

Связи уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 с размером адипоцитов эпикардиальной жировой ткани и метаболическими параметрами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

Кравченко Е.С., Кологривова И.В., Кошельская О.А., Нарыжная Н.В.,
Харитонов О.А., Связова Н.Н., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Суслова Т.Е.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) рассматривается как независимый маркер сосудистого воспаления и прогрессирования атеросклероза. Эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) активно участвует в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) через модуляцию метаболизма. Потенциальная связь между уровнем Lp-PLA2, метаболическими параметрами и морфологией ЭЖТ у пациентов с ИБС остается неисследованной.

Цель исследования: изучить взаимосвязи между содержанием в крови липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, состоянием липидного, углеводного обменов и морфометрическими показателями эпикардиального жирового депо, оцененными на клеточном и тканевом уровнях, у пациентов с документированной хронической ИБС.

Материал и методы. В исследование включены 217 пациентов с ИБС. В крови определяли концентрацию Lp-PLA2, сортилина, глюкагона, С-пептида, глюкозы, HbA1c, липидный профиль, измеряли толщину ЭЖТ. У 42 пациентов оценивали размер адипоцитов ЭЖТ и степень их гипертрофии. Пациентов разделили на две группы по уровню Lp-PLA2: группа 1 ($n = 205$) – с концентрацией не более 95-го перцентиля; группа 2 ($n = 12$) – выше 95-го перцентиля.

Результаты. У пациентов группы 2 выявлены более высокие уровни сортилина и глюкагона, увеличение толщины ЭЖТ, преобладание гипертрофированных адипоцитов. В группе 1 концентрация Lp-PLA2 статистически значимо коррелировала с концентрацией общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), глюкозой, HbA1c, средним размером адипоцитов ЭЖТ и долей гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ. У мужчин группы 1 при наличии сахарного диабета концентрация Lp-PLA2 была статистически значимо взаимосвязана с индексом массы тела (ИМТ) и морфометрией ЭЖТ, у женщин группы 1 – с показателями липидного и углеводного обмена. Пациенты группы 1 со средним размером адипоцитов ЭЖТ более 89 мкм отличались более высокими уровнями Lp-PLA2 и С-пептида в крови по сравнению с теми, у кого средний размер адипоцитов ЭЖТ был меньше 89 мкм.

Закключение. У пациентов с хронической ИБС уровень Lp-PLA2 связан с морфометрическими характеристиками эпикардиального жирового депо на клеточном и тканевом уровнях, а также с показателями липидного и углеводного обмена. Экстремально высокие концентрации Lp-PLA2 ассоциированы с увеличением толщины ЭЖТ, гипертрофией адипоцитов ЭЖТ, повышением уровней сортилина и глюкагона. Среди пациентов с умеренными значениями Lp-PLA2, в случае наличия крупных адипоцитов ЭЖТ, отмечен более высокий уровень С-пептида, а также выявлены гендерные различия: у женщин концентрация Lp-PLA2 была связана с параметрами липидного и углеводного обмена, у мужчин – с морфометрией эпикардиального жирового депо. Полученные данные подчеркивают значимость комплексной оценки системных и локальных метаболических маркеров, включая Lp-PLA2, для стратификации сердечно-сосудистого риска при ИБС.

Ключевые слова:	липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2; эпикардиальная жировая ткань; ишемическая болезнь сердца; адипоциты; сортилин; глюкагон.
Финансирование:	работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования № 122020300043-1.

Соответствие 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 включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие.
Для цитирования:	Кравченко Е.С., Кологривова И.В., Кошельская О.А., Нарыжная Н.В., Харитоновна О.А., Связова Н.Н., Андреев С.Л., Марголис Н.Ю., Суслова Т.Е. Связи уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 с размером адипоцитов эпикардальной жировой ткани и метаболическими параметрами у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2025;40(4):113–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-113-122

Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with epicardial adipose tissue adipocyte size and metabolic parameters in patients with coronary artery disease

Kravchenko E.S., Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V.,
Kharitonova O.A., Svazova N.N., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Suslova T.E.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is considered to be an independent marker of vascular inflammation and atherosclerosis progression. Epicardial adipose tissue (EAT) actively participates in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) through modulation of metabolism. The potential links between Lp-PLA2 levels, metabolic parameters, and EAT morphology in patients with CAD remain unexplored.

Aim: To investigate the relationships between blood Lp-PLA2 content, lipid and glucose metabolism, and morphometric parameters of the epicardial fat depot assessed at the cellular and tissue levels in patients with established chronic CAD.

Material and Methods. The study included 217 patients with CAD. Blood concentrations of Lp-PLA2, sortilin, glucagon, C-peptide, glucose, HbA1c, and lipid profile were determined. EAT thickness was measured. In 42 patients, EAT adipocyte size and the degree of their hypertrophy were assessed. Patients were divided into two groups according to Lp-PLA2 level: group 1 ($n = 205$), with concentrations not exceeding the 95th percentile; group 2 ($n = 12$), with concentrations above the 95th percentile.

Results. Patients in group 2 had higher levels of sortilin and glucagon, increased EAT thickness, and a predominance of hypertrophied adipocytes. In group 1, Lp-PLA2 concentration correlated significantly with total cholesterol, C-LDL, glucose, HbA1c, mean EAT adipocyte size, and the proportion of hypertrophied cells. In men in group 1 with type 2 diabetes, Lp-PLA2 concentration was associated with BMI and EAT morphometry, whereas in women in group 1 with type 2 diabetes it was associated with lipid and glucose metabolism parameters. Group 1 patients with a mean EAT adipocyte size greater than 89 μm had higher blood levels of Lp-PLA2 and C-peptide compared with those with a mean EAT adipocyte size below 89 μm .

Conclusion. Lp-PLA2 level is closely related to the morphometric characteristics of the epicardial fat depot at both the cellular and tissue levels, as well as to lipid and glucose metabolism indices in patients with chronic CAD. Extremely high Lp-PLA2 concentrations are associated with increased EAT thickness, hypertrophy of EAT adipocytes, and elevated sortilin and glucagon levels. Among patients with moderate Lp-PLA2 values, the presence of large EAT adipocytes was accompanied by higher C-peptide levels, and sex differences were observed: in women, Lp-PLA2 concentration was linked to lipid and glucose metabolism parameters, whereas in men it was linked to EAT morphometry. These findings underscore the importance of comprehensive assessment of systemic and local metabolic markers, including Lp-PLA2, for cardiovascular risk stratification in CAD.

Keywords:

lipoprotein-associated phospholipase A2; epicardial adipose tissue; coronary artery disease; adipocytes; sortilin; glucagon.

Funding:	the study was carried out within the State assignment No. 122020300043-1.
Compliance with ethical standards:	the study complied with the Helsinki Declaration (2000) and Russian clinical regulations (Ministry of Health Order No. 266 from 19.06.2003). Ethical approval was obtained from Cardiology Research Institute, Tomsk NMRC Ethics Committee (protocol No. 210 from 02.18.2021). Informed consent was obtained from all patients.
For citation:	Kravchenko E.S., Kologrivova I.V., Koshelskaya O.A., Naryzhnaya N.V., Kharitonova O.A., Sviazova N.N., Andreev S.L., Margolis N.Yu., Suslova T.E. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with epicardial adipose tissue adipocyte size and metabolic parameters in patients with coronary artery disease. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2025;40(4):113–122. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2025-40-4-113-122

Введение

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2, ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов) это кальций-независимая гидролаза с молекулярной массой 45 кДа, которая расщепляет глицерофосфолипиды с короткими или окисленными жирными кислотами в положении sn-2 и фактор активации тромбоцитов [1] и действует преимущественно на водорастворимые полярные фосфолипиды, подвергнутые перекисному окислению. Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 рассматривается как независимый маркер прогрессирования атеросклероза [2, 3]. Ее уровень ассоциирован с неблагоприятным липидным профилем, а также с выраженностью воспаления у пациентов со стабильными и нестабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС), включая больных с острым коронарным синдромом.

Патогенетической основой хронической ИБС является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по стенозированным коронарным артериям. Диагноз устанавливается на основании документированной ишемии миокарда с помощью нагрузочных проб или данных о ранее перенесенном инфаркте миокарда, или о наличии гемодинамически значимого стеноза по данным коронароангиографии. При хронической ИБС атеросклеротическое поражение коронарных артерий сочетается с дисфункцией эндотелия, микроциркуляторными нарушениями и хроническим вялотекущим воспалением, что создает основу для прогрессирования заболевания и развития острого коронарного синдрома.

Как известно, эпикардиальная жировая ткань (ЭЖТ) не является пассивным депо жира, а рассматривается как активный участник патогенеза ИБС благодаря своей способности выделять провоспалительные и профибротические медиаторы, а также оказывать воздействие на метаболические параметры и ремоделирование сосудов [4]. При хронической ИБС ЭЖТ претерпевает качественные и количественные изменения, которые коррелируют с тяжестью поражения коронарных артерий и сопутствующими метаболическими нарушениями. Согласно данным нашего исследования, гипертрофия адипоцитов ЭЖТ ассоциируется с повышением уровней провоспалительных цитокинов, а также с нарушением углеводного и липидного обмена, снижением уровня адипонектина и с более выраженным коронарным атеросклерозом [5]. И гипертрофия адипоцитов ЭЖТ, и повышение уровня Lp-PLA2 тесно связаны с воспалением, нарушением липидного и углеводного обмена, а также с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Для более глубокого понимания природы этих взаимосвязей пред-

ставляется важным анализ комплекса метаболических параметров, характеризующих состояние углеводного и липидного обмена. Определение содержания гликированного гемоглобина (HbA1c) позволяет объективно оценивать средний уровень глюкозы в крови в течение предшествующих 3–4 мес. В отличие от инсулина С-пептид обладает большей стабильностью в крови и позволяет оценить эндогенную секрецию инсулина и функциональное состояние β -клеток поджелудочной железы даже на фоне проводимой инсулинотерапии. Дополнительную информацию о метаболическом статусе может предоставить оценка уровня глюкагона – контринсулярного гормона, который стимулирует продукцию глюкозы печенью за счет активации гликогенолиза и глюконеогенеза, а также участвует в метаболизме липидов, способствуя липолизу и окислению жиров. Сортилин как многофункциональный рецептор участвует одновременно в процессах липидного обмена и воспаления, и его роль как модулятора кардиометаболического риска в настоящее время активно изучается [15, 16].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что и морфофункциональные изменения ЭЖТ, и уровень Lp-PLA2 независимо друг от друга тесно связаны с дислипидемией, инсулинорезистентностью и системным воспалением при хронической ИБС. Однако характер их взаимодействия в контексте существующих метаболических нарушений остается неясным.

Цель: изучить взаимосвязи между содержанием в крови липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2, состоянием липидного и углеводного обмена и морфометрическими показателями эпикардиального жирового депо, оцененными на клеточном и тканевом уровнях, у пациентов с документированной хронической ИБС.

Материал и методы

Были обследованы 217 пациентов (м/ж: 122/95) в возрасте 41–82 лет с хронической ИБС. Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию, соответствующую клиническим рекомендациям по лечению хронической ИБС. На момент включения в исследование пациенты находились на указанной терапии не менее 3 мес. Пациенты с сопутствующим сахарным диабетом также получали соответствующую сахароснижающую терапию. Основные группы назначенных препаратов с указанием частоты их применения представлены в таблице 1. Критериями исключения являлись острые сердечно-сосудистые события в течение последних 6 мес., хроническая болезнь почек выше стадии С3б (соответствует скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м²), любое воспалительное заболевание, гематологические, он-

кологические и иммунные заболевания; сахарный диабет 1-го типа; отказ пациента от участия в исследовании.

Образцы венозной крови, взятой утром натощак (минимальный интервал голода составлял 10 ч) и через 2 ч после стандартного завтрака в вакуумные пробирки с активатором свертывания, после формирования сгустка центрифугировали (центрифуга ELMY CM-6M, Латвия) в течение 15 мин при 1000 g для получения сыворотки. Полученную сыворотку делили на аликвоты и хранили при температуре -40°C (морозильная камера SANYO MDF-U537D, Япония) до завершения набора материала для дальнейшего анализа. Для определения гликированного гемоглобина венозную кровь забирали в вакуумные пробирки с K2ЭДТА и хранили при температуре -40°C .

Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации Lp-PLA2 (Cloud-Clone, Китай); C-пептида, инсулина натощак и постпрандиально (Monobind, США); глюкогона (Peninsula Laboratories International, США); сортилина (AVISERA BIOSCIENCE, США). Гексокиназным методом в сыворотке крови оценивали содержание глюкозы натощак и постпрандиально. Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) определяли в сыворотке крови энзиматическим колориметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 6000 с 501 (Roche Diagnostics, Япония). По формуле Фридвальда рассчитывали концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП). Концентрацию гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) определяли иммуно-турбидиметрическим методом в образцах цельной крови с помощью готовых наборов (Diasys, Германия).

У всех участников исследования ИБС документировали по данным комплексного клинико-инструментального обследования, включающего селективную коронароангиографию, которую выполняли на ангиографическом комплексе Cardioscop-V и компьютерной системе Digitron-3NAC (Siemens, Германия). Тяжесть коронарного атеросклероза оценивали путем расчета индекса Gensini Score (GS).

Толщину ЭЖТ измеряли на неподвижном изображении в парастернальной проекции по длинной оси левого желудочка перпендикулярно свободной стенке правого желудочка, используя в качестве анатомического ориентира кольцо аорты, согласно методике, описанной G. Iacobellis (2003).

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от уровня Lp-PLA2 в сыворотке крови: группа 1 ($n = 25$) включала пациентов с концентрацией Lp-PLA2 не выше 95-го перцентиля, что соответствует нормальным и умеренно повышенным значениям, наблюдаемым у большинства обследованных; группа 2 ($n = 12$) формировалась из пациентов с Lp-PLA2 выше 95-го перцентиля (экстремально высокие концентрации). Выбор в качестве порогового значения 95-го перцентиля был основан на общепринятом статистическом подходе для выделения крайних значений в распределении признака. Очень высокие значения (экстремально высокие), попадающие в группу выбросов с точки зрения математической статистики, как правило, исключаются из анализа. Поскольку в нашем исследовании накопилось достаточно много выбросов, появилась возможность проанализировать особенности, характерные для данной группы пациентов. Для Lp-PLA2 не существует единых универсаль-

ных референсных значений, градация на «нормальную / умеренно повышенную» и «экстремально высокую» проводилась на основе анализа распределения внутри исследуемой группы. Определение «экстремально высокой» концентрации является авторским и применяется здесь для обозначения значений, статистически значимо отклоняющихся от основной массы данных. У 42 пациентов (м/ж: 31/11), имевших показания для проведения операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), были получены интраоперационные экспланты ЭЖТ из ткани, окружающей проксимальные отделы правой коронарной артерии. Клетки жировой ткани выделяли в стерильных условиях в 0,1% растворе коллагеназы I типа (ПанЭко, Москва, Россия) в буфере Кребса – Рингера в течение 30–40 мин. Размер полученных адипоцитов оценивали с помощью световой микроскопии (Axio Observer.Z1, Carl Zeiss Surgical GmbH, Оберкохен, Германия), рассчитывали долю адипоцитов ЭЖТ размером более 100 мкм.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания количественных показателей использовали медиану и межквартильный промежуток (Me [Q1; Q3]). Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами встречаемости, n (%). С помощью критерия Манна – Уитни выявляли статистически значимые различия количественных показателей в двух независимых группах пациентов. Категориальные показатели в двух независимых группах сравнивали с помощью χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Оценку взаимосвязи между количественными признаками осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Для уточнения характера связи между уровнем Lp-PLA2 и размером адипоцитов ЭЖТ пациенты были разделены на тертили по значению размера адипоцитов. Сравнение уровня Lp-PLA2 между тертилями проводили с помощью критерия Краскела – Уоллиса, с последующим попарным сравнением с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял $p = 0,05$.

Результаты

Концентрация Lp-PLA2 в группах 1 и 2, а также основные характеристики обследованных пациентов приведены в таблице 1. Клинико-анамнестические характеристики и назначенная кардиоактивная терапия у пациентов обследованных групп были сопоставимы. Исключение составляла толщина ЭЖТ, которая была больше в группе 2 (см. табл. 1). Пациенты в группе 2 имели статистическую тенденцию к более частому назначению антагонистов рецепторов ангиотензина II ($p = 0,070$).

Концентрация ОХС, ТГ, ХС-ЛНП и ХС-ЛВП статистически значимо не различалась в выделенных группах (табл. 2). Пациенты группы 2 характеризовались более высокими значениями сортилина в крови ($p < 0,001$).

Концентрации глюкогона в крови у пациентов группы 2 были статистически значимо более высокими по сравнению с группой 1, в то время как по остальным показателям углеводного обмена не было зарегистрировано статистически значимых различий между группами (см. табл. 2).

При сравнении морфометрических характеристик

Таблица 1. Сравнительные клинические характеристики пациентов с разным уровнем липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2)
Table 1. Comparative clinical characteristics of patients with different levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Показатель	Группа 1, n = 205	Группа 2, n = 12	p
Lp-PLA2, нг/мл	52,4 [36,4; 65,7]	2627,8 [702,6; 8397,7]	0,000
Пол (мужчины / женщины)	116 (56,6) / 89 (43,4)	6 (50) / 6 (50)	0,810
Возраст, лет	64 [58; 67]	63 [57; 68]	0,813
Курение	79 (38,5%)	6 (50%)	0,560
Инфаркт миокарда в анамнезе	50 (24,4%)	5 (41,7%)	0,190
Нарушение толерантности к углеводам	31 (15,1%)	2 (16,7%)	0,575
Сахарный диабет 2-го типа	87 (42,4%)	3 (25%)	0,370
Длительность артериальной гипертензии, лет	15 [10; 20]	15 [10; 21]	0,710
Длительность ИБС, лет	4 [2; 9]	2 [1; 7]	0,123
Систолическое АД/ Диастолическое АД, мм рт. ст.	130 [120; 138] / 77 [70; 80]	121 [105; 136] / 72 [61; 76]	0,157 / 0,076
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4 [27,7; 34,7]	30,1 [29,3; 33,3]	0,786
Окружность талии, см	104 [98; 114]	108 [99; 114]	0,625
Индекс Gensini Score, баллы	28 [12; 57]	20 [9; 42]	0,419
Толщина ЭЖТ, мм	5,1 [4,3; 7,4]	6,2 [5,9; 9,1]	0,043
Статины	205 (100%)	12 (100%)	1,000
БАБ	168 (82%)	11 (91,2)	0,710
иАПФ	109 (53,2%)	5 (41,7%)	0,570
АРА II	64 (31,2%)	7 (58,3%)	0,070
Диуретики	69 (33,7%)	4 (33,3%)	1,000
БКК	101 (49,3%)	8 (66,7%)	0,370
Препараты инсулина *	22 (25,3%)	1 (33,3%)	0,603
Метформин *	70 (80,5%)	2 (66,7%)	0,605
Производные сульфонилмочевины *	41 (47,1%)	0 (0%)	–

Примечание: * – данные по сахароснижающей терапии приведены только для пациентов с установленным сахарным диабетом, АД – артериальное давление, АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II, БАБ – бета-адреноблокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Таблица 2. Показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с разным уровнем липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Lp-PLA2)
Table 2. Carbohydrate and lipid metabolism characteristics of patients with different levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2)

Показатель	Группа 1, n = 205	Группа 2, n = 12	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,94 [5,30; 7,30]	5,92 [5,34; 6,77]	0,686
Глюкоза постприанально, ммоль/л	7,64 [5,90; 10,0]	5,79 [5,51; 8,10]	0,159
HbA1c, %	6,3 [5,7; 7,2]	6,0 [5,8; 6,4]	0,308
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	7,5 [3,7; 13,2]	3,2 [2,7; 14,4]	0,235
Инсулин постприанально, мкМЕ/мл	20,3 [11,4; 32,6]	26,0 [11,9; 42,7]	0,479
С-пептид натощак, нг/мл	2,61 [1,95; 3,52]	2,86 [2,44; 3,70]	0,249
С-пептид постприанально, нг/мл	5,70 [3,71; 8,04]	6,95 [6,36; 8,06]	0,079
Глюкагон, пг/мл	171,2 [97,3; 261,0]	1090,7 [403,2; 1266,6]	< 0,001
ОХС, ммоль/л	4,03 [3,34; 4,98]	4,47 [3,36; 5,24]	0,514
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,20 [1,66; 2,83]	2,35 [1,90; 3,09]	0,472
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,06 [0,89; 1,26]	1,10 [0,91; 1,19]	0,998
ТГ, ммоль/л	1,45 [1,09; 1,96]	1,40 [1,22; 2,38]	0,642
Сортилин, нг/мл	10,4 [4,2; 110,7]	11632,9 [729,3; 3792,3]	< 0,001

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

адипоцитов ЭЖТ у пациентов с разным уровнем Lp-PLA2 (n = 42) установлены статистически значимые межгрупповые различия. В группе 2 характеристики среднего размера и доли гипертрофированных адипоцитов ЭЖТ составили 94,1 [91,1; 100,7] против 86,7 [79,9; 90,1] мкм (p = 0,014) и 33,4 [22,8; 55,6] против 13,6 [7,7; 18,6] % (p = 0,025) соответственно.

В группе 1 содержание Lp-PLA2 положительно коррелировало с концентрацией ОХС (r = 0,15; p = 0,028), ХС-ЛНП (r = 0,17; p = 0,013); глюкозы натощак (r = 0,20; p = 0,004), гликированного гемоглобина (r = 0,27; p < 0,001), а также со средним размером адипоцитов ЭЖТ и количеством адипоцитов ЭЖТ более 100 мкм (r = 0,44;

p = 0,006 и r = 0,52; p = 0,001 соответственно). В группе 2 концентрация Lp-PLA2 в крови значимо коррелировала только с концентрацией сортилина (r = 0,62; p = 0,043).

При сравнении мужчин и женщин из группы 1 по уровню Lp-PLA2 различий выявлено не было. Однако в исследуемой группе женщины достоверно чаще страдали сахарным диабетом 2-го типа, чем мужчины (39 (53,8%) против 48 (33,6%); p = 0,003). Принимая во внимание неоднородность групп, было проведено сравнение мужчин с женщинами в зависимости от наличия сахарного диабета. Как в подгруппе без нарушений углеводного обмена, так и в подгруппе с установленным сахарным диабетом мужчины и женщины не различались по уровню Lp-PLA2,

исследуемым показателям липидного и углеводного обмена, морфометрическим характеристикам ЭЖТ, кардиоактивной и сахароснижающей терапии. В подгруппе пациентов с сахарным диабетом обнаружены различия в статистически значимых корреляционных взаимосвязях Lp-PLA2 с другими изученными показателями. У мужчин группы 1 с сахарным диабетом содержание Lp-PLA2 положительно коррелировало с индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,34$; $p = 0,034$), со средним размером адипоцитов ЭЖТ и количеством адипоцитов ЭЖТ более 100 мкм ($r = 0,58$; $p = 0,039$ и $r = 0,57$; $p = 0,035$). В группе женщин с сахарным диабетом содержание Lp-PLA2 положительно коррелировало с концентрацией ТГ ($r = 0,27$; $p = 0,037$); глюкозы натощак ($r = 0,40$; $p = 0,002$), гликированного гемоглобина ($r = 0,44$; $p < 0,001$); и отрицательно коррелировало с концентрацией ХС-ЛВП ($r = -0,24$; $p = 0,047$).

Для проверки гипотезы о нелинейном характере выявленной взаимосвязи и определения порогового значения размера адипоцитов, ассоциированного с достоверным повышением уровня Lp-PLA2, пациенты группы 1 были разделены на три равные подгруппы (тертили) в соответствии со средним размером адипоцитов ЭЖТ (рис. 1). Пациенты первого и второго тертилей статистически значимо отличались от пациентов третьего тертиля ($p = 0,014$ и $p = 0,026$) по концентрации Lp-PLA2 в крови, у пациентов первого и второго тертилей статистически значимых различий концентрации Lp-PLA2 в крови не выявлено ($p = 0,568$). На этом основании для последующего анализа была сформирована объединенная группа пациентов с малым и средним размером адипоцитов (тертиль 1 + тертиль 2), которая сравнивалась с группой пациентов с наибольшим размером адипоцитов (тертиль 3).

Пациенты тертиля 3 по сравнению с объединенной группой (тертиль 1 + тертиль 2) кроме более высокого содержания Lp-PLA2 отличались также более высокими концентрациями С-пептида натощак и тенденцией к более высоким уровням глюкозы натощак (табл. 3). При этом частота встречаемости сахарного диабета (5 (33,3%) против 5 (20,1%), $p = 0,434$) и нарушения толерантности к углеводам (4 (26,7%) против 3 (12,5%), $p = 0,335$) между группами значимо не различалась, сахароснижающая терапия была сопоставима.

Обсуждение

Нами были проанализированы данные литературы относительно содержания в крови Lp-PLA2 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, определенно-го методом иммуноферментного анализа с применением тест-системы того же производителя, что и в нашем исследовании. Так, в исследовании, проведенном на группе мужчин с коронарным атеросклерозом и без метаболических нарушений, концентрация Lp-PLA2 в крови составила 109,91 (66,58; 188,27) нг/мл, а в группе сравнения без ИБС – 74,04 (44,42; 98,89) нг/мл [7]. В другом исследовании пациентов с подтвержденным коронарным атеросклерозом (включались как мужчины, так и женщины) концентрация Lp-PLA2 составила от 108,3 ± 156,6 до 141,3 ± 361,5 нг/мл в зависимости от типа конечной точки [8]. У пациентов с каротидным атеросклерозом уровень Lp-PLA2 в крови составлял 125,82 ± 29,59 нг/мл и выше по мере нарастания степени стенозирования сонных артерий [9]. В нашем исследовании у схожей когорты пациентов в группе 1 отмечались более низкие значения Lp-PLA2, что может быть связано с тем, что все обследо-

ванные пациенты принимали статины, в то время как в описанных выше исследованиях статинотерапия была либо критерием исключения, либо была назначена лишь части пациентов. Снижение Lp-PLA2 на фоне приема статинов, а также их сочетания с антагонистами рецепторов ангиотензина II было установлено в ряде исследований [10, 11]. Однако в нашем исследовании у пациентов группы 2 регистрировались экстремально высокие концентрации Lp-PLA2, несмотря на то, что все пациенты получали статинотерапию, а частота назначения антагонистов рецепторов ангиотензина II демонстрировала тенденцию к увеличению по сравнению с группой 1. Медиана концентрации Lp-PLA2 была в 50 раз выше в группе 2 по сравнению с группой 1. Такой большой разброс значений позволяет предполагать влияние генетических полиморфизмов гена PLA2G7 на экспрессию липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 в группе 2. В ходе исследования, посвященного изучению связи уровней Lp-PLA2 в сыворотке крови со всеми генотипами R92H (rs1805017), расположенными в экзоне 4 гена PLA2G7 на хромосоме 6, установлено, что лица с гомозиготным (AA) генотипом по полиморфизму R92H имеют значительно более высокий риск развития ИБС и более высокие уровни Lp-PLA2 в сыворотке крови по сравнению с лицами с генотипами дикого типа (GG) или гетерозиготными (GA) генотипами [12].

Ранее мы продемонстрировали, что между концентрацией Lp-PLA2 и средним размером адипоцитов ЭЖТ существует прямая корреляционная связь [6], а значимое увеличение толщины ЭЖТ у пациентов с экстремально высокими значениями Lp-PLA2 нами показано впервые. В настоящее время установлено, что адипоциты являются активными продуцентами Lp-PLA2 [13] – известного маркера сосудистого воспаления [1–3], а повышенный уровень активности Lp-PLA2 в крови был ассоциирован с увеличением объема висцеральной жировой ткани, оцененной методом компьютерной томографии [14], что может указывать на наличие связи между накоплением висцерального жира и воспалением / повреждением сосудов.

Мы впервые обнаружили, что группа пациентов с экстремально высокими концентрациями Lp-PLA2 характеризовалась максимально высокими концентрациями сортилина, которые коррелировали с уровнем Lp-PLA2. Сортилин – трансмембранный мультилигандный рецептор I типа, который относится к семейству рецепторов с доменом Vps10p, и его основная функция – транспортировка белков из аппарата Гольджи в секреторные везикулы и эндолизосомы. На поверхности клетки сортилин может действовать как рецептор для внеклеточных лигандов, которые могут инициировать сигнальные каскады или транспортироваться внутрь клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза. Благодаря взаимодействию с разнообразными белками внутри и вне клеток сортилин регулирует многие метаболические пути (в том числе липидный обмен за счет участия в формировании липопротеинов в печени), а также участвует в патологических процессах развития и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и нейродегенерации [15]. Отсутствие отличий групп пациентов с разным уровнем Lp-PLA2 по показателям липидного спектра позволяет предположить, что рост уровня сортилина в крови осуществляется за счет повышения его синтеза вне печени. В настоящее время нет работ, демонстрирующих меха-

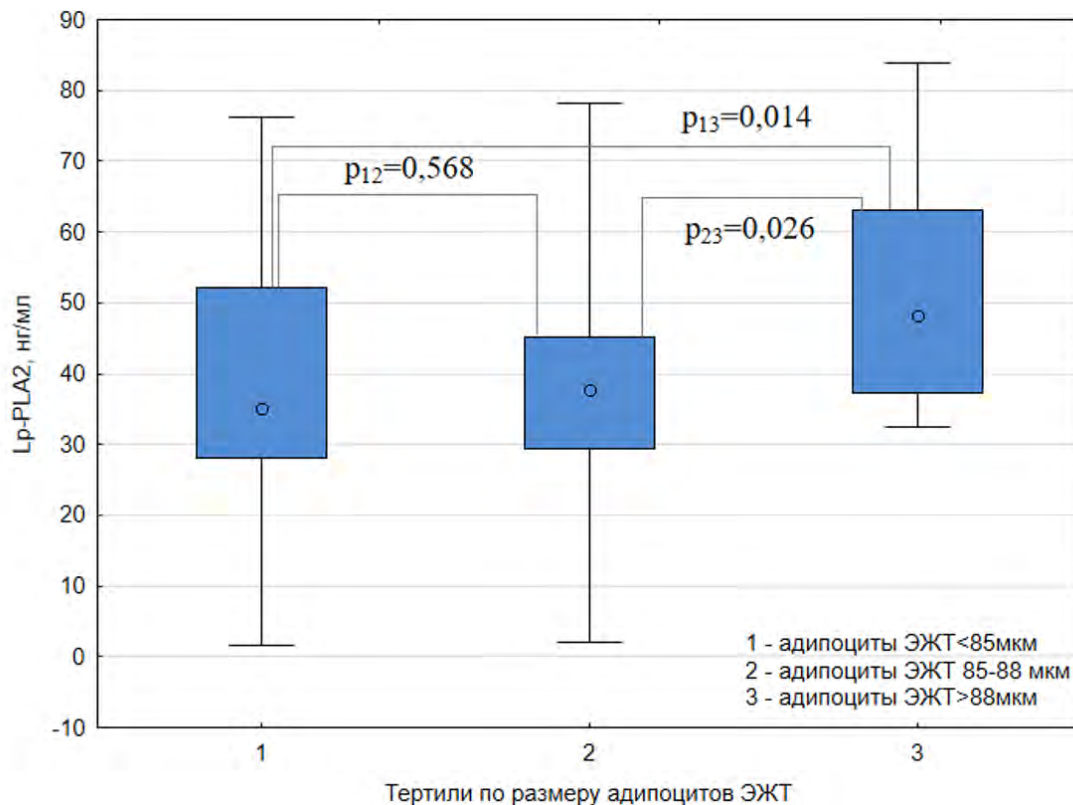


Рис. 1. Концентрация липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 у пациентов группы 1 в подгруппах тертилей среднего размера адипоцита эпикардиальной жировой ткани

Fig. 1. Lipoprotein-associated phospholipase A2 levels of group 1 patients stratified by EAT adipocyte size tertiles

Таблица 3. Показатели липидного, углеводного обмена и содержание соритина у пациентов группы 1, разделенных на тертили по среднему размеру адипоцита эпикардиальной жировой ткани

Table 3. Lipid and glucose metabolism parameters and sortilin levels of group 1 patients stratified by EAT adipocyte size tertiles

Показатель	Тертили 1+2 по среднему размеру адипоцита ЭЖТ, n = 26	Тертиль 3 по среднему размеру адипоцита ЭЖТ, n = 13	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 [5,1; 6,0]	6,21 [5,5; 8,0]	0,069
Глюкоза постприандиально, ммоль/л	6,44 [5,3; 7,9]	6,8 [5,7; 9,4]	0,511
HbA1c, %	5,9 [5,7; 6,5]	6,1 [6,0; 6,6]	0,283
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	3,53 [1,91; 8,63]	3,75 [2,66; 5,40]	0,679
Инсулин постприандиально, мкМЕ/мл	17,40 [11,05; 22,84]	11,40 [9,27; 19,28]	0,181
С-пептид натощак, нг/мл	2,20 [1,79; 2,74]	2,92 [2,26; 3,33]	0,033
С-пептид постприандиально, нг/мл	5,30 [3,81; 6,15]	6,33 [4,27; 7,20]	0,391
Глюкагон, пг/мл	100,3 [87,7; 240,9]	190,6 [109,4; 257,4]	0,139
ОХС, ммоль/л	3,85 [3,25; 4,81]	4,00 [3,01; 4,31]	0,862
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,98 [1,74; 2,52]	2,17 [1,50; 2,42]	0,544
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,04 [0,87; 1,18]	0,96 [0,83; 1,31]	0,644
ТГ, ммоль/л	1,17 [0,89; 1,72]	1,66 [1,14; 2,11]	0,106
Сортилин, нг/мл	10,4 [5,4; 39,6]	45,7 [7,3; 172,0]	0,211

Примечание: HbA1c – гликированный гемоглобин, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

низмы взаимосвязи Lp-PLA2 и соритина, однако оба биомаркера участвуют в процессах воспаления и метаболизма липидов. В экспериментальных исследованиях на культуре моноцитов человека показано, что экспрессия обоих биомаркеров может усиливаться под действием окисленных липопротеинов низкой плотности [16, 17]. С другой стороны, мультилигандность соритина позволяет допустить вероятность того, что он может принимать участие в связывании и элиминации избытка фосфолипазы, циркулирующей в крови.

Кроме высоких значений соритина в группе пациентов с экстремально высокими концентрациями Lp-PLA2

отмечалось высокое содержание глюкагона в крови, несмотря на отсутствие различий в уровне других показателей углеводного обмена и доле пациентов с сахарным диабетом. Высокий уровень глюкагона в крови связывают с низкой чувствительностью к инсулину как натощак, так и после приема пищи [18]. Более высокая активность Lp-PLA2 ассоциируется с большей инсулинорезистентностью и повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа [13]. Таким образом, высокие концентрации глюкагона в крови за счет развития инсулинорезистентности могут влиять на гиперэкспрессию Lp-PLA2.

Взаимосвязи с показателями липидного спектра, полученные в группе с нормальными и умеренно повышенными значениями Lp-PLA2, аналогичны представленным в других исследованиях [10, 13] и согласуются с тем, что синтез фосфолипазы данного типа стимулируют преимущественно окисленные липопротеины [17].

В исследовании Dallas Heart Study было установлено, что концентрация Lp-PLA2 в крови у мужчин выше, чем у женщин [19]. В нашем исследовании различий в концентрации Lp-PLA2 в группе с нормальными и умеренно повышенными значениями фосфолипазы в зависимости от пола выявлено не было. Обнаруженные различия в корреляционных взаимосвязях при наличии нарушений углеводного обмена позволяют предполагать возможные гендерные особенности взаимосвязи концентрации Lp-PLA2 с метаболическими процессами. Выявленные ассоциации у женщин с установленным сахарным диабетом 2-го типа указывают на связь Lp-PLA2 с углеводным и липидным обменом, у мужчин – на связь с выраженностью ожирения и размером адипоцитов ЭЖТ, что может отражать различия в патогенетических механизмах кардиометаболических нарушений у представителей разных полов при наличии нарушений углеводного обмена. Обнаруженные у мужчин взаимосвязи отражают известные половые различия в распределении и метаболизме жировой ткани. У мужчин, как правило, наблюдается большая склонность к висцеральному типу ожирения, что связано с более крупными адипоцитами и повышенным риском метаболических нарушений [20].

В нашем исследовании пациенты со средним размером адипоцитов ЭЖТ более 89 мкм отличались более высокими уровнями Lp-PLA2 и С-пептида в крови по сравнению с теми, у кого средний размер адипоцитов ЭЖТ был менее 89 мкм. При этом среди пациентов с крупными адипоцитами ЭЖТ количество пациентов с установленным сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к углеводам было сопоставимо с таковым у пациентов с более мелкими адипоцитами ЭЖТ. Поскольку содержание в крови С-пептида отражает секрецию эндогенного инсулина, его повышение указывает на то, что гипертрофия адипоцитов ЭЖТ ассоциирована с нарушением углеводного обмена и развитием инсулинорезистентности. Установлено, что адипоциты являются активными продуцентами Lp-PLA2, что связано с повышением в крови уровня окисленных липопротеинов низкой плотности [13] и окисленных свободных жирных кислот, развитием воспалительных изменений в сосудистой стенке и прогрессированием атеросклероза [1]. Таким образом, выявленное нами повышение уровней Lp-PLA2 и С-пептида у пациентов с более крупными адипоцитами ЭЖТ свидетельствует о взаимосвязи морфологических изменений жировой ткани с системными метаболическими нарушениями и активацией низкоинтенсивного воспаления в организме. Известно, что инсулинорезистентность и системное воспаление способны нарушать регуляцию липидного обмена и дифференцировку адипоцитов, что может приводить к увеличению их размера. С другой стороны, адипоциты являются активными продуцентами адипокинов и цитокинов, в том числе системного действия. Таким образом, между размером адипоцитов ЭЖТ, инсулинорезистентностью и воспалением существует двусторонняя связь, которая может способствовать прогрессированию кардиометаболических осложнений у пациентов с хронической ИБС.

Ограничения исследования

Ограничения исследования: малочисленность группы пациентов с экстремально высокими значениями липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и группы пациентов с полученными интраоперационными эксплантами ЭЖТ; определение биомаркеров только в крови.

Заключение

Проведенное исследование показало, что у пациентов с хронической ИБС уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 связан с морфометрическими показателями эпикардального жирового депо, оцененными на клеточном и тканевом уровнях, а также с показателями липидного и углеводного обмена. Экстремально высокие концентрации Lp-PLA2 ассоциированы с гипертрофией эпикардальных адипоцитов и избыточной аккумуляцией эпикардального жирового депо в виде увеличения толщины ЭЖТ, а также с повышением уровня сортилина и глюкагона, что может отражать активацию воспалительных и метаболических процессов. В группе с умеренными значениями Lp-PLA2 при наличии сахарного диабета 2-го типа выявлены гендерные различия: у женщин Lp-PLA2 ассоциирована преимущественно с показателями углеводного и липидного обмена, тогда как у мужчин – со средним размером адипоцитов ЭЖТ и выраженностью ожирения, что отражает различные патогенетические механизмы кардиометаболических нарушений в зависимости от пола. Пациенты со средним размером адипоцитов ЭЖТ более 89 мкм отличались более высокими уровнями Lp-PLA2 и С-пептида в крови по сравнению с теми, у кого средний размер адипоцитов ЭЖТ был меньше. Полученные результаты демонстрируют тесную взаимосвязь между нарушениями морфометрических характеристик эпикардального жирового депо на клеточном и тканевом уровнях, вероятным наличием прогрессирующей инсулинорезистентности и вялотекущим системным воспалением, что обосновывает необходимость комплексной оценки как системных маркеров метаболизма, так и степени аккумуляции жировой ткани для стратификации сердечно-сосудистого риска при ИБС.

Литература / References

1. Khan S.A., Ilies M.A. The phospholipase A2 superfamily: Structure, isozymes, catalysis, physiologic and pathologic roles. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24:1353. <https://doi.org/10.3390/ijms24021353>
2. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Калужин В.В., Тарасов Н.И., Шилов С.Н., Березикова Е.Н. и др. Новые возможности в диагностике декомпенсированной сердечной недостаточности: клиническое значение факторов роста VEGF, PDGF-AB, FGF BASIC, тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 и липопротеинассоциированной фосфолипазы A2. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2015;30(2):50–60. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60>
3. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Kaljuzhin V.V., Tarasov N.I., Shilov S.N., Berezikova E.N. et al. New opportunities for acute decompensated heart failure diagnostics and clinical value of growth factors: VEGF, PDGF-AB, FGF basic, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and lipoprotein-associated phospholipase A2. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2015;30(2):50–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2015-30-2-50-60>
4. Zhang Q., Zhang Q.Q., He J.J., Dong S.Q., Lu Y. Association of 25-hydroxyvitamin D, lipoprotein-associated phospholipase A2 and asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2024;212:111681. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111681>
5. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(9):593–606. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9>

5. 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. *Biomedicines*. 2021;9(1):64. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010064>
6. Kologrivova I.V., Naryzhnaya N.V., Koshelskaya O.A., Suslova T.E., Kravchenko E.S., Kharitonova O.A. et al. Association of epicardial adipose tissue adipocytes hypertrophy with biomarkers of low-grade inflammation and extracellular matrix remodeling in patients with coronary artery disease. *Biomedicines*. 2023;11(2):241. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020241>
7. Ragino Y.I., Shramko V.S., Stakhneva E.M., Chernyak E.I., Morozov S.V., Shakhshneider E.V. et al. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis. *J. Med. Biochem.* 2020;39(1):46–53. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0010>
8. Tsai H.Y., Wu Y.W., Tseng W.K., Leu H.B., Yin W.H., Lin T.H. et al. Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions. *J. Formos. Med. Assoc.* 2021;120(1, Pt 3):728–736. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.007>
9. Wang X., Li S., Liu C., Zhao J., Ren G., Zhang F. et al. High expression of PLA2G2A in fibroblasts plays a crucial role in the early progression of carotid atherosclerosis. *J. Transl. Med.* 2024;22(1):967. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05679-6>
10. Тепляков А.Т., Сваровская А.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Лавров А.Г., Насрашвили Н.В. Взаимосвязь уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 с риском развития кардиоваскулярных событий, оценка эффективности профилактической терапии статинами. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(4):13–20. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-4-13-20>
 Teplyakov A.T., Svarovskaya A.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Lavrov A.G., Nasrashvili N.V. relationships between the levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and the risk of cardiovascular events, evaluation of efficacy of preventive therapy with statins. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(4):13–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2016-31-4-13-20>
11. Rizo C.V., Liberopoulos E.N., Tellis C.C., Florentin M., Elisaf M.S., Telepis A.D. Combining rosuvastatin with sartans of different peroxisome proliferator-activated receptor- γ activating capacity is not associated with different changes in low-density lipoprotein subfractions and plasma lipoprotein-associated phospholipase A2. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2011;9(3):217–223. <https://doi.org/10.1089/met.2010.012>
12. Luqman H., Mohammed N., Mohan I., Saibaba K., Satish O., Bhaskar M. et al. Unveiling the synergy of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and PLA2G7 gene polymorphism (rs1805017) as key determinants of coronary artery disease risk and severity: implications for early intervention. *Cureus*. 2024;16(11):e74045. <https://doi.org/10.7759/cureus.74045>
13. Jackisch L., Kumsaiyai W., Moore J.D., Al-Daghri N., Kyrou I., Barber T.M. et al. Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids. *Diabetologia*. 2018;61:1155–1166. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4558-6>
14. Srinivasa S., Fitch K., Torriani M., Zanni M., Defilippi C., Christenson R. et al. Relationship of visceral and subcutaneous adipose depots to markers of arterial injury and inflammation among individuals with HIV. *AIDS*. 2019;33:229–236. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002060>
15. Conlon D.M. Role of sortilin in lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.* 2019;30(3):198–204. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000598>
16. Lv Y., Yang J., Gao A., Sun S., Zheng X., Chen X. et al. Sortilin promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis through lysosomal degradation of ATP-binding cassette transporter A1 protein. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 2019;51(5):471–483. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz029>
17. Zheng H., Cui D., Quan X., Yang W., Li Y., Zhang L. et al. Lp-PLA2 silencing protects against ox-LDL-induced oxidative stress and cell apoptosis via Akt/mTOR signaling pathway in human THP1 macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;477(4):1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.07.022>
18. Chen X., Maldonado E., DeFronzo R.A., Tripathy D. Impaired suppression of glucagon in obese subjects parallels decline in insulin sensitivity and beta-cell function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(5):1398–1409. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab019>
19. Brilakis E.S., Khara A., McGuire D.K., See R., Banerjee S., Murphy S.A. et al. Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study. *Atherosclerosis*. 2008;199(1):110–115. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.10.010>
20. Karastergiou K., Smith S.R., Greenberg A.S., Fried S.K. Sex differences in human adipose tissues – the biology of pear shape. *Biol. Sex. Differ.* 2012;3(1):13. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-3-13>

Информация о вкладе авторов

Кравченко Е.С. – разработка концепции и дизайна исследования, проведение лабораторных исследований, статистический анализ и интерпретация данных, написание и подготовка рукописи к публикации; Кологривова И.В. – проведение лабораторных исследований и интерпретация данных, проверка критически важного интеллектуального содержания рукописи; Кошельская О.А. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование рукописи и окончательное утверждение рукописи для публикации; Нарыжная Н.В. – разработка концепции и проведение экспериментальных исследований, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации; Харитонов О.А. – получение клинических данных, внесение в рукопись правок; Связова Н.Н. – проведение, анализ и интерпретация данных эхокардиографического исследования; Андреев С.Л. – получение интраоперационного материала, интерпретация данных; Марголис Н.Ю. – статистический анализ и интерпретация данных, коррекция рукописи; Суслова Т.Е. – разработка концепции исследования, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information on author contributions

Kravchenko E.S. – study concept and design, laboratory research, statistical analysis and interpretation of data, writing and preparation of the manuscript for publication; Kologrivova I.V. – laboratory research and data interpretation, critical revision of the essential intellectual content of the manuscript; Koshelskaya O.A. – study concept and design, manuscript editing and final approval of the manuscript for publication; Naruzhnaya N.V. – study concept and experimental research, critical revision of the essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication; Kharitonova O.A. – collection of clinical data, manuscript editing; Sviazova N.N. – conducting, analysis and interpretation of echocardiographic data; Andreev S.L. – collection of intraoperative samples, data interpretation; Margolis N.Yu. – statistical analysis and data interpretation, manuscript revision; Suslova T.E. – study concept, rationale for the manuscript, critical revision of the essential intellectual content and final approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.



Сведения об авторах

Кравченко Елена Сергеевна, младший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nikonovaes@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1235-9956>.

Кологривова Ирина Вячеславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: ikologrivova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4537-0008>.

Кошельская Ольга Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: koshel@live.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6679-1269>.

Нарыжная Наталья Владимировна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: natalynar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Харитоновна Ольга Анатольевна, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2818-5882>.

Связова Наталья Николаевна, канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики, младший научный сотрудник, отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7161-4622>.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: anselen@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Марголис Наталья Юрьевна, канд. техн. наук, специалист по биомедицинской статистике, отдел координации научной и образовательной деятельности, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: nmargolis@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8890-9814>.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, заведующий отделением клинической лабораторной диагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>.

Поступила 20.08.2025;
рецензия получена 30.10.2025;
принята к публикации 31.10.2025.

Information about the authors

Elena S. Kravchenko, Junior Research Scientist, Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nikonovaes@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1235-9956>.

Irina V. Kolodrivova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: ikologrivova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-4537-0008>.

Olga A. Koshelskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: koshel@live.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6679-1269>.

Natalia V. Naryzhnaya, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: natalynar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>.

Olga A. Kharitonova, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: hoa@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2818-5882>.

Natalia N. Sviazova, Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Junior Research Scientist, Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7161-4622>.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: anselen@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Natalia Yu. Margolis, Cand. Sci. (Techn.), Specialist in Biomedical Statistics, Department for Coordination of Scientific and Educational Activities, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: nmargolis@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8890-9814>.

Tatiana E. Suslova, Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: tes@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9645-6720>.

Received 20.08.2025;
review received 30.10.2025;
accepted for publication 31.10.2025.