

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74>
УДК 616.11/.127-018.26-003.826-06:576.34

Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов

О.А. Кошельская¹, Н.В. Нарыжная¹, И.В. Кологривова¹, Т.Е. Суслова¹,
Е.С. Кравченко¹, О.А. Харитонов¹, С.Л. Андреев¹, Н.Ю. Марголис¹,
Н.Г. Шарыпова¹, А.С. Крапивина²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,

634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Изменение структурно-функциональных характеристик эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) является важным фактором развития кардиометаболических нарушений, однако в литературе отсутствуют данные о факторах, определяющих выраженную степень гипертрофии адипоцита ЭЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Цель исследования: сопоставить размер адипоцита ЭЖТ и долю гипертрофированных адипоцитов с показателями метаболизма глюкозы/инсулина, липидтранспортной функции крови, адипокинового профиля и содержанием в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования (АКШ); установить статистически значимые детерминанты выраженной степени гипертрофии адипоцитов ЭЖТ.

Материал и методы. В исследование включены 42 пациента (м/ж 28/14) в возрасте 53–72 года с ИБС, подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования. Материалом для исследования явились адипоциты ЭЖТ, полученные энзиматическим методом из интраоперационных эксплантов. Определяли базальные уровни гликемии, инсулинемии, С-пептида, показатели липидтранспортной функции крови, содержание адипокинов и вчСРБ в сыворотке крови. Медианы показателей размера адипоцитов ЭЖТ и доли адипоцитов ЭЖТ более 100 мкм составили 87,32 мкм и 14,64% соответственно. Общая выборка пациентов разделена на две группы: со средним размером адипоцитов ЭЖТ менее или равным 87,32 мкм (группа 1) и более 87,32 мкм (группа 2). В группе 2 определялись более высокие значения индекса массы тела, окружностей талии и бедер, содержания триглицеридов, вчСРБ и более низкий уровень адипонектина, а медиана доли гипертрофированных адипоцитов была в три раза выше, чем в группе 1. Построена модель множественной логистической регрессии, согласно которой статистически значимыми детерминантами выраженной гипертрофии адипоцитов ЭЖТ являются снижение уровня адипонектина, рост вчСРБ и С-пептида, который отражает биосинтез и секрецию инсулина. Прогностическая точность модели составила 82%, чувствительность – 85%, специфичность – 79%, AUC = 0,89.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между развитием гипертрофии адипоцитов ЭЖТ, нарушением продукции адипонектина, инсулина и процессами воспаления, причем концентрации адипонектина, вчСРБ и базального С-пептида в крови являются биомаркерами, с высокой точностью определяющими наличие гипертрофии адипоцита ЭЖТ.

Ключевые слова:

эпикардиальная жировая ткань, адипоциты, адипонектин, высокочувствительный С-реактивный белок, С-пептид.

Конфликт интересов:

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

Прозрачность финансовой деятельности:

работа выполнена в рамках темы фундаментальных исследований № 122020300043-1; в работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Соответствие принципам этики:	исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 210 от 18.02.2021 г.). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.
Для цитирования:	Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Кологривова И.В., Суслова Т.Е., Кравченко Е.С., Харитонов О.А., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Шарыпова Н.Г., Крапивина А.С. Взаимосвязь гипертрофии эпикардиальных адипоцитов с адипокинами, воспалением и метаболизмом глюкозы и липидов. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):64–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-65-75 .

Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism

Olga A. Koshelskaya¹, Natalya N. Naryzhnaya¹, Irina V. Kologrivova¹,
Tatiana E. Suslova¹, Olga A. Charitonova¹, Sergey L. Andreev¹,
Natalia Yu. Margolis¹, Natalia G. Sharipova¹, Anastasiya S. Krapivina²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

The changes of epicardial adipose tissue's (EAT) morphofunctional characteristics represent an important factor of cardiometabolic impairments development. However, factor data determining the severity of EAT adipocytes' hypertrophy in patients with coronary atherosclerosis are absent in literature.

Aim: To compare the size of the EAT adipocyte and the percentage of hypertrophied adipocytes with the parameters of glucose/insulin metabolism, blood lipid transport function, adipokines' profile and serum levels of high sensitive C-reactive protein (hsCRP) in patients with chronic coronary artery disease (CAD) undergoing coronary artery bypass grafting (CABG); to establish statistically significant determinants of a pronounced degree of EAT adipocytes' hypertrophy.

Material and Methods. The study included 42 patients (m/f 28/14) aged 53–72 y.o. with CAD, who underwent CABG. The material for the study was EAT adipocytes obtained by the enzymatic method from intraoperative explants. The basal blood levels of glycemia, insulinemia, C-peptide, blood lipid transport function, adipokines and hsCRP were determined. The median indicators of the size of EAT adipocytes and the proportion of EAT adipocytes over 100 µm were 87.32 µm and 14.64%, respectively. The total sample of patients was divided into two groups: gr. 1 with an average size of EAT adipocytes less than or equal to 87.32 µm and gr. 2 with an average size of EAT adipocytes more than 87.32 µm. Gr. 2 had higher body mass index, waist and hip circumferences, triglycerides, hsCRP, and lower adiponectin levels, while the median proportion of hypertrophied adipocytes was three times higher than in group 1. A model of multiple logistic regression was constructed, according to which statistically significant determinants of the pronounced EAT adipocytes' hypertrophy are represented by the decreased level of adiponectin, and increased concentrations of hsCRP and C-peptide, which reflects the biosynthesis and secretion of insulin. The predictive accuracy of the model was 82%, sensitivity 85%, specificity 79%, AUC = 0.89.

Conclusion. Our results indicate a close correlation between the development of EAT adipocytes hypertrophy, impaired production of adiponectin, insulin, and inflammation processes. Concentrations of adiponectin, hsCRP, and basal C-peptide in the blood are biomarkers that accurately determine the presence of EAT adipocyte hypertrophy.

Keywords:	epicardial adipose tissue, adipocytes, adiponectin, hsCRP, C-peptide.
Conflict of interest:	the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interests related to the publication of this article.

Financial disclosure:	the work was carried out within the framework of the topic of fundamental research no. 122020300043-1; the work was performed using the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics".
Adherence to ethical standards:	the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting scientific medical research involving humans" as amended in 2000 and "Rules of Clinical Practice in the Russian Federation", approved by the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 19, 2003 No. 266. The study was approved by the Institutional Biomedical Ethics Committee of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science (protocol № 210 from 18 February 2021). All individuals included in the study signed an informed consent to participate.
For citation:	Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.N., Kologrivova I.V., Suslova T.E., Charitonova O.A., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Sharipova N.G., Krapivina A.S. Correlation of epicardial adipocytes hypertrophy with adipokines, inflammation and glucose and lipid metabolism. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):64–74. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-64-74 .

Введение

Как известно, в силу выраженной метаболической и гуморальной активности, обуславливающей патологическое воздействие на структурно-функциональное состояние коронарных артерий, избыточное накопление эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) представляет собой важный фактор кардиометаболического риска [1].

Среди механизмов, опосредующих связь избыточной аккумуляции ЭЖТ с сердечно-сосудистой патологией, продемонстрированы нарушение баланса экспрессируемых этим жировым депо адипокинов [2], активация процессов локального и системного воспаления [3, 4], нарушение инсулиночувствительности [5] и развитие фиброза жировой ткани [6].

В силу изменения клеточной биохимии важная роль в патогенезе всех этих нарушений может принадлежать гипертрофии адипоцитов ЭЖТ, степень которой более значительна у пациентов с коронарным атеросклерозом в сравнении с лицами без этой патологии [7]. Тем не менее, литературные сведения о факторах, реализующих атерогенные эффекты гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ в клинических условиях, весьма ограничены. В нашем недавнем пилотном исследовании показано, что возможными механизмами, опосредующими взаимосвязь между средним размером адипоцита ЭЖТ, степенью его гипертрофии и тяжестью коронарного атеросклероза, могут быть высокая степень инсулинорезистентности эпикардиального адипоцита и дисбаланс продукции адипокинов [8]. Другим ключевым механизмом, ответственным за связь нарушений структуры и функции адипоцитов с атеросклерозом, может быть хроническое низкоинтенсивное воспаление [9], которое является как одной из причин нарушений функционирования гипертрофированных жировых клеток [10], так и их последствием [11].

Хотя в ряде исследований продемонстрирована тесная взаимосвязь между гипертрофией адипоцитов и воспалением жировой ткани различной локализации, которые нельзя объяснить лишь наличием ожирения или избыточной массы тела [12], сведения о потенциальной ассоциации размера адипоцита ЭЖТ и степени его гипертрофии с процессами хронического воспаления

у пациентов с коронарным атеросклерозом ограничены единичными публикациями [7]. До настоящего времени в литературе отсутствуют данные о факторах, определяющих выраженную степень гипертрофии адипоцита ЭЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом.

Цель исследования: сопоставить размер адипоцита ЭЖТ и долю гипертрофированных адипоцитов с показателями метаболизма глюкозы/инсулина, липид-транспортной функции крови, адипокинового профиля и содержанием в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (всСРБ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергнутых операции аортокоронарного шунтирования (АКШ); установить статистически значимые детерминанты выраженной степени гипертрофии адипоцитов ЭЖТ.

Материал и методы

В настоящее исследование включены 42 пациента (28 мужчин и 14 женщин) в возрасте 53–72 года с хронической стабильной ИБС и выраженным коронарным атеросклерозом, у которых имелись показания для проведения хирургической операции АКШ.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 146 от 16.06.2016 г.). Все лица, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие.

Все пациенты находились на регулярной медикаментозной терапии, приближающейся к оптимальной. Доля курильщиков и пациентов с метаболическими нарушениями, которые соответствовали критериям метаболического синдрома [13], была высокой. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Критериями исключения являлись острые атеросклеротические осложнения в течение последних 6 мес., лю-

бое острое воспалительное заболевание, хроническая болезнь почек выше СЗБ, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, сахарный диабет 1-го типа, отказ пациента от участия в исследовании.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов, $n = 42$

Table 1. Clinical parameters of patients, $n = 42$

Показатели Parameters	Значения Values
Пол, мужчины/женщины Gender, m/f	28/14
Возраст, лет Age, years	59 (56; 66)
Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, n (%) History of myocardial infarction, n (%)	23 (54,8)
Пациенты с артериальной гипертензией, n (%) Arterial hypertension, n (%)	42 (100)
Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа, n (%) Diabetes mellitus, n (%)	12 (28,6)
Длительность артериальной гипертензии, лет Duration of arterial hypertension, years	20 (15; 23)
Длительность ишемической болезни сердца, лет Duration of coronary artery disease, years	2 (2; 10)
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	130 (123; 140)
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	80 (70; 85)
Пациенты-курильщики, n (%) Smoking, n (%)	17 (40,5)
Индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$ Body Mass Index, kg/m^2	30,7 (28,1; 33,3)
Пациенты с ожирением, n (%) Obesity, n (%)	25 (59,5)
Окружность талии, см Waist circumference, cm	106,4 (100; 116)
Толщина ЭЖТ, мм EAT thickness, mm	5,23 (4,37; 6,30)
Индекс Gensini, баллы Gensini score, points	78 (42,5; 121)
Многососудистое поражение коронарных артерий, n (%) Multivessel coronary artery disease, n (%)	25 (59,5)

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Note: EAT – epicardial adipose tissue.

Материалом для исследования явились экспланты ЭЖТ массой 0,2–1 г. Забор эксплантов у пациентов осуществлялся в ходе операции АКШ. Образцы помещали в среду M199 и в течение 15 мин доставляли в лабораторию. Выделение клеток жировой ткани осуществляли энзиматически, стерильно в ламинарном шкафу II-го класса защиты (БАВп-01-«Ламинар-с»-1,5, ЗАО «Ламинарные системы», Миасс, Россия). Ткань измельчали, инкубировали 35–40 мин при температуре 37 °С и постоянном мягком перемешивании (10 об/мин) в 5 мл стерильного раствора коллагеназы I типа (ПанЭко, Россия) 1 мг/мл в буфере Кребса – Рингера (2 mM D-глюкозы, 135 mM NaCl, 2,2 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 1,25 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 0,45 mM KH_2PO_4 , 2,17 mM Na_2HPO_4 , 25 mM HEPES, 3,5% BSA, 0,2 mM аденозина). Для нейтрализации коллагеназы добавляли буфер Кребса – Рингера в соотношении 1 : 1. Клеточную суспензию фильтровали через нейлоновый фильтр (Falcon™ Cell strainer, диаметр пор 100 мкм), трехкратно промывали теплым буфером Кребса – Рингера.

Количество и размер полученных адипоцитов подсчитывали в камере Горяева с использованием световой микроскопии (Axio Observer.Z1, Carl Zeiss Surgical GmbH, Германия). Адипоциты диаметром более 100 мкм относили к гипертрофированным, степень выраженности гипертрофии эпикардиальных адипоцитов оценивали по показателю доли адипоцитов, имеющих диаметр более 100 мкм.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание С-реактивного белка высокочувствительным методом (вЧСРБ), (Biomerica, Германия), инсулина (AccuBind, США), С-пептида (AccuBind, США), аполипопротеина В, аполипопротеина А1 (DiaSys, Германия), лептина (DBC, Канада) и адипонектина (Assaypro, США). Исследовали липидный спектр крови (содержание общего холестерина – ОХС, триглицеридов – ТГ, холестерина липопротеинов высокой плотности – ХС-ЛВП, холестерина липопротеинов низкой плотности – ХС-ЛНП), используя наборы ЗАО «Диакон-ДС» (Россия). Содержание глюкозы и гликированного гемоглобина в крови оценивали на автоматических анализаторах Konelab 60i (Thermo Fisher, США) и Cobas 6000 C501 (Rosche, США) соответственно.

Проводили антропометрические измерения с оценкой общего ожирения по уровню индекса массы тела (ИМТ) и абдоминального ожирения – по величине окружности талии.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 13.0 (StatSoftInc., USA). Проверку нормальности распределения выборочных данных производили по критерию Шапиро – Уилка. Для описания признаков с отличным от нормального распределения использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q_1 ; Q_3). Проверку значимости различий между количественными признаками при отсутствии нормальности распределения данных проводили по критерию Манна – Уитни. Доли мужчин и женщин в группах 1 и 2 сравнивались по χ^2 -критерию Пирсона. Для оценки взаимосвязи признаков использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для оценки прогностической значимости признаков, предсказывающих степень гипертрофии адипоцитов ЭЖТ, была построена модель множественной логистической регрессии. Пороговый уровень статистической значимости при проверке гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Медиана среднего размера адипоцита ЭЖТ у пациентов с коронарным атеросклерозом составила 87,32 (83,77; 90,94) мкм. Медиана доли адипоцитов ЭЖТ, размер которых превышает 100 мкм, в нашей выборке составила 14,6 (8,9; 28,2) %. Средний размер адипоцита ЭЖТ и доля адипоцитов ЭЖТ, размер которых превышает 100 мкм, имели сильную корреляционную связь ($r_s = 0,928$).

Вся выборка была разделена на две группы одинакового размера ($n = 21$) в зависимости от среднего размера адипоцитов в их интраоперационных эксплантах ЭЖТ: у пациентов группы 1 средний размер адипоцита ЭЖТ не превышал 87,32 мкм, у пациентов группы 2 был более 87,32 мкм. Медианы размера адипоцита ЭЖТ в группах различались на 7,16 мкм ($p < 0,001$), а медиана доли гипертрофированных адипоцитов в группе 2 в три раза превышала значения этого показателя в группе 1 (табл. 2). Как видно из таблицы 2, у пациентов группы 2 обнаружены также более высокие значения ИМТ, окружности талии и окружности бедер.

Таблица 2. Антропометрические показатели ожирения, толщина эпикардиальной жировой ткани и морфометрические параметры эпикардиального адипоцита в зависимости от их среднего размера

Table 2. Anthropometric parameters of obesity, thickness of epicardial adipose tissue and morphometric characteristics of epicardial adipocyte depending on their average size

Параметры Parameters	Группа 1 Диаметр адипоцита ЭЖТ ≤ 87,32 мкм (n = 21) Group 1 EAT adipocyte diameter ≤ 87,32 μm (n = 21)	Группа 2 Диаметр адипоцита ЭЖТ > 87,32 мкм (n = 21) Group 2 EAT adipocyte diameter > 87,32 μm (n = 21)	p
Мужчины/ женщины, n (%) Men/women, n (%)	13 (61,9)/8(38,1)	15 (71,4)/6(28,6)	0,53
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	29,2 (27,0; 31,2)	32,8 (29,9; 35,4)	0,036
Окружность талии, см Waist circumference, cm	102 (76; 128)	112 (99; 122)	0,010
Окружность бедер, см Hips circum- ference, cm	104 (101; 108)	110 (105; 117)	0,037
Толщина ЭЖТ, мм EAT thickness, mm	5,05 (4,37; 6,15)	5,45 (4,35; 6,60)	0,69
Размер адипоцита ЭЖТ, мкм EAT adipocyte size, μm	83,79 (79,27; 86,03)	90,95 (89,09; 95,13)	< 0,0001
% адипоцитов >100 мкм % EAT adipo- cyte > 100 μm	8,88 (5,91; 10,82)	28,22 (18,24; 34,75)	< 0,0001

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; здесь и далее p – уровень значимости различий показателя в группах 1 и 2 по критерию Манна – Уитни.

Note: EAT – epicardial adipose tissue; here and below p is the level of significance of differences between the indicators in groups 1 and 2 according to the Mann – Whitney test.

У пациентов группы 2 определялось более высокое содержание базального С-пептида и триглицеридов в сыворотке крови (табл. 3). Значимых межгрупповых различий базальной гликемии, уровней ХС ЛНП и апоВ не отмечено, однако медианные значения этих показателей имели тенденцию к повышению при наличии более высокой степени гипертрофии адипоцитов ЭЖТ (см. табл. 3).

После коррекции значений адипонектина сыворотки крови на имеющиеся межгрупповые различия по ИМТ и полу содержание адипонектина и значения адипонектин/лептин у пациентов с более выраженной гипертрофией адипоцитов ЭЖТ остались значимо ниже таковых в группе 1. Различий содержания лептина крови между группами не было выявлено: в обеих группах концентрация лептина была высокой (табл. 4).

Таблица 3. Показатели метаболизма глюкозы/инсулина и липид-транспортной функции крови в зависимости от размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани

Table 3. Parameters of glucose/insulin metabolism and blood lipid transport function depending on epicardial adipose tissue adipocyte size

Параметры Parameters	Группа 1 Диаметр адипоцита ЭЖТ ≤ 87,32 мкм (n = 21) Group 1 EAT adipocyte diameter ≤ 87,32 μm (n = 21)	Группа 2 Диаметр адипоцита ЭЖТ > 87,32 мкм (n = 21) Group 2 EAT adipocyte diameter > 87,32 μm (n = 21)	p
HbA1c, %	6,07 (5,76; 7,04)	6,36 (5,99; 6,67)	0,61
Базальная гли- кемия, ммоль/л Basal glycemia, mmol/l	5,6 (5,1; 6,04)	6,21 (5,70; 6,79)	0,078
Базальная инсулинемия, мЕд/мл Basal insulinemia, μU/ml	6,02 (2,64; 8,65)	4,65 (2,66; 5,4)	0,300
Базальный С-пептид, нг/мл Basal C-peptide, ng/ml	2,15 (1,73; 2,75)	2,78 (2,18; 3,1)	0,030
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,2 (0,9; 1,37)	1,7 (1,41; 2,16)	0,007
Холестерол липопротеинов высокой плотности, ммоль/л High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	1,04 (0,88; 1,18)	0,99 (0,86; 1,16)	0,40
Холестерол липопротеинов низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l	2,0 (1,75; 2,4)	2,21 (1,62; 2,56)	0,082
Аполипо- протеин В, мг/дл Apolipoprotein B, mg/dl	90,16 (67,28; 112,34)	112,34 (91,82; 136,82)	0,08
Аполипо- протеин А ₁ , мг/дл Apolipoprotein A ₁ , mg/dl	140,12 (121,07; 167,56)	148,06 (134,13; 168,42)	0,49
Аполипопротеин В/ Аполипопротеин А ₁ Apolipoprotein B/Apolipoprotein A ₁	0,61 (0,45; 0,76)	0,73 (0,55; 0,92)	0,23

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Note: EAT – epicardial adipose tissue.

На рисунке 1 представлено межгрупповое сравнение концентрации вЧСРБ.

В группе пациентов со средним диаметром адипоцитов > 87,32 мкм концентрация вЧСРБ была значимо выше, чем в группе пациентов со средним диаметром адипоцитов ≤ 87,32 мкм, и у большинства пациентов превышала пороговый уровень 3 мг/л, специфический для наличия низкоинтенсивного воспаления и повышенного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов.

Таблица 4. Содержание адипонектина и лептина в сыворотке крови пациентов в зависимости от размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани после коррекции на различия по полу и индекса массы тела**Table 4.** The levels of adiponectin and leptin in the blood serum of patients depending on epicardial adipose tissue adipocyte size after values adjusted for gender and body mass index difference

Параметры Parameters	Группа 1 Диаметр адипоцита ЭЖТ ≤ 87,32 мкм (n = 21) Group 1 EAT adipocyte diameter ≤ 87,32 μm (n = 21)	Группа 2 Диаметр адипоцита ЭЖТ > 87,32 мкм (n = 21) Group 2 EAT adipocyte diameter > 87,32 μm (n = 21)	p
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, μg/ml	8,97 (6,18; 11,78)	5,41 (4,37; 6,01)	0,004
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	20,74 (8,31; 34,97)	17,64 (9,61; 29,49)	0,760
Адипонектин/ Лептин Adiponectin/Leptin	0,69 (0,18; 1,36)	0,28 (0,12; 0,37)	0,010

Примечание: ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; референсные концентрации по данным производителя набора: адипонектин у мужчин – 5,6–13,4 мкг/мл, у женщин – 7,1–19,3 мкг/мл, лептин у мужчин – 3,7–11,1 нг/мл, у женщин – 2,0–5,6 нг/мл.

Note: EAT – epicardial adipose tissue; reference concentrations according to the manufacturer of the kit: adiponectin in men – 5.6-13.4 μg/ml; in women – 7.1-19.3 μg/ml; leptin in men – 3.7-11.1 ng/ml; in women – 2.0-5.6 ng/ml.

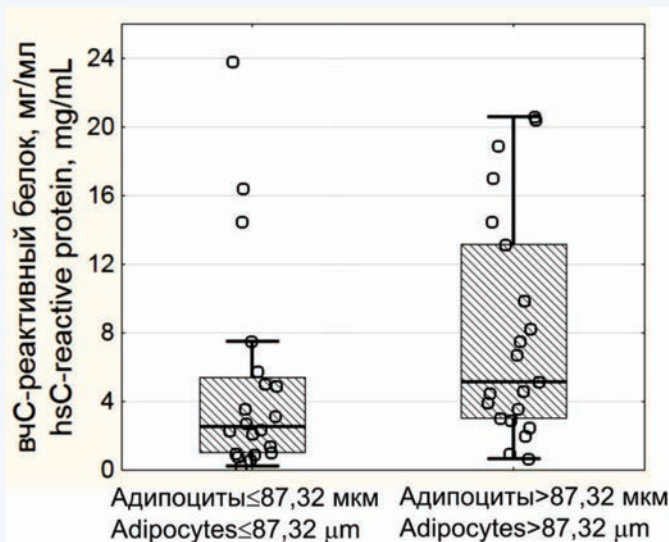
**Рис. 1.** Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в зависимости от размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани

Fig.1. The concentration of high sensitive C-reactive protein depending on the size of epicardial adipose tissue adipocyte

Как оказалось, размер адипоцита ЭЖТ и доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ демонстрировали прямые корреляционные связи с ИМТ, окружностью та-

лии и бедер (табл. 5), тогда как каких-либо взаимосвязей морфометрических показателей адипоцитов с толщиной ЭЖТ обнаружено не было.

Таблица 5. Корреляционные связи размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани и степени его гипертрофии с антропометрическими показателями ожирения и толщиной эпикардиальной жировой ткани**Table 5.** Correlations of epicardial adipose tissue adipocyte size and the degree of its hypertrophy with anthropometric parameters of obesity and epicardial adipose tissue thickness

Показатели Parameters	Размер адипоцита эпикардиальной жировой ткани Epicardial adipose tissue adipocyte size		Доля адипоцитов эпикардиальной жировой ткани > 100 мкм % Epicardial adipose tissue adipocyte > 100 μm	
	r_s	p	r_s	p
Индекс массы тела Body mass index	0,46	0,002	0,49	0,001
Окружность талии Waist circumference	0,55	0,0001	0,54	0,0002
Окружность бедер Hips circumference	0,39	0,01	0,43	0,004
Окружность талии/Окружность бедер Waist circumference/Hips circumference	0,37	0,017	0,33	0,03
Толщина эпикардиальной жировой ткани Epicardial adipose tissue thickness	0,18	0,28	0,13	0,43

Установлено, что размер адипоцита ЭЖТ и степень выраженности его гипертрофии имели прямые корреляционные связи с базальной гликемией, содержанием базального С-пептида, уровнями ТГ, апоВ и соотношением ТГ/ХС ЛВП (табл. 6). Кроме того, были обнаружены обратные связи размера и степени гипертрофии адипоци-

та ЭЖТ с содержанием адипонектина сыворотки крови и соотношением адипонектин/лептин: $r_s = -0,41$ и $r_s = -0,36$; и $r_s = -0,37$ и $r_s = -0,40$ соответственно (табл. 7), тогда как корреляционная связь между морфометрическими показателями адипоцита ЭЖТ и содержанием лептина в сыворотке крови отсутствовала.

Таблица 6. Корреляционные связи размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани и степени его гипертрофии с показателями метаболизма глюкозы/инсулина и липидтранспортной функции крови

Table 6. Correlations of epicardial adipose tissue adipocyte size and the degree of its hypertrophy with parameters of glucose/insulin metabolism and blood lipid transport function

Показатели Parameters	Размер адипоцита эпикардиальной жировой ткани Epicardial adipose tissue adipocyte size		Доля адипоцитов эпикардиальной жировой ткани > 100 мкм % Epicardial adipose tissue adipocyte > 100 μ m	
	r_s	p	r_s	p
Базальная гликемия Basal glycemia	0,40	0,009	0,44	0,003
Базальная инсулинемия Basal insulinemia	-0,16	0,29	-0,03	0,85
Базальный С-пептид Basal C-peptide	0,41	0,008	0,49	0,001
Триглицериды Triglycerides	0,49	0,001	0,48	0,001
Триглицериды/Холестерол липопротеинов высокой плотности TG/ High-density lipoprotein cholesterol	0,37	0,017	0,33	0,03
Холестерол липопротеинов низкой плотности Low-density lipoprotein cholesterol	0,09	0,59	0,15	0,33
Аполипопротеин В Apolipoprotein B	0,36	0,034	0,34	0,047
Аполипопротеин А ₁ Apolipoprotein A ₁	0,18	0,302	0,05	0,793

Note: TG – triglycerides.

Таблица 7. Корреляционные связи размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани и степени его гипертрофии с содержанием адипонектина и лептина в сыворотке крови

Table 7. Correlations of epicardial adipose tissue adipocyte size and the degree of its hypertrophy with levels of adiponectin and leptin in the blood serum of patients

Показатели Parameters	Размер адипоцита эпикардиальной жировой ткани Epicardial adipose tissue adipocyte size		Доля адипоцитов эпикардиальной жировой ткани > 100 мкм % Epicardial adipose tissue adipocyte > 100 μ m	
	r_s	p	r_s	p
Адипонектин Adiponectin	-0,41	0,009	-0,36	0,02
Лептин Leptin	0,01	0,95	0,08	0,60
Адипонектин/ Лептин Adiponectin/ Leptin	-0,37	0,02	-0,40	0,01

Построение модели множественной линейной регрессии оказалось невозможным из-за отсутствия нормальности остатков этой модели при предварительном анализе статистических данных. Была построена модель множественной логистической регрессии, позволившая выявить значимые детерминанты гипертрофии адипоцитов ЭЖТ и классифицировать пациентов в группы с различной степенью ее выраженностью (табл. 8).

Хотя корреляционные связи между размером адипоцита ЭЖТ, долей адипоцитов более 100 мкм и содержанием вЧСРБ отсутствовали, значения этого показателя у пациентов с выраженной гипертрофией эпикардиальных адипоцитов были значимо выше, и включение вЧСРБ в

модель логистической регрессии в качестве предиктора гипертрофии адипоцита ЭЖТ улучшило прогностическое и информационное качества модели.

Коэффициент псевдодетерминации Найджелкерка построенной модели $R_N^2 = 0,59$. Уровень значимости модели в целом $p = 0,000045$. Для показателя «адипонектин» ОШ 0,665; 95% ДИ ОШ (0,454; 0,973), для показателя «базальный С-пептид» ОШ 4,956; 95% ДИ ОШ (1,070; 22,981). Прогностические характеристики модели: точность – 82%, чувствительность – 85%, специфичность – 79%, AUC = 0,89.

На рисунке 2 приведена ROC-кривая модели. Пороговая вероятность разной степени выраженности гипертрофии адипоцитов ЭЖТ составила 0,57.

Таблица 8. Оценки коэффициентов модели множественной логистической регрессии и уровни их значимости**Table 8.** Coefficient estimates of the multiple logistic regression mode and their significance level

Показатели Parameters	Оценка коэффициента Coefficient estimati	<i>p</i>
Свободный член Free member	–1,514	0,504
#Адипонектин #Adiponectin	–0,408	0,036
вЧСРБ hsCRP	0,060	0,284
Базальный С-пептид Basal C-peptide	1,601	0,041

Примечание: # – значения скорректированы с учетом различий по полу и индексу массы тела.

Note: # – values adjusted for gender and body mass index differ nces.

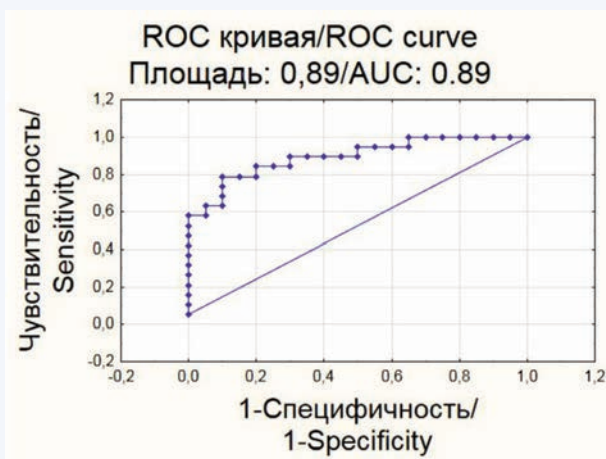


Рис. 2. ROC-кривая модели множественной логистической регрессии для классификации пациентов в группы 1 и 2 с разной степенью гипертрофии адипоцитов эпикардиальной жировой ткани
Fig. 2. ROC curve of a multiple logistic regression model for classifying patients into groups 1 and 2 with different degrees of epicardi l adipose tissue adipocyte hypertrophy

Обсуждение

В настоящем исследовании в ходе сопоставления морфологических характеристик адипоцита ЭЖТ с показателями метаболизма, адипокинового профиля и содержанием в сыворотке крови вЧСРБ было установлено, что средний размер адипоцита ЭЖТ > 87,32 мкм и количество гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ > 14,6% ассоциированы с ростом базальных уровней гликемии и С-пептида, содержания триглицеридов, апоВ, соотношения ТГ/ХС ЛВП, сниженным уровнем адипонектина крови.

Мы впервые показали, что у пациентов с коронарным атеросклерозом выраженная гипертрофия адипоцитов ЭЖТ ассоциирована со снижением в крови уровня адипонектина и повышением содержания С-пептида и вЧСРБ. Следует отметить, что по данным нашего предыдущего исследования, в которое включались мужчины и женщины с разной степенью выраженности коронарного атеросклероза и метаболических нарушений, само по себе утолщение ЭЖТ не вносило значимого вклада в формирование гипертрофии адипоцитов ЭЖТ [8]. Вместе с тем гипертрофия адипоцитов ЭЖТ может являться как причиной развития низкоинтенсивного воспаления и метаболической дисфункции [10], так и их следствием [11].

В исследовании N. Franck и соавт. (2007) было установлено, что размер адипоцитов подкожной жировой ткани ассоциировался с уровнем резистентности к инсулину [14]. Так, гипертрофированные адипоциты характеризовались более низкой экспрессией транспортера глюкозы GLUT-4 в ответ на стимуляцию инсулином по сравнению с мелкими адипоцитами [14]. Увеличение среднего размера адипоцита ассоциировалось с возрастанием активности липолиза и нарушением инсулин-опосредованного захвата глюкозы [5].

Несмотря на то, что была продемонстрирована связь толщины ЭЖТ с уровнем инсулинорезистентности [15], работы, посвященные изучению влияния чувствительности к инсулину на морфофункциональные свойства эпикардиальных адипоцитов, являются крайне немногочисленными в связи с малой доступностью клеток эпикардиального жирового депо. Ранее мы установили зависимость между способностью адипоцитов ЭЖТ к инсулин-индуцированной продукции активных форм кислорода и уровнями базального и постпрандиального инсулина у пациентов с коронарным атеросклерозом [8]. Определение содержания С-пептида имеет преимущества перед инсулином, поскольку он характеризуется большей стабильностью и не интерферирует с экзогенным инсулином, принимаемым с терапевтическими целями [16]. Повышенное содержание С-пептида является маркером инсулинорезистентности, метаболического синдрома и ассоциируется с сердечно-сосудистой и общей летальностью у пациентов без диабета [16].

В крови здоровых пациентов базовая концентрация вЧСРБ составляет 1 мг/л и ниже. Небольшое повышение базового уровня вЧСРБ от 1 до 3 мг/л ассоциируется с увеличением кардиоваскулярного риска, а его более высокие концентрации могут указывать на высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. Взаимосвязь вЧСРБ с ожирением и инсулинорезистентностью была продемонстрирована в клиническом исследовании корейских исследователей, которые показали, что вЧСРБ в комбинации с ИМТ являются более значимыми предикторами развития инсулинорезистентности, чем оба этих предиктора по-отдельности [17], что обосновывает поиск терапевтических подходов, направленных одновременно на снижение воспаления и ожирения у пациентов с кардиометаболической патологией. Имеются данные о том, что уровни циркулирующего вЧСРБ связаны с эпикардиальными и висцеральными жировыми отложениями у женщин с метаболическим синдромом [4]. В настоящей работе мы не смогли провести анализ влияния гендер-

ного фактора на взаимосвязь размера адипоцита ЭЖТ с уровнем вЧСРБ в связи с относительно небольшим объемом выборки, однако предполагаем изучить данный вопрос в ходе дальнейших исследований.

Согласно полученным нами данным, установлены обратные корреляционные связи между содержанием адипонектина, средним размером адипоцита ЭЖТ и долей гипертрофированных эпикардиальных адипоцитов. Важная роль адипонектина в детерминации размера эпикардиальных адипоцитов была подтверждена нами в ходе логистического анализа, по результатам которого сниженный уровень адипонектина, наряду с повышенным содержанием вЧСРБ и С-пептида, идентифицирован как значимый маркер гипертрофии жировых клеток эпикардиального жирового депо. Полученные нами результаты о низком уровне сывороточного адипонектина у пациентов с коронарным атеросклерозом и выраженной гипертрофией эпикардиальных адипоцитов соответствуют литературным данным о сниженной экспрессии адипонектина в ЭЖТ при ИБС [18]. Тем не менее, мы не можем утверждать, что дефицит адипонектина, выявленный нами у пациентов с высокой долей гипертрофированных адипоцитов, обусловлен исключительно дисфункцией ЭЖТ, поскольку имеются данные о наибольшем вкладе подкожной жировой ткани в продукцию этого адипокина [1]. Вместе с тем гипертрофия адипоцитов ЭЖТ, по-видимому, отражает системные процессы ожирения, так как размер и доля гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ коррелировали с антропометрическими показателями ожирения и не имели ассоциаций с толщиной ЭЖТ. При этом системный дефицит адипонектина, выявленный в нашем исследовании, может вносить вклад в ограничение процессов гиперплазии адипоцитов и способствовать усилению воспаления в ЭЖТ [8].

Исчерпывающих литературных сведений об особенностях морфофункциональных характеристик адипоцитов ЭЖТ и их потенциальных взаимосвязях с состоянием системного метаболизма и содержанием биомаркеров воспаления у пациентов с коронарным атеросклерозом мы не обнаружили. Вместе с тем имеются данные о том, что в сравнении с жировыми клетками других локализаций эпикардиальные адипоциты обладают более высокой способностью к липогенезу и липолизу, а также демонстрируют повышенную экспрессию генов, связанных с провоспалительными цитокинами [19]. У пациентов с коронарным атеросклерозом обнаружено уникальное изменение транскриптома ЭЖТ, проявляющееся дифференциальной экспрессией провоспалительных и апоптотических генов и увеличением размера эпикардиальных адипоцитов [20], что подтверждают и другие авторы [7]. Вклад метавоспаления в развитие дисфункции ЭЖТ требует дальнейшего более глубокого изучения и будет являться предметом наших дальнейших исследований.

Ограничениями нашего исследования являются его одномоментный дизайн и небольшая выборка пациентов, не позволяющая установить потенциальные гендерные различия в экспрессии воспалительных и кардиометаболических биомаркеров у пациентов.

Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи между развитием гипертрофии адипоцитов ЭЖТ, нарушением продукции адипонектина, инсулина и процессами воспаления. Мы впервые показали, что концентрации адипонектина, вЧСРБ и базального С-пептида в крови являются биомаркерами, с высокой точностью определяющими наличие гипертрофии адипоцита ЭЖТ.

Литература / References

1. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nature Reviews. Cardiology*. 2022;19(9):593–606. DOI: 10.1038/s41569-022-00679-9.
2. Yanai H., Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(5):1190. DOI: 10.3390/ijms20051190.
3. Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Margolis N.Y., Zhuravleva O.A., Kharitonova O.A. et al. Epicardial fat thickness and biomarkers of inflammation in patients with stable coronary artery disease: correlation with the severity of coronary atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(4):20–26. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-20-26.
4. Carbone F., Lattanzio M.S., Minetti S., Ansaldo A.M., Ferrara D., Molina-Molina E. et al. Circulating CRP levels are associated with epicardial and visceral fat depots in women with metabolic syndrome criteria. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):5981. DOI: 10.3390/ijms20235981.
5. Stenkula K.G., Erlanson-Albertsson C. Adipose cell size: importance in health and disease. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2018;315(2):R284–R295. DOI: 10.1152/ajpregu.00257.2017.
6. Ishii Y., Abe I., Kira S., Harada T., Takano M., Oniki T. et al. Detection of fibrotic remodeling of epicardial adipose tissue in patients with atrial fibrillation: Imaging approach based on histological observation. *Heart Rhythm*. 2021;2(4):311–323. DOI: 10.1016/j.hrroo.2021.05.006.
7. Vianello E., Dozio E., Arnaboldi F., Marazzi M.G., Martinelli C., Lamont J. et al. Epicardial adipocyte hypertrophy: Association with M1-polarization and toll-like receptor pathways in coronary artery disease patients. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2016;26(3):246–253. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.12.005.
8. Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Kologrivova I.V., Kharitonova O.A., Evtushenko V.V., Boshchenko A.A. Hypertrophy and insulin resistance of epicardial adipose tissue adipocytes: Association with the coronary artery disease severity. *Biomedicine*. 2021;9(1):64. DOI: 10.3390/biomedicine9010064.
9. Murdolo G., Smith U. The dysregulated adipose tissue: a connecting link between insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*. 2006;16(1):S35–S38. DOI: 10.1016/j.numecd.2005.10.016.
10. Klein M., Varga I. Microenvironment of immune cells within the visceral adipose tissue *Sensu Lato* vs. epicardial adipose tissue: What do we know? *Inflammation*. 2018;41(4):1142–1156. DOI: 10.1007/s10753-018-0798-3.
11. Wadey R.M., Connolly K.D., Mathew D., Walters G., Rees D.A., James P.E. Inflammatory adipocyte-derived extracellular vesicles promote leukocyte attachment to vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2019;283:19–27. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.013.
12. Aitken-Buck H.M., Babakr A.A., Coffey S., Jones P.P., Tse R.D., Lamberts R.R. Epicardial adipocyte size does not correlate with body mass index. *Cardiovascular Pathology*. 2019;43:107144. DOI: 10.1016/j.carpath.2019.07.003.
13. Ахмеджанов Н.М., Бутрова С.А., Дедов И.И., Кисляк О.А., Звенигородская Л.А., Кошельская О.А. и др. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Профилактическая медицина*. 2010;13(5):27–32. [Akhmedzhanov N.M., Butrova S.A., Dedov I.I., Kislyak O.A., Zvenigorodskaya L.A., Koshelskaya O.A. et al. Russian experts' consensus on metabolic syndrome problem in the Russian Federation: definition, diagnostic criteria, primary prevention, and treatment. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2010;13(5):27–32. (In Russ.)].
14. Franck N., Stenkula K.G., Ost A., Lindström T., Strålfors P., Nystrom F.H. Insulin-induced GLUT4 translocation to the plasma membrane is blunted in large compared with small primary fat cells isolated from the same individual. *Diabetologia*. 2007;50(8):1716–1722. DOI: 10.1007/s00125-007-0713-1.

15. Villasante Fricke A.C., Iacobellis G. Epicardial Adipose Tissue: Clinical biomarker of cardio-metabolic risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(23):E5989. DOI: 10.3390/ijms20235989.
16. Leighton E., Sainsbury C.A., Jones G.C. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):475–487. DOI: 10.1007/s13300-017-0265-4.
17. Kim G.R., Choi D.W., Nam C.M., Jang S.I., Park E.C. Synergistic association of high-sensitivity C-reactive protein and body mass index with insulin resistance in non-diabetic adults. *Scientific Reports*. 2020;10(1):18417. DOI: 10.1038/s41598-020-75390-1.
18. Bambace C., Sepe A., Zoico E., Telesca M., Olivos D., Venturi S. et al. Inflammatory profile in subcutaneous and epicardial adipose tissue in men with and without diabetes. *Heart Vessels*. 2014;29(1):42–48. DOI: 10.1007/s00380-012-0315-9.
19. Yim J., Rabkin S.W. Differences in gene expression and gene associations in epicardial fat compared to subcutaneous fat. *Horm. Metab. Res.* 2017;49(5):327–337. DOI: 10.1055/s-0042-119202.
20. McAninch E.A., Fonseca T.L., Poggioni R., Panos A.L., Salerno T.A., Deng Y. et al. Epicardial adipose tissue has a unique transcriptome modified in severe coronary artery disease. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(6):1267–1278. DOI: 10.1002/oby.21059.

Вклад авторов

Кошельская О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, статистический анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Нарыжная Н.В. – разработка концепции и проведение экспериментальных исследований, интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Кологривова И.В. – проведение лабораторных исследований и интерпретация данных, подготовка текста статьи, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания.

Суслова Т.Е. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Харитонов О.А., Кравченко Е.С., Шарыпова Н.Г., Крапивина А.С. – проведение исследований и интерпретация данных.

Марголис Н.Ю. – статистический анализ и интерпретация данных.

Андреев С.Л. – забор интраоперационного материала, интерпретация данных.

Information on author contributions

Koshelskaya O.A. developed the concept and design of the study, analyzed and interpreted data, wrote the text of the manuscript, provided rationale for the manuscript, revised the essential intellectual content, and approved the final version of the manuscript for publication.

Naryzhnaya N.V. developed the concept and design of the study, performed experimental studies, provided rationale for the manuscript, revised the essential intellectual content, and approved the final version of the manuscript for publication.

Kologrivova I.V. performed laboratory studies and interpreted data, wrote the text of the manuscript, provided rationale for the manuscript, revised the essential intellectual content.

Suslova T.E. developed the concept and design of the study, provided rationale for the manuscript, revised the essential intellectual content, and approved the final version of the manuscript for publication.

Kharitonova O.A., Kravchenko E.S., Sharipova N.G., Krapivina A.S. performed studies and interpreted data.

Margolis N.Yu. performed statistical analysis and interpretation.

Andreev S.L. obtained intraoperative samples, and interpreted data.

Сведения об авторах

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-6679-1269.

E-mail: koshel@live.ru.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Кравченко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-1235-9956.

E-mail: nikonovaes@gmail.com.

Харитонов Оля Анатольевна, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца,

Information about the authors

Olga A. Koshelskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-6679-1269.

E-mail: koshel@live.ru.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-2264-1928.

E-mail: natalynar@yandex.ru.

Irina V. Kologrivova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4537-0008.

E-mail: ikologrivova@gmail.com.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Elena S. Kravchenko, Junior Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-1235-9956.

E-mail: nikonovaes@gmail.com.

Olga A. Charitonova, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2818-5882.

E-mail: hoa@cardio-tomsk.ru.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk



Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2818-5882.

E-mail: hoa@cardio-tomsk.ru.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4049-8715.

E-mail: anselen@rambler.ru.

Марголис Наталья Юрьевна, канд. техн. наук, специалист по биомедицинской статистике, отдел координации научной и образовательной деятельности, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8890-9814.

E-mail: nmargolis@yandex.ru.

Шарыпова Наталья Гавриловна, врач, отделение клинической лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9794-5489.

E-mail: SANG33@ya.ru.

Крапивина Анастасия Сергеевна, студент, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-6850-182X.

E-mail: ya.anastasiya.krapivina99@yandex.ru.

Кошельская Ольга Анатольевна, e-mail: koshel@live.ru.

Поступила 10.01.2023

National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4049-8715.

E-mail: anselen@rambler.ru.

Natalia Yu. Margolis, Cand. Sci. (Techn.), Specialist in Biomedical Statistics, Department for Coordination of Scientific and Educational Activities, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8890-9814.

E-mail: nmargolis@yandex.ru.

Natalia G. Sharipova, Doctor, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9794-5489.

E-mail: SANG33@ya.ru.

Anastasiya S. Krapivina, Student, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID 0000-0001-6850-182X.

E-mail: ya.anastasiya.krapivina99@yandex.ru.

Olga A. Koshelskaya, e-mail: koshel@live.ru.

Received January 10, 2023