметры ультразвуковой липометрии у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО, Me [Q1; Q3]**Table 2.** Parameters of fat ultrasound (lipometry) in patients with CHFpEF, prediabetes and AO, Me [Q1; Q3]

Показатель / Indicator	Мужчины / Males (n=32)	Женщины / Females (n=32)	p
Толщина эпикардального жира (парастеральный доступ, систола), мм Epicardial fat thickness (parasternal view, systole), mm	6,50 [5,10; 8,38]	6,80 [4,75; 9,08]	0,846
Толщина эпикардального жира (эпигастральный доступ, систола), мм Epicardial fat thickness (epigastric view, systole), mm	9,30 [7,13; 11,23]	8,90 [5,90; 9,85]	0,253
Толщина предбрюшинного жира, мм / Preperitoneal fat thickness, mm	16,90 [14,60; 21,15]	16,55 [14,29; 20,18]	0,867
Толщина подкожного жира, мм / Subcutaneous fat thickness, mm	15,60 [10,10; 19,98]	20,00 [17,04; 22,50]	0,001

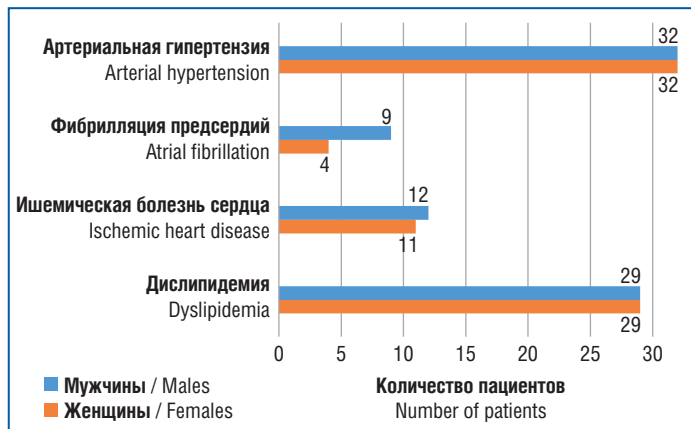


Рис. 1. Структура сопутствующей кардиологической патологии у мужчин и женщин в изучаемой выборке

Fig. 1. Structure of cardiac co-morbidities in males and females of the studied sample

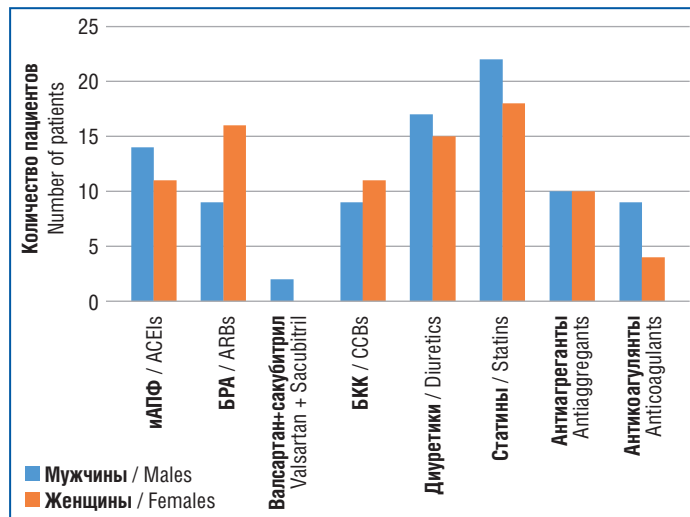


Рис. 2. Структура получаемой кардиотропной терапии у мужчин и женщин в изучаемой выборке.

ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, БКК — блокаторы кальциевых каналов

Fig. 2. Structure of the cardiotropic drugs taken by males and females in the studied sample.

ACEIs — angiotensin converting enzyme inhibitors; ARBs — angiotensin II receptor blockers, CCBs — calcium-channel blockers

ми диагностическими и прогностическими ориентирами для пациентов с ХСН, независимо от ФВ. При ХСН в ответ на увеличение давления в камерах сердца и их последующее растяжение секреция НУП повышается. Вместе с тем, по данным отечественных и зарубежных публикаций, уровень НУП изменяется при целом ряде состояний, помимо ХСН: ожирении или дефиците массы тела, гипогонадизме, ишемической болезни сердца, остром коронарном синдроме, фибрилляции предсердий, почечной недостаточности, интенсивных физических нагрузках, приеме валсартана + сакубитрила, гормональных контрацептивов, кардиотоксических препаратов (при лечении онкологических заболеваний), а также влиянии ложноположительных факторов интерференции [6]. Существуют убедительные наблюдения, которые свидетельствуют об обратной зависимости между уровнями НУП и ИМТ как у пациентов с ХСН, так и у пациентов без нее [7, 8]. Этот факт важно учитывать, принимая во внимание неуклонно возрастающую распространенность ожирения во всем мире [7].

В нашем исследовании лишь у 52,5% пациентов с симптомами и признаками ХСНсФВ, предиабетом и АО уровень NT-proBNP превысил диагностические для него значения. Среди 58 (47,5%) пациентов, у которых уровень NT-proBNP оказался <125 пг/мл, преобладали мужчины,

более чем 2/3 которых страдали ожирением, в том числе 4 пациента — морбидным. У 16 (76,2%) не включенных в исследование женщин зарегистрировано ожирение 1-й и 2-й степени в равных долях. Можно предположить, что недостижение диагностического уровня NT-proBNP у ряда пациентов обусловлено ожирением. Вышедшее в 2019 г. «Практическое руководство Ассоциации СН Европейского общества кардиологов по использованию концентраций НУП» рекомендует для достижения диагностической точности маркеров у пациентов с ожирением (не ранжируя его по степени) снизить установленные пороговые концентрации до 50% [7]. Однако в отечественных и зарубежных рекомендациях, посвященных диагностике и лечению ХСН, референсные значения НУП для таких пациентов остаются прежними. В то же время в актуальных европейских согласительных документах указано, что у части (до 20%) пациентов с инвазивно дока-

Таблица 3. Уровень NT-proBNT у пациентов с различной степенью ожирения, Ме [Q1; Q3]

Table 3. NT-proBNT level in patients with different obesity grades, Me [Q1; Q3]

Показатель / Indicator	Ожирение 1-й степени / Grade 1 obesity	Ожирение 2-й степени / Grade 2 obesity	Ожирение 3-й степени / Grade 3 obesity	p
Мужчины / Males				
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	305,00 [131,75; 721,75] (n=12)	348,00 [137,00; 819,00] (n=7)	126,50 [125,00; 128,25] (n=6)	0,012 p ₁₋₂ =0,773 p ₁₋₃ =0,005 p ₂₋₃ =0,008
Женщины / Females				
NT-proBNP, пг/мл / NT-proBNP, pg/ml	130,00 [127,25; 156,50] (n=14)	275,00 [129,75; 542,75] (n=6)	129,00 [126,75; 165,75] (n=10)	0,050

Примечание: n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 4. Уровень вЧСРБ в зависимости от степени ожирения, Me [Q1; Q3]**Table 4.** hsCRP level versus obesity grade, Me [Q1; Q3]

Показатель Indicator	Избыточная масса тела и ожирение 1-й степени Overweight and grade 1 obesity	Ожирение 2-й и 3-й степени Grade 2 and 3 obesity	p
Мужчины / Males			
вЧСРБ, мг/л hsCRP, mg/l	2,95 [0,95; 6,95] (n=18)	3,50 [2,05; 6,30] (n=13)	0,594
Женщины / Females			
вЧСРБ, мг/л hsCRP, mg/l	1,75 [1,00; 2,90] (n=16)	4,40 [1,60; 8,78] (n=16)	0,047

Примечание: n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

занной ХСНсФВ, особенно сопровождающейся ожирением, показатели НУП ниже диагностических значений³ [9].

В исследовании F.H. Verbrugge et al. [10] продемонстрировано, что у пациентов с ХСНсФВ и нормальным уровнем НУП при медиане наблюдения 32 [8; 54] мес. риск смерти и повторных госпитализаций оказался выше по сравнению с пациентами без ХСН. Этот факт подчеркивает важность выделения фенотипа пациентов «с подтвержденной ХСН без повышения НУП» и детальной проработки алгоритмов диагностики, а также лечения и возможностей оценки его эффективности. Механизмы, приводящие к снижению концентрации НУП при ожирении, до конца не выяснены. Существуют предположения о снижении высвобождения НУП и роли в этом процессе эпикардального жира либо об увеличении их клиренса [11–13]. У пациентов с нарушениями углеводного обмена экспоненциально повышена продукция гликозилированных липидов и белков, в том числе идут процессы «засахаривания» предшественника мозгового НУП в 71 положении, что способно ингибировать превращение прогормона в активный мозговой НУП и NT-proBNP, снижая в итоге их концентрацию в сыворотке крови [14].

В исследовании J. Vaishnav et al. [15] участвовало 3 группы пациентов с ХСНсФВ: первая — без ожирения (n=17, 7 мужчин), вторая — с ожирением 1-й и 2-й степени (n=26, 11 мужчин), третья — с морбидным ожирением (n=46, 10 мужчин). У госпитализированных пациентов с ХСНсФВ уровень NT-proBNP был обратно пропорционален ИМТ, а максимально снижен он был при ожирении 3-й степени как у мужчин, так и у женщин. В нашем исследовании у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО только у мужчин продемонстрированы наиболее низкие значения NT-proBNP при морбидном ожирении по сравнению с мужчинами с ожирением 1-й или 2-й степени. Максимальные значения NT-proBNP и у мужчин, и у женщин наблюдались при ожирении 2-й степени, а у мужчин с ожирением 3-й степени они были статистически значимо ниже показателей в группе с ожирением 1-й и 2-й степени. Среди женщин с морбидным ожирением уровень NT-proBNP достигал значений, сопоставимых с показателями у женщин с ожирением 1-й степени, однако эта тенденция не достигла статистической значимости (p=0,235) при сравнении с пациентками с ожирением 2-й степени. К сожалению, половой

состав выборок большинства исследований не позволяет детализировать закономерности влияния ожирения у мужчин и женщин на уровень НУП, что указывает на необходимость крупных исследований.

В отличие от уровня NT-proBNP толщина эпикардального жира у мужчин и женщин в нашем исследовании не отличалась, так же как и ФК ХСН по NYHA. У мужчин и женщин была сопоставима толщина премезентериального жира, одного из депо висцерального жира, в котором проходит частичный клиренс НУП [7]. Отсутствие половых различий в компартментах висцерального жира, показанное в нашей работе, не характерно, поскольку выраженные висцеральные жировые депо более свойственны мужчинам с метаболическим синдромом [16]. Этот факт отражает метаболически неблагоприятную «висцерализацию» ожирения у женщин, включенных в наше исследование. В то же время толщина подкожного жира у женщин была закономерно больше, чем у мужчин, что, в свою очередь, может объяснить снижение содержания NT-proBNP у женщин, ассоциированное с усиленным метаболизмом НУП, поскольку адипоциты подкожной жировой ткани в высокой степени экспрессируют рецепторы его клиренса [17].

По данным литературы, уровень НУП у женщин выше, чем у мужчин, что чаще всего связывают с влиянием половых гормонов. Сообщалось, что эстрогены оказывают стимулирующее влияние на образование НУП, а андрогены, напротив, ингибируют его, хотя описания точных механизмов этих взаимодействий в настоящее время нет [6]. В нашем исследовании уровень NT-proBNP у мужчин был выше, чем у женщин, что можно объяснить возрастом включенных в исследование пациенток, большинство из которых находились в постменопаузе, а также большей активацией нейрогуморальных систем у мужчин с ХСНсФВ, предиабетом и АО. Необходимо отметить и тенденцию (не достигшую статистической значимости, что может быть связано с небольшим числом наблюдений) к большей частоте ХСН III ФК (NYHA) у мужчин, что могло повлиять на показатели NT-proBNP. Обследованные нами мужчины чаще курили в прошлом или курят в настоящее время. Влияние курения на уровень NT-proBNP при ХСН не изучено, в настоящее время существуют лишь данные, полученные на выборках пациентов без ХСН, демонстрирующие независимую положительную связь между уровнем NT-proBNP ≥ 125 пг/мл и курением [18, 19].

Кроме того, обратное влияние на уровень НУП оказывает СКФ. Снижение последней приводит к уменьшению клиренса НУП и повышению его концентрации в сыворотке крови [7]. У обследованных нами мужчин увеличение уровня NT-proBNP сопровождалось высокими значениями расчетной СКФ по сравнению с показателями у женщин, что не объясняет различие в уровнях НУП у мужчин и женщин.

Среди включенных в исследование мужчин двое принимали валсартан в комплексе с ингибитором неприлизина — сакубитрилом, повышающим концентрацию мозгового НУП. Вместе с тем фермент неприлизин не расщепляет NT-proBNP, концентрацию которого мы оценивали в нашей работе. Именно поэтому ингибирование неприлизина валсартаном + сакубитрилом никак не отразилось на концентрации NT-proBNP в плазме [6].

Авторы вторичного анализа многоцентрового рандомизированного клинического исследования RELAX выделяют

³ Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (дата обращения: 27.11.2022).

«тучный» фенотип ХСНсФВ, который, по сравнению с пациентами с ХСНсФВ без ожирения, сопряжен с эскалацией процессов системного воспаления и высокими уровнями его биомаркеров, в том числе СРБ [20]. Женщины с ХСНсФВ и предиабетом (в нашей работе АО наблюдалось у всех пациентов), включенные в наше исследование, продемонстрировали более высокие значения вЧСРБ при ожирении 2-й и 3-й степени по сравнению с теми, чей ИМТ находился в диапазоне избыточной массы тела или ожирения 1-й степени. При подобном сравнении данная закономерность у мужчин не обнаружена. Действительно, выделение «тучного фенотипа» ХСНсФВ в целом и, особенно, среди женщин клинически значимо и требует особого подхода, учитывая большой объем плазмы крови, частое концентрическое ремоделирование ЛЖ, дилатацию правого желудочка и его дисфункции, более выраженный провоспалительный статус, большой общий эпикардиальный объем сердца в сочетании с парадоксально низким уровнем NT-proBNP [21].

К ограничениям исследования можно отнести одноцентровой характер, небольшую выборку мужчин и женщин с различной степенью ожирения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный первый этап исследования дает основания предполагать отсутствие стандартного гуморального ответа в виде повышения NT-proBNP у пациентов с ХСНсФВ, предиабетом и АО в возрасте 45–60 лет. Практически у половины (47,5%) обследованных нами пациентов обоих полов с симптомами и клиническими признаками ХСН, а также со структурным поражением сердца уровень NT-proBNP был <125 пг/мл. У включенных в исследование мужчин масса тела, расчетные значения СКФ, уровень NT-proBNP в плазме крови оказались выше, чем у женщин. В то же время у мужчин при наличии морбидного ожирения уровень NT-proBNP оказался минимальным. Самый высокий уровень вЧСРБ зарегистрирован в объединенной группе женщин с ожирением 2-й и 3-й степени, что акцентирует провоспалительный статус этих пациенток, ассоциированный с вероятным неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом. Оценка висцеральных эпикардиальных и предбрюшинных жировых компартментов не продемонстрировала значимых отличий у лиц обоих полов, что не характерно для женской когорты и свидетельствует о выраженных метаболических нарушениях у женщин в постменопаузе. Таким образом, определены структурные и гуморальные патогенетические предпосылки для воздействия метформина с пролонгированным высвобождением, учитывая его множественные кардиоренометаболические плейотропные эффекты, описанию которых у изучаемой когорты мужчин и женщин будет посвящена следующая статья.

Литература

1. Цыганкова О.В., Евдокимова Н.Е., Веретюк В.В. и др. Инсулинорезистентность и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса. Патогенетические и терапевтические перекрестки. Сахарный диабет. 2022;25(6):535–547. DOI: 10.14341/DM12916.
2. Цыганкова О.В., Худякова А.Д., Латынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Сердечно-сосудистый континуум: от факторов риска до систолической сердечной недостаточности. Атеросклероз. 2017;13(4):42–46. DOI: 10.15372/ATER20170407.
3. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective. Circ Res. 2019;124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.

4. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
5. Рябиков А.Н., Малютина С.К., Гулиев З. и др. Способ диагностики метаболического синдрома путем ультразвуковой липометрии. Патент 2677526. Опубликовано 17.01.2019.
6. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4S):4140. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.
7. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21(6):715–731. DOI: 10.1002/ehfj.1494.
8. Sugisawa T., Kishimoto I., Makino H. et al. Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study. Endocr J. 2010;57:727–733. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-067.
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. Eur Heart J. 2022;43(20):1941–1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
11. Chen-Tournoux A., Khan A.M., Baggish AL. et al. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. Am J Cardiol. 2010;106:1450–1455. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.076.
12. Packer M. Questioning the obvious: does dyspnoea really matter in heart failure? Eur Heart J. 2018;39:2822–2824. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy354.
13. Singh S., Pandey A., Neeland I.J. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(5):649–655. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
14. Semenov A.G., Postnikov A.B., Tamm N.N. et al. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. Clin Chem. 2009;55(3):489–98. DOI: 10.1373/clinchem.2008.113373.
15. Vaishnav J., Chasler J.E., Lee Y.J. et al. Highest Obesity Category Associated With Largest Decrease in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2020;9(15):e015738. DOI: 10.1161/JAHA.119.015738.
16. Palmer B.F., Clegg D.J. The sexual dimorphism of obesity. Mol Cell Endocrinol. 2015;402:113–119. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
17. Benomar K., Espiard S., Loyer C. et al. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique: mise au point [Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances]. Presse Med. 2018;47(2):116–124 (In French). DOI: 10.1016/j.lpm.2017.12.002.
18. Aujollet N., Meyer M., Cailliod R. et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? Clin Lung Cancer. 2010;11(5):341–345. DOI: 10.3816/CLC.2010.n.043.
19. Nadruz W.J., Gonçalves A., Claggett B. et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Eur J Heart Fail. 2016;18(6):629–637. DOI: 10.1002/ehfj.511.
20. Reddy Y.N.V., Lewis G.D., Shah S.J. et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. Mayo Clin Proc. 2019;94(7):1199–1209. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
21. Цыганкова О.В., Веретюк В.В. Фенотипические кластеры пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и промежуточной фракцией выброса: новые данные и перспективы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4436. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436.

References

1. Tsygankova O.V., Evdokimova N.E., Veretyuk V.V. et al. Insulin resistance and heart failure with preserved ejection fraction. Pathogenetic and therapeutic crossroads. Diabetes mellitus. 2022;25(6):535–547 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12916.
2. Tsygankova O.V., Khudyakova A.D., Lатынцева Л.Д., Ложкина Н.Г. Cardiovascular continuum: from risk factors to the systolic heart failure (the clinical case). Atherosclerosis. 2017;13(4):42–46. (in Russ.). DOI: 10.15372/ATER20170407.

3. Pfeffer M.A., Shah A.M., Borlaug B.A. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: In Perspective. *Circ Res.* 2019;124(11):1598–1617. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
4. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(11):998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
5. Ryabikov A.N., Malyutina S.K., Guliev Z. et al. Method of diagnostics of metabolic syndrome by ultrasonic lipometry. Patent № 2677526. Date of publication: 17.01.2019 (in Russ.).
6. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4S):4140 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4140.
7. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715–731. DOI: 10.1002/ejhf.1494.
8. Sugisawa T., Kishimoto I., Makino H. et al. Association of plasma B-type natriuretic peptide levels with obesity in a general urban Japanese population: the Suita study. *Endocr J.* 2010;57:727–33. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-067.
9. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
10. Verbrugge F.H., Omote K., Reddy Y.N.V. et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1941–1951. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab911.
11. Chen-Tournoux A., Khan A.M., Baggish AL. et al. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol.* 2010;106:1450–1455. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.076.
12. Packer M. Questioning the obvious: does dyspnoea really matter in heart failure? *Eur Heart J.* 2018;39:2822–2824. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy354.
13. Singh S., Pandey A., Neeland I.J. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(5):649–655. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.09.006.
14. Semenov A.G., Postnikov A.B., Tamm N.N. et al. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. *Clin Chem.* 2009;55(3):489–98. DOI: 10.1373/clinchem.2008.113373.
15. Vaishnav J., Chasler J.E., Lee Y.J. et al. Highest Obesity Category Associated With Largest Decrease in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(15):e015738. DOI: 10.1161/JAHA.119.015738.
16. Palmer B.F., Clegg D.J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;402:113–119. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.029.
17. Benomar K., Espiard S., Loyer C. et al. Hormones natriurétiques et syndrome métabolique: mise au point [Atrial natriuretic hormones and metabolic syndrome: recent advances]. *Presse Med.* 2018;47(2):116–124. French. DOI: 10.1016/j.jpm.2017.12.002.
18. Aujollet N., Meyer M., Cailliod R. et al. High N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a biomarker of lung cancer? *Clin Lung Cancer.* 2010;11(5):341–345. DOI: 10.3816/CLC.2010.n.043.
19. Nadruz W.J., Gonçalves A., Claggett B. et al. Influence of cigarette smoking on cardiac biomarkers: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):629–637. DOI: 10.1002/ejhf.511.
20. Reddy Y.N.V., Lewis G.D., Shah S.J. et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1199–1209. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.11.037.
21. Tsygankova O.V., Veretyuk V.V. Phenotypic clusters in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: new data and perspectives. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4436. (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4436.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Цыганкова Оксана Васильевна — д.м.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Евдокимова Наталья Евгеньевна — аспирант, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-3772-1058.

Латынцева Людмила Дмитриевна — к.м.н., зав. терапевтическим отделением клиники НИИТПМ, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН; 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1; ORCID iD 0000-0003-1913-5231.

Контактная информация: Цыганкова Оксана Васильевна, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru.

Источник финансирования: работа частично выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы, рег. № 122031700094-5.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 31.01.2023.

Поступила после рецензирования 15.02.2023.

Принята в печать 27.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Oksana V. Tsygankova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Emergency Treatment with Endocrinology and Occupational Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; senior researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry and Hormonal Testing of Therapeutic Diseases, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0207-7063.

Natalya E. Evdokimova — postgraduate student, junior researcher of the Laboratory of Genetic and Environmental Determinants of the Human Life Cycle, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3772-1058.

Lyudmila D. Latyntseva — C. Sc. (Med.), Head of the Clinic Therapeutic Department, senior researcher of the Laboratory of Emergency Cardiology, Research Institute for Therapy and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the RAS; 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1913-5231.

Contact information: Oksana V. Tsygankova, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Funding source: the study was partly carried out under the State Assignment within Budget Topic, Reg. No. 122031700094-5.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 31.01.2023.

Revised 15.02.2023.

Accepted 27.02.2023.