

На правах рукописи

Шрамко Виктория Сергеевна

**СВЯЗЬ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ НАРУШЕНИЯ
ЛИПИДНО-ЛИПОПРОТЕИНОВОГО ОБМЕНА У МУЖЧИН С
КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН

Рагино Юлия Игоревна

Научный консультант:

кандидат химических наук

Морозов Сергей Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Яхонтов Давыд Александрович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины)

доктор медицинских наук

Лифшиц Галина Израилевна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, заведующая лабораторией персонализированной медицины)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний" (г. Кемерово)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2020 г. в 14-00 на заседании Диссертационного Совета Д 003.011.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Болезни системы кровообращения занимают первое место по частоте осложнений и смертности среди населения развитых стран мира [Бойцов С. А. и др., 2013, 2017]. Ввиду роста распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), напряженного и интенсивного темпа жизни, а также увеличения доли пожилого населения ожидается увеличение риска развития ССЗ [Аникеева О. Б. и др., 2015].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - следствие атеросклеротического поражения стенок кровеносных сосудов, характеризующееся повреждением эндотелиального слоя с отложением в нем липидов и образованием атеросклеротических бляшек, приводящее к сужению просвета сосуда и нарушению поступления в ткани сердца кислорода и питательных веществ. Поэтому нарушение обмена липидов, липопротеинов, жирных кислот (ЖК), а также системное воспаление и окислительный стресс, считаются ведущими факторами риска, влияющими на развитие и прогрессирование атеросклероза в целом и связанных с ним ССЗ [Ежов М. В. и др., 2012.; Осипенко А. Н. и др., 2012].

В исследованиях по выявлению роли ЖК в патогенезе атеросклероза, приоритет отдается изучению индивидуального вклада каждой ЖК, а не сумме ЖК [Bäck M., 2017; Chen X., 2010]. Высокие уровни насыщенных ЖК (НЖК) сопряжены как с повышенной заболеваемостью ИБС, так и с выраженностью атеросклеротических поражений артерий [Перова Н. В. и др., 2011]. В работах, Chen X. и Sun L. [Chen X. et al., 2010; Sun L. et al., 2011] изложены результаты исследований по выявлению связи между ИБС и увеличенным содержанием пальмитиновой, олеиновой и стеариновой кислот в сыворотке крови. Данные о влиянии ненасыщенных ЖК (ННЖК) на риск развития ССЗ, довольно противоречивы. В проспективных исследованиях дают неоднозначные результаты в отношении влияния мононенасыщенных ЖК (МНЖК) на риск развития ИБС [Maedler K. et al., 2003; Welters H. J. et al., 2004]. При этом, значение полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) для гомеостаза организма человека не вызывает сомнений. Установлено, что прогностическое значение имеет не только содержание в крови омега-3, но и омега-6 ПНЖК [Власов А. А. и др., 2018]. В работе Zheng X. et al. высказано предположение, что высокие уровни омега-6 (C20:4) ЖК и низкие уровни омега-3 (C22:6, C20:5) приводят к атерогенному состоянию [Zheng X. et al., 2009]. В исследовании Watanabe T. et al. [Watanabe T. et al., 2017] сказано, что низкие уровни омега-3 ПНЖК в сыворотке крови связаны с прогрессированием атерогенеза в коронарных артериях.

Окислительный стресс (ОС) возникает вследствие повышенного образования свободных радикалов: активных кислородных метаболитов и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Мельникова Ю. С. и др., 2015]. В свою очередь, активные

кислородные метаболиты воздействуют, прежде всего, на двойные связи ПНЖК. В отношении внутрисосудистого воспаления, а также в процессе образования нестабильных бляшек вовлечен фермент - липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Лп-ФЛА2) [Colley K.J. et al., 2011; Wallenti L. et al., 2016; Toth P. et al., 2010]. Не менее активно изучается роль асимметричного диметиларгинина (АДМА). Несмотря на то, что у пациентов с ИБС определяется более высокий средний уровень АДМА в сравнении с контрольными группами [Гайковская Л.Б. и др., 2009; Böger R.H. et al., 2003], до сих пор четко не определена его роль в прогрессировании атеросклеротического поражения артерий [Reimann M. et al. 2013].

Таким образом, изучение ассоциаций содержания НЖК и ННЖК с вышеописанными биомаркерами атеросклероза у мужчин с ангиографически документированным заболеванием представляется актуальным.

Степень разработанности темы исследования. Анализ литературных данных показывает, что изучение уровней ЖК при заболеваниях с атеросклеротическими повреждениями является перспективной развивающейся областью исследований. Данные об ассоциациях разных НЖК и ННЖК с липидно-липопротеиновыми показателями, с воспалительными и окислительными маркерами атерогенеза, с концентрациям АДМА и Лп-ФЛА2 малочисленны и, в некоторых случаях, противоречивы. На сегодняшний день, изучение ассоциаций содержания разных ЖК с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек (НАБ) в коронарных артериях у пациентов с коронарным атеросклерозом (КА) может представлять интерес как для получения новых данных, уточняющих и дополняющих известные механизмы образования бляшек, их (не-) стабильности, так и для понимания патогенеза атеросклероза в целом.

Цель работы: изучить ассоциации содержания жирных кислот с липидно-липопротеиновыми, окислительными, провоспалительными и эндотелиально-дисфункциональными показателями в крови, а также их возможные ассоциации с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек при коронарном атеросклерозе.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности распределения НЖК и ННЖК в крови у мужчин с КА в сравнении с группой мужчин без ИБС.
2. Исследовать биохимические липидные показатели, окислительную и антиоксидантную активности, концентрации в крови АДМА и Лп-ФЛА2 у мужчин с КА в сравнении с группой мужчин без ИБС.
3. Выявить ассоциации содержания в крови отдельных ЖК с липидно-липопротеиновыми и окислительно-антиоксидантными показателями, с концентрациями АДМА и Лп-ФЛА2.

4. Выявить возможные ассоциации отдельных ЖК и вышеперечисленных потенциально атерогенных биохимических маркеров с наличием НАБ в коронарных артериях у мужчин с КА.

5. Определить клинические особенности течения ИБС у мужчин с КА и с наличием НАБ в коронарных артериях, по сравнению с мужчинами без НАБ.

Научная новизна работы. У мужчин с КА определены потенциально атерогенные изменения спектров НЖК, МНЖК и ПНЖК в крови. У мужчин с КА в крови выявлено увеличение массовой доли некоторых НЖК: миристиновой кислоты на 59 %, пальмитиновой кислоты на 22 %, ($p < 0.01$); МНЖК: пальмитолеиновой кислоты на 52 %, олеиновой кислоты на 38 %, ($p < 0.01$), октадеценовой кислоты на 25 % ($p < 0.05$) в сравнении с мужчинами без ИБС. У мужчин с КА в крови выявлено снижение массовой доли омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновой кислоты на 22 %, докозапентаеновой – на 28 %, докозагексаеновой – на 33 %, ($p < 0.05$) и омега-6 ПНЖК: линолевой кислоты на 25 %, эйкозодиеновой кислоты на 21 %, арахидоновой кислоты на 44 % ($p < 0.01$), эйкозатриеновой кислоты на 15 %, γ -линоленовой кислоты на 32 %, ($p < 0.05$) в сравнении с мужчинами без ИБС.

Исследованы окислительная и антиоксидантная активности сыворотки крови, воспалительные биомаркеры, концентрации в крови АДМА и Лп-ФЛА2. У мужчин с КА в крови выявлены повышенный уровень Лп-ФЛА2 на 48 % ($p < 0.05$), повышение показателя ОС на 17 % ($p < 0.05$), снижение показателя общей степени антиоксидантной защиты на 45 % ($p < 0.01$), по сравнению с мужчинами без ИБС.

Показано, что у мужчин с КА потенциально атерогенные изменения спектров НЖК, МНЖК и ПНЖК ассоциированы с показателями окислительно-антиоксидантного дисбаланса крови и повышенной концентрацией окислительно-воспалительного биомаркера – фосфолипазы А2. У этих мужчин выявлены корреляционные связи НЖК (миристиновой, пальмитиновой), МНЖК (пальмитолеиновой, олеиновой, октадеценовой), омега-3 и омега-6 ПНЖК с повышенными концентрациями в крови триглицеридов, Лп-ФЛА2, повышенным показателем окислительного стресса (тест FORT) и сниженным показателем общей степени антиоксидантной защиты (тест FORD).

Впервые обнаружено, что повышенные концентрации 4 ЖК, входящих в состав триглицеридов крови (пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линолевой кислот), ассоциируются с наличием НАБ в коронарных артериях у мужчин с КА. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа у мужчин с КА при увеличении массовой доли на 1 % пальмитиновой кислоты (C16:0), линолевой кислоты (C18:2, омега-6), стеариновой кислоты (C18:0) или олеиновой кислоты (C18:1), относительный риск возникновения в коронарных артериях НАБ возрастает более чем в 4 раза ($p < 0.05$).

Определены клинические особенности течения ИБС у мужчин с КА и с наличием НАБ в коронарных артериях, по сравнению с мужчинами без НАБ. У мужчин с КА и с НАБ в коронарных артериях, наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе – чаще в 1.7 раза, стенокардии напряжения III и IV функционального класса (ФК) – в 1.8 раза, хронической сердечной недостаточности (ХСН) III ФК (NYHA) – в 1.5 раза в сравнении с мужчинами с КА и без нестабильных бляшек в коронарных артериях.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты изучения содержания отдельных ЖК в сочетании с биохимическими липидными показателями, окислительной и антиоксидантной активностью сыворотки крови, концентрациями АДМА и Лп-ФЛА2, позволили прийти к выводу, что у мужчин с КА необходимо контролировать в крови концентрации ЖК, а именно – пальмитиновой (C16:0), стеариновой (C18:0), олеиновой (C18:1) и линолевой (C18:2, омега-6), поскольку увеличение их содержания в крови ассоциировано с повышенным относительным риском возникновения/наличия в коронарных артериях НАБ.

Обнаружение указанных изменений жирно-кислотного спектра, ассоциированных с липидно-липопротеиновыми, окислительными, провоспалительными и эндотелиально-дисфункциональными показателями в крови у мужчин, позволит выявлять лиц с повышенным риском развития острого коронарного синдрома (ОКС), а также с более тяжелым течением ИБС для эффективной профилактики заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования. Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов, являлось по дизайну исследованием «случай-контроль». На предварительном этапе были включены 150 мужчин с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, поступивших в клинику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России» на операцию коронарного шунтирования (КШ). На данном этапе все пациенты проходили общеклиническое обследование, клинико-инструментальное обследование, осуществлялся забор крови для лабораторных и биохимических анализов. На этапе окончательного отбора пациентов основную группу исследования составили 60 пациентов (мужчин), которым по интраоперационным показаниям, проводилась эндартерэктомия из коронарной/-ых артерии/-ий и забор биологического материала эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коронарных артерий. Исследование гистологического материала фрагментов интима-медиа разделило пациентов основной группы на две подгруппы: мужчины с КА и без НАБ в коронарных артериях (n = 33), и мужчины с КА и НАБ в коронарных артериях (n = 27). Группу контроля составили 20 мужчин не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, таких как ИБС. Всем пациентам контрольной группы

проводили сбор анамнеза, общеклиническое обследование, клинико-инструментальное обследование, осуществляли забор крови для лабораторных и биохимических анализов.

Проведенный на заключительном этапе статистический анализ данных и построение многофакторной регрессионной модели позволили получить достоверные данные и сформулировать обоснованные выводы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У мужчин с КА имеются потенциально атерогенные изменения в спектре ЖК в крови: увеличение содержания некоторых НЖК (миристиновая, пальмитиновая) и МНЖК (пальмитолеиновая, олеиновая, октадеценовая) и снижение содержания омега-6 и омега-3 ПНЖК. Эти изменения ассоциированы с повышенным уровнем триглицеридов и окислительно-антиоксидантным дисбалансом крови.

2. Относительный риск наличия в коронарных артериях НАБ у мужчин с КА, связан с увеличением в крови уровней пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линолевой жирных кислот.

3. Клиническими особенностями течения ИБС у мужчин с КА и с наличием НАБ в коронарных артериях, являются ассоциированные с характерными изменениями жирно-кислотного спектра крови, наличие ИМ в анамнезе, стенокардии напряжения III и IV ФК и ХСН III ФК (NYHA).

Степень достоверности.

Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы:

$$N_{\min} = 15.4 * (p * (1 - p)) / W^2 \quad (1)$$

где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с КА, которым при операции КШ по интраоперационным показаниям выполняется эндартерэктомия из коронарной/-ых артерии/-ий, составил 60 человек. Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, функционально-диагностических и лабораторных методик. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 20.0).

Апробация работы. Результаты работы представлены и обсуждены автором на: Российских национальных конгрессах кардиологов (Санкт-Петербург, 2017; Москва, 2018); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017); Конгрессах Европейского общества по атеросклерозу (Прага, 2017; Лиссабон, 2018; Маастрихт, 2019); Конференциях молодых кардиологов (Томск, 2017; Томск, 2018); Международном образовательном форуме «Российские дни

сердца 2019» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2019), Международном VIII Съезде кардиологов СФО «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019 г.). Апробация диссертационной работы проведена на межлабораторном семинаре «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН» 08 октября 2019 г.

Внедрение результатов исследования. Диссертационная работа проведена в рамках: 1) бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2; 2) бюджетной темы при поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048; 3) Программы научно-исследовательских работ «НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН» (руководитель программы проф. Рагино Ю. И.) совместно с ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (руководитель программы проф. Чернявский А. М.), а также с «НИОХ СО РАН» (руководитель программы к.х.н. Морозов С. В.), проведение исследования было одобрено этическими комитетами учреждений; 4) финансовой поддержки грантов РФФИ № 17-04-02120 (2017-2019 гг.) и № 19-315-90013 (2019-2021гг.), гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ № НШ-2595.2020.7.

Материалы и выводы диссертации используются в работе Клиники «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН», а также в учебном процессе – в программах клинической ординатуры «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН», в «Школах по липидологии» для врачей – кардиологов, терапевтов, липидологов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 22 научных работы, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 7 статей в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации, 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science и/или Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 167 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 19 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы исследования, главы результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Список цитируемой литературы включает 397 источников, в том числе 48 российских и 349 зарубежных.

Личный вклад автора. Автором лично выполнены все биохимические и иммуноферментные исследования крови, проведена оценка ОС и общей антиоксидантной способности крови, произведен отбор (скрининг) пациентов в контрольную группу, создана база данных на основании протоколов и полученных результатов, проведены статистическая обработка материала, анализ и научная интерпретация полученных результатов. В

соавторстве с Рагино Ю.И., Полонской Я.В., Морозовым С.В., Чернявским А.М. были написаны и опубликованы все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование имеет дизайн Случай-контроль (Рисунок 1). Все пациенты заполняли форму Информированного согласия на участие в исследовании и обработку персональных данных.

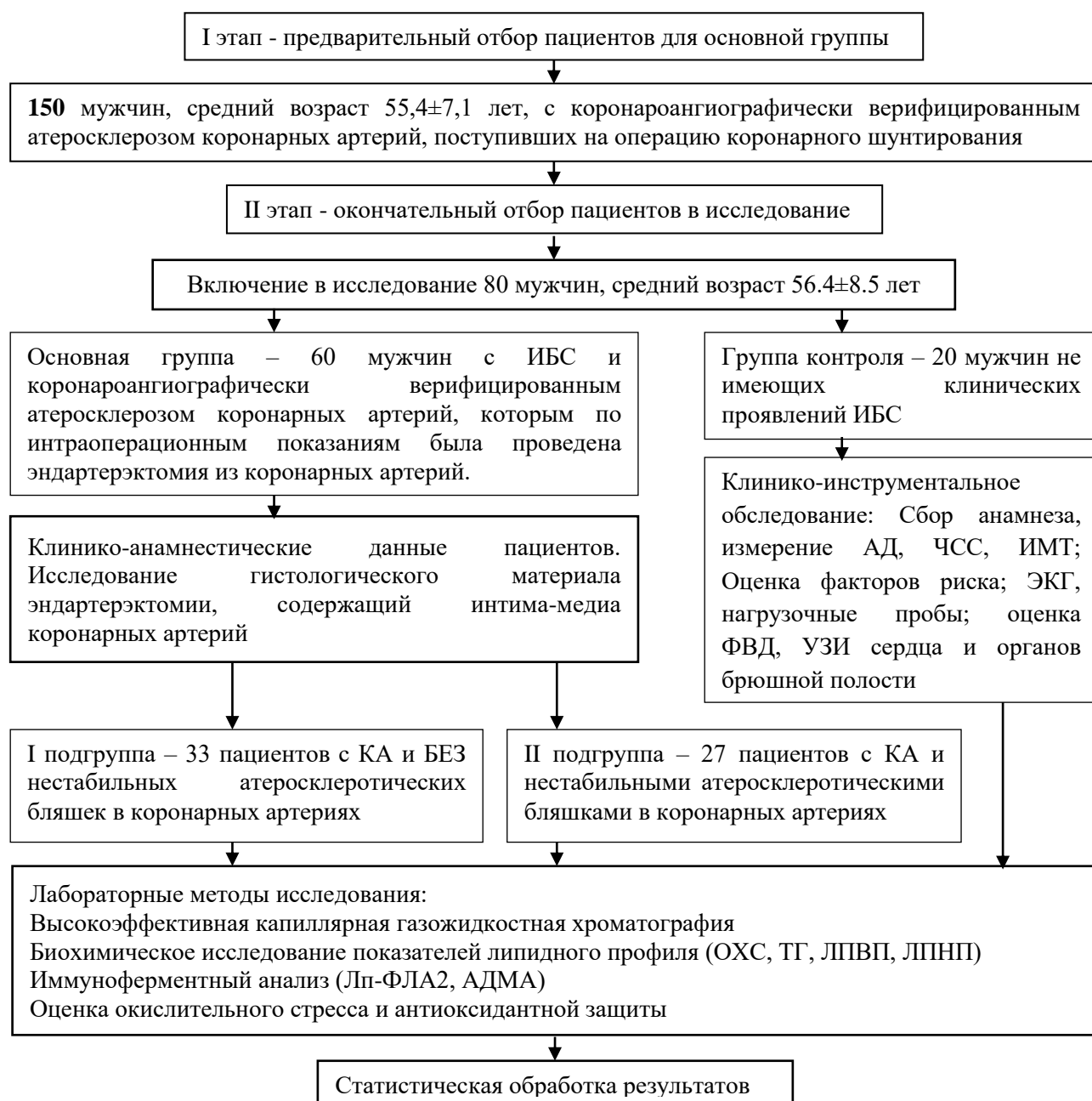


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Общая характеристика обследованных пациентов.

Этап предварительного отбора пациентов. В исследование на предварительном этапе были включены 150 мужчин в возрасте 35–75 лет, средний возраст (55.4 ± 7.1) лет, с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, со стабильной стенокардией напряжения, без ОКС, поступивших в клинику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России» на операцию КШ в период с 2011 по 2014 гг. Критерии включения на этапе предварительного отбора пациентов: мужской пол; диагноз ИБС, верифицированный данными коронароангиографии; наличие в анамнезе перенесенного ИМ или эпизодов стабильной стенокардии напряжения, документированных описанием клинической картины заболевания, результатами ЭКГ и биохимических анализов крови.

Критерии исключения на этапе предварительного отбора пациентов: женский пол; наличие ОКС давностью менее 6 месяцев до поступления (нестабильная стенокардия или ИМ); клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой или стадии обострения (хронические инфекционно-воспалительные заболевания, почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность); известные активные онкологические заболевания; гиперпаратиреоз; токсическое поражение тяжелыми металлами. Всем 150 пациентам была проведена операция КШ в ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России». Перед операцией выполнялся забор биологического материала (кровь).

Этап окончательного отбора пациентов в исследование. По статистическим данным, только у 30–40 % оперируемых пациентов с КА строго по интраоперационным показаниям, проводится эндартерэктомия из коронарной/-ых артерии/-ий. Критерии включения в исследование на этапе окончательного отбора пациентов: выполнение эндартерэктомии из коронарной/-ых артерии/-ий и забор биологического материала эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коронарных артерий. Основную группу исследования составили 60 пациентов (мужчин), в возрасте 38–74 лет, средний возраст составил (59.4 ± 7.4) лет. Дальнейшие исследования гистологического материала проводили в патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России». Каждый материал эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коронарных артерий был продольно и поперечно симметрично разделен на 3–5 фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. Гистологический анализ фрагментов интима-медиа коронарных артерий после макроскопического описания образцов (распространенность атеросклеротической бляшки, степень сужения просвета артерии, кровоизлияния в структуры атеросклеротической бляшки, участки обызвествления, тромбы) и стандартной окраски гематоксилин-эозином и по Ван Гизону изучали на бинокулярном микроскопе

Axiostar Plus. Исследование фрагментов интима-медиа выявило наличие стабильных и НАБ. Нестабильную бляшку дифференцировали согласно следующим критериям: толщина фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения 0.3 мм), крупное липидное ядро (более 40 %) [Waksman, R., 2004].

Клинические особенности мужчин с КА, без НАБ и при наличии НАБ в коронарных артериях. После гистологического анализа фрагментов интима-медиа основная группа пациентов разделилась. Первую подгруппу составили пациенты с КА и без нестабильных бляшек в коронарных артериях – 33 человека, в возрасте от 38 до 74 лет, средний возраст составил (58.6 ± 8.03) лет. Во вторую подгруппу вошли пациенты с КА и НАБ в коронарных артериях – 27 человек, в возрасте от 50 до 74 лет, средний возраст (60.5 ± 6.48) лет. Между пациентами исследуемых подгрупп были проанализированы кардиоваскулярные факторы риска и клиническая картина течения ИБС (Таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика кардиоваскулярных факторов риска и клиническая картина течения ИБС у мужчин с КА на основании гистологического исследования фрагментов интима-медиа

Параметр	Подгруппа пациентов с КА и без НАБ n = 33	Подгруппа пациентов с КА и с НАБ n = 27	p
Возраст, лет	(58.6 ± 8.03)	(60.5 ± 6.48)	0.307
Систолическое АД	(134 ± 10.18)	(137.57 ± 12.75)	0.222
Диастолическое АД	(81.45 ± 9.58)	(82.82 ± 9.86)	0.589
ЧСС	(66.96 ± 7.4)	(69.63 ± 9.37)	0.222
ИМТ	(28.35 ± 5.05)	(29.91 ± 3.78)	0.191
Избыточный вес (ИМТ 25–29,9 кг/м ²)	8 (24 %)	12 (44 %)	0.102
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²):			
1 степень 30–34.9	7 (21 %)	9 (34 %)	0.299
2 степень 35–39.9	6 (18 %)	3 (11 %)	0.454
3 степень ≥ 40	0	0	—
Курение	7 (21 %)	2 (7 %)	0.141
Алкоголь	18 (56 %)	12 (44 %)	0.585
Дислипидемия	24 (73 %)	19 (70 %)	0.844
Многососудистое поражение коронарных артерий	27 (82 %)	24 (89 %)	0.518
ИМ в анамнезе	20 (61 %)	22 (81 %)	0.082
Количество ИМ:			
1 ИМ в анамнезе	15 (45 %)	18 (74 %)	0.069
2 ИМ и более	5 (15 %)	4 (14 %)	0.406
Возникновение первого ИМ:			
В возрасте 50-60 лет	13 (39 %)	10 (37 %)	0.823
В возрасте 50 лет и младше	7 (21 %)	12 (44 %)	0.269

Продолжение таблицы 1

Параметр	Подгруппа пациентов с КА и без НАБ n = 33	Подгруппа пациентов с КА и с НАБ n = 27	p
Стабильная стенокардия напряжения:			
I ФК	2 (6 %)	0	—
II ФК	7 (21 %)	2 (7 %)	0.141
III ФК	14 (42 %)	19 (70 %)	0.031
IV ФК	4 (12 %)	3 (11 %)	0.906
Нарушения ритма и (или) проводимости	20 (57 %)	18 (72 %)	0.246
Артериальная гипертензия:			
1 степень (140–159/90–99 мм рт.ст.)	3 (9 %)	0	—
2 степень (160–179/100–109 мм рт.ст.)	5 (15 %)	2 (7 %)	0.361
3 степень ($\geq 180/\geq 110$ мм рт.ст.)	25 (76 %)	25 (93 %)	0.084
Гипертоническая болезнь:			
– I стадии	2 (6 %)	0	—
– II стадии	3 (9 %)	1 (4 %)	0.362
– III стадии	28 (82 %)	26 (96 %)	0.085
Хроническое нарушение мозгового кровообращения по Покровскому:			
1 степень	5 (15 %)	2 (7 %)	0.428
2 степень	1 (3 %)	0	—
3 степень	3 (9 %)	6 (22 %)	0.249
4 степень	2 (6 %)	1 (4 %)	0.703
Сахарный диабет 2 типа	7 (22 %)	10 (37 %)	0.241
Хроническая сердечная недостаточность:			
I стадия	11 (33 %)	5 (18 %)	0.203
II стадия	21 (63 %)	20 (74 %)	0.396
III стадия	1 (3 %)	2 (7 %)	0.448
Функциональный класс хронической сердечной недостаточности (NYHA):			
I ФК	1 (3 %)	0	—
II ФК	9 (28 %)	2 (8 %)	0.032
III ФК	23 (69 %)	25 (92 %)	0.027

Группу контроля составили 20 мужчин в возрасте от 49 до 58 лет, средний возраст (54.7 ± 2.66) лет, не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, таких как ИБС. Скрининг контрольной группы выполняли на базе НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. У всех включенных в исследование собирали анамнестические и демографические данные, проводили физикальный осмотр, клинко-инструментальное обследование, осуществляли забор крови для лабораторных анализов.

Одним из критериев включения было отсутствие терапии сердечно-сосудистыми препаратами. Наличие ИБС было исключено по результатам полного клинко-инструментального обследования.

Лабораторные методы исследования. Определение качественного и количественного состава ЖК проводили в Лаборатории экологических исследований и хроматографического анализа (ЛЭиХА, зав. лабораторией к.х.н. Морозов С.В., главный исполнитель Черняк Е.И.) НИОХ СО РАН. Во всех образцах после экстракции и метанолиза проводилось изучение состава ЖК методами высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии на хроматографе AgilentTechnologies (АТ) 6890N с пламенно-ионизационным детектором и хромато-масс-спектрометрии на хроматографе АТ 6890N с масс-селективным детектором АТ 5975N. Изучали массовую долю НЖК: миристиновой (С14:0), пентадекановой (С15:0), пальмитиновой (С16:0), стеариновой (С18:0), арахидиновой (С20:0) и бегеновой (С22:0); и ННЖК: пальмитолеиновой (С16:1), олеиновой (С18:1), октадеценовой (С18:1), эйкозеновой (С20:1), докозановой (С22:1), линолевой (С18:2, омега-6), α -линоленовой (С18:3, омега-3), γ -линоленовой (С18:3, омега-6), эйкозодиеновой (С20:2, омега-6), эйкозатриеновой (С20:3, омега-6), эйкозапентаеновой (С20:5, омега-3), докозапентаеновой (С22:5, омега-3), докозагексаеновой (С22:6, омега-3) и арахидиновой (С20:4, омега-6).

Биохимические исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (зав. лабораторией Каштанова Е. В.) НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН. Концентрацию общего холестерина (ОХС), ТГ и ЛПВП определяли энзиматическими методами с использованием наборов «Thermo Fisher Scientific» на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Уровни ЛПНП рассчитаны с использованием формулы Фридвальда. Уровень продуктов ПОЛ, в выделенных из сыворотки крови ЛПНП, оценивали по содержанию в ЛПНП ТБК-реактивных продуктах флуориметрическим методом на спектрофлуориметре «Versafluor», Bio-Rad. Методами иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации Лп-ФЛА2 и АДМА с использованием стандартных тест-систем ELISA (Cloud-Clone Corp., USA) на ИФА-анализаторе MultiscanEX (Thermo Labsystem, Финляндия). Оценку окислительного стресса (Free Oxygen Radicals Testing - тест FORT) и общей антиоксидантной способности (Free Oxygen Radicals Defence - тест FORD) проводили на анализаторе «FORM Plus CR3000» («Callegary», Италия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 20.0). Для оценки характера распределения количественных признаков использовали тест Колмогорова-Смирнова. Сравнения групп с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В тексте количественные характеристики признаков представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). При ненормальном распределении признаков сравнение независимых переменных в группах проводилось с использованием

непараметрического U-критерия Mann-Whitney. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). Для оценки вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях на основании жирно-кислотного состава крови применяли множественную логистическую регрессию. В таблице результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом для ОШ. При оценке качественных признаков, различие пропорций и характер ассоциаций оценивался по критерию χ^2 Пирсона. Мощность выборки рассчитывалась при помощи специальной формулы:

$$N_{\min} = 15.4 * (p * (1 - p)) / W^2 \quad (1)$$

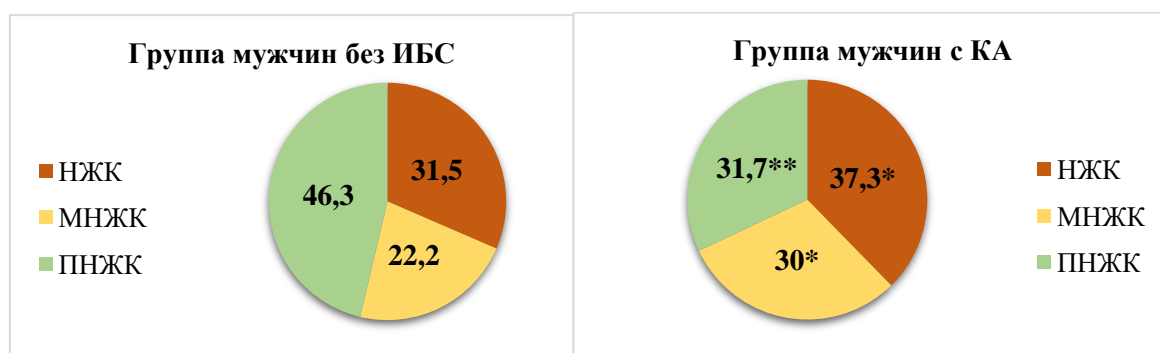
где p – ожидаемое значение вероятности случайного события;

W – ширина доверительного интервала для значения вероятности.

По этой формуле минимальный объем выборки пациентов с КА, которым при операции КШ по интраоперационным показаниям выполняется эндартериэктомия из коронарной/-ых артерии/-ий, составил 60 человек. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался менее 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание ЖК в сыворотке крови у мужчин с КА в сравнении с группой мужчин без ИБС. Нами было изучено содержание двадцати ЖК в сыворотке крови мужчин, включенных в исследование, в том числе шести НЖК, пяти МНЖК и девяти ПНЖК. Для оценки группового воздействия ЖК дополнительно определили суммарное содержание всех НЖК, МНЖК и ПНЖК (Рисунок 2).



Примечание: * – ($p < 0.05$); ** – ($p < 0.01$) – значимость различий при сравнении с группой мужчин без ИБС.

Рисунок 2 – Процентное распределение суммарного содержания ЖК в сыворотке крови в группе мужчин с КА и в группе мужчин без ИБС, %

В целом, у мужчин основной группы при сравнении с группой мужчин без ИБС было установлено статистически значимое увеличение суммарного содержания фракции НЖК на 6 % ($p < 0.05$) и фракции МНЖК практически на 8 % ($p < 0.05$). Также выявлено снижение общего содержания ПНЖК, как омега-3, так и омега-6 ЖК в группе мужчин с КА, более чем на 14 % ($p < 0.01$), при сравнении с группой мужчин без ИБС.

В исследовании мы изучили коэффициент, характеризующий соотношение омега-6 к омега-3 ПНЖК. В группе мужчин с КА указанный коэффициент был значительно выше и составил 10/1. У мужчин без ИБС данный коэффициент оказался равен 7/1, что тоже, считается, довольно высоким соотношением и говорит о недостатке омега-3 ЖК в рационе.

Особенности распределения НЖК в сыворотке крови у мужчин с КА в сравнении с группой мужчин без ИБС. При изучении распределения ЖК сыворотки крови у мужчин исследуемых групп установлено увеличение содержания насыщенной миристиновой кислоты на 59 % ($p < 0.01$) и пальмитиновой - на 22 % ($p < 0.01$) в группе мужчин с КА (Таблица 2).

Таблица 2

Содержание миристиновой и пальмитиновой кислот в крови у группы мужчин с КА и в группе без ИБС, Ме (25–75 %), %

Жирные кислоты	Группа мужчин с КА	Группа мужчин без ИБС	p
Миристиновая (C14:0)	0.94 (0.75; 1.28)	0.59 (0.48; 0.92)	0.002
Пальмитиновая (C16:0)	26.84 (25.43; 29.27)	22.08 (19.12; 24.48)	0.001

Незначительную тенденцию к повышению, среди НЖК, имела массовая доля стеариновой кислоты. Между содержанием пентадекановой, арахидиновой и бегеновой кислот значимых различий не выявлено.

Особенности распределения ННЖК в сыворотке крови у мужчин с КА в сравнении группой мужчин без ИБС. Проанализировав содержание МНЖК, было установлено увеличение массовой доли пальмитолеиновой кислоты на 52 % ($p < 0.01$), олеиновой кислоты на 38 % ($p < 0.01$) и октадеценновой кислоты на 25 % ($p < 0.05$) в группе мужчин с атеросклерозом (Таблица 3).

Таблица 3

Массовая доля МНЖК в сыворотке крови группы мужчин с КА и в группе мужчин без ИБС, Ме (25–75%), %

Жирные кислоты	Группа мужчин с КА	Группа мужчин без ИБС	p
Пальмитолеиновая (C 16:1)	2.48 (1.19; 2.69)	1.63 (1.01; 2.12)	0.001
Олеиновая (C18:1)	23.02 (21.45; 24.6)	16.73 (15.31; 20.49)	0.001
Октадеценновая (C 18:1)	3.79 (3.21; 4.39)	3.03 (2.54; 3.76)	0.048

Статистически значимых различий между уровнями эйкозеновой и докозеновой МНЖК не обнаружено.

В основной группе исследуемых мужчин в крови выявлено снижение относительного содержания омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновой кислоты на 22 %, докозапентаеновой – на 28 %, докозагексаеновой – на 33 %, ($p < 0.05$), и омега-6 ПНЖК: линолевой кислоты на 25 %, эйкозадиеновой – на 21 %, арахидоновой – на 44 % ($p < 0.01$), эйкозатриеновой – на 15 %, γ -линоленовой – на 32 %, ($p < 0.05$), при сравнении с группой мужчин без ИБС (Таблица 4). Несмотря на то, что содержание α -линоленовой кислоты (C 18:3, омега-3) было снижено в 3,3 раза, статистически значимо не отличалось от величин в группе мужчин без ИБС.

Таблица 4

Массовая доля ПНЖК в сыворотке крови у мужчин с КА и в группе мужчин без ИБС, Me (25–75 %), %

Жирные кислоты	Группа мужчин с КА	Группа мужчин без ИБС	p
Омега – 3 ПНЖК			
α – линоленовая (C 18:3)	0.9 (0.84; 1.07)	2.95 (0.61; 6.75)	
Эйкозапентаеновая (C 20:5)	0.45 (0.31; 0.65)	0.58 (0.49; 0.81)	0.043
Докозапентаеновая (C 22:5)	0.31 (0.19; 0.41)	0.43 (0.35; 0.56)	0.010
Докозагексаеновая (C 22:6)	1.22 (0.87; 1.69)	1.81 (1.5; 2.13)	0.014
Омега – 6 ПНЖК			
Линолевая (C 18:2)	24.07 (22.34; 27.64)	32.32 (27.63; 34.24)	0.001
Эйкозадиеновая (C 20:2)	0.33 (0.28; 0.39)	0.42 (0.34; 0.55)	0.018
γ – линоленовая (C 18:3)	0.29 (0.22; 0.37)	0.43 (0.26; 0.68)	0.038
Эйкозатриеновая (C 20:3)	1.22 (1.02; 1.47)	1.43 (1.24; 1.68)	0.049
Арахидоновая (C 20:4)	3.29 (2.38; 4.84)	5.88 (4.35; 7.29)	0.007

Анализ процентного содержания НЖК и ННЖК статистически значимых отличий между подгрупп мужчин с КА не выявил. Однако, обе подгруппы подтверждали значимое отличие от группы мужчин без ИБС по содержанию некоторых НЖК: миристиновой и пальмитиновой кислот, некоторых МНЖК: пальмитолеиновой, олеиновой и октадеценивой кислот; некоторых омега – 6 ПНЖК: линолевой, эйкозадиеновой, арахидоновой и омега – 3 ПНЖК – докозапентаеновой (Таблица 5).

Таблица 5

Процентное распределение ЖК между двух подгрупп мужчин с КА и группы мужчин без ИБС, %

Жирные кислоты	Группа мужчин без ИБС	Подгруппа мужчин с КА и без НАБ	Подгруппа мужчин с КА и НАБ
Миристиновая (C 14:0)	0.59 \pm 0.06	0.96 \pm 0.08**	1.02 \pm 0.08**
Пальмитиновая (C 16:0)	22.1 \pm 0.38	26.92 \pm 0.46*	27.65 \pm 0.76*
Пальмитолеиновая (C 16:1)	1.6 \pm 0.07	2.47 \pm 0.09**	2.36 \pm 0.08**
Олеиновая (C 18:1)	16.7 \pm 0.4	22.6 \pm 0.43**	22.73 \pm 0.42**

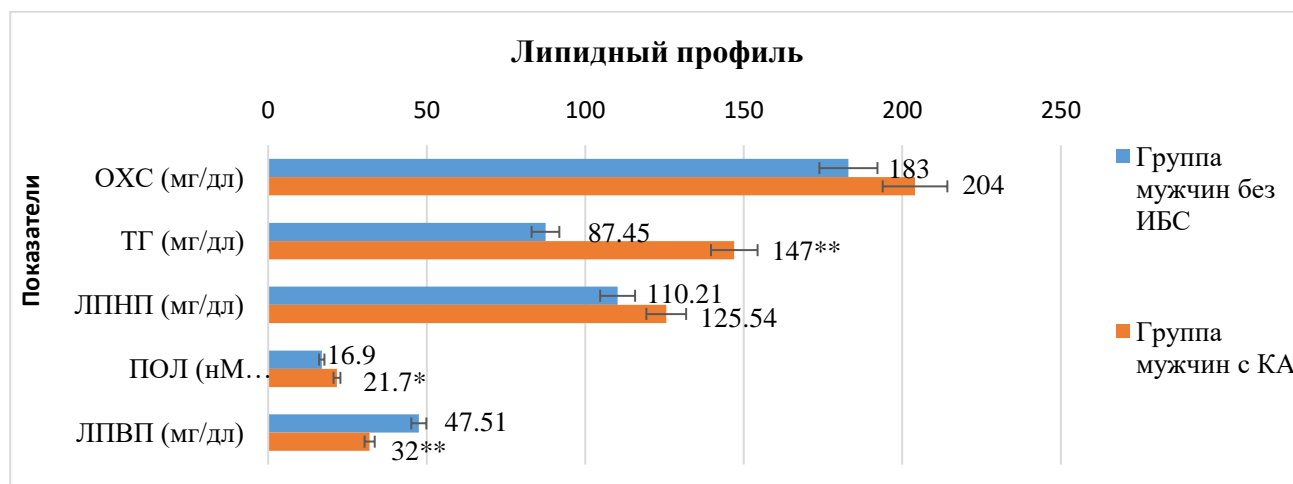
Продолжение таблицы 5

Жирные кислоты	Группа мужчин без ИБС	Подгруппа мужчин с КА и без НАБ	Подгруппа мужчин с КА и НАБ
Октадеценовая (С 18:1)	3.03 ± 0.13	3.89 ± 0.16*	3.62 ± 0.12*
Линолевая (С 18:2)	31.5 ± 0.73	24.94 ± 0.66**	24.91 ± 0.82**
Эйкозадиеновая (С 20:2)	0.5 ± 0.018	0.33 ± 0.015**	0.36 ± 0.02**
Арахидоновая (С 20:4)	5.8 ± 0.41	4.10 ± 0.35**	3.66 ± 0.37**
Докозапентаеновая (С 22:5)	0.45 ± 0.025	0.32 ± 0.03**	0.36 ± 0.03**

Примечание: * – (p < 0.05); ** – (p < 0.01)

Липидно-липопротеиновые и окислительно-антиоксидантные показатели сыворотки крови у мужчин с КА в сравнении с группой мужчин без ИБС. Оценка уровней липидного спектра была проведена, с использованием Рекомендации третьего доклада экспертов NCEP (Adult Treatment Panel III, АТР III) и Российские рекомендации ВНОК 2009 г., где уровни ОХС менее 200 мг/дл, ЛПНП менее 100 мг/дл, ТГ менее 150 мг/дл, ЛПВП более 40 мг/дл [Творогова М. Г., 2009]. Характеристика уровней липидного спектра в крови у мужчин с КА и мужчин без ИБС представлена на рисунке 3.

В нашем исследовании уровень ТГ оказался повышенным в группе мужчин с КА на 68 % (p < 0.01), в то время как у мужчин без ИБС этот показатель был в пределах нормальных значений.



Примечание: * – (p < 0.05); ** – (p < 0.01) – значимость различий при сравнении с группой мужчин без ИБС.

Рисунок 3 – Липидный спектр в группе мужчин с КА и в группе мужчин без ИБС

Аналогичными результаты оказались при оценке уровней ОХС и ЛПНП, хоть и значимой разницы установлено не было. Анализ уровня ЛПВП в крови выявил его снижение на 32 % (p < 0.01) в группе мужчин с КА. Уровень продуктов ПОЛ в ЛПНП, после 30 минут окисления, был повышен на 28 % (p < 0.05), по сравнению с группой мужчин без ИБС.

Окислительная и антиоксидантная активность сыворотки крови. Нами была проведена оценка ОС и общей степени антиоксидантной способности (Таблица 6).

Таблица 6

Показатели ОС и общей степени антиоксидантной способности в группе мужчин с КА и в группе мужчин без ИБС, Ме (25–75 %), ммоль/л

Показатель	Группа мужчин с КА	Группа мужчин без ИБС	p
тест FORT	2.27 (1.64; 2.76)	1.94 (1.47; 2.39)	0.045
тест FORD	0.59 (0.25; 0.80)	1.08 (0.82; 1.28)	0.001

Как и предполагалось, у мужчин с атеросклерозом показатель ОС (тест FORT) был на 17 % выше, чем в группе мужчин без ИБС ($p < 0.05$). Вместе с тем, показатель антиоксидантной защиты (тест FORD) в основной группе мужчин с КА показал обратный результат – снижение на 45 % ($p < 0,01$), по сравнению с группой мужчин без ИБС.

В подгруппе мужчин с КА и без НАБ степень ОС составляла 2.2 ± 0.13 ммоль/л, а уровень антиоксидантной защиты – 0.53 ± 0.04 ммоль/л, в подгруппе мужчин с КА и НАБ – 2.1 ± 0.11 ммоль/л и 0.62 ± 0.05 ммоль/л, соответственно. Обе подгруппы показали статистически значимые отличия от величин в группе без ИБС, но между пациентами с атеросклерозом значимых отличий не выявлено.

Концентрации в крови АДМА и Лп-ФЛА2 у мужчин с КА в сравнении с группой мужчин без ИБС. При изучении концентраций Лп-ФЛА2 в крови, уровень фермента в группе мужчин с КА оказался на 48 % ($p < 0.05$) выше, при сравнении с группой мужчин без ИБС (Таблица 7).

Таблица 7

Уровни АДМА и Лп-ФЛА2 в сыворотке крови у группы мужчин с КА и в группе мужчин без ИБС, Ме (25–75%)

Показатель	Группа мужчин с КА	Группа мужчин без ИБС
АДМА	2.17 (1.8; 2.2)	1.49 (0.83; 1.70)
Лп-ФЛА2	109.91 (66.58; 188.27)	74.04 (44.42; 98.89)*
Примечание: * – ($p < 0.05$)		

Оценивая в сыворотке крови концентрации АДМА, оказалось, что несмотря на увеличение уровней АДМА на 45 % в группе мужчин с КА статистически значимой разницы с группой мужчин без ИБС не выявлено (Таблица 7).

В подгруппе мужчин с КА и без НАБ концентрация Лп-ФЛА2 составляла 109.25 ± 5.34 нг/мл, в подгруппе мужчин с КА и НАБ – 144.61 ± 7.65 нг/мл, что статистически значимо отличалось от величин в группе мужчин без ИБС 74.04 ± 4.27 нг/мл, но без значимой разницы между подгруппами.

Ассоциации содержания отдельных ЖК с липидно-липопротеиновыми и окислительно-антиоксидантными показателями, с концентрациями АДМА и Лп-ФЛА2. Для оценки взаимосвязи изменений в жирно-кислотном спектре крови с изучаемыми нами биохимическими показателями был проведен корреляционный анализ (Таблица 8).

Таблица 8

Ранговые коэффициенты корреляции массовой доли ЖК в сыворотке крови с окислительными, антиоксидантными, провоспалительными и эндотелиально-дисфункциональными показателями

Жирные кислоты	Ранговый коэффициент Спирмана (r_s)			
	FORT	FORD	АДМА	Лп-ФЛА2
Миристиновая (C14:0)	—	-0.221*	—	—
Пальмитиновая (C16:0)	0.320*	-0.256*	0.369**	—
Пальмитолеиновая (C16:1)	—	-0.386**	0.294*	—
Олеиновая (C18:1)	0.278*	-0.309*	—	—
Октадеценовая (C18:1)	0.364**	—	—	0.233*
Эйкозеновая (C20:1)	0.378**	—	0.364*	—
Линолевая (C18:2)	—	0.317*	-0.251*	-0.236*
γ -линоленовая (C18:3)	-0.241*	—	—	-0.224*
Эйкозатриеновая (C20:3)	-0.229*	—	—	—
Арахидоновая (C20:4)	-0.355**	—	—	—
Эйкозапентаеновая (C20:5)	-0.222*	—	—	—
Докозапентаеновая (C22:5)	-0.312*	—	-0.299*	-0.242*
Докозагексаеновая (C22:6)	-0.340**	—	-0.245*	-0.237*

Примечание: * – ($p < 0.05$); ** – ($p < 0.01$).

Из изученного спектра ЖК в крови были установлены значимые отрицательные корреляционные связи между показателями ОС (FORT) и ПНЖК: γ -линоленовой, эйкозатриеновой, арахидоновой, эйкозапентаеновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами. Также выявлены положительные корреляционные связи ОС (FORT) с НЖК – пальмитиновой, и с МНЖК – олеиновой, октадеценовой и эйкозеновой.

Общая степень антиоксидантной защиты (FORD) показала обратные связи средней силы с миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой и олеиновой кислотами. Для линолевой ПНЖК выявлена прямая связь с уровнем FORD.

При изучении высокоспецифического маркера васкулярного воспаления – Лп-ФЛА2, установлена отрицательная связь с линолевой, γ -линоленовой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислотами, в тоже время – с октадеценовой кислотой обнаружена положительная связь.

Выявлены положительные корреляции уровней АДМА с пальмитиновой, пальмитолеиновой и эйкозеновой кислотами. Отрицательные корреляционные связи

установлены между концентрациями АДМА и линолевой, докозапентаеновой, докозагексаеновой кислотами.

Результаты проведения корреляционного анализа между массовой долей отдельных ЖК с липидным профилем представлены в таблице 9.

Таблица 9

Ранговые коэффициенты корреляции массовой доли ЖК в крови с липидным профилем

Жирные кислоты	Ранговый коэффициент Спирмана (r_s)			
	ОХС	ТГ	ЛПВП	ЛПНП
Миристиновая (С14:0)	0,264*	0,399**	- 0,345*	—
Пальмитиновая (С16:0)	0,326*	0,265*	- 0,424**	—
Стеариновая (С18:0)	0,406*	—	—	—
Пальмитолеиновая (С 16:1)	0,387*	0,413**	- 0,325*	0,326*
Олеиновая (С18:1)	0,312*	0,545**	- 0,452**	0,312*
Октадеценовая (С 18:1)	—	0,300*	—	—
Эйкозеновая (С20:1)	—	—	—	—
Эйкозодиеновая (С20:2)	- 0,383*	—	—	- 0,383*
Линолевая (С18:2)	—	- 0,400**	0,432**	—
Арахидоновая (С20:4)	—	- 0,263*	—	—

Примечание: * – ($p < 0.05$); ** – ($p < 0.01$).

Анализ ЖК с уровнями ТГ показал значимые прямые корреляционные связи с миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой, oleиновой, октадеценовой и эйкозеновой кислотами. Кроме того, установлены обратные связи между содержанием в сыворотке крови ТГ и ННЖК – линолевой и арахидоновой.

Для миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой, стеариновой и oleиновой кислот выявлена прямая связь, а для эйкозодиеновой обратная связь с уровнями ОХС ($p < 0.05$).

Согласно данным таблицы 9, уровни ЛПВП обратно зависят от содержания миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой и oleиновой кислот, и напрямую от уровня линолевой ПНЖК.

Кроме того, была выявлена значимая корреляционная связь уровней ЛПНП с пальмитолеиновой и oleиновой ЖК, и отрицательная корреляционная связь с эйкозодиеновой кислотой.

Ассоциации отдельных ЖК с наличием НАБ в коронарных артериях у мужчин с КА. Для оценки вероятности наличия НАБ в коронарных артериях, в зависимости от содержания и/или распределения ЖК, был применен многофакторный логистический регрессионный анализ (Таблица 10). В качестве зависимой переменной было принято

использовать наличие НАБ в коронарных артериях по отношению к отсутствию НАБ. В качестве независимых переменных были использованы все исследуемые нами ЖК и возраст пациентов.

Таблица 10

Результаты логистического регрессионного анализа для прогнозирования наличия в коронарных артериях НАБ по показателям жирных кислот

Жирные кислоты	В	ОШ	95 % ДИ для ОШ		р
			нижний	верхний	
Миристиновая	1.993	7.339	0.329	163.616	0.208
Пентадекановая	- 0.744	0.475	0.017	13.460	0.663
Пальмитиновая	2.763	15.845	2.608	96.282	0.003
Стеариновая	1.914	6.780	1.422	32.321	0.016
Пальмитолеиновая	- 1.784	0.168	0.015	1.858	0.146
Олеиновая	1.548	4.702	1.233	17.928	0.023
Арахидиновая	- 2.327	0.098	0.001	15.534	0.368
Эйкозеновая	8.41	1462.15	0.000	49E9	0.410
Линолевая	2.197	9.002	2.083	38.905	0.003
γ-линоленовая	2.763	15.847	1.214	206.792	0.350
Эйкозодиеновая	11.282	18E5	0.001	23E14	0.177
Арахидоновая	1.632	5.115	1.091	23.978	0.078
Эйкозатриеновая	1.509	4.522	0.094	216.961	0.445
Эйкозопентаеновая	- 0.556	0.573	0.002	217.113	0.854
Докозопентаеновая	0.551	23132.16	0.001	61E10	0.249
Докозагексаеновая	4.222	68.185	0.726	6403.083	0.068
Возраст пациентов	0.81	1.085	0.904	1.164	0.693

Результаты показали, что относительный риск (шанс) наличия в коронарных артериях НАБ связан с увеличением в крови уровней пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и линолевой кислот. При увеличении массовой доли пальмитиновой кислоты на 1 %, риск возникновения нестабильной бляшки возрастает почти в 16 раз ($p < 0.01$). При нарастании массовой доли стеариновой или олеиновой кислот на 1 %, относительный риск (шанс) наличия НАБ повышается более, чем в 4 раза ($p < 0.05$). Риск возникновения НАБ в коронарных артериях увеличивается в 9 раз, если содержание линолевой кислоты возрастет на 1 % ($p < 0.01$).

Особенности течения ИБС мужчин с КА и с наличием НАБ в коронарных артериях. Вероятность наступления события (наличия НАБ) рассчитывалась при помощи формулы:

$$p = 1/1+e^{-Z}, \text{ где } Z = a + \sum b_i * x_i. \quad (2)$$

где $a = -203.9$ (константа); x_i – значение независимых переменных (вышеприведенных ЖК из Таблицы 10); b_i – коэффициенты, рассчитанные логистической регрессией (приведенные в Таблице 10). При получении $p < 0.5$ мужчины с атеросклерозом были отнесены в Группу 1 – без нестабильных бляшек в коронарных артериях, их количество составило 24 пациента. При получении $p > 0.5$ мужчины с КА были отнесены в Группу 2 – с НАБ, их количество составило 19 пациентов. Специфичность данной модели составила 82,7 %, чувствительность – 79,2 %.

В предсказанных по модели Группам 1 и 2, были изучены индивидуальные клинические показатели у пациентов с КА. Наиболее значимые отличия вышеуказанных групп по клиническим характеристикам представлены в таблице 11.

Таблица 11

Клинические показатели пациентов в Группам 1 и 2, полученных на основании разработанной модели (ввиду изменений в жирно-кислотном спектре)

Параметр	Группа 1 n = 24	Группа 2 n = 19	p
Наличие ИМ	13 (54.2 %)	18 (94.7 %)	0.003
Возникновение первого ИМ: В возрасте 50 лет и младше	3 (23.1 %)	11 (61.1 %)	0.009
Стабильная стенокардия напряжения: I ФК II ФК III ФК IV ФК	18 (75 %): 2 (8.3 %) 5 (20.8 %) 7 (29.2 %) 4 (16.7 %)	17 (89.5 %): 0 1 (5.3 %) 14 (73.7 %) 2 (10.5 %)	0.056
Стабильная стенокардия напряжения: I ФК+II ФК III ФК+IV ФК	7 (29.1 %) 11 (45.9 %)	1 (5.3 %) 16 (84.2 %)	0.020
Нарушения ритма и (или) проводимости	11 (45.8 %)	14 (73.7 %)	0.066
Наличие ожирения	9 (37.5 %)	10 (52.6 %)	0.074
Хроническая сердечная недостаточность: I стадия II стадия III стадия	10 (41.7 %) 13 (54.2 %) 1 (4.2 %)	2 (10.5 %) 15 (78.9 %) 2 (10.5 %)	0.071
Хроническая сердечная недостаточность (NYHA): I ФК II ФК III ФК	0 9 (37.5 %) 15 (62.5 %)	0 1 (5.3 %) 18 (94.7 %)	0.013

При изучении клинических особенностей течения ИБС у мужчин с КА было обнаружено, что диагноз ИМ статистически значимо чаще установлен у лиц с НАБ (94.7 %),

в числе которых 61.1 % с ранее перенесенным ИМ (давностью более/равно 10 лет), по сравнению с Группой 1. Близкие к статистически значимым результаты ($p = 0.056$) были получены при рассмотрении стенокардии напряжения, которая отмечалась у 89.5 % пациентов с нестабильными бляшками. У 84.2 % мужчин с НАБ значимо чаще преобладали более тяжелые формы стабильной стенокардии напряжения, т. е. III и IV ФК, при сравнении с пациентами из Группы 1 ($p = 0.020$).

Отмечено увеличение частоты встречаемости ожирения (52,6 %) среди пациентов из Группы 2 (с НАБ), однако статистически значимых отличий не получено. Также не выявлено статистически значимых различий в оценке нарушений ритма и/или проводимости сердца, хотя они заметно чаще (73,7 %) встречались у лиц с нестабильными бляшками.

Диагноз ХСН II и III стадии зарегистрирован у пациентов с нестабильными бляшками в 78,9 и 10,5 % случаев соответственно. Анализ показателя выраженности клинических проявлений (НУНА) у пациентов данной группы показал, что статистически значимо чаще (94,7 против 62,5 %) наблюдался III ФК ХСН по НУНА ($p = 0,013$).

ВЫВОДЫ

1. У мужчин с КА в крови выявлено увеличение массовой доли некоторых НЖК: миристиновой кислоты на 59 %, пальмитиновой кислоты на 22 %, ($p < 0.01$); МНЖК: пальмитолеиновой кислоты на 52 %, олеиновой кислоты на 38 %, ($p < 0.01$), октадеценовой кислоты на 25 %, ($p < 0.05$) в сравнении с мужчинами без ИБС.

2. У мужчин с КА в крови выявлено снижение массовой доли омега-3: эйкозопентаеновой кислоты на 22 %, докозапентаеновой – на 28 %, докозагексаеновой – на 33 %, ($p < 0.05$) и омега-6 ЖК: линолевой кислоты на 25 %, эйкозодиеновой кислоты на 21 %, арахидоновой кислоты на 44 %, ($p < 0.01$), эйкозатриеновой кислоты на 15 %, γ -линоленовой кислоты на 32 %, ($p < 0.05$) в сравнении с мужчинами без ИБС.

3. У мужчин с КА в крови выявлены повышенный уровень ТГ на 68 % ($p < 0.01$), Лп-ФЛА2 на 48 % ($p < 0.05$), показатель окислительного стресса на 17 % ($p < 0.05$), снижение показателя общей степени антиоксидантной защиты на 45 % ($p < 0.01$), уровня ЛПВП на 33 % ($p < 0.01$), по сравнению с мужчинами без ИБС.

4. У мужчин с КА выявлены значимые прямые корреляционные связи между повышенными концентрациями в крови Лп-ФЛА2, АДМА, ТГ, холестерина и повышенным показателем окислительного стресса с НЖК (миристиновой, пальмитиновой и, даже, стеариновой и эйкозеновой кислотами), МНЖК (пальмитолеиновой, олеиновой, октадеценовой), кроме того, множественные обратные связи установлены с омега-3 ПНЖК и омега-6 ПНЖК. Сниженный показатель общей степени антиоксидантной защиты и низкие

уровни ЛПВП показали обратные связи средней силы с миристиновой, пальмитиновой, пальмитолеиновой и олеиновой кислотами, а для линолевой кислоты выявлена прямая связь.

5. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа у мужчин с КА при увеличении массовой доли на 1 % некоторых НЖК, таких как пальмитиновой (С16:0) и стеариновой (С18:0), или ННЖК – линолевой (С18:2, омега-6) и олеиновой (С18:1), относительный риск (шанс) наличия в коронарных артериях НАБ возрастает более, чем в 4 раза ($p < 0.05$).

6. Клиническими особенностями течения ИБС у мужчин с КА и характерными изменениями С16:0, С18:0, С18:1, омега-6 С18:2 ЖК, ассоциированными с наличием НАБ в коронарных артериях, являются наличие в анамнезе ИМ, стенокардии напряжения III и IV ФК и ХСН III ФК (НУНА).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Мужчинам с коронарным атеросклерозом необходимо контролировать в крови концентрации жирных кислот – пальмитиновой (С16:0), стеариновой (С18:0), олеиновой (С18:1) и линолевой (С18:2) – для предупреждения повышения их содержания в крови с целью снижения относительного риска развития нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Мужчинам с коронарным атеросклерозом и с наличием инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии напряжения III и IV функционального класса, хронической сердечной недостаточности III функционального класса (НУНА), необходимо проводить комплекс профилактических мероприятий для предупреждения развития острого коронарного синдрома.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изменение баланса жирных кислот у пациентов с коронарным атеросклерозом / **Шрамко В. С.**, Морозов С. В., Черняк Е. И., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. // **Сибирский медицинский журнал (Томск)**. – 2017. – Т. 32, № 1. – С. 28-30. (РИНЦ).

2. Хроматографическое определение содержания жирных кислот в различных биологических средах при атеросклеротических повреждениях / Ткачева Н. И., Морозов С. В., Стахнёва Е. М., **Шрамко В. С.**, Рагино Ю. И. // **Атеросклероз и дислипидемии**. – 2017. – №1 (26). – С. 17-28. (РИНЦ).

3. Спектр жирных кислот, липидов и маркеров воспаления у больных с коронарным атеросклерозом / Полонская Я. В., **Шрамко В. С.**, Морозов С. В., Черняк Е. И., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. // **Атеросклероз и дислипидемии**. – 2018. – № 1(30). – С. 32-37. (РИНЦ).

4. Связь жирных кислот с показателями асимметричного диметиларгинина (АДМА), липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 (Лп-ФЛА2) и окислительно-

антиоксидантного потенциала крови у мужчин / **Шрамко В.С.**, Полонская Я.В., Морозов С.В., Черняк Е.И., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. // **Атеросклероз**. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 62-63. (РИНЦ).

5. Особенности клинических показателей у пациентов с коронарным атеросклерозом в зависимости от жирно-кислотного спектра крови / **Шрамко В.С.**, Морозов С.В., Черняк Е.И., Щербакова Л.В., Кургузов А.В., Чернявский А.М., Рагино Ю.И. // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово)**. – 2020. - Т. 9, № 1. – С. 58-63. (РИНЦ).

6. Balance of fatty acids and their correlations with parameters of lipid metabolism and markers of inflammation in men with coronary atherosclerosis / Polonskaya Ya.V., **Shramko V. S.**, Ragino Y. I., Morozov S. V., Chernyak E. I., Chernyavsky A. M. // **Bulletin of experimental biology and medicine**. – 2017. – Vol. 164, No 1. – PP. 33-35. (Web of Science, Q3, Scopus, РИНЦ).

7. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Correlations with Parameters of Oxidative/Antioxidant Potential of the Blood and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Coronary Atherosclerosis / **Shramko V. S.**, Polonskaya Ya. V., Morozov S. V., Chernyak E. I., Chernyavsky A. M., and Ragino Yu. I. // **Bulletin of experimental biology and medicine**. – 2018. - Vol. 166, No. 7. – PP. 14-17. (Web of Science, Q3, Scopus, РИНЦ).

8. Changes in the blood fatty-acid profile associated with oxidative-antioxidant disturbances in coronary atherosclerosis / Ragino Y. I., **Shramko V. S.**, Stakhneva E. M. [et al.] // **The Journal of Society of Medical Biochemists of Serbia**. 2020. – Vol. 39, No 1. – PP. 46–53. (Web of Science, Q2, Scopus).

9. Спектр ненасыщенных жирных кислот, липидов и маркеров воспаления у больных с коронарным атеросклерозом / **Шрамко В. С.**, Полонская Я. В., Морозов С. В. [и др.]. // Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. – Санкт-Петербург. – 2017. – С. 554.

10. Ненасыщенные жирные кислоты и липидно-липопротеиновые показатели у пациентов с коронарным атеросклерозом / **Шрамко В. С.**, Рагино Ю. И., Морозов С. В. [и др.]. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» с конкурсом молодых ученых. – Кемерово. – 2017. – Т. 6, № S4. – С. 47 (РИНЦ).

11. Полиненасыщенные жирные кислоты и их ассоциации с параметрами окислительно-антиоксидантного потенциала крови и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 при коронарном атеросклерозе / **Шрамко В. С.**, Полонская Я. В., Морозов С. В. [и др.]. // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией Е. Л. Чойнзонова. – 2018. – С. 77-79 (РИНЦ).

12. Изучение состава полиненасыщенных жирных кислот в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и хронической недостаточностью мозгового кровообращения / **Шрамко В. С.**, Каштанова Е. В., Полонская Я. В. [и др.]. // Тезисы с VII Международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 125.

13. Изучение состава ненасыщенных жирных кислот в крови у мужчин с коронарным атеросклерозом и хронической ишемией нижних конечностей / **Шрамко В. С.**, Полонская Я. В., Каштанова Е. В. [и др.]. // Сборник материалов со Всероссийского терапевтического конгресса «Боткинские чтения 23-24/04/2019». – Санкт-Петербург. – 2019. – С. 290. (РИНЦ).

14. Ассоциации ненасыщенных жирных кислот с параметрами окислительно-антиоксидантного потенциала сыворотки крови при коронарном атеросклерозе / **Шрамко В. С.**, Каштанова Е. В., Морозов С. В. [и др.]. // Тезисы VIII Съезда кардиологов сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии». – Кемерово. – 2019. – Т. VIII, № 3. – С.84 (РИНЦ).

15. Serum content of saturated fatty acid in coronary atherosclerosis men / **Shramko V. S.**, Morozov S. V., Polonskaya Ya. V. [et al.] // **Atherosclerosis**. – 2017. – 263, e222. (Web of Science, Q1).

16. Spectrum of fatty acids and their correlations with parameters of oxidative stress, antioxidant defense, lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and ADMA under coronary atherosclerosis / **V. Shramko**, S. Morozov, El. Chernyak [et al.]. // **Atherosclerosis**. – 2018. – 275, ee 249 (Web of Science, Q1).

17. Study of biomarkers to predict unfavorable course of coronary atherosclerosis / E. Kashtanova, I. Polonskaia, **V. Shramko** [et al.]. // **Atherosclerosis**. – 2018. – 275, ee 251 (Web of Science, Q1).

18. The fatty acids composition in patients with coronary atherosclerosis and unstable atherosclerotic plaques / **V. Shramko**, Y. Ragino, E. Kashtanova [et al.]. // **Atherosclerosis**. – 2019. – 287, e 163 (Web of Science, Q1).

19. Associations of polyunsaturated fatty acids with oxidative-antioxidant parameters of the blood serum in coronary atherosclerosis / **V. Shramko**, Y. Polonskaya, E. Kashtanova [et al.]. // **Atherosclerosis**. – 2019. – 287, e286 (Web of Science, Q1).

20. The blood biomarkers associated with unstable atherosclerotic plaques in patients with coronary atherosclerosis / Kashtanova E. B., Polonskaya Ya. B., **Shramko V. S.** [et al.]. // **Atherosclerosis**. – 2019. – 287, e278 (Web of Science, Q1).

21. The evaluation of clinical parameters in patients with coronary atherosclerosis depending on composition of fatty acid / **V. Shramko**, E. Kashtanova, Y. Polonskaya [et al.]. // Abstract on 88th EAS Congress, Geneva (Switzerland), May 31 – June 03, 2020.

22. Жирно-кислотный баланс сыворотки крови у мужчин г. Новосибирска / Шрамко В. С., Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Стахнева Е. М. // Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2018620333. – 2018.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДМА – асимметричный диметиларгинин

ГБ – гипертоническая болезнь

ДЛП – дислиппротеинемия

ЖК – жирные кислоты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коронарный атеросклероз

КШ – коронарное шунтирование

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

Лп-ФЛА2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

НАБ – нестабильная атеросклеротическая бляшка

НЖК – насыщенные жирные кислоты

ННЖК – ненасыщенные жирные кислоты

ОКС – острый коронарный синдром

ОС – окислительный стресс

ОХС – общий холестерин

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

FORT (Free Oxygen Radicals Testing) – показатель окислительного стресса

FORD (Free Oxygen Radicals Defence) – показатель общей степени антиоксидантной защиты