

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ЕЛИАШЕВИЧ СОФЬЯ ОЛЕГОВНА**

**МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ  
И СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА  
У ЛИЦ С НИЗКИМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ РИСКОМ  
И АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
Драпкина Оксана Михайловна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1 Определение низкого сердечно-сосудистого риска в аспекте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Понятие остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых событий.....	12
1.2 Вклад системного воспаления в существование остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.....	14
1.3 Вклад метаболического фактора в существование остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.....	16
1.4 Современный взгляд на функционирование системы комплемента.....	18
1.4.1 Система комплемента как связующее звено между иммунным ответом и метаболизмом клеток.....	22
1.4.2 Роль системы комплемента в развитии и прогрессировании висцерального ожирения.....	25
1.4.3 Роль системы комплемента в развитии и прогрессировании атеросклероза.....	32
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ</b> .....	42
2.1 Дизайн исследования.....	42
2.2 Методы специальных исследований.....	45
2.2.1 Общеклинические методы исследований.....	45
2.2.2. Методы фенотипирования избытка жировой ткани.....	48
2.2.3 Забор крови и проведение скрининговых лабораторных исследований	50
2.2.4 Получение образцов сыворотки и плазмы крови для биобанкирования	51
2.2.5 Методика оценки модифицированных ЛПНП.....	52

2.2.6 Методика оценки активности системы комплемента и системного вялотекущего воспаления.....	53
2.2.7 Инструментальные методы исследования.....	54
2.2.8 Статистическая обработка данных.....	56
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ</b> .....	<b>58</b>
3.1 Основные характеристики пациентов.....	58
3.2. Фенотипирование избытка жировой ткани .....	65
3.3. Особенности питания и эктопического распределения жировой ткани у лиц с АО в сравнении с группой контроля.....	67
3.4. Особенности состава модифицированных ЛПНП и их взаимосвязь с традиционными факторами риска у пациентов с АО .....	73
3.5 Особенности функциональной активности системы комплемента и ее взаимосвязь с традиционными факторами риска у пациентов с АО.....	76
3.6 Связь маркеров адипозопатии, липидного профиля и активации системы комплемента с выраженностью ультразвуковых признаков субклинического атеросклероза у пациентов с АО .....	79
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	<b>83</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>95</b>
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>97</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	<b>100</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>103</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Важнейшей задачей первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является выявление бессимптомных лиц, нуждающихся в интенсивном изменении образа жизни и, по показаниям, в медикаментозной терапии. С этой целью проводится оценка отдельных факторов риска и расчет суммарного сердечно-сосудистого (СС) риска с помощью шкалы SCORE [1]. Тем не менее, данный подход приводит к недооценке показателя заболеваемости и истинного риска развития нефатальных сердечно-сосудистых событий [2].

Группа низкого СС риска по клинико-анамнестическим характеристикам пациентов является весьма неоднородной. К этой категории пациентов могут относиться лица с семейным анамнезом ССЗ в молодом возрасте, с абдоминальным ожирением (АО) или генерализованным, эндотелиальной дисфункцией [3]. В связи с этим ведется активный поиск новых маркеров неблагоприятия в этой группе.

В последние десятилетия происходит тщательный анализ и проверка аутоиммунно-воспалительной теории патогенеза атеросклероза (АТС), согласно которой проатерогенные аутоантигены и антитела к ним являются пусковыми факторами атерогенеза. В качестве кандидатов на роль мощных индукторов иммунного ответа рассматриваются модифицированные липопротеины низкой плотности (мЛПНП) [4]. Все больше данных свидетельствуют о том, что мЛПНП обладают более атерогенными свойствами, чем нативные ЛПНП [5]. Так, они способствуют активации макрофагов и внутриклеточному накоплению эфиров холестерина, оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, увеличивают тромбоцитарную активность, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым инициируя развитие атеросклеротического процесса [6].

Ранее получены данные о взаимосвязи между уровнем мЛПНП и усиленной секрецией макрофагами С3 компонента системы комплемента (СК) через активацию Толл-подобных рецепторов 4 типа (TLR4) [7]. Эти взаимодействия приводят к активации иммунного ответа с целью элиминации мЛПНП, антител к мЛПНП и образованных иммунокомплексов [8]. Такие эффекты в настоящее время рассматриваются как атеропротективные. Однако, существуют доказательства в пользу того, что длительная экспозиция мЛПНП в артериальной стенке может приводить к нарушениям иммунного гомеостаза [8,9].

В этой связи большой интерес представляет СК, как индуктор хронического системного воспаления и связующее звено между процессами адипо- и атерогенеза [10]. Компоненты СК широко изучаются в качестве биомаркеров риска СС событий в проспективных клинических исследованиях. Была установлена роль С3 и С4 белков в качестве предикторов риска развития инфаркта миокарда и инсульта [11]. Среди пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС), после проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) высокий уровень С3 компонента был ассоциирован с риском смерти или развитием инфаркта миокарда у женщин [12]. В когорте здоровых мужчин уровень С4 коррелировал с риском смерти и развития инфаркта миокарда [13].

Кроме этого, изучалась взаимосвязь активированных С3-конвертазой компонентов СК. Так, С3а и С5а показали свою предикторную ценность в выявлении лиц с субклиническим атеросклерозом [14]. В когорте пациентов с диагностированной ИБС С3а и С5а стали предикторами риска рестеноза стента с лекарственным покрытием [15].

На настоящий момент имеется большое количество работ, посвященных изучению ранних маркеров АТС в группе низкого СС риска. Предметом изучения служат генетические маркеры, отдельные компоненты СК, антропометрические факторы, признаки эндотелиальной дисфункции и

др. Результаты исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ ТМП» Минздрава России свидетельствуют о том, что у пациентов с абдоминальным ожирением (АО), наряду с общей высокой распространенностью традиционных факторов риска, встречаются «новые» факторы, такие как увеличение толщины эпикардального жира, эндотелиальная дисфункция, увеличение ТИМ и ряд других. Однако отсутствуют работы, одновременно изучающие наличие АО, уровень мЛПНП и функциональную активность СК у лиц низкого риска, что и послужило предпосылкой к проведению данного исследования.

### **Цель исследования**

Изучить взаимосвязи между модифицированными липопротеинами низкой плотности, маркерами активации системы комплемента и субклинического каротидного атеросклероза у лиц с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

### **Задачи исследования:**

1. Сравнить показатели алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска и эктопического распределения жировой ткани у лиц группы низкого СС риска в зависимости от наличия АО.
2. Проанализировать содержание в сыворотке крови мЛПНП и их корреляционную зависимость с другими параметрами липидного спектра у лиц с АО группы низкого СС риска.
3. Оценить и сравнить активацию маркеров классического, альтернативного и лектинового путей СК у лиц группы низкого СС риска в зависимости от наличия АО.
4. Сопоставить степень функциональной активности СК с маркерами системного воспаления, уровнем мЛПНП, традиционными факторами риска ССЗ у лиц с АО.

5. Определить связь маркеров адипозопатии, липидного профиля и активации СК с выраженностью ультразвуковых признаков субклинического АТС сонных артерий у пациентов с АО.

### **Научная новизна**

Впервые в РФ проведено сравнение содержания модифицированных ЛПНП и функциональной активности трех путей СК, а также клиничко-анамнестических данных в отношении АО, у пациентов внутри группы низкого СС риска. Впервые изучена ассоциация функциональной активности С3-конвертазы классического пути СК с уровнем маркеров системного вялотекущего воспаления, модифицированными ЛПНП и традиционными параметрами липидного спектра у пациентов с АО низкого СС риска. Впервые определены взаимосвязи между ультразвуковыми признаками субклинического АТС каротидного бассейна и маркерами адипозопатии, липидного профиля и активации СК.

Впервые в российской когорте пациентов низкого риска с АО установлена более высокая активность классического пути активации СК и высокая активация его ключевого ферментативного комплекса С3-конвертазы в сравнении с группой контроля. Выявлены статистически значимые взаимосвязи между активностью С3-конвертазы, уровнем модифицированных ЛПНП и эпикардальным эктопическим депо жировой массы (ТЭЖ). Впервые у пациентов низкого СС риска выявлена обратная связь уровня белка СК С3а-desArg и прямая связь модифицированных ЛПНП с маркером субклинического каротидного АТС (ТИМ).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

С учетом наличия остаточного риска развития СС осложнений в группе низкого СС риска, теоретическую и практическую значимость представляет выявление связи между маркерами адипозопатии, в том числе ТЭЖ и ЖМТ, и субклиническим АТС. Настоящая работа отражает особенности СК и нарушений липидного обмена у лиц с АО низкого СС риска через

преимущественную активацию СЗ-конвертазы классического пути и увеличения уровня ммЛПНП.

Полученные данные расширяют представления о возможных механизмах поражения каротидного бассейна у лиц с АО низкого СС риска и указывают на необходимость пррспективных исследований для уточнения взаимосвязи между показателями, отражающими активность СК, метаболический профиль и субклинический АТС.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России), где осуществлялся набор пациентов. Протокол исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Методологической и теоретической основой для проведения исследования послужили научные данные о взаимосвязи системы комплемента и ССЗ у пациентов с АО. Объект исследования: пациенты низкого СС риска с АО и без него. Основными методами являлись совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с АО выявляются признаки нерационального питания с превалированием углеводно-жирового компонента, дефицитом ряда рацион-формирующих продуктов и увеличение эктопических депо жировой ткани в печени, поджелудочной железе и эпикардальной области в сравнении с контрольной группой пациентов.
2. Уровень множественно модифицированных ЛПНП, функциональная активность классического пути системы комплемента и СЗ-конвертазы статистически значимо выше у пациентов с АО, чем в контрольной группе.

3. У лиц с АО содержание множественно модифицированных ЛПНП прямо коррелирует с уровнем липидных фракций, обогащенных триглицеридами.
4. Функциональная активность С3-конвертазы прямо ассоциирована с уровнем множественно модифицированных ЛПНП, маркерами адипозопатии, признаками АГ и системного воспаления в группе АО.
5. Для группы пациентов с АО характерна прямая связь ТЭЖ, а также обратная связь ЖМТ со значениями ТИМср.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, подтверждается достаточным по количеству клиническим материалом (n=86), комплексным подходом к проведению исследований, выполненных с использованием современных методов, и статистической обработкой полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам работы.

Апробация диссертации состоялась 22 декабря 2022 г. на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (протокол № №61/2 от 22.12.2022г.). Результаты исследования представлены в виде трех докладов на ежегодном Европейском Конгрессе по изучению атеросклероза (Прага, 2017г., дистанционно, 2021г. и Милан, 2022г.), трех докладов на Европейском Конгрессе по изучению ожирения (Порто, 2017г., Лондон, 2021г. и дистанционно, 2022г.), а также в виде докладов на XVII Всероссийском Конгрессе диетологов и нутрициологов (Москва, 2018г.) и на VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2021г.).

### **Личное участие автора**

Автор принимал участия в организации всех этапов исследования. Автор самостоятельно проводил разработку протокола исследования и базы данных; анализ первичной медицинской документации; отбор пациентов для

скрининга и повторных визитов; общий осмотр пациентов; проведение инструментальных и лабораторных методов обследования, в том числе направление на биобанкирование крови; заполнение опросников по оценке питания; обработку данных и формирование сводной базы. Автор принимал активное участие в статистической обработке и интерпретации данных; занимался подготовкой оригинальных и обзорных статей по теме диссертационного исследования к публикации в журналах; подготовкой докладов на отечественных и зарубежных научных конгрессах.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в научных журналах, входящих в Перечень ВАК и/или международную базу цитирования Scopus, а также тезисы: в журнале *Atherosclerosis* опубликованы 3 тезиса Европейского Конгресса по изучению атеросклероза (Прага, 2017; онлайн-конгресс, 2021 и Милан, 2022), в журнале *Obesity Facts* – 3 тезиса Европейского Конгресса по изучению ожирения (Порто, 2017; Лондон 2021 и онлайн-конгресс, 2022).

### **Внедрение**

Результаты и практические рекомендации диссертационного исследования по изучению связи системы комплемента с показателями липидного спектра, в том числе модифицированными ЛПНП, и субклинического каротидного АТС внедрены в работу консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация представлена на 133 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы.

Работа проиллюстрирована 23 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 258 источников, из них 16 отечественных и 242 иностранных.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1 Определение низкого сердечно-сосудистого риска в аспекте профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Понятие остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых событий.**

Во всем мире ведущей причиной увеличения общей смертности и показателей лет жизни, связанных с инвалидностью являются хронические неинфекционные заболевания, среди которых особое место занимают СС патология и ожирение [16]. Основной вклад в развитие ССЗ вносит атеросклеротическое повреждение сосудов. Согласно статистическим данным за 2018г. в России зарегистрированы 856,1 тыс. случаев СС смертности, в структуре которых – 453,3 тыс. – от ИБС, 263,6 тыс. – от цереброваскулярных причин [17].

Современная стратегия по снижению распространенности ССЗ и смертности реализуется посредством мер первичной и вторичной профилактики [18]. Первичная профилактика ССЗ базируется на определении суммарного СС риска [19] с оценкой совокупности традиционных факторов риска, таких как возраст, пол, курение, уровни артериального давления (АД) и общего холестерина (ОХС). Для этого в отечественном здравоохранении более 15 лет успешно используется шкала SCORE по оценке риска возникновения фатальных СС событий в ближайшие 10 лет. Стоит отметить, что такой подход помогает определить популяционный риск, но не индивидуальный.

Согласно шкале SCORE в группе низкого сердечно-сосудистого риска вероятность развития фатальных ССЗ очень мала и составляет менее 1%. Однако, это не исключает развития нефатальных ССЗ. Установлено, что не менее 70% СС событий происходит среди лиц, соответствующих низкому или умеренному СС риску согласно SCORE [20], что послужило основой для описания т.н. феномена Роуза. Фактически традиционные факторы риска

объясняют только 52 – 66% причин, приведших к развитию АТС [21]. Существующая шкала оценки СС риска, по-видимому, не учитывает ряд анамнестических и медико-биологических параметров, влияющих на манифестацию и прогрессирование АТС. В связи с этим с целью преодоления феномена Роуза рекомендуется оценивать ультразвуковые маркеры атеросклеротического поражения каротидных артерий для своевременной реклассификации риска «вверх».

В пользу феномена Роуза свидетельствуют результаты клинических исследований, предпринятых с целью изучения эффективности стратегии предотвращения СС событий с помощью снижения уровня ХС ЛПНП [22]. Известно, что у лиц с низким риском СС3 уменьшение частоты СС событий прямо пропорционально снижению уровня ХС ЛПНП, при этом каждый 1,2 ммоль снижения, соответствует минус 11 СС событиям на 1000 человек в течение пяти лет [23,24]. По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования обратное развитие коронарного АТС при терапии статинами инициируется при уровне ХС ЛПНП от 1,68 до 1,8 ммоль/л [25]. Схожие положительные эффекты липидснижающей терапии были показаны в бассейне сонных артерий в течение одного месяца после начала приёма статинов [26]. Стабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) достигается в течение 9 месяцев после начала терапии статинами [27]. Несмотря на эти достижения, у 75% участников рандомизированных клинических исследований (РКИ) с достигнутыми целевыми уровнями ХС ЛПНП регистрируются инфаркты, инсульты и/или смерть от СС причин. Так, на каждое предотвращенное СС событие приходится три или более произошедших СС катастроф [28]. Эти закономерности выявлялись не только при терапии статинами. Исследование FOURIER по изучению эффективности ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) у лиц высокого сердечно-сосудистого риска показало, что несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП в среднем до 0,8 ммоль/л снижение абсолютного риска составило лишь 1,5%. Фактически,

частота рецидива СС событий в течение 3 лет у пациентов, получавших PCSK9, оставалась высокой и составляла 9,8% [29]. Аналогичные результаты были отмечены в исследовании ODYSSEY OUTCOMES у лиц после острого коронарного синдрома при лечении алирокумабом. Комбинированная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, инсульт или нестабильная стенокардия) регистрировалась у 9,5% участников, получавших алирокумаб, по сравнению с 11,1% в группе плацебо, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП в среднем до 1 ммоль/л в группе лечения [30].

Таким образом, в группах оптимальной медикаментозной терапии существует остаточный риск возникновения СС событий. В связи с этим постоянно ведется поиск новых маркеров, уточняющих истинный риск ССЗ. На сегодняшний день в понимании скрытых причин развития и прогрессирования АТС фигурируют два основных аспекта, а именно воспалительный и метаболический.

## **1.2 Вклад системного воспаления в существование остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний**

Более 150 лет дискутируется в научных кругах тема взаимосвязи воспаления и АТС. В 1856 году К. Rokitansky и R. Virchow изолированно друг от друга предположили, что в основе возникновения и прогрессирования АТС может лежать пристеночный воспалительный процесс в артерии [31]. С этого момента началась иммунная эра изучения АТС [32]. Хронологически можно выделить следующие основные вехи научных открытий. Аутоиммунная теория атерогенеза была представлена в 1970-е годы. Согласно этой концепции к атерогенным липопротеинам синтезируются антитела, формируются иммунные комплексы, которые циркулируют в системном кровотоке и способны адсорбироваться на сосудистой стенке, приводя к атеросклеротическому поражению [33,34,35]. В 1985 году в АСБ человека были найдены скопления иммуноглобулинов и

белков системы комплемента [36]. В 1999 году широкое обсуждение получил опубликованный в журнале «The New England Journal of Medicine» обзор R. Ross «Атеросклероз — воспалительное заболевание» [37]. В настоящее время считается, что АТС представляет собой мультифакторное заболевание, сопровождающееся хроническим воспалительным процессом в интима артерий с участием иммунной системы организма [38,39,40,41].

Многие из основных этапов воспалительного процесса при АТС детализированы, включая повреждение эндотелия и его последствия. Большой вклад в изучение этой проблемы внес научный коллектив под руководством Ridker P.M. Был предпринят целый ряд клинических исследований, результаты которых подчеркивают первичную роль воспаления в патогенезе СС событий [42,43]. Так, было показано, что эффекты применения статинов у лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП можно объяснить уменьшением воспаления. У пациентов с острым ИМ, получающих статины, трудно отделить положительные эффекты снижения ХС ЛПНП от эффектов уменьшения воспаления. Это удалось сделать в исследовании PROVE IT-TIMI 22, в котором приняли участие 3745 человек с острым коронарным синдромом [44]. Было отмечено, что у пациентов с целевым уровнем ХС ЛПНП более 1,8 ммоль/л, частота рецидивов составила 4,6 на 100 человеко-лет среди лиц с уровнем С-реактивного белка (СРБ) более 2 мг/л и 3,2 события на 100 человеко-лет среди лиц с уровнем СРБ менее 2 мг/л. Соответствующие показатели среди лиц с уровнем ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л составили 3,1 и 2,4 случая на 100 человеко-лет ( $p < 0,001$ ). Эти данные убедительно свидетельствовали о том, что уровень СРБ, достигаемый при терапии статинами, оказывает большое влияние на степень пользы от снижения ХС ЛПНП.

В то же время использование специфических моноклональных антител, подавляющих воспаление в АСБ без изменения концентрации ХС ЛПНП в плазме, приводило к снижению частоты СС событий [45]. Кроме этого,

низкие дозы аспирина (81 мг/день) также способствуют уменьшению воспаления [46,47].

В дополнение к СРБ широко изучалась липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А2 (Lp-PLA2), которая является биомаркером воспаления и увеличивает продукцию провоспалительных и проапоптотических медиаторов в АСБ. В наблюдательных исследованиях, высокий уровень Lp-PLA2 был связан с увеличением риска неблагоприятных СС исходов [48]. Установлено, что статины снижают уровень Lp-PLA2 на 35% [49]. Эти положительные эффекты действия статинов в отношении параллельно протекающей воспалительной реакции могут быть одним из механизмов стабилизации АСБ.

На основании обсуждения выше, а также высокой распространенности АТС у людей с хроническими аутоиммунными воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз и др.), становится несомненной взаимосвязь между воспалением и ССЗ. По состоянию на 2022 год противовоспалительных препаратов с официальным показанием к применению для профилактики ССЗ нет, хотя очевидно, что воспалительный путь – ключ к дальнейшим исследованиям в области профилактики ССЗ.

### **1.3 Вклад метаболического фактора в существование остаточного риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний**

Метаболическая компонента остаточного риска может быть обусловлена избыточной массой тела и/или ожирением и сопутствующими нарушениями липидного обмена. Согласно отчету Европейского регионального бюро ВОЗ 60% взрослого населения живут с избыточной массой тела и/или ожирением. Мужчины страдают недугом чаще женщин (63% vs 54%) [50]. Вызывает тревогу тот факт, что наблюдается постоянный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения, и

ни одно государство Европейского Региона не достигнет цели остановить рост ожирения к 2025 году.

Распространенность ожирения в России находится в диапазоне от 24,4% до 35,5% и увеличивается с возрастом. Более того, и генерализованный тип ожирения, определяемый по критерию индекса массы тела (ИМТ) и абдоминальный тип, классифицируемый по показателю окружности талии (ОТ), имеют тенденцию к росту [51]. Несомненно, избыток жировой массы, ассоциированный с погрешностями в питании, приводит к изменениям липидного обмена, в частности к увеличению сывороточных уровней триглицеридов (ТГ) и липопротеинов, обогащенных ТГ [52]. Последние образуются в результате поступления пищи и последующего метаболизма липидов в кишечнике (образования хиломикронов) и в печени (синтез липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и их ремнантных форм) и свободно циркулируют в плазме [53]. В дальнейшем, липопротеинлипаза, локализованная на люминальной поверхности эндотелия капилляров, катализирует внутрисосудистый гидролиз триглицеридов, входящих в состав хиломикронов и липопротеинов, до свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина. [54]. В норме при тонкой регуляции этих процессов СЖК поступают в клетку, где из них синтезируется внутриклеточные запасы триглицеридов. При нарушении процесса элиминации СЖК из кровотока наблюдается гипертриглицеридемия.

Липопротеины, богатые ТГ, их ремнантные формы считаются атерогенными за счет способности легко проникать через артериальную стенку и быть поглощёнными макрофагами в неизменном виде, в отличие от ЛПНП, требующих для фагоцитоза окислительной/ферментативной модификации. Кроме того, среди возможных механизмов патогенного влияния такого гипертриглицеридемического липидного профиля выступают: активация оксидативного стресса, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, активация протромботических факторов [55].

И ТГ в ЛПНП, и ХС ремнантных частиц приводят к системному воспалению и повреждению сосудов. Более того, было высказано предположение о том, что содержание ТГ в ЛПНП может быть маркером замедленного катаболизма ремнантных форм [56]. Установлено, что повышенной концентрации ТГ в ЛПНП соответствует высокий уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ), что может отражать индукцию воспаления [57].

В этом отношении представляют интерес эпидемиологические исследования по влиянию ТГ и липопротеинов, богатых ТГ, на АТС и риск ССЗ. В перекрестном исследовании у лиц со стабильной ИБС было показано, что измененный метаболизм ЛПНП характеризуется высоким уровнем ТГ в ЛПНП. Этот параметр коррелировал с распространенностью ИБС и системным воспалением, независимо от ХС ЛПНП [56]. Исследование ARIC впервые продемонстрировало значительную связь между концентрацией ТГ в ЛПНП и развитием ИБС/инсульта у взрослых пациентов (средний возраст 63 года) на протяжении 16 лет [58]. Более того, высокий уровень малых плотных частиц ЛПНП были ассоциированы с повышенным риском ССЗ даже у лиц группы низкого СС риска [59]. Похожие данные получены в исследовании LURIC (n=3316 человек, средний возраст 63 года). Было показано, что высокие концентрации ТГ в ЛПНП были связаны с повышенным риском СС смертности, независимо от уровня ХС ЛПНП, в течение 10 лет наблюдения [60].

#### **1.4 Современный взгляд на функционирование системы комплемента**

Система комплемента (СК) хорошо известна как компонент врожденного иммунитета и центральное звено распознавания и элиминации патогенов. Ж. Борде более века назад описал СК, как совокупность белков, циркулирующих в крови и реализующих антителозависимый и клеточный иммунный ответ [61]. На сегодняшний день СК насчитывает более 50 циркулирующих в крови и лимфе белков (синтезируемых Т-лимфоцитами,

гепатоцитами, адипоцитами), многие из которых могут быть мембраносвязанными [62]. Компоненты СК пребывают в жидкой фазе в виде инактивированных форм (C1q, C3, C5 и др.) и могут при необходимости своевременно активироваться по каскадному принципу. Мембрано-экспрессируемые белки являются, по сути, рецепторами и принимают участие в проведении сигналов внутрь клеток.

Иммунная система постоянно стоит на страже многих эффекторных путей, обеспечивающих защиту от инвазивных патогенов. Белки СК, свободно циркулирующие в крови, способны выявлять антигены через различные паттерн-распознающие рецепторы (PPR), экспрессирующиеся или секретирующиеся иммунными клетками при распознавании участков микробных агентов, известных как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). При обнаружении собственных вредных молекул, получивших название молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением (DAMP). Последние обычно образуются в ходе жизнедеятельности клеток, в стрессовых ситуациях и при клеточной смерти [63]. Активация PPR рецепторов (белки СК, Толл-подобные рецепторы (TLR), Нод-подобные рецепторы (NLR инфламасома)) приводит к индукции соответствующего протективного ответа, который специфичен для определенных клеток, получающих сигнал; что в конечном счёте ведёт к элиминации патогена [64]. Это даёт глубокое понимание того, что дисрегуляция этих процессов приводит не только к неэффективному ответу на внедрение патогена [65].

Наиболее изучены три пути активации СК: классический, лектиновый и альтернативный. Все сценарии «запуска» СК приводят к индуцированию иммунного ответа с развитием системной воспалительной реакции и элиминацией патогенов путем их прямого лизиса или фагоцитоза. Кроме этого, рецепторы к СК, экспрессируемые на иммунных клетках,

обеспечивают важные сигналы для активации Т-клеток и созревания В-клеток (рисунок 1) [66,67].

Важно понимать, что несмотря на различия в стартовых биохимических реакциях активирования СК, все пути ведут к компоненту С3. Именно под действием фермента С3-конвертазы (компонентный состав которой различается согласно трем путям активации) инактивированный С3 расщепляется до активных метаболитов С3а и С3b, что запускает следующий уровень каскадных превращений с образованием С5а и С5b из С5 посредством С5-конвертазы. Так, классический путь начинается с присоединения С1q белка к антителу, связанному с антигеном, или антитело-независимым путем через другие молекулы распознавания – пентраксины (СРБ, сывороточный амилоидный компонент Р и пентраксин-3). Лектиновый путь активируется через белок, подобный маннан-связывающему лектину (МСЛ) или другие распознающие лиганды, такие как молекулы сахарозы на микроорганизмах, умершие клетки хозяина, субэндотелиальный матрикс. Альтернативный путь способствует базальной низкоуровневой активации СК через гидролиз внутренней тиольно-эстерной группы С3 и требуется при нарушении баланса между активацией и ингибированием СК там, где есть недостаток регуляторных белков [68].

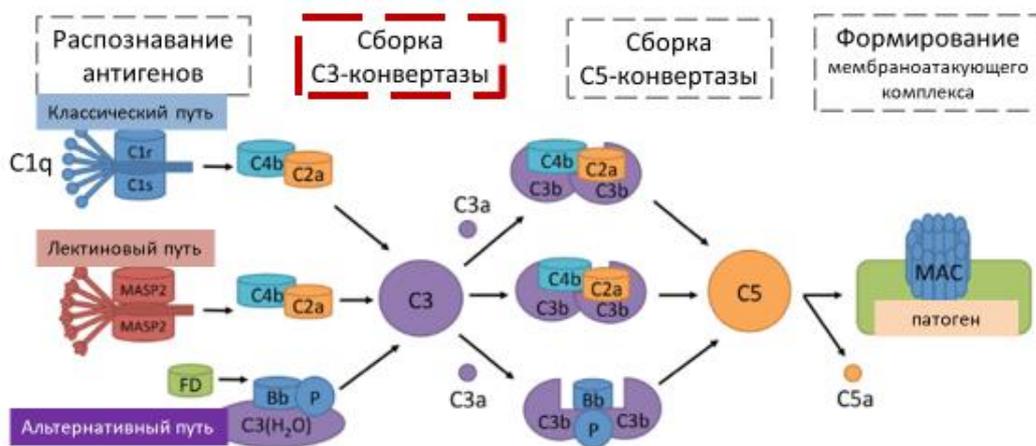


Рисунок 1 – Классический, лектиновый и альтернативный пути активации системы комплемента

Таким образом, разные пути реализации действия СК приводят к общему эффекту синтеза анафилатоксинов C3a и C5a. После этого каскад реакций приводит к дальнейшему формированию терминального комплекса C5b-9, который может находиться как в растворимом виде в жидкостной фазе, так и мембрано-связанным. В том случае, когда комплекс формируется на мембране клеток, он носит название мембрано-атакующего комплекса (МАК). МАК приводит к лизису клетки, в том числе бактериальной. Если комплекс образовался в сублитических количествах, происходит стимуляция иммунных клеток и секреция провоспалительных медиаторов [69].

Поскольку СК является системой быстрого реагирования, и такие компоненты как C1q и C3 постоянно находятся в состоянии низкоуровневой активации, необходима четкая тонкая регуляция работы всей системы. Регуляторные белки СК также могут быть в растворимом виде и связанными с мембранами. На каждом пути активации действуют разные ингибиторы и активаторы СК. C1-ингибитор и C4b-связывающий протеин контролирует как классический, блокируя сборку C3-конвертазы. Альтернативный путь ингибируется через фактор H, а фактор I функционирует сразу в трёх направлениях.

Некоторые мембранно-связанные рецепторы, включая CR1 (CD35), мембранный кофактор-протеин (MCP или CD46) и фактор, ускоряющий диссоциацию (DAF или CD55), способствуют уменьшению уровня C3, тем самым держат под контролем все пути активации СК. Анафилатоксины C3a и C5a ингибируются карбоксипептидазой-N с образованием C3a-desArg и C5a-desArg, а протектин (CD59) препятствует формированию терминального МАК.

Все регуляторные белки имеют значимую роль в регуляции гомеостаза СК. Установлено, что дефицит регуляторов ассоциирован с клиническими проявлениями ряда заболеваний. К примеру, атипичный гемолитический уремический синдром или мембранопролиферативный гломерулонефрит 2

типа (болезнь плотных депозитов) развиваются при дефиците или дисфункции фактора I; пароксизмальная ночная гемоглобинурия развивается при дефиците DAF (CD55) и протектина (CD59). Это иллюстрирует важный принцип активации СК, а именно: система может быть активирована в отсутствие специфического агента, потеря ингибирующего контроля – это своего рода триггер, приводящий к повреждению тканей и заболеваниям.

#### **1.4.1 Система комплемента как связующее звено между иммунным ответом и метаболизмом клеток**

Последние исследования показали, что СК является дирижёром физиологии клетки. Активация и функционирование СК происходят не только во внеклеточном пространстве, но и во внутриклеточном. СК играет центральную роль в индукции ключевых метаболических путей, в жизнедеятельности и смерти клетки [70]. Более того, выявлено тесное взаимодействие между СК, внутриклеточными сенсорными системами рецепторов и эффекторным путями [71]. Сдвиги научной парадигмы открывают новые горизонты для изучения новых эффектов СК.

Метаболизм представляет собой совокупность процессов катаболизма и анаболизма. Используя запасы энергии и молекулярный «строительный материал», образующийся в результате расщепления молекул, обмен веществ поддерживает функции клетки: регенерацию, пространственную организацию органелл, транспорт веществ через мембраны и др. Анаболические процессы направлены на увеличение биомассы (протеины, липиды и ДНК) и способствуют активации и пролиферации клеток. Вместе эти метаболические пути поддерживают то состояние клеток и клеточную организацию, которую мы и называем собственно жизнью [72].

Эволюционно картина складывается следующим образом. Изначально семейство PRR рецепторов, включающие в себя компоненты СК, NLRP3 инфламмасому и TLR рецепторы, возникло не для защиты от инфекций, а для распознавания метаболических изменений, т.е. своего рода как сенсор

метаболического дисбаланса (рисунок 2). В поддержку этой гипотезы говорит то, что дисрегуляция в компонентах врожденного иммунитета всегда сопровождается воспалительными и метаболическими изменениями. И хотя метаболизм и иммунологический ответ обычно рассматривают как отдельные процессы, на самом деле обе системы выполняют схожие задачи. Когда организм реагирует на инфекции и травмы активацией иммунной системы, направленной на восстановление гомеостаза, вместе с этим метаболический стресс активирует компенсаторные механизмы для обеспечения при необходимости аутофагии или даже апоптоза [73]. Учитывая это, можно сделать вывод, что разделение клеточного метаболического ответа и иммунного ответа весьма искусственно.

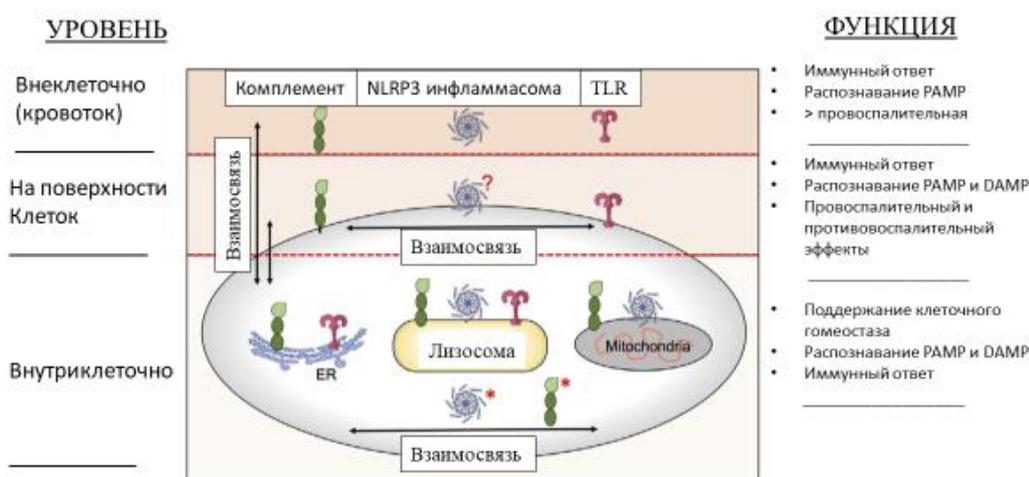


Рисунок 2 – Активность ключевых «сенсоров» врожденного иммунитета внеклеточно, на клеточной поверхности и внутриклеточно

Наиболее полно влияние СК на обмен веществ изучено на модели Т-клетки [74]. Очень упрощенно можно представить жизнедеятельность Т-клетки в виде 3 состояний: состояние покоя, состояние активации и состояние ингибирования.

В состоянии покоя главную роль играет внутриклеточный С3а, который связывается со своим рецептором на лизосомах (С3аR) и

контролирует гликолиз, митохондриальную функцию и биогенез, необходимый для выживания Т-клетки (рисунок 3).

При реализации иммунного ответа и активации Т-клетки через Т-клеточный рецептор и CD28 ко-стимуляцию меняется метаболизм клетки. Клетка начинает местно генерировать CD46-лиганд для C3b и экспрессировать CD46-изоформу, связанную с цитохромом-1. Аутокринные CD46-опосредованные сигналы приводят к ап-регуляции глюкозного транспортера GLUT1 и аминокислотного канала, что приводит к усиленному поступлению глюкозы и аминокислот в клетку, индукции гликолиза и окислительного фосфорилирования с целью поддержания активного синтеза и секреции гамма-интерферона [75].

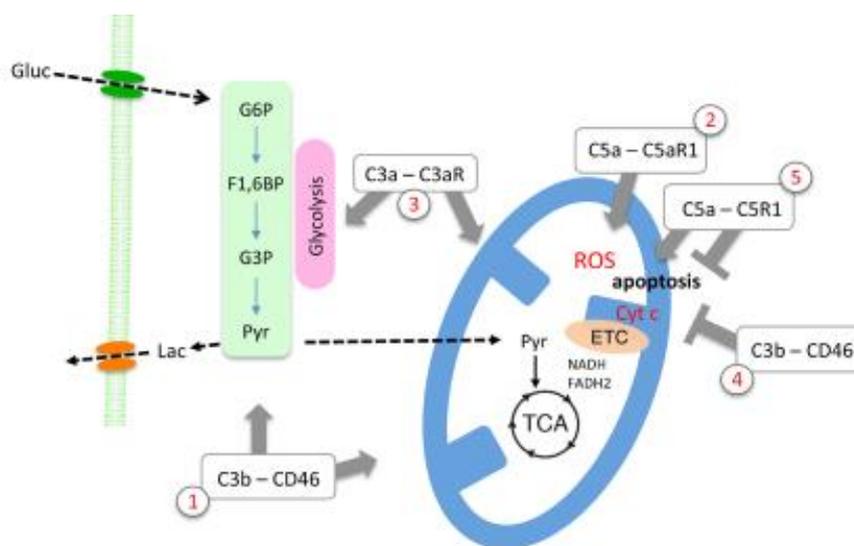


Рисунок 3 – Ключевые метаболические пути жизнедеятельности клетки и их связь с системой комплемента

Примечание. Передача сигналов, опосредованная C3b-CD46, усиливает гликолиз и митохондриальное дыхание (1). Активация C5aR1-рецептора через связывание с C5a опосредует повышенное производство активных форм кислорода (2). C3a, генерируемый внутриклеточно, связывает свой рецептор C3aR, экспрессируемый на лизосомах, и контролирует гликолиз, митохондриальную функцию и биогенез (3). В то время как C3b-CD46-опосредованные сигналы противодействуют апоптозу (4), аутокринная передача сигналов C5aR1 может стимулировать запрограммированную гибель (5)

В фазу ингибирования Т-клетки происходит уменьшение экспрессии CD46-изоформы, связанной с цитохромом-1, уменьшение уровня C3a, C3b, C5a и их рецепторов; даун-регуляция GLUT1 и аминокислотного канала, поддержание поступления глюкозы на базальном уровне, секреция противовоспалительного цитокина ИЛ 10, редукция синтеза активных форм кислорода по аутокринному механизму регуляции [76].

Таким образом, циркулирующие в сыворотке фрагменты СК имеют решающее значение для его «дозорной» функции в распознавании и удалении патогенов (как экзогенных, так и эндогенных), нарушающих жизнедеятельность организма-хозяина. Аутокринно-функционирующая и внутриклеточно расположенная СК («комполосома» по [77]) управляет адаптивными свойствами клеток и выступает в качестве критического регулятора физиологии клетки и реализации основной функции. Схожим образом СК влияет на работу не только иммунных клеток, но и других клеток организма. Кроме этого, процессы апоптоза и аутофагии тоже регулирует СК.

#### **1.4.2 Роль системы комплемента в развитии и прогрессировании висцерального ожирения**

Жировая ткань без сомнения является метаболически активным иммунным органом, который одновременно и источник, и мишень многих компонентов СК. Адипоциты продуцируют и секретируют в системный кровоток многие белковые факторы классического, лектинового и альтернативного путей [78,79]. Изолированные адипоциты (а также эндотелиальные клетки и макрофаги жировой ткани) участвуют в синтезе по крайней мере следующих факторов СК: C1q, C1r, C1s, C2, C4 классического пути; C3, FD, FB альтернативного пути; и ряда регуляторных белков [80,81].

По аналогии с иммунными клетками, активация СК в метаболических тканях варьирует между состоянием покоя и воспалением, что может поддерживать или обострять метаболические заболевания через активацию обратной связи. Концепция взаимосвязи питания, СК и ожирения высказана еще в 80-х гг. прошлого столетия. Было показано, что повышенная активация C3 компонента с последующим синтезом ряда активных метаболитов (C3a, C3a-desArg и C5a) запускает синтез ТГ адипоцитами, инсулинорезистентность (ИР) и нарушает нормальный энергообмен на уровне различных тканей. Сегодня мы уже не сомневаемся, что СК играет важную роль в функционировании печени, поджелудочной железы и жировой ткани и поддерживает обмен веществ [82].

Базальная активность СК (комполосомы), обеспечивает нормальную функциональную активность тканей и органов через компоненты C3a, C3a-desArg и C5a, которые напрямую регулируют жизнедеятельность адипоцитов (количество, энергообмен) и контролируют уровень секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы [83,84].

Адипокины (метаболически активные цитокины) могут активировать циркулирующие белки СК в отсутствие инфекционного агента. К примеру, адипонектин напрямую связывает C1q белок, что приводит к активации C3-конвертазы классического пути и каскадной генерации анафилотоксинов C3a и C5a [85,86]. Важным этапом в цепи реакций является действие фермента карбоксипептидазы N (КП N), инактивирующего анафилотоксины посредством отщепления молекулы аргинина и образования C3a-desArg и C5a-desArg. Функция этих продуктов СК долгое время дискутировалась. Впоследствии стало ясно, что C3a-desArg (или ASP – белок, стимулирующий ацилирование) и C5a-desArg принимают участие в постпрандиальном клиренсе ТГ из системного кровотока, влияют на чувствительность тканей к инсулину и регулируют количество жировой ткани через сигнальные пути, связанные с рецепторами C3aR, C5aR1, C5aR2 [87,88,89]. Таким образом, СК

является медиатором, опосредующим чувствительность жировой ткани к пищевой нагрузке, и главным участником системного воспаления на различных органных уровнях (рисунок 4) [90]. Примечательно, что при нарушениях реализации действия C3a-desArg (ферментативная недостаточность, мутации соответствующих генов или резистентность к C3a-desArg) наблюдается атерогенный липидный профиль, характеризующийся гипертриглицеридемией [91].

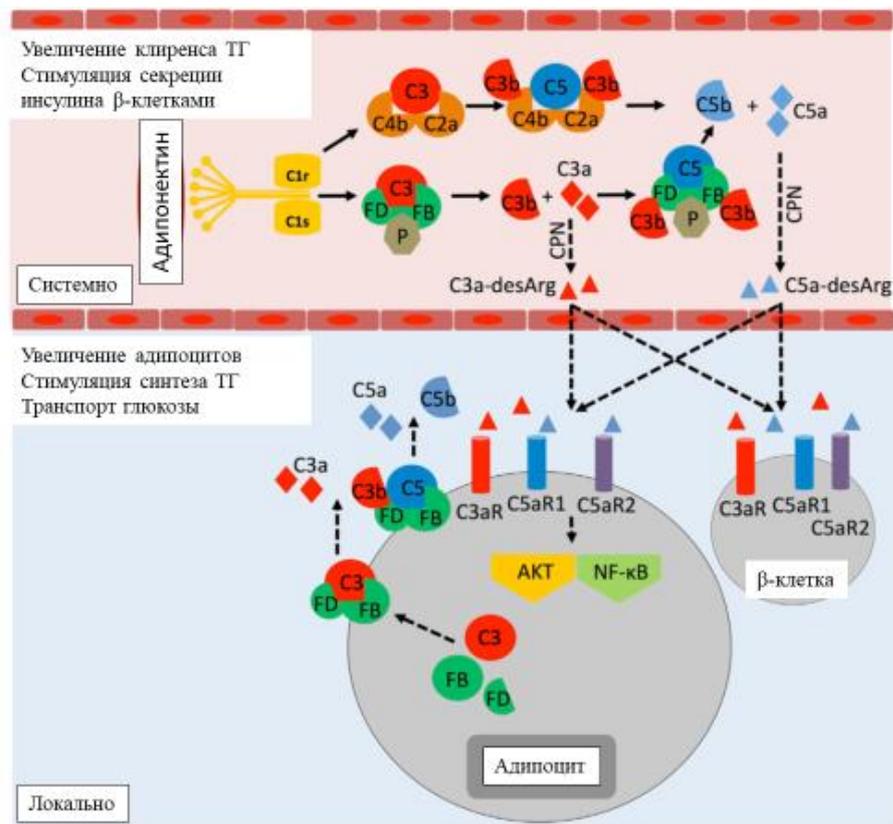


Рисунок 4 – Роль СК в метаболизме адипоцитов и бета-клеток поджелудочной железы

Большой объем знаний в отношении индуцированных ожирением метаболических нарушений был получен на животных моделях с «выключенными» генами рецепторов C3aR и C5aR1. У мышей, получающих высоко-жировое питание при отсутствии генов рецепторов к анафилатоксинам, выраженность воспаления в жировой ткани была

значительно меньше, сохранялась чувствительность клеток к инсулину по сравнению с дикими особями [92,93].

Современные особенности жизни, характеризующиеся повышенным потреблением энергии с пищей, сидячим образом жизни и низкой физической активностью, являются фундаментом для нынешней эпидемии избыточной массы тела и ожирения. Висцеральное ожирение с аккумуляцией жировой массы в области внутренних органов и живота ассоциировано с метаболическими нарушениями, такими как гиперлипидемия, ИР и СД 2 типа [94]. Когда клеточная масса адипоцитов достигает критической точки, клетки подвергаются гипоксии из-за снижения капиллярной плотности на единицу площади жировой ткани. Гипоксия сама по себе является стрессовым фактором, который может индуцировать СК и воспалительные реакции [95].

Кроме этого, избыток поступления с пищей насыщенных жиров и добавленного сахара изменяет метаболизм адипоцита и приводит к оксидативному стрессу и митохондриальной дисфункции [96]. В этих клеточных процессах СК играет важную роль через механизмы аутокринной и паракринной регуляции, способствуя синтезу провоспалительных адипокинов и индуцируя апоптоз адипоцитов. Макрофаги, задействованные в утилизации останков клеток, также высвобождают провоспалительные медиаторы. Это локальное (местное) воспаление в жировой ткани инициирует ИР на уровне адипоцитов и способствует системному воспалению [97]. На ранних стадиях ИР может преодолеваться компенсаторным развитием гиперинсулинемии, что лавинообразно увеличивает метаболический стресс на ткани. Прогрессируя, ИР приводит к увеличению постпрандильной гликемии, гликемии натощак и гиперлипидемии. Глюкозотоксичность, липотоксичность и воспаление – вот главные промоторы развития недостаточности бета-клеток поджелудочной железы [98].

Кроме этого, висцеральная жировая ткань, расположенная вокруг внутренних органов, очень чувствительна к стрессовым гормонам, приводящим к липолизу, таким как катехоламины, глюкокортикостероиды [99]. Абдоминальное ожирение (АО) сопровождается высокой концентрацией свободных жирных кислот (СЖК) и адипокинов в печеночном и системном кровотоке. Этот неблагоприятный неудержимый процесс может ухудшать метаболические последствия висцерального ожирения.

В первую очередь атаке нутриентами и продуктами метаболизма клеток жировой ткани подвергается печень. Адипокины, СЖК и нутриенты при определенных условиях могут нарушать нормальный метаболизм субстратов в печени и тем самым способствовать воспалению и аккумуляции жира в печени [100]. Стеатоз печени сам по себе индуцирует дисфункцию гепатоцитов. Эти процессы способствуют формированию ИР, нарушению метаболизма глюкозы и липидов на уровне гепатоцитов [101]. Клеточная дисфункция печени усугубляет описанные воспалительные процессы, т.к. орган является «кузницей» – местом синтеза многих белков СК и факторов коагуляции.

В мышцах липиды из кровотока от инсулинорезистентной жировой ткани в комбинации с провоспалительным фоном и сидячим образом жизни приводят к эктопическому отложению жира (жировые депозиты), что индуцирует ИР и в мышечной ткани [102]. Множественные метаболические нарушения, ассоциированные с висцеральным ожирением, также воздействуют на СС систему. ИР, наблюдающаяся в области микроциркуляторного русла, повышает периферическое сосудистое сопротивление, способствуя формированию артериальной гипертензии и системным эффектам ИР через снижение инсулин-опосредованной перфузии и снижения поступления питательных веществ в периферические ткани [103,104]. Воспаление, гиперлипидемия и гипергликемия инициируют

эндотелиальную дисфункцию и атерогенез. Нарушенная регуляция продукции факторов коагуляции и фибринолитических факторов печенью и жировой тканью обуславливает гиперкоагуляционное состояние. Стоит заметить, что каждое из звеньев метаболических нарушений усугубляет следующее, формируя порочные круги. Это объясняет тот факт, что дисбаланс, возникший сначала только в жировой ткани опосредует возникновение патологических процессов в другом компартменте организма, будь то печень или ССС. Ранее этот кластер проблем был описан как метаболический синдром (МС) – комбинация абдоминального ожирения, нарушений липидного обмена, гипергликемии и артериальной гипертензии (АГ). Примечательно, что существует индивидуальная вариабельность ответа организма на избыток висцеральной жировой ткани [105]. Часть пациентов долгое время не демонстрируют ИР, что нашло отражение в выделении особого метаболически здорового фенотипа.

В обсервационных исследованиях широко изучалась роль классического и альтернативного путей активации СК в адипогенезе. Так, было показано, что плазменные уровни С3, С3а, FB, FD и FH были ассоциированы с ИМТ [106].

Системные метаболические расстройства могут изменять уровень экспрессии факторов СК в жировой ткани. Так, было установлено, что при ИР и СД 2 типа увеличивается экспрессия факторов С1r, С1s, С3 и С7 [107,108]. У лиц с нарушением толерантности к глюкозе с гиперлипидемией и в отсутствие её одинаково наблюдалась повышенная экспрессия С3 в жировой ткани. С другой стороны, показано, что экспрессия адипоцитами факторов СК выше, чем выше уровень триглицеридемии и показатель окружности талии [109]. Примечательно, что более высокие уровни активного метаболита С3а были обнаружены у женщин с ожирением и ИР [110]. Установлена высокая экспрессия рецепторов С3aR и С5aR1 в

адипоцитах [111], что также свидетельствует о том, что жировая ткань является местом реализации эффектов СК.

Уровень С3 фактора повышается при МС у людей разных этнических групп и коррелирует с рядом признаков, характерных для МС [112,113]. Установленная ассоциация между С3 и наличием МС наблюдалась вне зависимости от уровня ОХС, ИР и воспаления [114,115]. Примечательно, что взаимосвязь между уровнем С3 и развитием МС также была показана независимо от наличия абдоминального ожирения, образа жизни и приёма лекарственных препаратов. Это предполагает, что специфические пути развития МС, помимо общих воспалительных механизмов, могут лежать в основе активации СК.

Теоретически, именно участие С3 и его метаболитов в постпрандиальном метаболизме липидов может стать тем недостающим звеном нашего понимания взаимосвязи С3 и МС. По результатам крупного проспективного исследования, ассоциация С3 с риском развития МС была вдвое выше у людей, употреблявших в пищу большое количество насыщенных жиров. Увеличение уровня С3 и/или С3a-desArg после употребления жирной пищи может влиять на метаболизм липидов периферическими тканями [116], хотя другие, небольшие работы окончательно не подтвердили постпрандиальный эффект увеличения этих факторов СК [117,118]. Был описан протективный в плане развития МС полиморфизм гена С3, который был ассоциирован с более высоким плазменным уровнем полиненасыщенных жирных кислот и более низким уровнем ТГ, что также в пользу гипотезы об обеспечении фактором С3 постпрандиального метаболизма свободных жирных кислот и ТГ [119].

Печень всегда находится в центре пересечения метаболических путей, и в особенности при системном воспалении, ИР и гиперлипидемии. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является манифестацией МС и предиабета на уровне печени, и у 80% лиц с ожирением можно найти

какое-либо проявление НАЖБП [120]. Давно известно, что печень как белок-синтезирующий орган дает мощный пул факторов СК, но не стоит забывать что сама СК играет ведущую роль в печеночном повреждении. По данным гистологического исследования печени у пациентов с НАЖБП были выявлены в тканях C1q, MBL, C4d, C3c и C5b-9, в то время как у здоровых лиц в отсутствие болезни «следов» C4d, C3c и C5b-9 не найдено [121]. Причем наблюдалась корреляция между количеством C5b-9 и тяжестью течения НАЖБП. Более того, показано увеличение экспрессии мРНК C3 в образцах печеночной ткани у лиц с тяжелой НАЖБП [122].

В противовес вышеописанным данным, роль лектинового пути в адипогенезе не совсем ясна. МСЛ в качестве маркера активации лектинового пути не определяется в жировой ткани. В крупных исследованиях МСЛ не коррелировал ни с ИМТ, ни со снижением массы тела [121].

Резюмируя, можно отметить тот факт, что множество факторов классического, альтернативного и лектинового путей активации СК, собственно продуцируется в жировой ткани. СК вовлечена как в процессы тканевого воспаления на уровне жировой ткани, так и в обменные процессы, которые неотделимы от физиологии клетки. Именно поэтому СК, предположительно, напрямую участвует в развитии и прогрессировании ожирения. Таким образом, СК является связующим звеном между воспалением жировой ткани и системными метаболическими нарушениями.

### **1.4.3 Роль системы комплемента в развитии и прогрессировании атеросклероза**

Около 50 лет назад научное сообщество впервые заговорило о роли СК в развитии АТС [123,124]. Известно, что липидный фактор и воспаление выступают в роли двух главных патогенетических механизмов в атерогенезе. Современные данные о вовлечении СК в регуляцию липидного обмена и воспаления объясняют тот факт, что СК прямо и опосредованно принимает

участие во всех стадиях развития АСБ от инициации до прогрессирования повреждения.

Алиментарный фактор риска и нарушения в метаболизме липидов могут приводить к высокому содержанию в системном кровотоке ХС ЛПНП, а также ТГ и ЛПНП, обогащенных ТГ. Как было указано ранее, нативные неизмененные ЛПНП обладают низкой атерогенностью. Для того, чтобы выступить в роли эндогенного антигена (в роли DAMP) и инициировать атеросклеротическое повреждение липопротеины должны подвергнуться окислительной (окЛПНП) или ферментативной модификации (мЛПНП). В пользу атерогенных свойств окЛПНП и мЛПНП говорят следующие находки. Результаты гистохимических исследований свидетельствуют о наличии окЛПНП и антител к окЛПНП в АСБ. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на животных моделях и у человека обнаружены титры аутоантител к окЛПНП, обладающие диагностической и прогностической ценностью [125]. В этом аспекте остается ряд малоизученных вопросов. К примеру, какие модификации ЛПНП являются самыми неблагоприятными и почему антитело-зависимый ответ может быть неэффективным? [126,127,128]

СК дифференцированно активируется на разных этапах эволюции АСБ: от распознавания окЛПНП и мЛПНП, индукции протективного иммунного ответа по элиминации их из кровотока до локального цитокинового шторма с аккумуляцией в интима артерий макрофагов, формирования липидного ядра с апоптотическими массами, кристаллами холестерина и пролиферации гладкомышечных клеток (рисунок 5) [129]. Такое повреждение длительное время может оставаться стабильным и зависит от фенотипических характеристик сосуда (диаметр артерии, объем центрального липидного ядра, толщина фиброзной покрышки) [130,131].

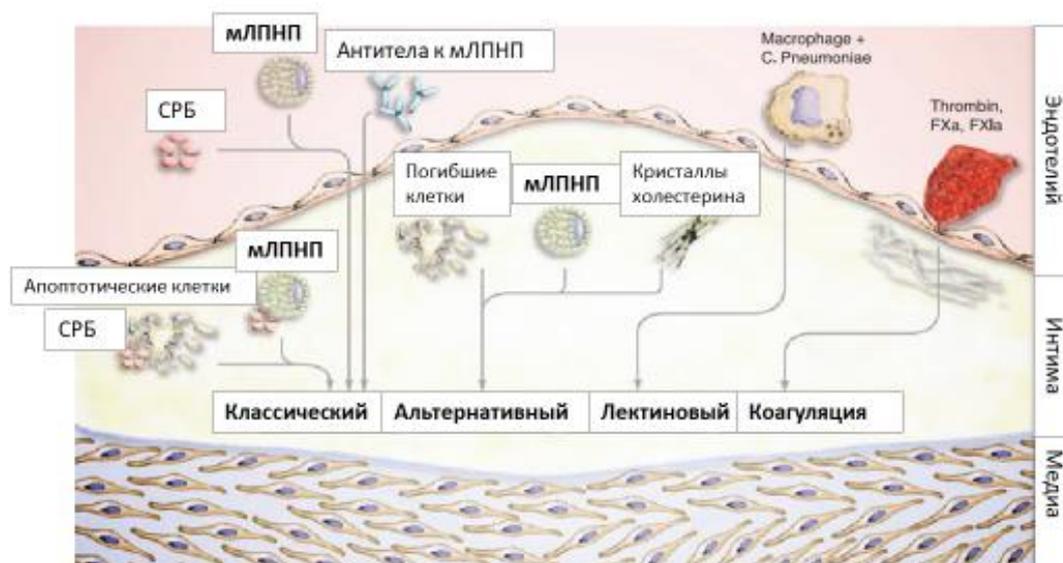


Рисунок 5 – Роль системы комплемента на разных этапах атерогенеза

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, мЛПНП – модифицированные липопротеины низкой плотности

Наиболее изучено влияние классического и альтернативного путей активации СК на атеросклеротическое повреждение сосудов [132,133]. Так, C1q и СРБ (пентрактин) в содружестве с семейством TLR распознают окЛПНП и мЛПНП на поверхности сосудистой стенки и в субэндотелиальном пространстве. Последующие эффекты запускаемой окЛПНП и мЛПНП активации СК, амбивалентны. Первый этап СРБ – зависимой активации доминирует во время раннего обратимого этапа атерогенеза. Реализуется атеропротективный эффект, опосредуемый классическим путем СК, когда в ответ на окисленные и модифицированные эпитопы ЛПНП В – клетками продуцируются IgM [134,135]. Кроме того, благодаря способности СРБ связывать фактор Н, блокируется каскадная активация альтернативного пути на стадии расщепления С3b, тем самым ингибируется формирование терминального комплекса. Врожденный иммунитет обеспечивает не только немедленный воспалительный ответ, но также приводит к активации адаптивного иммунного ответа для разрешения воспаления, восстановления тканей и элиминации иммунных комплексов. Длительное воздействие стресс-факторов на сосудистую стенку может

привести к нарушению иммунного гомеостаза и неэффективному антител-зависимому ответу.

Напротив, вторая стадия независимой от СРБ активации СК «выходит из-под контроля» по мере накопления окЛПНП и мЛПНП выше критического порога и способствует полнокаскадной реализации провоспалительных эффектов альтернативного пути СК [136]. Более того, в *ex vivo* моделях было продемонстрировано, что кристаллы холестерина индуцируют активность СК через классический путь с высвобождением цитокинов, свободно-радикальным окислением и активацией инфламмасом. Эти эффекты делают СК главным медиатором холестерол-индуцированного воспаления.

Считается, что и классический, и альтернативный путь активации могут выступать в качестве проатерогенного фактора через С3 и последующую активацию терминального комплекса (МАК). Активные метаболиты С3а и С5а обеспечивают провоспалительный ответ при АТС, и ингибирование соответствующих рецепторов является перспективной терапевтической мишенью. Роль лектинового пути пока остается малоизученной.

При дестабилизации АСБ отмечается дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами, что способствует большей инфильтрации области Т-клетками и активированными макрофагами, высокому уровню апоптоза, повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов и протеолитических ферментов. При более широком взгляде нельзя не упомянуть о связи и некотором сходстве между каскадом СК и коагуляционным каскадом. Оказалось, что факторы Ха, тромбин и плазмин напрямую активируются через метаболиты СК (С3а и С5а), что может способствовать тромботическим осложнениям [137,138,139].

Эффекты СК изучались на клеточных моделях, на аутопсийном материале и в клинических исследованиях. Являясь ключевыми

регуляторами поддержания иммунного гомеостаза семейство TLR и СК в атерогенезе рассматриваются неотделимо друг от друга. Синергичная связь проявляется через эффекторные пути TLR-рецепторов и C5a-рецептора в реализации воспаления. В *in vitro* и *in vivo* исследованиях показано, что TLR-рецепторная активность потенцирует эффекты C5a [140,141,142,143].

В модели макрофагов C1q связывал мЛПНП и оЛПНП, способствуя захвату макрофагами этих липопротеинов [144]. В модели лейкоцитов, мЛПНП приводили к увеличению экспрессии TLR4 и TLR2, индуцируя воспалительный ответ. Кроме этого, оЛПНП повышали продукцию C3 макрофагами через активацию TLR4 [145].

При изучении эффектов врожденного иммунитета в пораженных АТС тканях был получен ряд важных результатов. В первую очередь стоит отметить, что в атеросклеротически измененных коронарных артериях наблюдается высокая экспрессия рецепторов к анафилатоксинам C3aR, C5aR1 и C5aR2 [146] Vijayan с коллегами отмечают, что экспрессия C5aR2 в АТБ коррелирует с высоким уровнем провоспалительных цитокинов [147].

Компоненты C3a и C5a также были «уличены» в воспалительном процессе при стенотическом поражении аортального клапана. Ингибиторы СК также были найдены при данной патологии, но не в тех количествах, чтобы предотвращать активацию СК и отложение кальция [148].

Наибольший интерес представляют результаты клинических исследований по изучению влияния биомаркеров СК (неактивированных проформ и активных метаболитов) на развитие ССЗ (таблица 1). Стоит отметить, что получаемые результаты часто неоднозначны. Так, эпидемиологические исследования показали, что активность СК ассоциирована с развитием АТС, в частности сывороточные уровни C3 и C4 были связаны с повышенным риском ССЗ [149 – 153]. Также установлено, что высокие показатели соотношения C3/C4 являются предиктором новых коронарных событий в группе пациентов с ИБС в анамнезе [154]. Уровень C3

был выше у лиц с ИБС по сравнению с контрольной группой, причем это различие не зависело от наличия ожирения или провоспалительных маркеров [155,156].

Таблица 1 – Лонгитудинальные исследования (n>150) по взаимосвязи факторов СК и развитием первого сердечно-сосудистого события

<b>Фактор</b>	<b>Когорта</b>	<b>Численность</b>	<b>Длительность</b>	<b>Исходы</b>
С3	Здоровые мужчины и женщины	860	4 года	Предиктор риска больших СС событий [179]
С3	ИБС после АКШ	266	5 лет	Предиктор риска смерти или ИМ только у женщин [154]
С4	Здоровые мужчины	5850	18 лет	Предиктор риска смерти или ИМ [13]
Фактор D	Мужчины	9779	10 лет	Нет ассоциации с СС событиями [173]
Фактор D	Мужчины	9771	10 лет	Предиктор инсульта [174]
С3а, С5а	ИБС	82	8 месяцев	Предиктор риска рестеноза стента с лекарственным покрытием [169]

Примечание. АТС – атеросклероз, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИМ – инфаркт миокарда, СС – сердечно-сосудистый

В двух исследованиях со средним количеством участников около 1000 человек наблюдались ассоциации между СЗ и риском ИБС с дополнительной поправкой на возраст и пол [155], а также с поправкой на курение, МС и СРБ [156]. Напротив, в крупном исследовании ( $n > 5000$  мужчин) эта взаимосвязь СЗ с риском ИБС была нивелирована при поправке на ИМТ, характеристики липидного спектра и наличие сахарного диабета [150]. Интересно, что в последнем исследовании СЗ проявился как независимый предиктор частоты развития артериальной гипертензии (АГ), в то время как ассоциации между СЗ и риском развития инсульта были противоречивыми [157].

СЗ также был связан с частотой развития фибрилляции предсердий, но в содружестве с другими факторами риска [158]. Интересно, что в нескольких крупных обсервационных исследованиях СЗ не был связан с тяжестью АТС БЦА, определяемой ультразвуковыми методами [155,159]. Таким образом, СЗ может играть роль в различных этиологических процессах ССЗ и потенциально может способствовать развитию ССЗ посредством механизмов, отличных от АТС. Более того, другие кардиометаболические факторы риска могут изменить влияние СЗ на риск ИБС.

Продукты активации СЗ и С5 демонстрируют частично сходные ассоциации. Выявлена сильная корреляция СЗa с системным АТС многих сосудистых бассейнов у заядлых курильщиков, которая не зависела от СЗ и не объяснялась вялотекущим воспалением. Кроме того, предыдущие исследования методом случай-контроль показали, что СЗa повышен у пациентов с ИБС [160], у пациентов со стенокардией напряжения [161], а фрагмент СЗd повышен у пациентов с ИБС и СД 2 [162]. В протеомном исследовании С5a был идентифицирован как наиболее распространенный маркер СК в плазме пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой [163]. Напротив, не наблюдалась ассоциация С5a и С5b-9 (терминального комплекса) с распространенным системным АТС или с ТИМ [164]. Другие

авторы сообщают о повышении уровня C5b-9 у пациентов с заболеваниями периферических артерий и сердечной недостаточностью [165,166]. Два исследования, в которых изучали C5b-9 у пациентов с ИБС с различной степенью стенотического поражения сосудов, также показали противоречивые результаты [167, 168].

В ходе проведения ангиографических исследований показано, что рестеноз через 6-8 месяцев после чрескожного коронарного вмешательства с установкой покрытых стентов был связан с исходно высоким уровнем C3а и C5а [169]. Также была установлена положительная корреляция между рецепторами к анафилатоксинам C3aR, C5aR и активацией тромбоцитов при ИБС [170].

В целом, связь C3 с риском ССЗ может модулироваться другими факторами риска. C3 может влиять на различные этиологические процессы при ССЗ, в то время как C3а, по-видимому, отражает тяжесть АТС. Системная активация терминального пути, по-видимому, заметна при острых ССЗ и на поздних стадиях ССЗ.

Что касается альтернативного пути, то полиморфизмы фактора Н уже давно обсуждаются как факторы риска ИБС, но результаты двух крупных метаанализов свидетельствуют о том, что изучаемый вариант полиморфизма Y402H (rs1061170) не связан с коронарным АТС [171, 172]. Интересно, что другой изучаемый фактор D СК в двух РКИ не был связан с риском ИБС, но являлся предиктором развития инсульта [173, 174]. А фактор В в протеомном исследовании был повышен в плазме крови у пациентов с ИБС [163]. По данным других авторов, маркеры активации альтернативного пути были сопоставимы у пациентов со стенокардией напряжения и в группе контроля [167].

Суммируя эти данные, можно сделать вывод, согласно которому классический и альтернативный пути могут играть определенную роль в

развитии ССЗ человека. Роль лектинового пути в РКИ изучена мало и характеризуется противоречивыми данными.

Результаты клинических исследований послужили разработке новых терапевтических мишеней. Перспективное направление изучения факторов СК заключается в том, что комбинированное ингибирование ключевых молекул («узких мест») активации СК (С3 и С5), действующих на ранних этапах распознавания, может стать новой терапевтической стратегией при различных заболеваниях, индуцируемых через PAMPS или DAMPS.

Так, была показана эффективность С5-ингибитора в редукции АТС на модели мышей. Основанием для использования этой мишени в лечебной практике послужило предотвращение модификации С5 в активные метаболиты С5а и С5b. В двух работах исследовали пекселизумаб – предшественник экулизумаба (рекомбинантный анти-С5) у лиц с АКШ. Результаты показали снижение смертности в этой группе пациентов. По данным систематического обзора Mahaffey (2006) пекселизумаб снижал 30-дневную смертность у пациентов с острым ИМ [175]. В 2008г. Testa с коллегами опубликовал крупный мета-анализ, включивший более 15 000 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и подвергшимися АКШ [176]. Не наблюдалось какого-либо эффекта по группе в целом, но статистически значимое снижение смертности в группе АКШ. Последние работы показали, что недостаток эффекта связан с исходным ростом уровня терминального МАК, который происходит задолго до введения препарата. К сожалению, долговременные эффекты от такой терапии не изучались.

Примечательно, что один из эффектов статинов заключается в активации экспрессии фактора, усиливающего диссоциацию (DAF) – одного из ингибиторов С3 – конвертазы. Фактически ингибитор препятствует реализации каскадной активации СК на уровне формирования С3 – конвертазы классического пути СК. Этот факт объясняет дополнительное противовоспалительное свойство статинов [177, 178]. Необходимы

дальнейшие исследования в этой области для того, чтобы таргетно управлять активностью СК в терапии АТС.

С учетом ограниченных возможностей лечения пациентов низкого сердечно-сосудистого риска, представляется перспективным расширение знаний о потенциальных факторах СК, вносящих вклад в патогенез и прогрессирование АТС. На основании описанных данных можно предположить, что одним из связующих компонентов между патогенезом абдоминального ожирения и атеросклероза может выступать СК, которая опосредует развитие системного вялотекущего воспаления и метаболически нездорового фенотипа.

Вероятно, СК может стать потенциальной мишенью влияния на развитие и прогрессирование абдоминального ожирения и АТС посредством влияния на ее ключевые пути активации (белки, ферментные комплексы и регуляторы).

## Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Работа была выполнена на базе отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. В соответствии с задачами было проведено одномоментное исследование согласно представленному дизайну (рисунок 6). В исследование в период с января 2017 г. по ноябрь 2018 г. последовательно включались пациенты, наблюдавшиеся у врача-терапевта в консультативном отделении ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России и соответствующие группе низкого сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

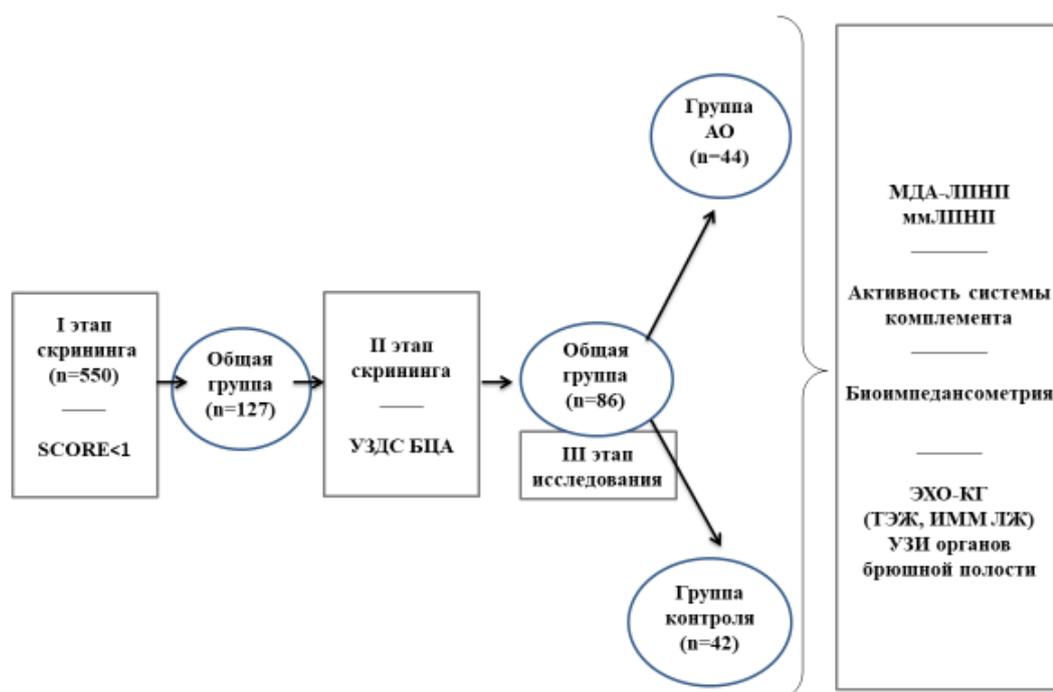


Рисунок 6 – Схематичный дизайн исследования

Примечание. АО – абдоминальное ожирение, УЗДС БЦА – ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, МДА – ЛПНП - модифицированных малоновым диальдегидом ЛПНП, ммЛПНП – множественно модифицированные ЛПНП, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография, ТЭЖ – толщина эпикардиального жира, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, УЗИ – ультразвуковое исследование

На этапе скрининга пациентам предоставлялась детальная информация о сути исследования, после чего они подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, согласие на обработку персональных данных и согласие на биобанкирование крови. Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

В случае выявления критерия невключения, несоответствия критериям включения или отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании пациент выбывал из протокола на любом этапе.

**Критерием включения** в исследование служило наличие низкого риска по шкале SCORE.

**Критериями невключения** считались:

- заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом;
- курение в течение последних 3 лет;
- инфекционно-воспалительные заболевания в течение последних 4 недель;
- снижение массы тела на 5% и более за последние 12 месяцев;
- хирургические вмешательства в течение последних 3 мес;
- гиполипидемическая терапия;
- сахарный диабет 1 и 2 типа;
- вторичная артериальная гипертензия;
- заболевания щитовидной железы;
- аутоиммунные заболевания;
- тяжелая сопутствующая патология (сердечная, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и психические заболевания);
- период беременности и лактации.

Обследование пациентов в рамках научной работы состояло из трех этапов.

На первом этапе скрининга в исследование включено 127 пациентов. В рамках первого визита проводился сбор жалоб и данных анамнеза, физикальный осмотр, измерение частоты сердечных сокращений (уд/мин), АД (мм рт.ст.), роста (см) и массы тела (кг) с последующим расчетом ИМТ, измерение окружности талии и бедер и анализ алиментарно-зависимого СС риска. Всем пациентам проводился забор крови натощак для лабораторной оценки ряда показателей (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного спектра, гликемии, мочевой кислоты) и биобанкирования. Кандидатам на включение в исследование проводилась оценка сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE, на основании чего принималось решение о продолжении участия пациента в дальнейшем обследовании или о его исключении при несоответствии критериям включения и невключения.

На втором этапе скрининга потенциальным кандидатам (n=127) было выполнено ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДС БЦА) с целью исключения атеросклеротического поражения артерий каротидного бассейна. У 41 (32%) участника были впервые выявлены атеросклеротические бляшки. Полученные результаты стали причиной реклассификации участников, когда при наличии атеросклеротического поражения определяемый ранее низкий сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE трансформируется в высокий риск.

Таким образом, в исследование было включено 86 пациентов, соответствующих критериям включения и невключения.

На третьем этапе исследования согласно критерию окружности талии (ОТ) были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу: основная группа пациентов с абдоминальным ожирением (АО) (n=44) и

контрольная группа в отсутствие АО (n=42). Абдоминальное ожирение определяли согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2009) по величине окружности талии (ОТ)  $OT \geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин.

После определения участников в одну из двух групп проводились основные лабораторные методы обследования: определение уровня модифицированных малоновым диальдегидом ЛПНП (MDA-oxLDL, Biomedica), множественно модифицированных ЛПНП (Патент 2632118, Шойбонов Б.Б. [180]), маркеров активности системы комплемента: функциональной активности С3-конвертазы классического пути активации (Патент 2549468, Шойбонов Б.Б.[181]), функциональной активности лектинового, классического и альтернативного путей системы комплемента (ИФА), уровня С3a-desArg, а также уровня маркера системного вялотекущего воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка). Инструментальные методы исследования включали: биоимпедансометрию («Медасс»), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, трансторакальную эхокардиографию (Эхо-КГ) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

## **2.2 Методы специальных исследований**

### **2.2.1 Общеклинические методы исследований**

**Опрос.** Во время беседы с пациентом выяснялись жалобы и анамнестические данные, связанные с изменениями массы тела.

«Годы ожирения» представляли собой стаж субъективного изменения фигуры и увеличения окружности талии и выражались в годах.

**Антропометрия.** При физикальном обследовании с целью определения генерализованного и абдоминального типов ожирения производилась оценка антропометрических параметров (рост, масса тела, ОТ, ОБ).

Для измерения роста использовали ростомер с точностью до 1 см. Для измерения массы тела использовали напольные весы Tanita BC-351 с точностью до 1 кг.

Для оценки ИМТ использовалась формула Кетле: [ИМТ = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>)].

Для определения окружности талии (ОТ) использовали сантиметровую ленту, с помощью которой на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем ребер производили измерения. Окружность бедер (ОБ) определяли с помощью сантиметровой ленты ниже больших бедренных бугров в положении стоя. Отношение ОТ к ОБ рассчитывали арифметически. За нормальные значения принимались менее 1,0 для мужчин и менее 0,85 для женщин.

Избыточную массу тела и генерализованное ожирение устанавливали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ= масса тела (кг) / рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>) (таблица 2).

Таблица 2 – Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997г.)

<b>Классификация</b>	<b>Величина ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5 – 24,9
Избыточная масса тела	25 – 29,9
Ожирение 1 степени	30,0 – 34,9
Ожирение 2 степени	35 – 39,9
Ожирение 3 степени	≥ 40

Абдоминальное ожирение определяли согласно критериям Международной Федерации Диабета (IDF, 2009) по величине окружности талии (ОТ)  $OT \geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин. Выраженные АО, указывающие на более высокий кардиометаболический риск, регистрировали при значениях ОТ:  $>88$  см у женщин и  $>102$  см у мужчин [182].

**Оценка алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска.** С целью быстрой оценки питания в условиях терапевтического приема использовалась шкала Diet Risk Score [183], содержащая 9 вопросов по частоте употребления ключевых рацион-формирующих продуктов питания на протяжении недели (таблица 3).

Таблица 3 – Шкала оценки алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска Diet Risk Score

Продукты питания	Характеристика	каждый день	2-3 р/нед	1 р/нед	не ем
Быстрое питание («фаст фуд» и полуфабрикаты)	Блюда из кафе или на вынос, замороженные обеды или другие блюда быстрого приготовления, включая пиццу/роллы	3	2	1	0
Хлебобулочные изделия	Хлеб, булочки, бутерброды	3	2	1	0
Снеки	Чипсы, попкорн, крендели, закуски, сухарики, бублики, баранки, кондитерские изделия	3	2	1	0
Переработанное мясо	Колбаса, вяленое мясо или деликатесы, хот-доги	3	3	3	0
Сахаросодержащие напитки	Сладкие газированные, подслащенный чай со льдом, сок,	3	2	1	0

	ароматизированное молоко				
Орехи	Арахис, орехи, семена	0	0	2	3
Рыба	Рыба в виде сыря	0	0	1	3
Овощи	Овощи (кроме картофеля)	0	3	3	3
Фрукты	Фрукты и ягоды (не включая фруктовый сок)	0	3	3	3

При ежедневном употреблении продуктов, богатых преимущественно углеводами и жирами, присваивался максимальный балл в 3 балла, и наоборот, при ежедневном употреблении продуктов с высоким содержанием пищевых волокон и необходимых источников жирных кислот – присваивалось 0 баллов. Таким образом, в результате заполнения опросника пациент может набрать от 0 до 27 баллов. Более высокие значения суммарного балла – маркер несбалансированности рациона. При суммации полученных баллов определялся алиментарно-зависимый риск развития ССЗ: 0 – 8 баллов – низкий СС риск, 9 – 17 баллов – умеренный СС риск, 18 – 27 баллов – высокий СС риск.

### 2.2.2. Методы фенотипирования избытка жировой ткани

**Биоимпедансометрия.** С целью оценки композиционного состава тела проводилось биоимпедансное исследование на аппарате «МЕДАСС» с помощью контактного метода измерения пассивных электрических свойств организма. В перечень оцениваемых параметров состава тела входили: жировая масса тела (ЖМТ), тощая (безжировая) масса тела (ТМТ), скелетно-мышечная масса (СММ), общая жидкость организма (ОЖ) и внеклеточная жидкость (ВКЖ), а также избыток/дефицит ЖМТ по сравнению с верхней

границей нормы для данного индивидуума и удельный основной обмен (ккал/м<sup>2</sup>). Последний параметр позволяет оценить изменение интенсивности энергообмена в организме и определяется как отношение основного обмена к площади поверхности тела.

**Метаболическое фенотипирование.** С целью определения метаболически здорового фенотипа (МЗФ) и метаболически нездорового фенотипа (МНЗФ) использовались следующие критерии (таблица 4).

Таблица 4 – Критерии метаболически здорового/нездорового фенотипов (модифицировано по [184])

<b>Критерии</b>	<b>Метаболически здоровый фенотип</b>	<b>Метаболически нездоровый фенотип</b>
	<b>допускается отсутствие лишь 1 из 12 критериев</b>	<b>+ 2 критерия</b>
ЖМТ	в норме	повышена
ИВО	$\leq 1$	$>1$
вчСРБ	$< 3$ мг/л	$\geq 3$ мг/л
САД	$\leq 130$ мм рт.ст.	$>130$ мм рт.ст.
ДАД	$\leq 85$ мм рт.ст.	$> 85$ мм рт.ст.
Отсутствие антигипертензивной терапии		Антигипертензивная терапия
Глюкоза натощак	$\leq 5,6$ ммоль/л	$> 5,6$ ммоль/л
Отсутствие гипогликемической терапии/СД 2		Гипогликемическая терапия/СД 2
ТГ натощак	$\leq 1,7$ ммоль/л	$>1,7$ ммоль/л
ХС ЛПВП	$> 1,0$ ммоль/л (муж) $> 1,3$ ммоль/л (жен)	$\leq 1,0$ ммоль/л (муж) $\leq 1,3$ ммоль/л (жен)
Отсутствие гиполипидемической терапии		Гиполипидемическая терапия
ССЗ	нет	нет

**Индекс висцерального ожирения (ИВО)** как показатель функции висцеральной жировой ткани и чувствительности к инсулину, ассоциированный с повышением кардиоваскулярного риска, рассчитывался по следующим формулам.

Расчет для мужчин:

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / (39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$$

Расчет для женщин:

$$\text{ИВО} = \text{ОТ} / (36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$$

Результаты предыдущих исследований установили, что у здоровых пациентов с нормальным распределением жировой массы, целевыми уровнями ЛПВП и ТГ ИВО равен 1. При ИВО>2,52 (в возрастной группе <30 лет), ИВО>2,23 (у лиц 30 – 42 года), ИВО>1,92 (у лиц старше 42 лет) отмечен резкий рост СС риска [185,186].

### **2.2.3 Забор крови и проведение скрининговых лабораторных исследований**

Забор крови и скрининговые лабораторные исследования осуществлялись в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Образцы венозной крови собирались в асептических условиях утром, натощак из локтевой вены в процедурном кабинете.

Всем участникам проводился общеклинический анализ крови. В биохимическом анализе крови традиционными методами оценивались такие показатели, как уровень гликемии натощак, АСТ, АЛТ, липидный спектр (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛОНП, ХС ЛПВП, триглицериды), уровень мочевой кислоты (зав. клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, к.м.н. Литинская О.А.). Показатель уровня ХС не-ЛПВП, характеризующий липопротеины, богатые ТГ, рассчитывался по формуле:  $\text{ХС неЛПВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$ .

Тип гиперлипидемий определялся в соответствии с классификацией Фредериксона (таблица 5)

Таблица 5 – Классификация гиперлипидемий по Фредериксону

<b>Тип</b>	<b>Общий холестерин</b>	<b>Триглицериды</b>	<b>Изменения липопротеинов</b>
I	Повышен	Повышен / в норме	Хиломикроны
IIa	Повышен	В норме	↑ЛПНП
IIб	Повышен	Повышены	↑ЛПНП и ЛОНП
III	Повышен	Повышены	↑ЛППП
IV/V	Чаще в норме/повышен	Повышены	↑ЛОНП

#### **2.2.4 Получение образцов сыворотки и плазмы крови для биобанкирования**

Образцы периферической венозной крови собирались в асептических условиях с использованием стерильных игл и переходников в маркированные уникальными индексами пробирки типа «BD Vacutainer». Взятие крови осуществлялось утром, натощак (не менее 6–12 часов после последнего приема пищи), в процедурном кабинете, в положении пациента сидя или лежа, в условиях физиологического покоя, из локтевой вены с соблюдением правил асептики и антисептики. Забор крови осуществляли в пробирку с разделительным гелем для получения сыворотки крови и в пробирку с ЭДТА для получения плазмы с ЭДТА. Пробирки для получения сыворотки крови выдерживали при комнатной температуре в течение 30–60

минут, далее центрифугировали. Остальные пробирки центрифугировали через 20–30 минут после взятия крови. Центрифугирование осуществлялось с использованием центрифуги Centrifuge 5702 R с охлаждением. После центрифугирования, используя автоматическую пипетку с одноразовыми наконечниками 100–1000 мкл, образцы разливали в маркированные криопробирки по 500 и 1000 мкл, далее все полученные образцы переносили в морозильную камеру для хранения при температуре -70 °С. Перед исследованием образцы размораживали при комнатной температуре.

### 2.2.5 Методика оценки модифицированных ЛПНП

**Определение МДА-ЛПНП.** Количественное определение модифицированных малоновым диальдегидом ЛПНП (МДА-ЛПНП) в сыворотке крови проводилось методом ИФА на спектрофотометре «MultiScan FC» фирмы «Thermo scientific» (США) при длине волны 450нм. Для определения МДА-ЛПНП использовался коммерческий набор реактивов MDA-oxLDL фирмы «Biomedica» (Австрия). Диапазон измерения: 0 – 10 мкг/мл. Чувствительность: 0.05 мкг/мл.

**Определение множественно модифицированных ЛПНП (ммЛПНП).** Анализ ммЛПНП проводили по оригинальной запатентованной методике (патент РФ №2437098 от 20.11.11), позволяющей определять суммарную фракцию всех измененных ЛПНП независимо от вида их модификации. Метод заключается в добавлении к сыворотке крови специального буфера, который приводит к агрегации ЛПНП любого варианта химической модификации, с последующей инкубацией в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем с использованием спектрофотометрии при длине волны 450 нм измеряется степень помутнения и рассчитывается содержание ммЛПНП в условных единицах (ЕД) по формуле: ммЛПНП (ЕД) =  $(E_0 - E_k) \times 100$ ; где  $E_0$  — оптическая плотность опытной пробы (сыворотка в среде 9,1% поливинилпирролидона с молекулярной массой 35 000);  $E_k$  —

оптическая плотность контрольной пробы (сыворотка без поливинилпирролидона); 100 — коэффициент перерасчета в условные единицы [187].

**Оценка отношения ХС/ТГ в ммЛПНП.** В выделенном осадке ммЛПНП определяли содержание ХС и ТГ с использованием стандартных реактивов фирмы «Диакон» (Германия). Отношение ХС к ТГ в ммЛПНП определяли по формуле: ХС:ТГ.

#### **2.2.6 Методика оценки активности системы комплемента и системного вялотекущего воспаления**

**Метод определения функциональной активности (стабилизации) С3-конвертазы классического пути (Патент РФ №2549468).** Определение активности С3-конвертазы классического пути основано на том, что период полураспада С3-конвертазы составляет около 3–5 мин, и при добавлении буфера, содержащего этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА), при связывании ионов  $Ca^{2+}$  и  $Mg^{2+}$  полностью ингибируется активация комплемента, включая классический, лектиновый и альтернативные пути. Согласно разработанной методике 200 мкл эритроцитов барана ( $1,5 \cdot 10^8$  кл/мл) инкубировали в течение 10 мин с 4 мкл сыворотки крови человека в конечном объеме 500 мкл вероналового солевого буфера (VBS2+). Реакцию комплемент-зависимого лизиса останавливали добавлением 100 мкл буфера VBS, содержащего 10 мМ ЭДТА. В контрольную пробу сразу добавляли 2,5 мл охлажденного раствора 0,15 М NaCl, центрифугировали и определяли степень лизиса. Опытную пробу инкубировали дополнительно в течение 30 мин при  $37^{\circ}C$ . После инкубации определяли степень лизиса. Активность С3-конвертазы определяли как разность между степенью лизиса в опытной и контрольной пробах. При разнице более 10% расценивали как патологическое состояние, обусловленное стабилизацией С3-конвертазы классического пути активации системы комплемента.

**Функциональная активность трех путей системы комплемента** (классического, лектинового, альтернативного) проводилась с помощью твердофазного иммуоферментного анализа (ИФА) с использованием наборов «EuroDiagnostica» (Швеция). Тест ИФА проводили согласно инструкциям, прилагаемым к наборам WIESLAB Complement system Lectin pathway, WIESLAB Complement system Classical pathway и WIESLAB Complement system Alternative pathway. В ИФА тестах использовались меченные моноклональные антитела к ключевым антигенам, появляющимся при активации того или иного пути системы комплемента.

**Количественное определение C3a-desArg** в сыворотке крови проводилось методом ИФА на спектрофотометре «Sunrise» фирмы «Tecan» (Австрия) при длине волны 450нм. Для определения C3a-desArg использовался коммерческий набор реактивов C3a-desArg ELISA kit фирмы «Enzo» (США). Чувствительность: 0.120 нг/мл.

**Для количественного определения вчСРБ** в сыворотке крови обеих групп методом ИФА использовали фотометр Multiscan FC (Thermo Fisher Scientific, США) и набор реактивов вчСРБ («Вектор-БЕСТ», Россия). Диапазон измерений: 0,00–10,00 МЕ/л. Чувствительность: 0,05 МЕ/л.

### **2.2.7 Инструментальные методы исследования**

**Электрокардиография (ЭКГ)** выполнялась всем пациентам в стандартных 12 отведениях с целью определения признаков гипертрофии миокарда, перегрузки камер сердца и диагностики нарушений ритма и проводимости.

**Измерение АД** проводилось по методу Короткова не менее двух раз в положении сидя с интервалом не менее 1 минуты с использованием тонометра Omron M2 Classic на правой руке. В ситуации, если АД различалось на  $\geq 5$  мм рт.ст., проводилось повторное измерение после отдыха не менее 5 минут. Критерии наличия АГ: систолическое АД  $\geq 140$  мм рт. ст.

и/или диастолическое АД  $\geq 90$  мм рт.ст, или указание на прием любой регулярной антигипертензивной терапии в течение  $\geq 2$  нед.

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов проводилось одним специалистом на аппарате экспертного класса ToshibaXarioSSA 660A (Япония).

**Эхокардиографию** проводили из парастернального доступа по длинной и короткой осям, из верхушечного доступа в четырех- и двухкамерной позиции. Конечно-диастолический и конечно-систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ измеряли на уровне хорд митрального клапана по стандартной методике. Из этой же позиции в диастолу по длинной оси ЛЖ в В- и М-режимах проводили измерение толщины МЖП, задней стенки ЛЖ, стенки и размера ПЖ, размера ЛП, ударного объема ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) и КДО ЛЖ. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась в автоматическом режиме по результатам измерения стенок ЛЖ в описываемой позиции. Индекс ММЛЖ в  $г/м^2$  определялся путем деления ММЛЖ на площадь поверхности тела. В четырехкамерной позиции апикального доступа оценивали размеры ПП, ЛП. Толщину эпикардального жира (ТЭЖ) определяли как эхонегативное пространство между стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда, визуализировали за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме линейным датчиком PST-30 ВТ (3 МГц) с использованием парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое служило анатомическим ориентиром [188]. Измерения проводили в течение трех сердечных циклов. За значение ТЭЖ принимали среднее из трёх последовательных величин.

Для оценки атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) использовали дуплексное сканирование БЦА с помощью линейного датчика PLT-805 АТ (8 МГц) в В-режиме. Оценивали толщину

комплекса интима-медиа (ТИМ) и наличие атеросклеротических бляшек (АСБ).

ТИМ измеряли с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ как расстояние, измеренное по дальней стенке артерии между верхним краем первой гиперэхогенной линейной структурой (граница между просветом артерии и стенкой сосуда) и верхним краем второй гиперэхогенной линии (граница между слоями медиа и адвентиция). ТИМ в каротидном бассейне оценивали в 3 сегментах справа и слева: по задней стенке ОСА (на расстоянии 1 см проксимальнее бифуркации), в бифуркации ОСА и во ВСА (на протяжении участка, доступного для локации). В протоколе отражали ТИМ каждой исследуемой области (6 параметров). ТИМ<sub>ср</sub> рассчитывали по формуле  $(ТИМ1+ТИМ2+ТИМ3+ТИМ4+ТИМ5+ТИМ6)/6$ .

За атерому принимали фокальную структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или на 50% больше величины окружающих участков ТИМ, или увеличением ТИМ сонной артерии более 1,5 мм [189].

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (оценка жировой инфильтрации печени и поджелудочной железы) выполнялось всем пациентам на аппарате Toshiba-Nemio.

### **2.2.8 Статистическая обработка данных**

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистического анализа данных SPSS. При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Office Excel 2007. Для оценки нормальности распределения использовали коэффициент непараметрической асимметрии Пирсона, представляющий собой разность между средним и медианой, нормированной на стандартное отклонение. Если параметр имел непараметрическую асимметрию меньше 0,2, то для него приводили среднее значение и стандартное отклонение

( $M \pm SD$ ). При нарушении хотя бы одного из условий, для параметра приводили медиану и интерквартильный размах ( $Me [Q25; Q75]$ ). Качественные показатели были описаны относительными частотами в процентах. Оценку различий между двумя независимыми выборками для непрерывных параметров проводили критерием Манна-Уитни, для дискретных – точным критерием Фишера.

При проведении корреляционного анализа использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сила корреляции оценивалась согласно соотношению Чеддока: при  $r$  от 0,1 до 0,3 корреляция считалась слабой, при  $r$  от 0,3 до 0,5 – умеренной, при  $r$  от 0,5 до 0,7 – заметной, свыше 0,7 – тесной. Учет ковариат при многофакторном анализе проводился в модели линейной регрессии. Показатели толщины комплекса интимы-медианы были дискретизированы относительно выборочной медианы. Уровень значимости принят  $<0,05$ .

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

### 3.1 Основные характеристики пациентов

В исследование включили 86 пациентов низкого сердечно-сосудистого риска согласно шкале SCORE, 30 (35%) мужчин. Средний возраст  $42,9 \pm 2,3$  года.

Основную группу составили 44 пациента с абдоминальным ожирением (АО) в возрасте  $42,8 \pm 2,5$  года, среди которых 32% мужчин. В контрольную группу вошли 42 пациента без признаков абдоминального ожирения (38% мужчин) в возрасте  $42,5 \pm 2,2$  года. Средние значения возраста пациентов исследованных групп были сопоставимы ( $p=0,7$ ). Сравнительная характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Показатель	Все пациенты (n=86)	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	<i>p</i>
Возраст, годы (M±SD)	$42,9 \pm 2,3$	$42,8 \pm 2,5$	$42,5 \pm 2,2$	0,7 <sup>1</sup>
Мужской пол, n (%)	30 (35%)	14 (32%)	16 (38%)	0,5 <sup>2</sup>

Примечание. <sup>1</sup> – на основании критерия Манна-Уитни, <sup>2</sup> – на основании точного теста Фишера

Средние значения окружности талии в основной группе составили: у мужчин  $104,7 \pm 11$  см, у женщин  $92,8 \pm 11$  см; в контрольной группе – у мужчин  $87,8 \pm 4$  см, у женщин  $74 \pm 3,7$  см.

Выраженное абдоминальное ожирение, ассоциированное с более высоким кардиометаболическим риском, с учетом классификации по полу (для женщин  $OT \geq 88$  см; для мужчин  $OT \geq 102$  см) выявлено у 21 (48%) пациента основной группы.

По критерию ИМТ в основной группе нормальная масса тела выявлена у 3 (7%) пациентов, избыточная масса тела – у 28 (64%) пациентов, ожирение – у 13 (29%) человек.

В контрольной группе в отсутствие АО нормальная масса тела зарегистрирована у 37 (88%) пациента, избыточная масса тела – у 5 (12%) пациентов, ожирение не выявлено (рисунок 7).

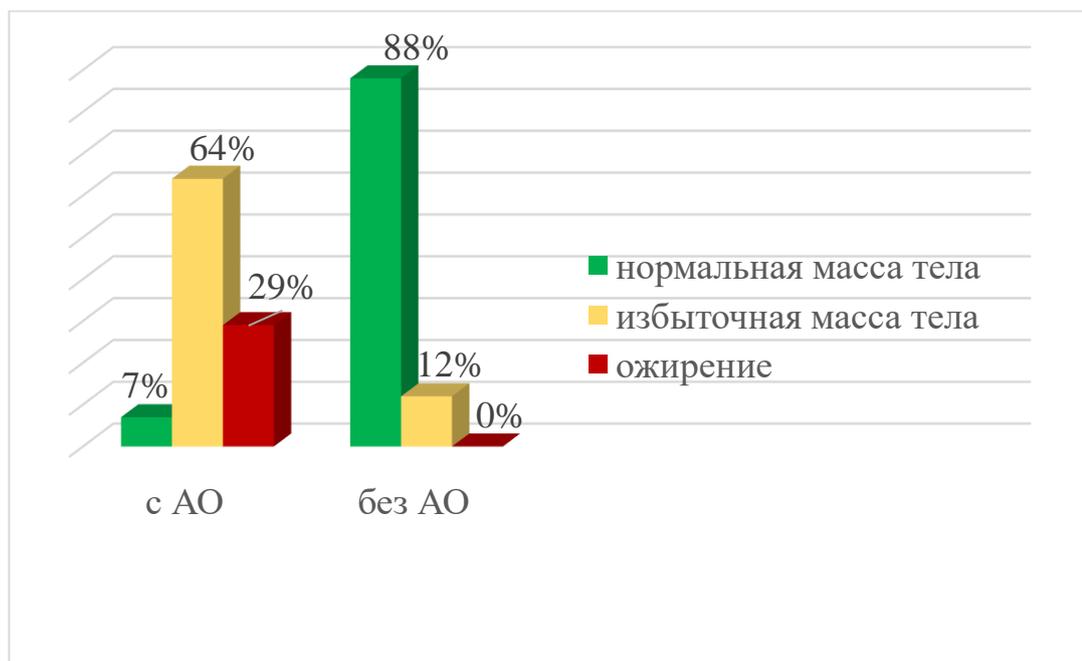


Рисунок 7 – Распределение пациентов низкого сердечно-сосудистого риска по критерию ИМТ

Фенотипические различия по критерию ИМТ между двумя группами имели статистически значимый характер ( $p < 0,001$ ). Сравнительная характеристика антропометрических данных пациентов приведена в таблице 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика антропометрических данных пациентов низкого сердечно-сосудистого риска

Показатель	Все (n=86)	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	<i>p</i>

		<b>М</b>	<b>Ж</b>	<b>М</b>	<b>Ж</b>	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	27,2 ±5,2	29±4	30±5	23,5±1	22,7±2	<b>&lt;0,001</b>
ОТ, см (M±SD)	91,7±14	104,7±11	92,8±11	87,8±4	74±3,7	<b>&lt;0,001</b>
ОТ/ОБ (M±SD)	0,87±0,1	0,9±0,09	0,9±0,1	0,89±0,0,1	0,8±0,07	0,3

Примечание. Значения *p* приведены на основании критерия Манна-Уитни

При анализе сопутствующих заболеваний и патологических состояний выявлены достоверные различия между группами (таблица 8). У пациентов основной группы чаще регистрировались артериальная гипертензия (причём в 34% случаев АГ была впервые выявленной), гиперлипидемия и гиперурикемия ( $p < 0,001$ ). При анализе структуры АГ в соответствии со степенью повышения были выявлены следующие особенности. В основной группе 1 степень повышения уровня АД была зарегистрирована у 17 (37%) пациентов; 2 степень повышения уровня АД у 11 (25%) пациентов. В контрольной группе: 1 степень повышения уровня АД – у 2 (5%) пациентов; 2 степень повышения уровня АД не регистрировалась. Различия в группах имели статистически значимый характер ( $p < 0,001$ ). ЭКГ- и ультразвуковых признаков гипертрофии миокарда ЛЖ в общей выборке выявлено не было, однако средние значения индекса массы миокарда левого желудочка были выше в группе пациентов с АО ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим медианы значений ТИМср составили 0,92 [0,81; 1,1] мм в основной группе против 0,63 [0,52; 0,71] мм в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Таблица 8 – Клиническая характеристика пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с абдоминальным ожирением и группы контроля (n=86)

<b>Показатель</b>	<b>Общая (n=86)</b>	<b>с АО (n=44)</b>	<b>без АО (n=42)</b>	<b><i>p</i></b>
САД, мм рт. ст. (M±SD)	126±13	132,05±12	118,57±11	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>

ДАД, мм рт. ст. (M±SD)	79±11	84,32±13	73,10±5,7	<0,001 <sup>1</sup>
АГ, n (%)	32 (37)	29 (66)	3 (6)	<0,001 <sup>2</sup>
АГ, впервые выявленная, n (%)	17 (20)	15 (34)	2 (4)	<0,001 <sup>2</sup>
ИММ ЛЖ	76±15	79±13	73±11	0,012 <sup>1</sup>
Гипергликемия, n (%)	14 (16)	9 (20)	5 (11)	0,5 <sup>2</sup>
Гиперлипидемия, n (%)	50 (58)	32 (73)	18 (43)	<0,001 <sup>2</sup>
Гиперурикемия, n (%)	18 (21)	15 (34)	3 (6)	<0,001 <sup>2</sup>
ТИМ <sub>ср</sub> , мм (Me [Q25; Q75])	0,71[0,5; 0,9]	0,92[0,81; 1,1]	0,63[0,52; 0,71]	<0,001 <sup>1</sup>
Годы ожирения, г (Me [Q25; Q75])	1,40 [0; 3,5]	2,8 [2,3; 3,2]	0,6 [0; 1,1]	<0,001 <sup>1</sup>
Индекс висцерального ожирения, (Me [Q25; Q75])	1,03[0,5; 2,1]	1,60 [0,4; 2,8]	1,0[0,3; 1,1]	<0,001 <sup>1</sup>

Примечание. <sup>1</sup> – на основании критерия Манна-Уитни, <sup>2</sup> – на основании точного теста Фишера

Стаж субъективного изменения массы тела у пациентов варьировал и выражался в «годах ожирения». Медианы значений в годах составили 2,8 [2,3;3,2] лет и 0,6 [0;1,1] лет для основной и контрольной групп, соответственно. В основной группе лишь у 1 (2%) пациента «годы ожирения» насчитывали менее 1 года, у 12 (27%) человек – от 1 года до 2 лет, у 31 (71%) человек – более 2 лет.

У пациентов контрольной группы также зарегистрировано изменение фигуры и массы тела в отсутствие признаков АО. У 3 (7%) пациентов – менее 1 года, у 4 (10%) человек – от 1 года до 2 лет, у 3 (7 %) человек – более 2 лет. У 76% (32) пациентов контрольной группы в течение последних лет масса тела была стабильной (рисунок 8).

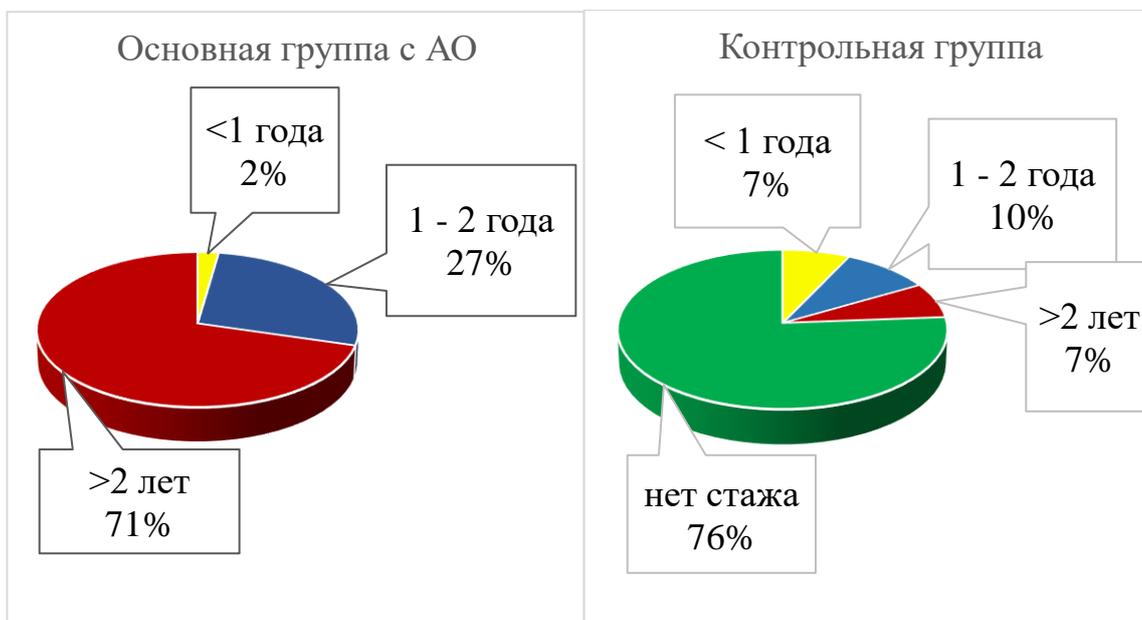


Рисунок 8 – «Годы ожирения» на основании анамнестических данных у пациентов в обеих группах

Медиана значений ИВО основной группы была выше в сравнении с контрольной группой: 1,6 [0,4; 2,8] и 1,0 [0,3; 1,1], соответственно. Различия имели статистическую значимость при  $p < 0,001$ . Высокие значения ИВО  $> 1$  обнаружены у 27 (62%) пациента в основной группе и у 4 (10%) пациентов контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Ряд лабораторных показателей были сопоставимы в двух группах, в частности уровни гликемии натощак, АЛТ, АСТ, креатинина. Наряду с этим уровни ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП также не различались в изучаемых группах. Между тем, медианы значений фракций, богатых ТГ (ХС неЛПВП, ТГ), были статистически значимо выше в группе пациентов с АО (таблица 9). Гипертриглицеридемия ( $\text{ТГ} \geq 1,7$  ммоль/л) встречалась у 15 (34%) пациентов основной группы против 2 (5%) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Таблица 9 – Характеристика скрининговых лабораторных показателей у лиц низкого сердечно-сосудистого риска в группах АО и контроля

Показатель	Общая (n=86)	с АО (n=44)	без АО (n=42)	<i>p</i>
------------	-----------------	----------------	------------------	----------

Глюкоза, ммоль/л (M±SD)	5,3 ±0,4	5,4± 0,4	5 ±0,4	0,5
АЛТ, Ед/л (M±SD)	23 ±13	23±10	22 ±7,3	0,7
АСТ, Ед/л (M±SD)	21± 7	21± 6	21± 8	0,6
Мочевая кислота, мг/дл (Me [Q25; Q75])	5,13[4; 6,3]	5,57[4,4; 6,8]	4,67[3,6; 5,8]	<b>&lt;0,001</b>
Креатинин, мкмоль/л (M±SD)	74 ±12	75 ±11	73 ±13	0,4
ОХС, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	5,3 [4,4; 5,8]	5,4 [4,5; 6,3]	5,3 [4,5; 6,1]	0,06
ХС ЛПВП, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	1,6 [1,3; 2,1]	1,5 [1,1; 1,9]	1,6 [1,2; 2,0]	0,2
ТГ, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	1,1 [0,7; 1,9]	1,4 [0,8; 2,0]	1 [0,6; 1,4]	<b>0,02</b>
ХС ЛОНП, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	0,4 [0,2; 0,6]	0,6 [0,3; 0,9]	0,4 [0,2; 0,7]	<b>0,02</b>
ХС ЛПНП, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	3,2 [2,4; 3,6]	3,3 [2,5; 4,5]	3 [2,3; 3,7]	0,06
ХС неЛПВП, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	3,5 [2,8; 4,2]	3,9 [3,1; 4,8]	3,1 [2,9; 3,3]	<b>0,01</b>
Мочевая кислота, мг/дл (Me [Q25; Q75])	5,13[4; 6,3]	5,57[4,4; 6,8]	4,67[3,6; 5,8]	<b>&lt;0,001</b>
вч СРБ, мг/л (Me [Q25; Q75])	2,11[0; 4,3]	3,02[0,4; 5,6]	1,16[0,1; 2,3]	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. Значения *p* приведены на основании критерия Манна-Уитни

Распределение уровня ЛПВП в зависимости от пола представлено в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение показателей ХС ЛПВП у лиц низкого сердечно-сосудистого риска в зависимости от пола

ХС ЛПВП (Me [Q25; Q75])	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	<i>p</i>
Женщины	1,5 [0,9; 2,7]	1,9 [1,3; 2,5]	<b>0,02</b>
Мужчины	1,2 [0,9; 1,8]	1,5 [0,9; 1,7]	0,06

Примечание. Значения *p* приведены на основании критерия Манна-Уитни

Высокий уровень ХС не-ЛПВП ( $>3,8$  ммоль/л) зарегистрирован у 26 (59%) пациентов основной группы по сравнению с 7 (17%) пациентами контрольной группы ( $p<0,001$ ).

При межгрупповом анализе структуры дислипидемий были получены следующие данные. По тип гиперлипидемий, характеризующийся высоким/нормальным уровнем ОХ при сопутствующем повышении ХС ЛПНП, одинаково часто выявлялся в основной группе (36%) и в контрольной группе (38%) ( $p=0,3$ ) (рисунок 9).

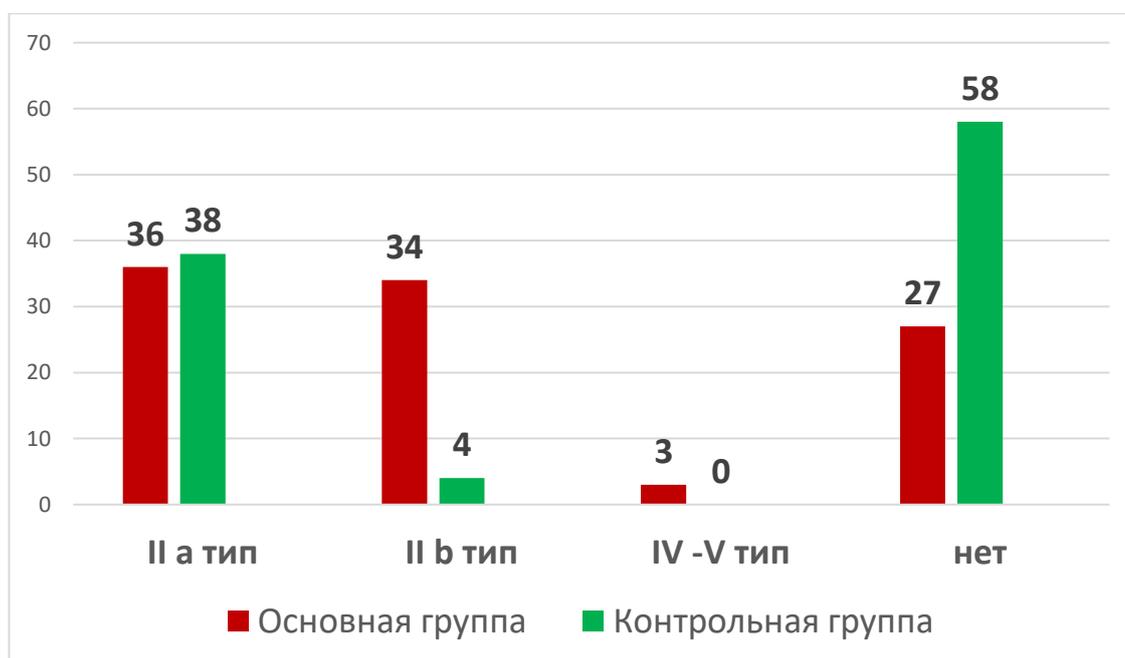


Рисунок 9 – Структура гиперлипидемий у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с АО и в группе контроля

У пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с АО отмечались признаки нарушений пуринового обмена. Межгрупповые медианы значений уровня мочевой кислоты в зависимости от пола представлены в таблице 11. Бессимптомная гиперурикемия встречалась у 15 (34%) пациентов в основной группе и у 3 (6%) в контрольной ( $p<0,001$ ).

Таблица 11 – Урикемия у пациентов низкого риска по SCORE в зависимости от пола

<b>Мочевая кислота, мг/дл</b> (Me [Q25; Q75])	<b>Пациенты с АО</b> (n=44)	<b>Пациенты без АО</b> (n=42)	<b><i>p</i></b>
Женщины	5,2 [4,3; 6,2]	4,2 [3,6; 5]	<b>0,01</b>
Мужчины	6,7 [5,8; 7,7]	5,5 [4,5; 6,7]	<b>0,02</b>

Примечание: значения *p* приведены на основании критерия Манна-Уитни

Уровень вчСРБ был статистически значимо выше в основной группе пациентов с АО ( $p < 0,001$ ). При частотном анализе высокий уровень СРБ  $\geq 3$  мг/л был обнаружен у 22 (50%) пациентов основной группы против 3 (7%) в контрольной ( $p < 0,001$ ).

### 3.2. Фенотипирование избытка жировой ткани

При проведении анализа состава тела при помощи биоимпедансометрии были получены следующие данные, суммированные в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты анализа состава тела у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска

<b>Показатель</b>	<b>Все пациенты</b> (n=86)	<b>Пациенты с АО</b> (n=44)	<b>Пациенты без АО</b> (n=42)	<b><i>p</i></b>
Основной обмен, ккал (M±SD)	1630±240	1682±232	1542±230	<b>&lt;0,001</b>
Жировая масса, кг (M±SD)	25±9,5	30±8,4	16,8±3,9	<b>0,04</b>
Избыток/дефицит жировой массы тела, кг (Me [Q25; Q75])	7,9 [-6,5 – 27]	10,5 [7 – 21]	- 5 [-6,5; -0,1]	<b>&lt;0,001</b>
Тощая масса, кг (M±SD)	56,4±11,6	59,6±11	51±10	<b>&lt;0,001</b>

Скелетно-мышечная масса, кг (M±SD)	27±6,7	28±6,8	5±6,2	0,2
Удельный основной обмен, ккал/м <sup>2</sup> (M±SD)	830±51	829±54	833±47	0,6
Общая жидкость, кг (M±SD)	40±8,6	43±8	39±6,7	<b>&lt;0,001</b>
Внеклеточная жидкость, кг (M±SD)	16,6±2,9	17,7±2,8	14,5±2	<b>&lt;0,001</b>

Примечание. Значения *p* приведены на основании критерия Манна-Уитни

Согласно полученным данным пациенты низкого сердечно-сосудистого риска с АО и в отсутствие его статистически значимо различались по количеству жировой массы тела, тощей массы, объёму общей и внеклеточной жидкости, величине основного обмена ( $p<0,001$ ) и не различались по показателям удельного основного обмена (энерготратам) и массы скелетной мускулатуры.

Наличие избытка жировой массы по сравнению с верхней границей нормы для каждого пациента зарегистрировано только в основной группе у 44 (100%) пациентов.

В группе АО медиана прироста жировой массы тела от верхней границы нормы составила 10,5 [7; 41] кг; в группе контроля медиана уменьшения жировой массы в сравнении с верхней границей нормы составила 5 [-6,5; -0,1] кг.

В контрольной группе метаболически нездоровый фенотип (МНЗФ) зарегистрирован у 3 (7%), в то время как МНЗФ в основной группе – у 30 (68%) (рисунок 10). МНЗФ был ассоциирован со стажем ожирения более 2 лет ( $r=0,4$ ;  $p<0,001$ ). Метаболически здоровый фенотип (МЗФ) при наличии АО в основной группе был установлен у 14 (32%) пациентов.



Рисунок 10 – Выявляемость различных метаболических фенотипов в основной и контрольной группах (%)

Примечание. МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

В соответствии с критериями IDF (2009) метаболический синдром был выявлен только в основной группе у 13 (29,5%) пациентов, что значительно меньше в сравнении с выявляемостью МНЗФ - у 30 (68,2%) пациентов основной группы.

### 3.3. Особенности алиментарно-зависимого риска и эктопического распределения жировой ткани у лиц с АО в сравнении с группой контроля

В ходе проведенной частотной оценки недельного профиля питания у участников исследования удалось уточнить алиментарно-зависимый риск развития ССЗ. В основной группе суммарный средний балл по шкале питания составил  $17 \pm 4$ . В контрольной группе –  $8 \pm 2$ . Различия были статистически значимы при  $p < 0,001$ .

При частотном анализе в основной группе пациентов с АО низкий алиментарно-зависимый риск выявлен у 2 (5%) пациентов, средний риск – у 19 (43%) пациента, высокий риск – у 23 (52%). В контрольной группе низкий риск выявлен у 29 (69%) пациентов, средний риск – у 12 (29%) пациента, высокий риск – у 1 (2%). Различия имели статистическую значимость при  $p < 0,001$  (рисунок 11).

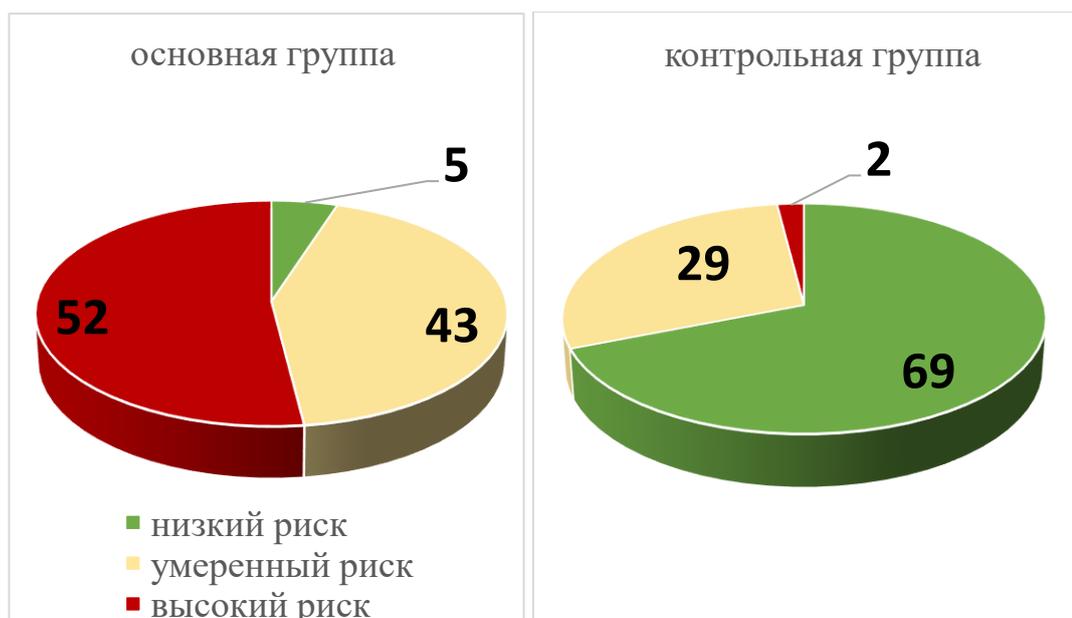


Рисунок 11 – Алиментарно-зависимый риск развития ССЗ у лиц низкого риска по SCORE

В ходе проведенной оценки особенностей питания установлено, что рационы пациентов групп АО и контроля значительно различались по основным категориям пищевых продуктов (таблица 13).

Таблица 13 – Суммарный балл потребления отдельных пищевых продуктов углеводно-жировой компоненты рациона у пациентов в основной и контрольной группах (n=86)

Показатель	Все пациенты (n=86)	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	<i>p</i>
Быстрое питание/	1,1 [0,4; 1,6]	1,4 [1; 1,5]	0,7 [0,4; 0,9]	<b>&lt;0,01</b>

полуфабрикаты, (Me [Q25; Q75])				
Хлебобулочные изделия, (Me [Q25; Q75])	3 [0; 2]	3 [0,4; 1,8]	2,8 [0; 2]	0,5
Снеки (чипсы, сухарики, попкорн, бублики), (Me [Q25; Q75])	1,3 [0,7; 2,6]	1,6 [1,5; 2,6]	0,8 [0,7; 1,6]	<b>&lt;0,01</b>
Переработанное мясо, (Me [Q25; Q75])	1,2 [0,2; 3,1]	1,8 [1,5; 3]	0,3 [0,2; 0,9]	<b>&lt;0,01</b>
Сладкие напитки, (Me [Q25; Q75])	0,9 [0,4; 2,1]	1 [0,8; 2,1]	0,6 [0,4; 1,1]	<b>0,01</b>

Примечание. Значения  $p$  рассчитаны на основании критерия Манна-Уитни

Из таблицы видно, что в основной группе пациентов наблюдались более высокая частота употребления полуфабрикатов и еды из сети «быстрого питания» ( $p < 0,01$ ), снеков ( $p < 0,01$ ), переработанного мяса ( $p < 0,01$ ) и сладких напитков ( $p < 0,01$ ) в сравнении с контрольной группой. Хлебобулочные изделия входили в ежедневный рацион пациентов основной и контрольной группы одинаково часто.

В основной группе пациентов наблюдались более высокие баллы, а значит чрезвычайно низкое употребление орехов ( $p < 0,01$ ), рыбы и морепродуктов ( $p < 0,01$ ), овощей ( $p < 0,05$ ) и фруктов ( $p < 0,01$ ) в сравнении с контрольной группой (таблица 14).

Таблица 14 – Суммарный балл потребления основных рацион-формирующих пищевых продуктов у пациентов в основной и контрольной группах ( $n=86$ )

Показатель	Все пациенты ( $n=86$ )	Пациенты с АО ( $n=44$ )	Пациенты без АО ( $n=42$ )	$p$
Орехи,	1,5 [1,1; 3]	2,6 [2,4; 3]	0,8 [0,6; 1,8]	<b>&lt;0,01</b>

(Me [Q25; Q75])				
Рыба и морепродукты, (Me [Q25; Q75])	3 [0,3; 3]	2 [1,9; 3]	0,6 [0,4; 1,6]	<b>&lt;0,01</b>
Овощи, (Me [Q25; Q75])	1,5 [1,2; 2,6]	1,6[1,5; 2,6]	0,8 [0,7; 1,6]	<b>&lt;0,05</b>
Фрукты, (Me [Q25; Q75])	2 [1,5; 3]	2,6 [2; 3]	0,8 [0,2; 2]	<b>&lt;0,01</b>

Примечание. Значения *p* рассчитаны на основании критерия Манна-Уитни

Согласно данным частотного анализа в основной группе в соответствии с рекомендациями по рациональному питанию не употребляли пищу категории «быстрого питания» только 11%, не ели продукты промышленной переработки мяса 34%, не использовали для питья сахаросодержащий напитки лишь 20% (рисунок 12).

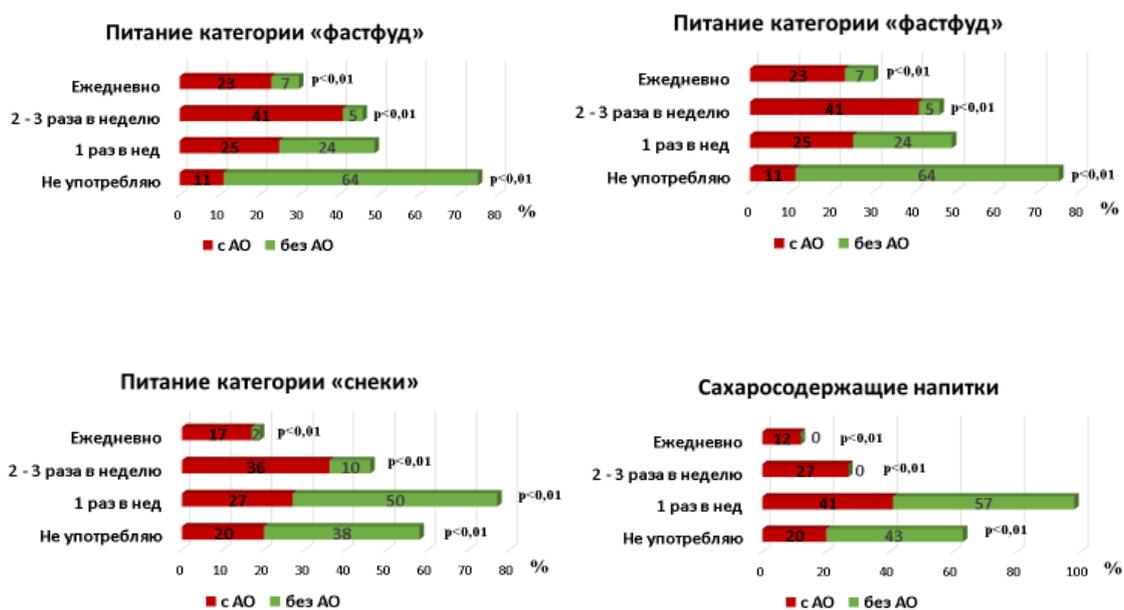


Рисунок 12 – Частота употребления (%) продуктов с высокой энергетической ёмкостью лицами низкого сердечно-сосудистого риска

При оценке частоты употребления продуктов, богатых пищевыми волокнами и эссенциальными жирными кислотами, согласно рекомендуемым нормам потребления в основной группе было выявлено следующее:

включение в рацион орехов 30 г/день наблюдалось только у 7%, рыбы 1 р/нед – у 59%, овощей ежедневно – у 66% и фруктов ежедневно – у 45% (рисунок 13).

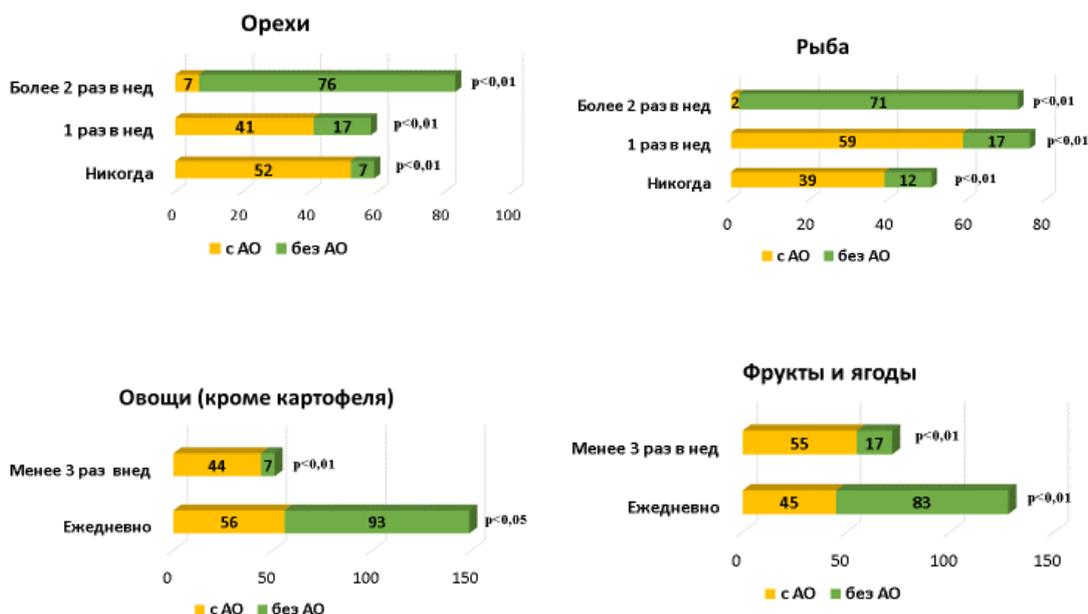


Рисунок 13 – Частота употребления (%) рацион-формирующих продуктов питания лицами низкого сердечно-сосудистого риска

Используя ультразвуковые данные были оценены эктопические депо жировой ткани (таблица 15). В основной группе с АО стеатоз печени диагностирован у 23 (52%) участников против 4 (9%) в контрольной группе ( $p<0,01$ ); стеатоз поджелудочной железы выявлен только в группе АО – у 25 (57%) человек.

Медианы значений толщины эпикардального жира (ТЭЖ) были статистически значимо выше в группе АО по сравнению с контрольной: 4,2 [2,7; 5,7] мм и 2,1 [1,2; 3,1] мм соответственно ( $p<0,001$ ).

Таблица 15 – Эктопические депо жировой ткани в группах АО и контроля

Показатель	Все пациенты (n=86)	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	p

Стеатоз печени, n (%)	27 (31)	23 (53)	4 (9)	<0,001 <sup>2</sup>
Стеатоз поджелудочной железы, n (%)	25 (29)	25 (57)	0 (0)	<0,001 <sup>2</sup>
Толщина эпикардального жира, мм (Me [Q25; Q75])	3,2[1,6; 4,8]	4,2 [2,7; 5,7]	2,1[1,2; 3,1]	<0,001 <sup>1</sup>

Примечание. <sup>1</sup> – на основании критерия Манна-Уитни, <sup>2</sup> – на основании точного теста Фишера

Установлены ассоциативные связи заметной силы параметров жировой массы тела (ЖМТ) с ТЭЖ у лиц с АО ( $r=0,6$ ;  $p<0,001$ ) (рисунок 14).

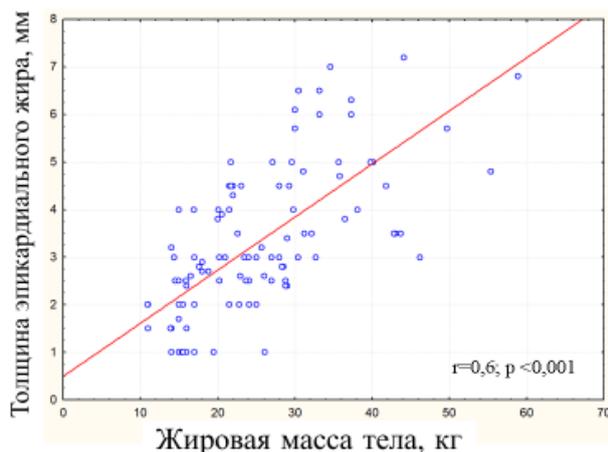


Рисунок 14 – Прямая корреляционная связь между ТЭЖ и ЖМТ в группе лиц с АО ( $r=0,6$ ;  $p<0,001$ )

Корреляционный анализ показал, что чем выше ТЭЖ, тем выше ОТ ( $r=0,8$ ), ИМТ ( $r=0,7$ ), средний суммарный балл по шкале питания ( $r=0,6$ ), ТГ ( $r=0,4$ ), ХС не-ЛПВП, ( $r=0,3$ ), СРБвч ( $r=0,3$ ) ( $p<0,01$ ).

Были выявлены корреляционные взаимосвязи между нерациональным питанием и СРБвч, показателями липидного обмена, фенотипическими характеристиками ожирения (ИМТ, ОТ, ЖМТ, ИВО) и эктопическим

отложением жировой массы (стеатоз печени и ПЖ, ТЭЖ) у лиц с АО (таблица 16).

Таблица 16 – Корреляционная связь между суммарным баллом алиментарно-зависимого риска и другими исследуемыми параметрами в группе АО

<b>Маркер нерационального питания</b>	<b>Показатели</b>	<b>Размер эффекта, r</b>	<b>p</b>
Суммарный балл по шкале питания	ИМТ	0,7	<b>0,001</b>
	ОТ	0,7	<b>0,001</b>
	«Годы ожирения»	0,8	<b>0,001</b>
	ЖМТ	0,8	<b>0,001</b>
	ТЭЖ	0,6	<b>0,001</b>
	вчСРБ	0,4	<b>0,001</b>
	ЛПВП	- 0,3	<b>0,001</b>
	ТГ	0,4	<b>0,001</b>
	ХС не-ЛПВП	0,3	<b>0,003</b>
	ИВО	0,4	<b>0,001</b>

### **3.4. Особенности состава модифицированных ЛПНП и их взаимосвязь с традиционными факторами риска у пациентов с АО**

Пациенты двух групп сравнения различались по уровню ммЛПНП: медианы значений в основной и контрольной группах 26 [18; 32] Ед и 14 [10; 16] Ед ( $p=0,03$ ), соответственно, в то время как медианы уровней МДА-ЛПНП были сопоставимы ( $p=0,6$ ).

Примечательно выявление более низких значений соотношения ХС/ТГ в ммЛПНП в группе АО, что свидетельствует о более высоком содержании ТГ в составе ммЛПНП (таблица 17).

Таблица 17 – Оценка уровня и структуры модифицированных ЛПНП у лиц с АО и в группе контроля

Показатель	Все пациенты (n=86)	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	<i>p</i>
МДА-ЛПНП, мкг/мл (Me [Q25; Q75])	1,7 [1,4; 2,1]	1,9 [1,4; 2,4]	1,4 [1,2; 2,6]	0,6
ммЛПНП, Ед (Me [Q25; Q75])	17,4 [12; 36]	26 [18; 32]	14 [10; 16]	<b>&lt;0,001</b>
ХС/ТГ в ммЛПНП (Me [Q25; Q75])	2,9 [1,5; 3,9]	1,7 [1,3; 2,1]	3,5 [2; 4,1]	<b>0,003</b>

Примечание. Значения *p* рассчитаны на основании критерия Манна-Уитни

Исследование связи между уровнем ммЛПНП и показателями липидного спектра с помощью корреляции Спирмена показало прямую корреляционную связь между ммЛПНП и ХС ЛПНП у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с АО ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ) (рисунок 15), а также умеренные корреляции ммЛПНП с маркерами фракций липидов, содержащих большое количество триглицеридов: ХС неЛПВП ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ) и ТГ ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ). Отмечена обратная корреляционная связь ммЛПНП с показателем ХС/ТГ в ммЛПНП ( $r=-0,5$ ;  $p<0,01$ ), что свидетельствует о высоком содержании ТГ в составе ммЛПНП (таблица 18).

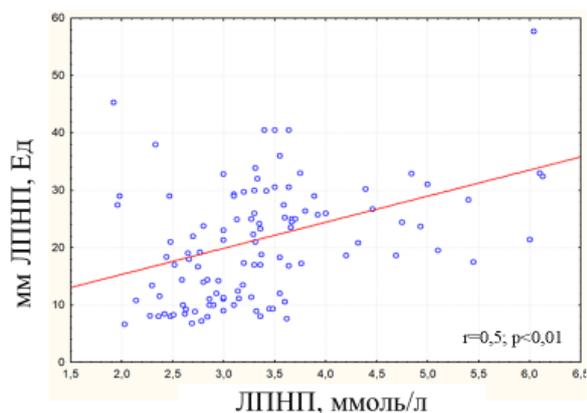


Рисунок 15 – Прямая корреляционная связь между ммЛПНП и ЛПНП у пациентов с АО ( $r=0,3$ ;  $p<0,01$ )

Таблица 18 – Взаимосвязи различных фракций липидов у лиц с АО согласно корреляции Спирмена

Маркеры липидного обмена	ммЛПНП, <b>r</b>	МДА-ЛПНП, <b>r</b>
ХС ЛПВП	- 0,3	0,1
ТГ	<b>0,6</b>	Ns
ХС ЛПНП	0,3	Ns
ОХС	0,4	Ns
ХС неЛПВП	<b>0,5</b>	Ns
ммЛПНП	1,0	Ns
ХС/ТГ ммЛПНП	<b>- 0,5</b>	0,2
МДА-ЛПНП	Ns	1

Примечание. Все значения верны при  $p<0,01$ ; Ns – статистически незначимый результат

Анализ взаимосвязей МДА-ЛПНП с показателями обмена липидов не выявил существенных статистически значимых результатов.

### 3.5 Особенности функциональной активности системы комплемента и ее взаимосвязь с традиционными факторами риска у пациентов с АО

Функциональная активность С3-конвертазы и классического пути активации системы комплемента были статистически значимо выше в основной группе пациентов с АО по сравнению с контрольной. Так, медианы значений активности С3-конвертазы у лиц с АО составили 34 [25; 49] % против 14,4 [11; 24] % в группе контроля ( $p < 0,001$ ). В исследуемых группах не было найдено различий в уровнях активации лектинового, альтернативного путей системы комплемента и С3а-desArg (таблица 19).

Таблица 19 – Маркеры активации системы комплемента у пациентов низкого сердечно-сосудистого риска с АО и в группе контроля

Показатель	Все пациенты (n=86)	Пациенты с АО (n=44)	Пациенты без АО (n=42)	<i>p</i>
С3–конвертаза, % (Me [Q25; Q75])	25,6 [14,2; 27]	34 [25; 49]	14,4 [11; 24]	<b>&lt;0,001</b>
Классический путь, % (Me [Q25; Q75])	102 [81; 111]	107 [93; 125]	97 [82; 102]	<b>0,02</b>
Лектиновый путь, % (Me [Q25; Q75])	62 [40; 82]	61 [39; 84]	62 [38; 83]	0,9
Альтернативный путь, % (Me [Q25; Q75])	110 [81; 139]	113 [79; 138]	108 [82; 125]	0,06
С3а-desArg, нг/мл (Me [Q25; Q75])	10,8 [7,4; 15]	10,5 [9; 13]	11,1 [7; 13]	0,3

Примечание. Значения *p* рассчитаны на основании критерия Манна-Уитни

Проводился анализ взаимосвязей исследуемых параметров системы комплемента между собой у лиц с АО. Были выявлены корреляционные связи между показателями активности С3-конвертазы и активности классического пути СК ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ), С3-конвертазы и С3а-desArg ( $r = 0,2$ ,  $p < 0,05$ ), С3-конвертазы и вчСРБ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ), а также классического пути активации СК и вчСРБ ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ).

Затем в ходе корреляционного анализа были выявлены значимые взаимосвязи между параметрами активности системы комплемента и показателями липидного обмена (таблица 20).

Таблица 20 – Взаимосвязи маркеров активации системы комплемента с параметрами липидного спектра у лиц с АО

	<b>С3-конвертаза,</b> <b>r</b>	<b>Классический путь,</b> <b>r</b>	<b>С3а-desArg,</b> <b>r</b>
ХС ЛПВП	- 0,4**	- 0,2*	Ns
ТГ	0,3**	0,3*	-0,2*
ХС ЛПНП	Ns	Ns	Ns
ОХС	Ns	Ns	Ns
ХС неЛПВП	0,5**	0,3*	-0,2*
МДА-ЛПНП	Ns	Ns	Ns
ммЛПНП	0,4**	0,2*	Ns
ХС/ТГ ммЛПНП	- 0,3*	Ns	Ns

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; Ns – статистически незначимый результат

Согласно полученным данным С3-конвертаза классического пути активации прямо коррелировала с показателями ммЛПНП ( $r=0,4$ ;  $p < 0,01$ ), ТГ ( $r=0,3$ ;  $p < 0,01$ ), ЛОНП ( $r=0,3$ ;  $p < 0,01$ ), и обратно коррелировала с ХС ЛПВП ( $r=-0,4$ ;  $p < 0,01$ ), ХС/ТГ ммЛПНП ( $r=-0,3$ ;  $p < 0,01$ ). В отношении функциональной активности классического пути активации системы комплемента были отмечены менее выраженные взаимосвязи. С3а-desArg

демонстрировал лишь слабую обратную корреляционную связь с ТГ и ХС неЛПВП ( $r=-0,2$ ;  $p<0,01$ ).

В ходе изучения взаимосвязей стабилизации С3-конвертазы с маркерами избытка жировой ткани были выявлены сильные корреляции с показателями ОТ, ИМТ, ЖМТ ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ) (рисунок 16), стажа ожирения ( $r=0,8$ ;  $p<0,01$ ) и умеренная корреляция с эпикардиальным депо жировой ткани ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ).

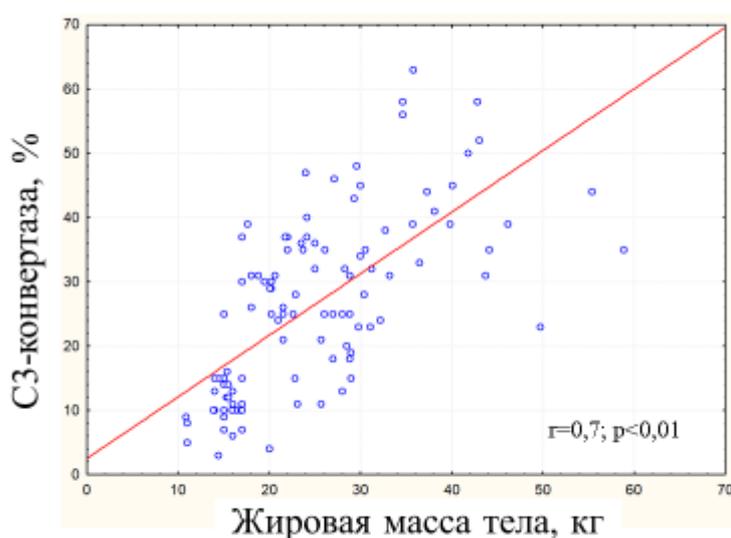


Рисунок 16 – Прямая корреляционная связь между С3-конвертазой и ЖМТ у лиц с АО ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ )

С3-конвертаза коррелировала с признаками АГ, а именно с САД и ДАД ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ) и индексом массы миокарда ЛЖ ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ). Примечательны корреляции умеренной силы С3-конвертазы с уровнем мочевой кислоты ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ) и суммарным баллом по шкале питания, характеризующим нерациональное питание ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ) (таблица 21). В отношении функциональной активности классического пути системы комплементы обнаружены те же взаимосвязи со значениями коэффициента корреляции в диапазоне 0,2 – 0,4.

Таблица 21 – Коэффициенты корреляции маркеров активации системы комплемента с изучаемыми параметрами у лиц с АО

	Параметры	СЗ-конвертаза, r	Классический путь, r	С3a-desArg, r
Маркеры адиозопатии	ОТ	0,7**	0,3*	Ns
	ИМТ	0,7**	0,4*	Ns
	Годы ожирения	0,8*	0,4*	Ns
	ЖМТ	0,7*	0,3*	Ns
	ИВО	0,5**	0,3*	Ns
	ТЭЖ	0,6**	0,3*	Ns
Маркеры АГ	ИММ ЛЖ	0,5**	0,3*	Ns
	САД	0,6**	0,3*	Ns
	ДАД	0,6**	0,2*	Ns
Метаболические маркеры	СОЭ	0,3*	0,3*	0,2*
	вчСРБ	0,4*	0,4*	Ns
	Мочевая к-та	0,5*	0,3*	Ns
	Глюкоза	0,3*	0,3*	Ns
	Суммарный балл оценки питания	0,7**	0,2*	Ns

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; Ns – статистически незначимый результат

### 3.6 Связь маркеров адипозопатии, липидного профиля и активации системы комплемента с выраженностью ультразвуковых признаков субклинического атеросклероза у пациентов с АО

В основной группе значения ТИМСр были статистически значимо выше по сравнению с группой контроля и составили 0,92 [0,81; 1,1] мм и 0,63 [0,52; 0,71] мм, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Анализ продемонстрировал, что обнаруженное в ходе данного исследования увеличение жировой массы тела, стажа абдоминального ожирения и толщины эпикардального жира у лиц с АО ассоциировано с более высокими значениями ТИМ<sub>ср</sub>, отражающими выраженность субклинического каротидного атеросклероза ( $r=0,3$ ;  $r=0,2$  и  $r=0,4$ ;  $p<0,05$  соответственно). Кроме того, ТИМ<sub>ср</sub> было тем выше, чем выше уровни САД и ДАД ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ) (таблица 22).

Таблица 22 – Корреляции ТИМ<sub>ср</sub> с изучаемыми параметрами у лиц с абдоминальным ожирением

	Изучаемые параметры	Размер эффекта, r
	<b>ТИМ<sub>ср</sub></b>	ОТ
Годы ожирения		0,2*
Жировая масса тела		0,3*
Толщина эпикардального жира		0,4*
САД		0,4*
ДАД		0,4*
ХС неЛПВП		0,4*
ТГ		0,2*
ХС ЛПНП		0,3*
ОХС		0,4*
ммЛПНП		0,5**
МДА-ЛПНП		Ns
С3a-desArg		- 0,3**
С3-конвертаза		Ns
Классический путь		Ns
СРБвч		Ns
Мочевая кислота		Ns
Глюкоза	Ns	

Примечание. \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$

Умеренные корреляции были зарегистрированы между традиционными маркерами нарушения липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, ХС неЛПВП), коэффициент Спирмена в диапазоне 0,2 – 0,4 ( $p<0,05$ ). Обращают на себя внимание прямая корреляционная связь ммЛПНП с ТИМ<sub>ср</sub> ( $r=0,5$ ;

$p < 0,01$ ) и обратная корреляционная связь С3а-desArg с ТИМср ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,05$ ). Последняя не подтвердилась в многофакторной линейной регрессионной модели с поправкой на возраст. Стоит отметить, что маркеры функциональной активации С3-конвертазы и классического пути СК не показали достоверных взаимосвязей с ТИМср.

В многофакторном линейном регрессионном анализе с поправкой на возраст и уровень САД было выявлено, что ТЭЖ как маркер висцеральной жировой ткани вносит независимый вклад в увеличение ТИМср, а показатель общей ЖМТ – в снижение ТИМср (таблица 23).

Таблица 23 – Данные многофакторного линейного регрессионного анализа ассоциации ТИМср с изучаемыми параметрами у лиц с АО

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	t-статистика	p
Возраст	<b>0,4</b>	0,09	4,37	<b>&lt;0,001</b>
С3а-desArg	0,16	0,15	1,06	0,29
ЖМТ	<b>-0,4</b>	0,16	-2,5	<b>0,02</b>
ТЭЖ	<b>0,3</b>	0,13	2,4	<b>0,02</b>
ХС неЛПВП	0,17	0,09	1,9	0,06
ммЛПНП	0,18	0,13	1,4	0,15
САД	0,19	0,14	1,4	0,15

Переменные в виде уровней ХС неЛПВП и ммЛПНП не выступили в роли независимых факторов риска увеличения ТИМср.

Было составлено следующее уравнение линейной регрессионной модели, включающее 7 переменных и прогнозирующее значение ТИМср.:

$$y \text{ (ТИМср)} = - 0,25 + 0,025 * \text{ТЭЖ} + 0,017 * \text{Возраст} + 0,028 * \text{ХС неЛПВП} + 0,003 * \text{ммЛПНП} - 0,005 * \text{ЖМТ} + 0,002 * \text{ОТ} + 0,016 * \text{Годы ожирения}$$

Полученная модель линейной регрессии была статистически значимой ( $R^2 = 0,46$ ;  $R^2$  скоррект. – 0,41;  $p < 0,001$ ).

Таким образом, многофакторный линейный регрессионный анализ с коррекцией на возраст, уровни C3a-desArg, ХС неЛПВП, ммЛПНП и САД подтвердил достоверность связи толщины ТИМср с переменными, характеризующими жировые отложения, у лиц с АО низкого сердечно-сосудистого риска.

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании были детально охарактеризованы клинико-анамнестические особенности, изменения липидного обмена и функциональная активность СК у 86 пациентов низкого СС риска с АО и в контрольной группе. Целью данной работы стал поиск взаимосвязи между модифицированными ЛПНП, маркерами активации СК и субклинического каротидного АТС у лиц с АО низкого сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Полученные результаты частично сопоставимы с данными, опубликованными другими авторами, изучавшими процессы атеро- и адипогенеза среди пациентов с абдоминальной и генерализованной формами ожирения. Ряд исследованных нами закономерностей дает новое понимание особенностей активности СК в ранее малоизученной группе лиц с АО низкого сердечно-сосудистого риска.

Среди обследованных пациентов проведено подробное описание фенотипических признаков избытка жировой ткани. В основной группе пациентов с АО строго в соответствии с критериями ИМТ генерализованный тип ожирения диагностирован лишь у 29%, избыточная масса тела у - 64%, тогда как по данным композиционного состава тела избыток ЖМТ выявлялся у 100%. Другими словами, при наличии АО у всех пациентов наблюдалось увеличение ЖМТ, причем медиана избытка составила 10,5 кг. Важно, что в контрольной группе без АО не было признаков генерализованного ожирения, но у 12% зарегистрирована избыточная масса тела по критерию ИМТ, что не подтвердилось по данным биоимпедансометрии. Так, в контрольной группе ЖМТ находилась в пределах нормальных значений, медиана дефицита ЖМТ по сравнению с верхней границей нормы составила 5 кг. Эти различия между группами носили статистически значимый характер ( $p < 0,001$ ).

Результаты, полученные в нашей работе, соответствуют данным других исследований, в которых показано, что критерий ИМТ обладает низкой чувствительностью/специфичностью в оценке избытка ЖМТ. Так, работы

К.М. Heinrich с соавт. уточняют, что ожирение по критерию ИМТ выявляется у 4,6% мужчин и 17,2% женщин в условиях первичного звена здравоохранения, ожирение по критерию ОТ (а именно >102 см для муж и >88 см для жен) – у 3,3% мужчин и 10,3% женщин, а ожирение по количественному критерию ЖМТ в соответствии с данными биоимпедансометрии – у 22,2% мужчин и 55,2% женщин, соответственно [192].

Кроме этого, между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия в стаже АО ( $p < 0,001$ ). Максимальные «годы ожирения», насчитывающие более 2 лет, наблюдались у 71% лиц основной группы в сравнении с 7% – в контрольной. Этот показатель был ассоциирован с ЖМТ, гликемией, урикемией, триглицеридемией, САД и ДАД, ТЭЖ и суммарным баллом по шкале питания. Таким образом, чем больше стаж АО, тем выше вероятность метаболических нарушений. Наши данные согласуются с результатами, полученными американскими коллегами [193], которые показали, что более длительный стаж генерализованного и абдоминального ожирения у лиц среднего возраста был ассоциирован с дислипидемией, большей массой левого желудочка, концентрическим ремоделированием и тенденцией к более низкой фракции выброса в будущем.

Для измерения длительности генерализованного ожирения ( $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) обычно используют показатель «годы ожирения», который представляет собой года, проведенные пациентом в статусе диагностированного ожирения [194,195,196]. Такой подход к расчету стажа ожирения, основывающийся лишь на ИМТ как индикаторе генерализованного ожирения, к сожалению, не учитывает пациентов с избыточной массой тела и АО и пациентов с нормальной массой тела и АО. Между тем «годы абдоминального ожирения» также влияют на риск развития СД 2 типа, субклинического поражения ССС и риск общей

смертности [197,198]. Ожирение как патологическое состояние организма может быть гетерогенным, отличаясь своей длительностью, распределением жировой массы и траекторией изменений массы тела во времени. Эта гетерогенность объясняет различное влияние того или иного клинического фенотипа на риски развития ассоциированных заболеваний и смертности.

Таким образом, тщательный сбор анамнеза в отношении динамики массы тела, оценка истории заболевания во времени, а не только фактическое измерение антропометрических показателей на момент осмотра имеют существенное значение в понимании патогенеза заболевания и подбора эффективной терапевтической тактики.

В данной когорте пациентов низкого СС риска мы впервые в России оценили маркеры активности СК. У обследованных пациентов с АО была выявлена статистически значимая более высокая функциональная активность классического пути СК, вовлеченного в процессы врожденного иммунитета, обеспечивающего защиту от экзо- и эндогенных антигенов. В частности, нами отмечена высокая активность ключевого ферментного комплекса классического пути активации – С3-конвертазы. Результаты анализа демонстрировали, что у лиц с АО С3-конвертаза находится в стабилизированном состоянии, следовательно, гипотетически может приводить к фоновому высокому уровню синтеза основных молекул С3а (анафилатоксинов) и С3b. Наряду с этим по нашим данным функциональная активность альтернативного и лектинового путей СК была сопоставима в изучаемых группах.

Поскольку подобных работ по оценке аналогичных маркеров СК в когорте условно-здоровых лиц с АО не проводилось, для нас представляют научный интерес исследования других маркеров активности СК в разных выборках. Так, в обсервационных исследованиях изучались плазменные уровни ряда компонентов СК, как неактивированных С3-конвертазой, так и метаболитов С3-конвертазы, в том числе регуляторных молекул,

участвующих в ингибировании или активации классического и альтернативного путей СК. В частности, показана прямая взаимосвязь между С3, С3а классического пути, факторами В, D, Н альтернативного пути и ИМТ, ОТ [106,199]. Более того, при снижении массы тела у пациентов с избыточной массой тела и ожирением было показано снижение уровней С3, фактора В и фактора Н [200], напротив, исходно низкие уровни С3, фактора В, фактора D и фактора Н у пациентов с нервной анорексией повышались при увеличении массы тела [201]. В двух протеомных исследованиях компонент С3 в плазме крови был идентифицирован как ключевой маркер различий в количестве жировых депо [202,203]. По данным других авторов сывороточные концентрации С3 и фактора D коррелировали с ОТ [204,205]. Согласно работе J. Warnberg, уровень С3 был ассоциирован с АО независимо от ИМТ [206]. Также установлено, что компоненты C1q, C1r, C1s, C2, C4 классического пути СК в большей степени экспрессируются висцеральной жировой тканью, чем подкожной [78].

Полученные данные позволяют предположить, что при АО активированы системы организма, способные к инициации воспалительного процесса. Это подтверждается и уровнем традиционного маркера системного воспаления – вчСРБ, который по нашим данным был статистически значимо выше в группе АО, причем у 56% основной группы составлял  $\geq 3$  мг/л. Эти результаты согласуются с исследованиями, показавшими, что уровень вчСРБ ассоциирован с ожирением и метаболическими нарушениями, причем независимым предиктором высоких значений СРБвч ( $>3$  мг/мл) было процентное содержание ЖМТ в организме [207-210].

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты о высокой активности С3-конвертазы классического пути СК при АО согласуются с имеющимися научными данными о высоком уровне проформ и активных метаболитов классического пути СК у лиц с АО, однако причины такой высокой активности С3-конвертазы остаются нераскрытыми в рамках

дизайна нашего исследования и, возможно, кроются в наличии/отсутствии ингибиторов или активаторов СК. В совокупности стоит подчеркнуть, что жировая ткань является фактором, определяющим не только локальный (ряд факторов СК синтезируется непосредственно адипоцитами), но и системный уровни компонентов СК [96, 106 – 108]. Кроме этого, на ранних стадиях атерогенеза описана атеропротективная активация классического пути СК [144], что может иметь место у исследуемой когорты пациентов.

Как известно, под действием карбоксипептидазы N из C3a образуется C3a-desArg – фермент, стимулирующий ацилирование и «упаковку» ТГ в адипоциты. В противном случае, при недостаточности этого механизма, обогащенные ТГ липопротеины циркулируют в кровотоке, подвергаются процессам окисления и ферментативной модификации и могут потенцировать атеросклеротическое поражение сосудов. Несмотря на имеющуюся исходную гипотезу о повышенном уровне C3a-desArg при АО [211-213], нами было выявлено отсутствие различий между группами в отношении уровня C3a-desArg. К настоящему моменту имеются лишь единичные работы, оценивающие C3a-desArg в сыворотке крови человека. Так, в когорте женщин в возрасте 30-60 лет концентрация C3a-desArg была ассоциирована с увеличением ОТ и уровнем ТГ [214], а у пациентов, страдающих ожирением и НАЖБП, C3a-desArg был статистически значимо выше, чем в контрольной группе [69]. Эти закономерности интерпретируются авторами как компенсаторная реакция на возникновение резистентности гипертрофированных адипоцитов к C3a-desArg в условиях избытка жировой массы.

Одна из задач данной работы заключалась в оценке алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска у пациентов с АО и в отсутствие его. В основной группе суммарный средний балл по шкале питания, характеризующий алиментарно-зависимый риск, был статистически значимо выше по сравнению с группой контроля. Высокий алиментарно-зависимый

риск регистрировался у 52% в основной группе против 2% в контрольной. Нами отмечено, что в группе АО была более высокая частота употребления готовых полуфабрикатов и еды из сети «быстрого питания», снеков, переработанного мяса и сладких напитков в совокупности с чрезвычайно низким потреблением орехов, рыбы, овощей и фруктов в сравнении с контрольной группой.

Как известно, пища является ведущим экзогенным фактором, который играет существенную роль в активации иммунного ответа. Так, Р. С. Calder с соавт. описали постпрандиальное системное воспаление, вызванное приемом ультрапереработанной пищи и сопровождающееся окислительным стрессом [215].

Установлено, что углеводно-жировое питание с низким содержанием пищевых волокон может быть ассоциировано с хроническим воспалением, что опосредовано активацией СК [216]. На сегодняшний день, имеются результаты шести рандомизированных клинических исследований по изучению воспалительного потенциала питания и риска развития АО и МС [217-222]. Недавний метаанализ подтвердил, что приверженность провоспалительному типу питания с высокой квотой пищевых продуктов глубокой промышленной переработки на 36% повышает риск ССЗ и смертности, по сравнению с рациональной системой питания в контрольной группе [223].

Согласно нашим данным, функциональная активность СЗ-конвертазы демонстрировала прямую корреляционную связь с суммарным баллом по шкале питания. Схожие результаты были получены в работах, изучающих связь питания с другими сывороточными маркерами воспаления [224]. Имеются данные о связи между диетическим воспалительным потенциалом и вЧСРБ [225,226,227], интерлейкином-6 [228,229], фактором некрозом опухоли- $\alpha$  [230]. Показано, что употребление в пищу цельнозерновых

продуктов, овощей и фруктов, а также рыбы ассоциировано с уменьшением уровня воспаления [231].

С целью описания взаимосвязи активации СК с эпикардиальным эктопическим депо жировой ткани был проведен корреляционный анализ. Впервые нами были отмечены умеренные корреляции активации С3-конвертазы с ТЭЖ, что косвенно указывает на общность процессов липогенеза аутопических и эктопических локализаций. Подобных работ ранее не проводилось. Примечательны результаты исследований зарубежных коллег, оценивающих связь неактивированных С3-конвертазой компонентов СК с эктопическими депо жировой ткани в печени. Так, циркулирующий С3 был связан с ультразвуковыми признаками стеатоза печени [232]. Кроме того, С3, независимо от других метаболических параметров, был ассоциирован с АСТ и АЛТ – ферментными маркерами дисфункции печени [233]. Интересно, что уровни С3 и С3a-desArg были повышены у пациентов со стеатозом печени не только по сравнению с контрольной группой, но и по сравнению с пациентами с хроническим вирусным гепатитом, что подчеркивало сугубую роль С3 и С3a-desArg в патогенезе НАЖБП [69].

Кроме этого, была проанализирована связь маркеров СК с признаками артериальной гипертензии. Впервые выявлены умеренные корреляции С3-конвертазы и классического пути активации с уровнями САД, ДАД и ИММ ЛЖ, тогда как в отношении С3a-desArg не выявлено значимых взаимосвязей. Согласно данным других авторов продукты активации С3-конвертазы (С5a и С3a) были ассоциированы с повышением уровня АД [234,235]. Как известно, АГ стимулирует структурное ремоделирование сосудистого русла, что характеризуется гиперплазией гладкомышечных клеток сосудов и инфильтрацией воспалительными клетками. Ряд исследований демонстрируют ключевую роль в этом процессе классического пути СК, а именно С1-комплемент-индуцированной активации  $\beta$ -катенин сигнального пути [236-237].

По мнению ряда ученых, есть эволюционные предпосылки для того, чтобы СК была регулятором уровня АД. И контроль АД, и защита хозяина от экзо- и эндогенных патогенов, по сути, являются основными механизмами поддержания гомеостаза. Инфекционный агент может вызвать снижение уровня АД из-за потери жидкости при лихорадке, тахипноэ или диарее. Таким образом, с целью выживания были селективно закреплены механизмы, связывающие иммунные реакции и регуляцию АД [238-240].

Далее подробно остановимся на характеристике ассоциаций параметров активации СК, которые были статистически значимо связаны с маркерами липидного обмена в группе АО. В качестве маркеров метаболизма липидов были оценены традиционные показатели липидного спектра (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ХС неЛПВП) и модифицированные ЛПНП (МДА-ЛПНП и ммЛПНП).

В настоящем исследовании в группе АО обнаружена прямая корреляционная связь между активностью С3-конвертазы и уровнями ХС неЛПВП и ТГ, которые исходно были выше в группе пациентов с АО по сравнению с группой контроля. Более того, обнаружена прямая корреляционная связь между активностью С3-конвертазы и ммЛПНП. Последние, как было показано ранее, служат триггером атерогенеза [125, 136]. Примечательно, что содержание ммЛПНП было статистически значимо выше у пациентов с АО, и в структуре ммЛПНП преобладали ТГ. Уровни МДА-ЛПНП не различались между группами. Обращает на себя внимание то, что все параметры липидного обмена, показавшие значимые корреляции с С3-конвертазой, являются фракциями, обогащенными ТГ.

Аналогичные данные в отношении связи с уровнями ХС неЛПВП, ТГ и ммЛПНП по данным корреляционного анализа были получены для классического пути активации. Таким образом, С3-конвертаза и классический путь были ассоциированы с неблагоприятным профилем липидного спектра. Согласно нашим данным, С3a-desArg демонстрировал

лишь слабую обратную корреляционную связь с ТГ, что, возможно, указывает на главный эффект этого белка – элиминировать из кровотока ТГ с целью их депонирования в адипоцитах. В научной литературе отмечен тот факт, что увеличенная экспрессия факторов СК адипоцитами ассоциирована с более высоким содержанием липидов в плазме, а также с большей ОТ [109]. Результаты ряда исследовательских работ демонстрируют взаимосвязь СК с изменениями липидного профиля [241]. Так, в нескольких когортных исследованиях было показано, что сывороточные уровни С3 и С3a-desArg имели прямую корреляционную связь с ТГ у условно-здоровых пациентов [156, 242-245], ОХС, ХС ЛПНП и обратную связь с ХС ЛПВП [244,245]. В исследовании CODAM у лиц с высоким содержанием С3 выявлены высокие уровни ЛОНП, ЛППП и малых ЛПВП, обогащенных ТГ [246]. Работы, изучавшие другие компоненты активации СК, малочисленны.

Исследования последнего десятилетия показали, что С3, а также С4 и С9 присутствуют в составе ЛОНП, ЛПНП и ЛПВП [247-249]. Это указывает на возможную взаимосвязь между СК и метаболизмом/функционированием циркулирующих липопротеинов. Экспериментальные данные подтверждают, что СК, в частности классический и альтернативный пути активации, вовлечены в обмен липидов. К примеру, в линии мышей, дефицитных по С3, наблюдался сниженный клиренс постпрандильного уровня ТГ и увеличение уровня свободных жирных кислот натощак и после еды [250].

Одной из задач данной работы было определение связи СК с ТИМ у пациентов с АО. Согласно гипотезе настоящего исследования, активность СК в группе пациентов с АО может быть связана с ранними проявлениями субклинического АТС. Как было показано, ТИМ может служить маркером раннего атеросклеротического процесса [20, 251]. Исходя из полученных нами данных, лица с АО имели более высокие показатели ТИМ<sub>ср</sub> (на основании оценки медианы 0,92 [0,81; 1,1] мм против 0,63 [0,52; 0,71] мм), чем в контрольной группе. Были установлены статистически значимые

двунаправленные слабые корреляции между активностью классического пути, С3-конвертазы (прямой характер) и С3a-desArg (обратный характер) с ТИМср у пациентов с АО. Таким образом, уровень С3a-desArg – наиболее значимого фермента в липогенезе – имел слабую обратную связь как с уровнем ТГ, так и с выраженностью субклинического АТС, что может связывать низкий уровень С3a-desArg, гипертриглицеридемию и атеросклероз.

Полученные результаты во многом согласуются с имеющимися данными других авторов. К сожалению, исследования по этому вопросу в группе низкого СС риска малочисленны. Так, E. Hertle с коллегами изучали активность СК у условно-здоровых лиц и обнаружили, что плазменный уровень С3a был ассоциирован с увеличением ТИМ в популяции в целом, а при наличии факта курения являлся предиктором развития ССЗ [252].

Большой пул данных был получен при изучении взаимосвязи СК и ТИМ среди пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями. Как известно, в данной группе пациентов наблюдается высокий риск развития атеросклеротического поражения сосудов. При системной красной волчанке высокий уровень ИЛ-18 отражал активность основного заболевания, но не был ассоциирован с параметром ТИМ [253]. При ревматоидном артрите компоненты С3, С4b и функциональная активность классического пути демонстрировали прямую корреляционную связь с ТИМ с поправкой на все ковариаты традиционных факторов риска [254]. При псориазе установлена увеличенная экспрессия и продукция белка С3 клетками жировой ткани. Причем, С3 в этой когорте пациентов был ассоциирован с показателями ИР и ТИМ каротидных артерий [255].

Проведенный нами многофакторный линейный регрессионный анализ с поправкой на пол, уровни САД, ммЛПНП, ХС неЛПВП и С3a-desArg подтвердил тот факт, что повышение ТИМср (> медианы) было ассоциировано с увеличением ТЭЖ. Напротив, общая ЖМТ оказалась

предиктором снижения ТИМср (< медианы). Это подчеркивает неоднократно описанную в настоящей работе связь адипо- и атерогенеза, отражающую патофизиологические процессы как висцерального ожирения, так и АТС. Полученные результаты соответствуют данным ряда других исследований, в которых показано, что избыточное накопление жировой ткани может рассматриваться как защитный компенсаторный механизм для реализации протективного эффекта в отношении персистирующей гипертриглицеридемии и АТС через элиминацию ТГ из кровотока и «упаковывания» в адипоциты [256]. Наряду с этим, в эпидемиологических исследованиях был показан протективный эффект высокого ИМТ в отношении ультразвуковых маркеров каротидного и феморального АТС при отсутствии других факторов риска [257]. В Томской популяции в качестве протективных факторов развития каротидного АТС выступали ХС ЛПВП и АО [258]. Важно понимать, что этот защитный эффект абдоминального ожирения в отношении АТС недолговечен, компенсаторные механизмы со временем могут истощаться. Ряд ученых связывают декомпенсацию заболевания с увеличением критического объема висцерального жира, локализующегося в эпикардальной области, печени, поджелудочной железе и околососудистом пространстве.

Наше исследование имеет ряд сильных сторон, включая определение широкого спектра маркеров системы комплемента, нарушений метаболизма липопротеинов и углеводного обмена, глубокую оценку клинических параметров и оценку алиментарно-зависимого риска ССЗ. Однако, стоит учесть свойственные данной работе ограничения, которые отчасти обусловлены ее глубоким изучением тонких механизмов взаимосвязи атеро- и адипогенеза. Когорта пациентов была относительно небольшой, однако тщательно охарактеризованной. Сравнимые группы были сопоставимы по полу и возрасту, однако процентное соотношение мужчин в группах АО и контроля составило 32 и 38% соответственно. Одномоментный дизайн

исследования не позволяет делать выводы о причинно-следственных связях и эффектах изученных параметров в долгосрочной перспективе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абдоминальное ожирение представляет собой распространенную проблему избыточного накопления висцеральной жировой массы. Несмотря на то, что питание является главным модифицируемым фактором риска в данной группе лиц, нутритивная коррекция не находит своей прочной ниши в первичном звене оказания медицинской помощи. Распространенность атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с АО низкого СС риска остается высокой, в связи с чем существует необходимость изучения и разработки новых стратегий лечения в этой группе.

К настоящему времени накоплены данные о том, что СК участвует в многообразии биологических процессов, происходящих в организме человека. Развитие современных методов оценки СК, таких как гемолитические тесты и ИФА, позволяют осуществлять определение функциональной активности СК.

Гипотеза о том, что и АО, и АТС могут быть ассоциированы с работой СК, а также нарушениями в питании, привлекает активное внимание к изучению данного вопроса. Известно, что АО характеризуется локальным и системным вялотекущим воспалением, что способствует индукции внутрисосудистого воспаления, которое усугубляет прогрессирование АТС.

Настоящая работа представляет итоги исследования активности СК при АО у лиц низкого сердечно-сосудистого риска, проведенного с целью уточнить взаимосвязи между активностью СК, липидным обменом и субклиническим каротидным АТС. В ходе работы были использованы самые современные инструментальные и лабораторные методы исследования. Наш анализ когорты пациентов низкого сердечно-сосудистого риска по SCORE явился одним из способов лучшего понимания гетерогенности пациентов в зависимости от наличия/отсутствия АО и риска развития каротидного атеросклероза. Полученные результаты впервые дают представление о значимых различиях активности СК в когорте российских пациентов с АО в

сравнении с контрольной группой и могут быть использованы в качестве сравнения при проведении следующего этапа исследований этой группе лиц. Представлены результаты статистически значимой высокой функциональной активности классического пути и С3-конвертазы классического пути СК в группе АО, что отражает системное вялотекущее воспаление, а также более выраженные нарушения липидного обмена, характеризующиеся высоким пулом липопротеинов, в том числе модифицированных, обогащенных ТГ. Охарактеризованы особенности алиментарно-зависимого сердечно-сосудистого риска и эктопические депо жировой массы. Детально изучены связи между СК, ТЭЖ, ЖМТ, показателями липидного профиля и маркером субклинического каротидного АТС. Полученные результаты указывают на то, что изменения в эффектах СК могут являться связующим звеном в патогенезе АО и АТС. Это создает предпосылки к использованию метаболитов СК в качестве таргетной переменной в вопросах профилактики, возможного лечения АО и ассоциированных заболеваний в будущем.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска статистически значимо чаще выявлялись признаки нерационального питания (у 52% в основной группе против 2% в контрольной,  $p < 0,01$ ), эктопического отложения жировой ткани в печени (у 53% в основной группе против 9% в контрольной,  $p < 0,001$ ), поджелудочной железе (у 56% в основной группе при отсутствии в контрольной,  $p < 0,001$ ), эпикардиальной области (медиана значений толщины эпикардиального жира 4,24 мм в основной группе против 2,15 мм в контрольной,  $p < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой.
2. Среди пациентов с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска обнаружено статистически значимое более высокое содержание множественно модифицированных липопротеинов низкой плотности (медиана значений 26 Ед в основной группе против 14 Ед в контрольной,  $p < 0,001$ ), которое прямо коррелировало с уровнем фракций липидов, обогащенных триглицеридами: холестерином, не относящимся к липопротеинам высокой плотности ( $r = 0,5$ ;  $p < 0,01$ ), триглицеридами ( $r = 0,6$ ;  $p < 0,01$ ).
3. У пациентов с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска отмечена активация классического пути системы комплемента, а именно высокая функциональная активность С3-конвертазы на уровне медианы значений 34 [25; 49] % в сравнении с 14,4 [11; 24] % в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

4. В группе пациентов с абдоминальным ожирением функциональная активность С3-конвертазы прямо коррелировала с другими признаками системного воспаления: высокочувствительным С-реактивным белком ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), классическим путем активации ( $r=0,3$ ;  $p<0,01$ ) и С3а-desArg ( $r=0,4$ ;  $p<0,01$ ); с показателями липидного обмена: множественно модифицированными липопротеинами низкой плотности ( $r=0,4$ ;  $p<0,01$ ), холестерином, не относящимся к липопротеинам высокой плотности ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ), триглицеридами ( $r=0,3$ ;  $p<0,01$ ); систолическим ( $r=0,3$ ;  $p<0,05$ ) и диастолическим ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) артериальным давлением, индексом массы миокарда ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ) и с маркерами избытка жировой ткани: индексом массы тела ( $r=0,7$ ;  $p<0,01$ ), жировой массой тела ( $r=0,7$ ;  $p<0,05$ ), «годами ожирения» ( $r=0,8$ ;  $p<0,05$ ), толщиной эпикардального жира ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ).
5. По данным многофакторного линейного регрессионного анализа увеличение толщины эпикардального жира было ассоциировано с ростом средних значений толщины интима-медиа ( $\beta=0,3$ ;  $p=0,02$ ). Показатель жировой массы тела демонстрировал статистически значимую обратную ассоциацию со средними значениями толщины интима-медиа в многофакторной модели ( $\beta=-0,4$ ;  $p=0,02$ ). Показатели липидного обмена и системы комплемента не вносили самостоятельного вклада в увеличение средних значений толщины интима-медиа.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам низкого сердечно-сосудистого риска вне зависимости от ИМТ требуется более тщательное обследование с обязательным определением окружности талии, стажа ожирения, особенностей питания, анализа композиционного состава тела, эктопических депо жировой ткани, УЗДС БЦА для своевременной реклассификации кардиоваскулярного риска.
2. У пациентов низкого риска с АО целесообразно исследование ТЭЖ в качестве маркера, ассоциированного с нарушениями липидного обмена и субклиническим атеросклерозом.
3. У пациентов с АО группы низкого сердечно-сосудистого риска оценка функциональной активности С3-конвертазы классического пути активации, уровня модифицированных ЛПНП является перспективным направлением изучения липо- и атерогенеза и поиска новых терапевтических мишеней.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

АСБ – атеросклеротическая бляшка

АТС – атеросклероз

ВСА – внутренняя сонная артерия

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЖМТ – жировая масса тела

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВО – индекс висцерального ожирения

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МАК – мембрано-атакующий комплекс

МЗФ – метаболически здоровый фенотип

МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

мЛПНП – модифицированные липопротеины низкой плотности

ммЛПНП – множественно модифицированные липопротеины низкой плотности

МС – метаболический синдром

МСЛ – маннан-связывающий лектин

окЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности

ОСА – общая сонная артерия

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СК – система комплемента

СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТЭЖ – толщина эпикардального жира

ТИМ<sub>ср</sub> – средняя толщина комплекса интима-медиа

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ASP – белок, стимулирующий ацилирование

DAF – фактор, ускоряющий диссоциацию

DAMP – молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением

Lp-PLA2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2

Me – медиана

NLR – Нод-подобные рецепторы

PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексина 9 типа

PPR – паттерн-распознающие рецепторы

TLR – Толл-подобные рецепторы

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Драпкина, О.М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О.М. Драпкина, А.В. Концевая, А.М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – №4. – С. 3-235.
2. Jorstad, H.T. The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) in a large UK population: 10-year follow-up in the EPIC-Norfolk prospective population study / H. T. Jorstad, E. B. Colkesen, M. Minneboo [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2015. – No 22. – P. 119-126.
3. Catapano, A.L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – Vol. 41. – No 1. – P. 111-188.
4. Сухоруков, В.Н. Атерогенные модификации липопротеинов низкой плотности / В.Н. Сухоруков, В.П. Карагодин, А.Н. Орехов // Биомедицинская химия. – 2016. – Том 62. – № 4. – С. 391-402.
5. Ланкин, В.З. Карбонильный стресс и модификация липопротеидов низкой плотности: патофизиологическое и диагностическое значение / В.З. Ланкин, А.К. Тихазе, Е.М. Кумскова // Здоровье. Мед Экология. – 2009. – Том 4. – № 5. – С. 39-40.
6. Sawada, N. Transfer and Enzyme-Mediated Metabolism of Oxidized Phosphatidylcholine and Lysophosphatidylcholine between Low- and High-Density Lipoproteins / N. Sawada, T. Obama, M. Mizuno // Antioxidants. – 2020. – Vol. 9. – No 11. – P. 10-45.
7. Могиленко, Д.А. Экспрессия гена гомолога компонента комплемента С3 морской звезды при действии бактериального липополисахарида / Могиленко Д.А., Кудрявцев И.В., Орлов С.В. [и др.] // Молекулярная биология.– 2010. – Vol. 44. – No 1. – P. 74-84.

8. Markstad, H. High Levels of Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Are Associated With Carotid Plaque Inflammation and Increased Risk of Ischemic Stroke / H. Markstad, A. Edsfeldt, I.Y. Mattison [et al.] // JAHA.– 2019. – Vol. 8. – No 4. – P. 19-28.
9. Kjellmo, C.A. CVD Risk Stratification in the PCSK9 Era: Is There a Role for LDL Subfractions? / C.A. Kjellmo, A. Hovland, K.T. Lappegard // Diseases.– 2018. – Vol. 6. – No 2. – P. 45-49.
10. Chiorescu, R.M., Vulnerable Atherosclerotic Plaque: Is There a Molecular Signature? / R.M. Chiorescu, M. Mocan, A.I. Inceu [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. - No 21. – P.136-38.
11. Nilsson, B.O. C3 and C4 are strongly related to adipose tissue variables and cardiovascular risk factors / B.O. Nilsson, A. Osama Hamad, A. Håkan // ESCI. – 2014. – Vol. 44. – No 6. – P.587-596.
12. Széplaki, G. Association of high serum concentration of the third component of complement (C3) with pre-existing severe coronary artery disease and new vascular events in women / G. Széplaki, Z. Prohászka, J. Duba [et al.] // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 177. – No 2. – P.383-389.
13. Engstrom, G. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study / G. Engstrom, B. Hedblad, L. Janzon // EAPC. – 2007. – Vol. 14. – No 3. – P.392–397.
14. Araújo-Gomes, N. Complement proteins regulating macrophage polarisation on biomaterials / N. Araújo-Gomes, F. Romero-Gavilán, Y. Zhang [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. – 2019. – Vol. 181. – P.125-133.
15. Speidl, W.S. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a / W.S. Speidl, K.M. Katsaros, S.P. Kastl [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol.208. – No 1. – P.285-289.
16. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020. Link:

who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death

- 17.Здравоохранение в России / Сост. Л. И. Агеева, Г. А. Александрова, Н. М. Зайченко, Г. Н. Кириллова, С. А. Леонов, Е. В. Огрызко, И. А. Титова, Т. Л. Харькова, В. Ж. Чумарина, Пак Ден Нам. – Москва: Росстат, 2019. – 170 с.
- 18.Бойцов, С.А. Новые клинико-организационные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в системе первичной медико-санитарной помощи / С.А. Бойцов, А.М. Калинина, П.В. Ипатов // Терапевтический архив. – 2013. – Т.85. – №8. – С.8-13.
- 19.Mach, F. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk / F. Mach, C. Baigent, A.L. Catapano [et al.] // Eur Heart J. – 2020. –Vol.41. – №1. – P.111-88.
- 20.Polonsky, T.S. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals / T.S. Polonsky // JAMA. – 2012. – Vol.308. – P.788-795.
- 21.Erbel, R. Signs of subclinical coronary atherosclerosis in relation to risk factor distribution in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR) / R. Erbel, J.A. Delaney, N. Lehmann [et al.] // Eur Heart J. – 2008. – Vol.29. – №22. – P.2782–91.
- 22.Schade, D.S. Residual Cardiovascular Risk—Is Inflammation the Primary Cause? / D.S. Schade, R.P. Eaton // World Journal of Cardiovascular Diseases. – 2018. – №8. – P.59-69.
- 23.Baigent, C. Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of Data from 170,000 Participants in 26 Randomised Trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol.376. – №13. – P.1670-81.
- 24.Mihaylova, B. The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Statin Therapy in People at Low Risk of Vascular Disease: Meta-Analysis of

- Individual Data from 27 Randomised Trials / B. Mihaylova, J. Emberson, L. Blackwell [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol.380. – P.581-590.
- 25.Gao, W.Q. Systematic Study of the Effects of Lowering Low-Density Lipoprotein-Cholesterol on Regression of Coronary Atherosclerotic Plaques Using Intravascular Ultrasound / W.Q. Gao, Q.Z. Feng, Y.F. Li [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2014. – №14. – P.60-78.
- 26.Nakamura, T. Rapid Stabilization of Vulnerable Carotid Plaque within 1 Month of Pitavastatin Treatment in Patients with Acute Coronary Syndrome / T. Nakamura, J.E. Obata, Y. Kitta [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2008. – №51. – P.365-371.
- 27.Takarada, S. Effect of Statin Therapy on Coronary Fibrous-Cap Thickness in Patients with Acute Coronary Syndrome: Assessment by Optical Coherence Tomography Study / S. Takarada, T. Imanishi, T. Kubo [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol.202. – P.491-497.
- 28.Davidson, M.H. Reducing Residual Risk for Patients on Statin Therapy: The Potential Role of Combination Therapy / M.H. Davidson // *American Journal of Cardiology*. – 2005. – Vol.96. – P.3-13.
- 29.Sabatine, M.S. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease / M.S. Sabatine, R.P. Giugliano, A.C. Keech [et al.] // *N Engl J Med*. – 2017. – Vol.376. – P.1713–22.
- 30.Schwartz, G.G. Alirocumab and Cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome / G.G. Schwartz, P.G. Steg, M. Szarek [et al.] // *N Engl J Med*. – 2018. – Vol.379.– P.2097–107.
- 31.Hansson, G.K. The immune system in atherosclerosis / G.K. Hansson, A. Hermansson // *Nat. Immunol*. – 2011. – № 3. – P. 204 – 212.
- 32.Gero, S. Some data on the influence of cholesterol atherosclerosis by immunological means / S. Gero // *Rev. Atheroscler (Paris)*. – 1967. – Vol. 9, № 1. – Suppl. 1. – P. 194 – 98.

- 33.Климов, А.Н. Иммунобиохимические механизмы развития атеросклероза / А.Н. Климов // Вестник АМН СССР. – 1974. – № 2. – С. 29 – 36.
- 34.Климов, А.Н. Эволюция холестериновой концепции атерогенеза: от Аничкова до наших дней / А.Н. Климов, В.А. Нагорнев // Медицинский академический журнал. – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 22 – 32.
35. Shimamoto, T. New concept on atherogenesis / T. Shimamoto // *Vasa*. – 1973. – Vol. 2. - № 1. – P. 84 – 95.
- 36.Niculescu, F. Activation of the human terminal complement pathway in atherosclerosis / F. Niculescu, H.G. Rus, R. Vlaicu // *Clin. Immunol Immunopathol.* – 1987. –Vol. 45, № 2. – P. 147 – 55.
- 37.Ross, R. Atherosclerosis—An Inflammatory Disease / R. Ross // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol.340. – P.115-126.
- 38.Моисеев, В.С. Роль воспаления в процессах атерогенеза и в развитии сердечно - сосудистых осложнений / В.С. Моисеев, Е.П. Павликова, И.А. Мерай // *Врач*. – 2003. – № 3. – С. 3-743.
- 39.Hansson, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease / G. K. Hansson // *N. Engl J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P.1685-1695.
- 40.Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice / P. Libby, M.P. Ridker, K.G. Hansson // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – №23. – P. 2129-2138.
- 41.Libby, P.Inflammation and Atherothrombosis / P. Libby, M. Ridker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 33-46.
- 42.Ridker, P.M. Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels / P.M. Ridker, N. Rifai, M.A. Pfeffer [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P.839-844.
- 43.Ridker, P.M. High-Sensitivity C-Reactive Protein: Potential Adjunct for Global Risk Assessment in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease / P.M. Ridker // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P.1813-1818.

44. Ridker, P.M. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy / P.M. Ridker, C.P. Cannon, D. Morrow [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol.352. – P.20-28.
45. Ridker, P.M. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol.377. – P.1119-1131.
46. Taylor, A.J. Community-Based Provision of Statin and Aspirin after the Detection of Coronary Artery Calcium within a Community-Based Screening Cohort / A.J. Taylor, J. Bindeman, I. Feuerstein [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol.51. – P.1337-1341.
47. Campbell, C.L. Aspirin Dose for the Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review / C.L. Campbell, S. Smyth, G. Montalescot [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol.297. – P.2018-2024.
48. Thompson, A. Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies / A. Thompson, P. Gao, L. Orfei [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol.375.– P.1536–44.
49. Ridker, P.M. Relationship of lipoprotein-associated phospholipase A mass and activity with incident vascular events among primary prevention patients allocated to placebo or to statin therapy: an analysis from the JUPITER trial / P.M. Ridker, J.G. MacFadyen, R.L. Wolfert [et al.] // Clin Chem. – 2012. – Vol.58. – P.877–86.
50. WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence:CC BY-NC-SA 3.0 IGO
51. Баланова, Ю.А. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №6. – С.123-130.

52. Dhindsa, D.S. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management / D.S. Dhindsa, P.B. Sandesara, M.D. Shapiro [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2020. – №7. – P.88-98.
53. Toth, P.P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease / P.P. Toth // *Vascular health and risk management.* – 2016. – №12. – P.171–83.
54. Rosenson, R.S. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease / R.S. Rosenson, M.H. Davidson, B.J. Hirsh [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* – 2014. – №64 – P.2525–40.
55. Reiner, Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease / Z. Reiner // *Nat Rev Cardiol.* – 2017. – №14. – P.401–11.
56. Marz, W. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study / W. Marz, H. Scharnagl, K. Winkler [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol.110. – P.3068–74.
57. Saeed, A. Remnant-like particle cholesterol, low-density lipoprotein triglycerides, and incident cardiovascular disease / A. Saeed, E.V. Feofanova, B. Yu [et al.] // *Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol.72. – P.156–69.
58. Aday, A.W. Targeting residual inflammatory risk: a shifting paradigm for atherosclerotic disease / A.W. Aday, P.M. Ridker // *Front Cardiovasc Med.* – 2019. – Vol.6. – P.100–12.
59. Hoogeveen, R.C. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / R.C. Hoogeveen, J.W. Gaubatz, W. Sun [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol.34. – P.1069–77.
60. Silbernagel, G. LDL triglycerides, hepatic lipase activity, and coronary artery disease: an epidemiologic and Mendelian randomization study / G.

- Silbernagel, H. Scharnagl, M.E. Kleber [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol.282. – P.37–44.
61. Bordet, J. *Studies in Immunity - Collected and translated*. Gay, FP., editor. Wiley; New York: 1909
62. Hato, T. How the innate immune system senses trouble and causes trouble / T. Hato, P.C. Dagher // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2015. – №10. – P.1459–69.
63. West, E. Complement and human T cell metabolism: Location, location, location / E. West, N. Kunz, C. Kemper // *Immunological Reviews*. – 2020. – Vol.295. – P.68–81.
64. Song, W.C. Crosstalk between complement and toll-like receptors / W.C. Song // *Toxicol Pathol*. – 2012. – Vol.40 – P.174–182.
65. Hess, C. Complement-mediated regulation of metabolism and basic cellular processes / C. Hess, C. Kemper // *Immunity*. – 2016 – Vol.45. – №2 – P.240–254.
66. Walport, M.J. Complement. First of two parts / M.J. Walport // *N. Engl. J. Med*. 2001 344 ()e1058-e1066.
67. M.J. Walport, Complement. Second of two parts, *N. Engl. J. Med*. – 2001. – Vol.344 – P.1140e1144
68. Hovland, A. The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis / A. Hovland, L. Jonasson, P. Garred // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol.241 – P. e480-e494.
69. Hertle, E. The complement system in human cardiometabolic disease / E. Hertle, C.D.A. Stehouwer, M.M.J. van Greevenbroek // *Molecular Immunology*. – 2014. – Vol.61 – P.135–148.
70. Phieler, J. The role of the complement system in metabolic organs and metabolic diseases / J. Phieler, R. Garcia-Martin, J.D. Lambris [et al.] // *Semin Immunol*. – 2013. – Vol.25. – P.47–53.

71. Ricklin, D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis / D. Ricklin, G. Hajishengallis, K. Yang [et al.] // *Nat Immunol.* – 2010. – №11. – P.785–797.
72. Liszewski, M.K. Intracellular complement activation sustains T cell homeostasis and mediates effector differentiation / M.K. Liszewski, M. Kolev, G. Le Friec [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol.39. – P.1143–1157.
73. Buck, M.D. T cell metabolism drives immunity / M.D. Buck, D. O’Sullivan, E.L. Pearce // *J Exp Med.* – 2015. – Vol.212. – P.1345–1360.
74. Sena, L.A. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling / L.A. Sena, S. Li, A. Jairaman [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol.38 – P.225–236.
75. Cardone, J. Complement regulator CD46 temporally regulates cytokine production by conventional and unconventional T cells / J. Cardone, G. Le Friec, P. Vantourout [et al.] // *Nat Immunol.* – 2010. – Vol.11. – P.862–871.
76. Arbore, G. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4(+) T cells / G. Arbore, E.E. West, R. Spolski [et al.] // *Science.* – 2016. – Vol.352. – P.aad1210.
77. Kolev, M. Complement Regulates Nutrient Influx and Metabolic Reprogramming during Th1 Cell Responses / M. Kolev, S. Dimeloe, G. Le Friec [et al.] // *Immunity.* – 2015. – Vol.42. – P.1033–1047.
78. Gabrielsson, B.G. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men / B.G. Gabrielsson, J.M. Johansson, M. Lonn [et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – №11. – P.699–708.
79. Corominola, H. Identification of novel genes differentially expressed in omental fat of obese subjects and obese type 2 diabetic patients / H. Corominola, L.J. Conner, L.S. Beavers [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol.50. – P.2822–2830.
80. Insenser, M. A nontargeted proteomic approach to the study of visceral and subcutaneous adipose tissue in human obesity / M. Insenser, R. Montes-

- Nieto, N. Vilarrasa [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. Vol.363. – P.10–19.
- 81.Zhong, J. Temporal profiling of the secretome during adipogenesis in humans / J. Zhong, S.A. Krawczyk, R. Chaerkady [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2010. – №9. – P.5228–5238.
- 82.Hess, C. Complement-mediated regulation of metabolism and basic cellular processes / C. Hess, C. Kemper // *Immunity.* – 2016. – Vol.45. – P.240–54.
- 83.Liszewski, M.K. Intracellular complement activation sustains T cell homeostasis and mediates effector differentiation / M.K. Liszewski, M. Kolev, G. Le Friec [et al.] // *Immunity.* – 2013. – Vol.39. – P.1143–57.
- 84.Le Friec, G. Complement: coming full circle / G. Le Friec, C. Kemper // *Arch Immunol Ther Exp.* – 2009. – Vol.57. – P.393–407.
- 85.Peake, P.W. Adiponectin binds C1q and activates the classical pathway of complement / P.W. Peake, Y. Shen, A. Walther [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2008. – Vol.367.– P.560–5.
- 86.Kahn, B.B. Obesity and insulin resistance / B.B. Kahn, J.S. Flier // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol.106. – P.473–81.
- 87.Phieler, J. The role of the complement system in metabolic organs and metabolic diseases / J. Phieler, R. Garcia-Martin, J.D. Lambris [et al.] // *Semin Immunol.* – 2013. – Vol.25. – P.47–53.
- 88.Faraj, M. ASP enhances in situ lipoprotein lipase activity by increasing fatty acid trapping in adipocytes / M. Faraj, A.D. Sniderman, K. Cianflone // *J Lipid Res.* – 2004. – Vol.45. – P.657–66.
- 89.Roy, C. C5a receptor deficiency alters energy utilization and fat storage / C. Roy, A. Gupta, A. Fisetta [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – №8. – P.e625-31.
- 90.Kolev, M. Keeping it All Going—Complement Meets Metabolism / M. Kolev, C. Kemper // *Front. Immunol.* – 2017. – №8. – P.1-11.
- 91.Салухов, В.В. Адипсин – подводя масштабные итоги / В.В. Салухов, Я.Р. Лопатин, А.А. Минаков // *Consilium Medicum.* – 2022. – Том.24. – №5. – С.317–323.

92. Paglialunga, S. Acylation-stimulating protein deficiency and altered adipose tissue in alternative complement pathway knockout mice / S. Paglialunga, A. Fisette, Y. Yan [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol.294. – P.521–9.
93. Cianflone, K. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents / K. Cianflone, Z. Xia, L.Y. Chen // *Biochim Biophys Acta.* – 2003. – Vol.1609. – P.127–43.
94. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // *Cardiol. Res. Pract.* – 2014. – №94. – P.31-62.
95. Trayhurn, P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity / P. Trayhurn // *Physiol. Rev.* – 2013. – Vol.93. – P.1–21.
96. Dali-Youcef, N. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance / N. Dali-Youcef, M. Mecili, R. Ricci [et al.] // *Ann. Med.* – 2013. – Vol.45. – P.242–253.
97. van Greevenbroek, M.M. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences / M.M. van Greevenbroek, C.G. Schalkwijk, C.D. Stehouwer // *Neth. J. Med.* – 2013. – Vol.71. – P.174–187.
98. Kahn, S.E. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future / S.E. Kahn, M.E. Cooper, S. Del Prato // *Lancet.* – 2014. – Vol.383. – P.1068–1083.
99. Capurso, C. From excess adiposity to insulin resistance: the role of free fatty acids / C. Capurso, A. Capurso // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – Vol.57. – P.91–97.
100. Item, F. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited / F. Item, D. Konrad // *Obes. Rev.* – 2012. – Vol.13 – Suppl 2. – P.30–39.
101. Fabbrini, E. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications / E. Fabbrini, S. Sullivan, S. Klein // *Hepatology.* – 2010. – Vol.51. – P.679–689.

102. Turner, N. Fatty acid metabolism, energy expenditure and insulin resistance in muscle / N. Turner, G.J. Cooney, E.W. Kraegen // J. Endocrinol. – 2014. – Vol.220. – P.61–79.
103. Kaur, J. A comprehensive review on metabolic syndrome / J. Kaur // Cardiol. Res. Pract. – 2014. – Vol.94. – P.31-62.
104. Karaca, U. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension / U. Karaca, M.T. Schram, A.J. Houben [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2014. – Vol.103. – P.382–387.
105. Phillips, C.M. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications / C.M. Phillips // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2013. – Vol.14. – P.219–227.
106. Reynolds, R. Plasma complement components and activation fragments: associations with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes / R. Reynolds, M.E. Hartnett, J.P. Atkinson [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. – 2009. – Vol.50.– P.5818-5827.
107. Samaras, K. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes / K. Samaras, N.K. Botelho, D.J. Chisholm [et al.] // Obesity. – 2010. – Vol.18. – P.884–889.
108. Corominola, H. Identification of novel genes differentially expressed in omental fat of obese subjects and obese type 2 diabetic patients / H. Corominola, L.J. Conner, L.S. Beavers [et al.] // Diabetes. – 2001. – Vol.50. – P.2822–2830.
109. van Greevenbroek, M.M. Up-regulation of the complement system in subcutaneous adipocytes from nonobese, hypertriglyceridemic subjects is associated with adipocyte insulin resistance / M.M. van Greevenbroek, S. Ghosh, C.J. van der Kallen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012.– Vol.97. – P.4742–4752.
110. Hertle, E. Complement C3: an emerging risk factor in cardiometabolic disease / E. Hertle, M.M. van Greevenbroek, C.D. Stehouwer // Diabetologia. – 2012. – Vol.55. – P.881–884.

111. Phieler, J. The complement anaphylatoxin c5a receptor contributes to obese adipose tissue inflammation and insulin resistance / J. Phieler, K.J. Chung, A. Chatzigeorgiou [et al.] // *J. Immunol.* – 2013. – Vol.191.– P.4367–4374.
112. Weyer, C. Insulin action and insulinemia are closely related to the fasting complement C3, but not acylation stimulating protein concentration / C. Weyer, P.A.Tataranni, R.E. Pratley // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol.23. – P.779–785.
113. Yang, Y. Relationships among acylation stimulating protein, adiponectin and complement C3 in lean vs obese type 2 diabetes / Y. Yang, H.L. Lu, J. Zhang [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2006. – Vol.30. – P.439– 446.
114. Onat, A. Complement C3 and cleavage prod-ucts in cardiometabolic risk / Onat, A., Can, G., Rezvani, R. *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – Vol.412. – P.1171–1179.
115. Phillips, C.M. Dietary fat, abdominal obesity and smokingmodulate the relationship between plasma complement component 3 concen-trations and metabolic syndrome risk / Phillips, C.M., Kesse-Guyot, E., Ahluwalia, N. [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol.220. – P.513–519.
116. Meijssen, S. Delayed and exaggerated postprandial complement component 3 response in familial combined hyperlipidemia / Meijssen, S., van Dijk, H., Verseyden, C. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol.22. – P.811–816.
117. Halkes, C.J. Postprandial increase of complement component 3 in normolipidemic patients with coronary artery disease: effects of expanded dose simvastatin / Halkes, C.J., van Dijk, H., de Jaegere, P.P. [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol.21. – P.1526–1530.
118. van Oostrom, A.J. Lipaemia, inflammation and atherosclerosis: novel opportunities in the understanding and treatment of atherosclerosis / van Oostrom, A.J., van Wijk, J., Cabezas, M.C. // *Drugs.* – 2004.– Vol.64.– Suppl 2. – P.19–41.

119. Phillips, C.M. Complement component 3 polymorphisms interact with polyunsaturated fatty acids to modulate risk of metabolic syndrome / Phillips, C.M., Goumidi, L., Bertrais, S. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol.90. – P.1665–1673.
120. Bellentani, S. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease / Bellentani, S., Scaglioni, F., Marino, M. // *Dig. Dis.* – 2010.– Vol.28. – P.15-30.
121. Rensen, S.S. Activation of the complement system in human nonalcoholic fatty liver disease / Rensen, S.S., Slaats, Y., Driessen, A. [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol.50. – P.1809–1817.
122. Sreekumar, R. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis / Sreekumar, R., Rosado, B., Rasmussen, D. // *Hepatology.* – 2003. – Vol.38. – P.244–251.
123. Geertinger, P. Complement and arteriosclerosis / P. Geertinger, H. Sorensen // *Atherosclerosis.* – 1973. – Vol.18. – P.65-71.
124. Seifert, P.S., The complement system in atherosclerosis / P.S. Seifert, M.D. Kazatchkine // *Atherosclerosis.* – 1988. – Vol.73. – P.91-104.
125. Steinberg, D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance / D. Steinberg // *J Biol Chem.* – 1997 – Vol.272. – №34. – P.20963-6.
126. Bhakdi, S. On the pathogenesis of atherosclerosis: enzymatic transformation of human low density lipoprotein to an atherogenic moiety / S. Bhakdi, B. Dorweiler, R. Kirchmann [et al.] // *Exp Med.* – 1995. – Vol.182. – №6. – P.1959-71.
127. Seifert, P. S.Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions / P. S. Seifert, F. Hugo, J. Trantum-Jensen [et al.] // *J Exp Med.* – 1990. – Vol.172. – №2. – P.547-57.
128. Torzewski, M. Immunohistochemical demonstration of enzymatically modified human LDL and its colocalization with the terminal complement complex in the early atherosclerotic lesion / M. Torzewski, M. Klouche, J.

- Hock [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1998. – Vol.18. – №3. – P.369-78.
129. Vlaicu, S. I. The role of complement activation in atherogenesis: the first 40 years / S. I. Vlaicu, A. Tatomir, V. Rus [et al.] // *Immunol Res.* – 2016. – Vol.64. – №1. – P.1-13.
130. Speidl W. S. Complement in atherosclerosis: friend or foe? / W. S. Speidl // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2018. – № 9. – P.428–440.
131. Torzewski, M. Enzymatically modified LDL, atherosclerosis and beyond: paving the way to acceptance / M. Torzewski // *Front Biosci.* – 2018. – Vol.23. – №7. – P.1257–1271.
132. Ricklin, D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis / D. Ricklin, G. Hajishengallis, K. Yang // *Nat. Immunol.* – 2010. – Vol.11. – P.785-797.
133. Geertinger, P. Complement and arteriosclerosis // P. Geertinger, H. Sorensen // *Atherosclerosis.* – 1973. – Vol.18. – P.65-71.
134. Gonçalves, I. Humoral immune response against defined oxidized low-density lipoprotein antigens reflects structure and disease activity of carotid plaques / I. Gonçalves, M.L. Gronholdt, I. Soderberg [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol.25. – P.1250-1255.
135. Hartvigsen, K. The role of innate immunity in atherogenesis / K. Hartvigsen, M.Y. Chou, L.F. Hansen [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol.50. – P. S388-S393.
136. Torzewski, M. The initial human atherosclerotic lesion and lipoprotein modification—a deep connection / M. Torzewski // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol.22. – P.21-30.
137. Clark, A. Evidence for non-traditional activation of complement factor C3 during murine liver regeneration / A. Clark, A. Weymann, E. Hartman [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2008. – Vol.45. –P.3125-3132.

138. Amara, U. Interaction between the coagulation and complement system / U. Amara, D. Rittirsch, M. Flierl [et al.] // *Curr. Top. Complement.* – 2009. – №4. – P.68-76.
139. Krisinger, M.J. Thrombin generates previously unidentified C5 products that support the terminal complement activation pathway / M.J. Krisinger, V. Goebeler, Z. Lu [et al.] // *Blood.* – 2012. – Vol.120. – P.1717-1725.
140. Wang, M. Microbial hijacking of complement-toll-like receptor crosstalk / M. Wang, J.L. Krauss, H. Domon [et al.] // *Sci. Signal.* – 2010. – №3. – P.11-21
141. Hajishengallis, G. Crosstalk pathways between Toll-like receptors and the complement system / G. Hajishengallis, J.D. Lambris // *Trends Immunol.* – 2010. – Vol.31. – P.154-163.
142. Song, W.C. Crosstalk between complement and toll-like receptors / W.C. Song // *Toxicol.Pathol.* – 2012. – Vol.40. – P.174-182.
143. Barratt-Due, A. Bride and groom in systemic inflammation the bells ring for complement and Toll in cooperation / A. Barratt-Due, S.E. Pischke, O.L. Brekke [et al.] // *Immunobiology.* – 2012. – Vol. 217. – P.1047-1056.
144. Fraser, D.A. Innate immune proteins C1q and mannan-binding lectin enhance clearance of atherogenic lipoproteins by human monocytes and macrophages / D.A. Fraser, A.J. Tenner // *J. Immunol.* – 2010. – Vol.185. – P.3932-3939.
145. Chavez-Sanchez, L. Activation of TLR2 and TLR4 by minimally modified low-density lipoprotein in human macrophages and monocytes triggers the inflammatory response / L. Chavez-Sanchez, A. Madrid-Miller, K. Chavez-Rueda // *Hum. Immunol.* – 2010. – Vol.71. – P.737-744.
146. Oksjoki, R. Receptors for the anaphylatoxins C3a and C5a are expressed in human atherosclerotic coronary plaques / R.Oksjoki, P. Laine, S. Helske [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2007. – Vol.195. – P.90-99.

147. Vijayan, S. High expression of C5L2 correlates with high proinflammatory cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques / S. Vijayan, Y. Asare, J. Grommes [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2014. – Vol.184. – P.2123-2133.
148. Helske, S. Complement system is activated in stenotic aortic valves / S. Helske, R. Oksjoki, K.A. Lindstedt [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2008. – Vol.196. – P.190-200.
149. Capuano, V. The third component of the complement (C3) is a marker of the risk of atherogenesis / V. Capuano, T. D'Arminio, G. La Sala // *Eur. J. Cardiovasc Prev. Rehabil.* – 2006. – Vol.13. – P.658-660.
150. Engstrom, G. Complement C3 and C4 in plasma and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based cohort study / G. Engstrom, B. Hedblad, L. Janzon // *EAPC.* – 2007. – Vol. 14. – No 3. – P.392–397.
151. van Greevenbroek, M.M. The cross-sectional association between insulin resistance and circulating complement C3 is partly explained by plasma alanine aminotransferase, independent of central obesity and general inflammation (the CODAM study) / M.M. van Greevenbroek, M. Jacobs, C.J. van der Kallen [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. – Vol.41. – P.372-379.
152. Wlazlo, N. Low-grade inflammation and insulin resistance independently explain substantial parts of the association between body fat and serum C3: the CODAM study / N. Wlazlo, M.M. van Greevenbroek, I. Ferreira [et al.] // *Metabolism.* – 2012. – Vol.61. – P.1787-1796.
153. Moreno-Navarrete, J.M. The complement system is dysfunctional in metabolic disease: Evidences in plasma and adipose tissue from obese and insulin resistant subjects / J.M. Moreno-Navarrete, J. M. Fernández-Real // *Seminars in Cell & Developmental Biology.* – 2019. – Vol.85. – P.164-172.

154. Palikhe, A. Serum complement C3/C4 ratio, a novel marker for recurrent cardiovascular events / A. Palikhe, J. Sinisalo, M. Seppanen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.99. – P.890-895.
155. Muscari, A. A comparison of acute phase proteins and traditional risk factors as markers of combined plaque and intima-media thickness and plaque density in carotid and femoral arteries / Muscari, A., Martignani, C., Bastagli, L. [et al.] // *Eur. J. Vasc.Endovasc. Surg.* – 2003. – Vol.26. – P.81–87.
156. Onat, A. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women / Onat, A., Uzunlar, B., Hergenc, G. [et al.] // *Clin. Sci.* – 2005. – Vol.108. – P.129–135.
157. Cavusoglu, E., Usefulness of the serum complement component C4 as a predictor of stroke in patients with known or suspected coronary artery disease referred for coronary angiography / Cavusoglu, E., Eng, C., Chopra, V. *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.100. – P.164–168.
158. Adamsson Eryd, S. Inflammation-sensitive proteins and risk of atrial fibrillation: a population-based cohort study / Adamsson Eryd, S., Smith, J.G., Melander, O. [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2011. – Vol.26. – P.449–455.
159. De Pergola, G. Relationship between C3 levels and common carotid intima-media thickness in overweight and obese patients / De Pergola, G., Ciccone, M.M., Guida, P., Morea [et al.] // *Obes. Facts.* – 2011. – №4. – P.159–163.
160. Cianflone, K. Plasma acylation-stimulating protein in coronary artery disease / Cianflone, K., Zhang, X.J., Genest Jr. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol.17. – P.1239–1244.
161. Kostner, K.M. Inflammation, complement activation and endothelial function in stable and unstable coronary artery disease / K.M. Kostner, R.B. Fahti, C. Case [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol.365. – P.129–134.

162. Figueredo, A. Plasma C3d levels and ischemic heart disease in type II diabetes / Figueredo, A., Ibarra, J.L., Bagazgoitia, J. [et al.] // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol.16. – P.445–449.
163. Donahue, M.P. Discovery of proteins related to coronary artery disease using industrial-scale proteomics analysis of pooled plasma / Donahue, M.P., Rose, K., Hochstrasser, D. [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol.152. – P.478–485.
164. Hertle, E. Complement activation products C5a antiC5b-9 are associated with low-grade inflammation and endothelial dysfunction, but not with atherosclerosis in a cross-sectional analysis: The CODAM study / Hertle, E., van Greevenbroek, M.M., Arts, I.C. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – №4. – P.123-133.
165. Martin, M. Complement activation and plasma levels of C4b-binding protein in critical limb ischemia patients / Martin, M., Gottsater, A., Nilsson, P.M. [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol.50. – P.100–106.
166. Bjerre, M. Complement activation, endothelial dysfunction, insulin resistance and chronic heart failure / Bjerre, M., Kistorp, C., Hansen, T.K. [et al.] // *Scand. Cardiovasc. J.* – 2010. – Vol.44. – P.260–266.
167. Horvath, Z. Elevated C1rC1sC1inh levels independently predict atherosclerotic coronary heart disease / Horvath, Z., Csuka, D., Vargova, K. [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2013. – Vol.54. – P.8–13.
168. Videm, V. Multiple inflammatory markers in patients with significant coronary artery disease / Videm, V., Wiseth, R., Gunnes, S. [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol.118. – P.81–87.
169. Speidl, W.S. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a / W.S. Speidl, K.M. Katsaros, S.P. Kastl [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol.208. – P.285-289.

170. Patzelt, J. Expression of anaphylatoxin receptors on platelets in patients with coronary heart disease / J. Patzelt, K.A. Mueller, S. Breuning [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol.238. – P.289-295.
171. Zhang, H.F., Complement factor H Y402H gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: a meta-analysis / Zhang, H.F., Wang, J.F., Wang, Y. // *Mol. Biol. Rep.* – 2011. – Vol.38. – P.2933–2938.
172. Zhang, J., Alterations of the classic pathway of complement in adipose tissue of obesity and insulin resistance / Zhang, J., Wright, W., Bernlohr, D.A. [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol.292. – P.E1433–E1440.
173. Luc, G. Adipocytokines and the risk of coronary heart disease in healthy middle age men: thePRIME Study / Luc, G., Empana, J.P., Morange, P. [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2010. – Vol.34. – P.118–126.
174. Prugger, C. Adipocytokines and the risk of ischemic stroke: the PRIME Study / Prugger, C., Luc, G., Haas, B. [et al.] // *Ann.Neurol.* – 2012. – Vol. 71. – P.478–486.
175. Théroux, P. Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMMA trial / P. Théroux, P.W. Armstrong, K.W. Mahaffey [et al.] // *European Heart Journal*. – 2005. – Vol.26. – №19. – P.1964–1970.
176. Testa, L. Pexelizumab in ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis on 15,196 patients / L. Testa, W.J. Van Gaal, R. Bhindi [et al.] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol.136. – №4. – P.884-893.
177. Mason, J.C. Statins and their role in vascular protection / J.C. Mason // *Clin Sci.* – 2003. – Vol.105. – №3. – P.251–266.
178. Kinderlerer, A.R. Michael Johns et al. Statin-induced expression of CD59 on vascular endothelium in hypoxia: a potential mechanism for the anti-inflammatory actions of statins in rheumatoid arthritis / A.R.

- Kinderlerer, R. Steinberg // *Arthritis Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 8. – P.234-245.
179. Muscari, A. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction / Muscari, A., Bozzoli, C., Puddu, G.M. // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol.98. – P.357–364.
180. Патент РФ № 2497116, МПК G01N33/49, G01N33/539, G01N33/92. Способ определения атерогенности крови человека / Шойбонов Б.Б., Шойбонова Б.В. Заявитель и патентообладатель Шойбонов Б.Б. – № 2012134248/15, заявлено 10.08.2012, опубликовано 27.10.2013, бюл.№30. – 10с.
181. Патент РФ № 2549468, МПК G01N 33/53. Способ определения стабилизации с3-конвертазы классического пути активации комплемента человека / Шойбонов Б.Б., Григорьева Д.В., Баронец В.Ю., Толпыго С.М., Певцова Е.И., Котов А.В., Романова Е.П. Заявитель и патентообладатель Шойбонов Б.Б. – № 2013137390/15, заявлено 09.08.2013, опубликовано 27.04.2015, бюл.№30. – 10с.
182. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) // СПб 2017— С.164
183. Johnston, E.A. Relative validity and reliability of a diet risk score (DRS) for clinical practice / Johnston E.A., Petersen K.S., Beasley J.M. [et al.] // *BMJ Nutr Prev Health*. – 2020. – Vol.3. – №2. – P.263-269.
184. van Vliet-Ostapchouk, J.V. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies / van Vliet-Ostapchouk J.V., Nuotio M.L., Slagter S.N. [et al.] // *BMC Endocr Disord*. – 2014. – Vol.14. – №9. – P.12-24.
185. Al-Daghri N.M. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances / N.M. Al-Daghri //

- European journal of clinical investigation. – 2013.– Vol. 43. – № 2. – P.183–189.
186. Yang, F. Visceral adiposity index may be a surrogate marker for the assessment of the effects of obesity on arterial stiffness / F. Yang, G. Wang, Z. Wang [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 8. – №9. – P.104-110.
187. Шойбонов Б.Б., Шойбонова Б.В. Способ определения атерогенности крови человека. Патент РФ №2497116. Опубликовано 27.10.13. Бюллетень №30. [Shoibonov BB, Shoibonova BV. A method for determining the atherogenicity of human blood. Patent of the Russian Federation No. 2497116 Published on October 27, 2013 The bulletin №30. (In Russ.)
188. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / Iacobellis G., Willens H. // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2009. – Vol.22. – №12. – P.1311-1319.
189. Touboul, P.J. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006 / P.J. Touboul, M.G. Hennerici, S.Meairs [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – Vol.23. – №1. – P.75–80.
190. Mushenkova, N.V. Recognition of Oxidized Lipids by Macrophages and Its Role in Atherosclerosis Development / Mushenkova N.V., Bezsonov E.E., Orekhova V.A. [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol.9. – №8. – P.915-920.
191. van Greevenbroek, M.J. Complement C3 Is Inversely Associated with Habitual Intake of Provitamin A but Not with Dietary Fat, Fatty Acids, or Vitamin E in Middle-Aged to Older White Adults and Positively Associated with Intake of Retinol in Middle-Aged to Older White Women / M.J. van

- Greevenbroek, C.W. Ilja, J. H. van der Kallen // *The Journal of Nutrition*. – 2014. – Vol.144. – №1. – P.61–67.
192. Heinrich, K.M. Despite Low Obesity Rates, Body Mass Index Under-Estimated Obesity among Russian Police Officers When Compared to Body Fat Percentage / K.M. Heinrich, K.G. Gurevich, A.N. Arkhangelskaia [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – Vol.17. – №6. – P.1937–42.
193. Raffield, L.M. Obesity Duration, Severity, and Distribution Trajectories and Cardiovascular Disease Risk in the Atherosclerosis Risk in Communities Study / L.M. Raffield, A.G. Howard, M. Graff // *J Am Heart Assoc*. – 2021. – Vol.10. – P.143-52.
194. Reis, J.P. Association of the degree of adiposity and duration of obesity with measures of cardiac structure and function: the CARDIA study / Reis J.P., Allen N., Gibbs B.B. // *Obesity*. – 2014. – Vol.22. – P.2434–2440.
195. Abdullah, A. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality / Abdullah A., Wolfe R., Stoelwinder J.U. // *Int J Epidemiol*. – 2011. – Vol.40. – P.985–996.
196. Mongraw-Chaffin, M. Obesity severity and duration are associated with incident metabolic syndrome: evidence against metabolically healthy obesity from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / Mongraw-Chaffin M., Foster M.C., Kalyani R.R. [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – Vol.101. – P.4117–4124.
197. Reis, J.P. Duration of abdominal obesity beginning in young adulthood and incident diabetes through middle age: the CARDIA study / Reis J.P., Hankinson A.L., Loria C.M. [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol.36. – P.1241–1247.
198. Reis, J.P. Association between duration of overall and abdominal obesity beginning in young adulthood and coronary artery calcification in

- middle age / Reis J.P., Loria C.M., Lewis C.E. // JAMA. – 2013. – Vol.310. – P.280–288.
199. Derosa, G. Adipocytokine Levels in Obese and Non-obese Subjects: an Observational Study / G. Derosa, E. Fogari, A. D'Angelo [et al.] // *Inflammation*. – 2013. – Vol.36. – P.914–920.
200. Hernandez-Mijares, A. Effect of weight loss on C3 and C4 components of complement in obese patients / Hernandez-Mijares, A., Banuls, C., Bellod, L. [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2011. – №4. – P.65-77.
201. Pomeroy, C. Effect of body weight and caloric restriction on serum complement proteins, including Factor D/adipsin: studies in anorexia nervosa and obesity / C. Pomeroy, J. Mitchell, E. Eckert [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol.108. – P.507–515.
202. Oberbach, A. Combined proteomic and metabolomic profiling of serum reveals association of the complement system with obesity and identifies novel markers of body fat mass changes / A. Oberbach, M. Bluher, H. Wirth [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2011. – Vol.10. – P.4769–4788.
203. van Dijk, S.J. Plasma protein profiling reveals protein clusters related to BMI and insulin levels in middle-aged overweight subjects / van Dijk S.J., Feskens E.J., Heidema A.G. [et al.] // *PLoS One*. – 2010. – №5. – P.144-52.
204. Blogowski, W. Clinical analysis of selected complement derived molecules in human adipose tissue / Blogowski, W., Budkowska, M., Salata, D. [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2013. – № 11. – P11-19.
205. Hermsdorff, H.H. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults / Hermsdorff H.H., Zulet M.A., Puchau B. // *Inflammation*. – 2011. – Vol.34. – P.161–170.
206. Warnberg, J. Inflammatory proteins are related to total and abdominal adiposity in a healthy adolescent population: the AVENA Study / Warnberg

- J., Nova E., Moreno L.A. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2006. – Vol.84. – P.505–512.
207. Bi, X. Obesity is an independent determinant of elevated C-reactive protein in healthy women but not men / X. Bi, Y. Loo, S. Ponnalagu // *Biomarkers.* – 2018. – Vol.24. – №1. – P.64-69.
208. Haidari, F. Association of Hematological Parameters with Obesity-Induced Inflammation Among Young Females in Ahvaz, South-West of Iran / F. Haidari, B. Abiri, M. Haghighizadeh // *Int J Prev Med.* – 2020. – Vol.11. – P.55 -65.
209. Lin, J.S. Nontraditional Risk Factors in Cardiovascular Disease Risk Assessment: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / Lin J.S., Evans C.V., Johnson E. // *JAMA.* – 2018. – Vol.320. – P.281-297.
210. Frank, L.J. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F.L.J. Visseren, F. Mach, Y.M. Smulders [et al.] // *European Heart Journal.* – 2021. – №3. – P.1-111.
211. Fujita, T. Chylomicron accelerates C3 tick-over by regulating the role of Factor H, leading to overproduction of acetylation stimulating protein / Fujita T.; Fujioka T.; Murakami T. [et al.] // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2007. – Vol.21. – P.14–23.
212. Róisín C. Complement Properdin Regulates the Metabolo-Inflammatory Response to a High Fat Diet / Róisín C., R. Kheder, H.Alaridhee [et al.] // *Medicina.* – 2020. – Vol.56. – №9. – P.484-490.
213. King, B.C. Complement in metabolic disease: metaflammation and a two-edged sword / King B.C., Blom A.M. // *Semin Immunopathol.* – 2021. – Vol.43. – P.829–841.
214. Rezvani, R. Cross-sectional associations of acylation stimulating protein (ASP) and adipose tissue gene expression with estradiol and progesterone in pre- and postmenopausal women / R. Rezvani, A. Gupta, J. Smith [et al.] // *Clin Endo.* – 2019. – Vol.81. – №5. – P.736-745.

215. Calder, P. C. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity / Calder P.C., N. Ahluwalia, F. Brouns [et al.] // *The British Journal of Nutrition*. – 2011. – Vol.106. – Suppl 3. – P.S5–S78.
216. Phillips, C.M. Dietary Inflammatory Index and Biomarkers of Lipoprotein Metabolism, Inflammation and Glucose Homeostasis in Adults / C.M. Phillips, N. Shivappa, J.R. Hébert // *Nutrients*. – 2018. – Vol.10. – P.1033-44.
217. Shivappa, N. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index / Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G. [et al.] // *Public Health Nutr*. – 2014. – Vol.17. – P.1689–1696.
218. Mazidi, M. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults / Mazidi M., Shivappa N., Wirth M.D. [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol.276. – P.23–27.
219. Shivappa, N. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS) / Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G. [et al.] // *Public Health Nutr*. – 2014. – Vol.17. – P.1825–1833.
220. Wirth, M.D. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers / Wirth M.D., Burch J., Shivappa N. [et al.] // *J. Occup. Environ. Med*. – 2014. – Vol.56. – P.986–989.
221. Tabung, F.K. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women / Tabung F.K., Steck S.E., Zhang J. [et al.] // *Ann. Epidemiol*. – 2015. – Vol.25. – P.398–405.
222. Shivappa, N. Associations between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the Asklepios Study / Shivappa N., Hébert J.R., Rietzschel E.R. [et al.] // *Br. J. Nutr*. – 2015. – Vol.113. – P.665–671.
223. Riboli, E. The Malmo Food Study: Validity of two dietary assessment methods for measuring nutrient intake / Riboli E., Elmstahl S., Saracci R. [et al.] // *Int. J. Epidemiol*. – 1997. – Vol.26. – P.S161–S173.

224. Calder, P.C. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies / Calder P.C., Ahluwalia N., Albers R. [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2013. – Vol.109. – P.S1–S34.
225. Shivappa, N. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index / Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G. // *Public Health Nutr.* – 2014. – Vol.17. – P.1689–1696.
226. Mazidi, M. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults / Mazidi M., Shivappa N., Wirth M.D. [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol.276. – P.23–27.
227. Shivappa, N. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index / Shivappa N., Steck S.E., Hurley T.G. [et al.] // *Public Health Nutr.* – 2013. – Vol. 17. – P.1689–1696.
228. Wirth, M.D. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers / Wirth M.D., Burch J., Shivappa N. [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – 2014. – Vol.56. – P.986–989.
229. Tabung, F.K. Construct validation of the dietary inflammatory index among postmenopausal women / Tabung F.K., Steck S.E., Zhang J. [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2015. – Vol.25. – P.398–405.
230. Wirth, M.D. Association of a dietary inflammatory index with inflammatory indices and metabolic syndrome among police officers / Wirth M.D., Burch J., Shivappa N. [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – 2014. – Vol.56. – P.986–989.
231. Barrea, L. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota / L. Barrea, G. Muscogiuri, E. Frias-Toral [et al.] // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* – 2020. – Vol. 23. – P.112-123.
232. Muscari, A. Serum C3 is a stronger inflammatory marker of insulin resistance than C-reactive protein, leukocyte count, and erythrocyte sedimentation rate: comparison study in an elderly population / Muscari A.,

- Antonelli S., Bianchi G. [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol.30. – P.2362–2368.
233. Onat, A. Cross-sectional study of complement C3 as a coronary risk factor among men and women / Onat A., Uzunlar B., Hergenc G. [et al.] // *Clin. Sci.* – 2005. – Vol.108. – P.129–135.
234. Zhang, C. Complement 5a receptor mediates angiotensin II-induced cardiac inflammation and remodeling / Zhang C., Li Y., Wang C.[et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2014. – Vol.34. – P.1240–1248.
235. Zhang, C. Antagonist of C5aR prevents cardiac remodeling in angiotensin II-induced hypertension / Zhang C., Li Y., Wang C. // *Am J Hypertens.* – 2014. – Vol.27. – P.857–864.
236. Sumida, T. Complement C1q-induced activation of  $\beta$ -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling / Sumida T., Naito A.T., Nomura S. [et al.] // *Nat Commun.* – 2015. – №6. – P.6241-52.
237. Wenzel, U.O. A pathogenic role of complement in arterial hypertension and hypertensive end organ damage / U.O. Wenzel, M. Bode, J. Köhl // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – Vol.312. – P.H349–H354.
238. Wenzel, U. Immune mechanisms in arterial hypertension / U.O. Wenzel, Turner J.E., Krebs C. [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2016. – Vol.27. – P.677–686.
239. Rudemiller, N.P. Interactions between the immune and the renin-angiotensin systems in hypertension / Rudemiller N.P., Crowley S.D. // *Hypertension.* – 2016. – Vol.68. – P.289–296.
240. Trott, D.W. The immune system in hypertension / Trott D.W., Harrison D.G. // *Adv Physiol Educ.* – 2014. – Vol.38. – P.20–24.
241. Barbu, A. The role of complement factor C3 in lipid metabolism / A. Barbu, O.A. Hamad, L. Lind // *Mol Immunol.* – 2015. – Vol.67. – P.101–107.

242. Volp, A.C. Triacylglycerols and body fat mass are possible independent predictors of C3 in apparently healthy young Brazilian adults / Volp A.C., Barbosa K.B., Bressan J. // *Nutrition*. – 2012. – Vol.28. – P.544–550.
243. Yang, Y. Relationships among acylation stimulating protein, adiponectin and complement C3 in lean vs obese type 2 diabetes / Yang Y., Lu H.L., Zhang J. [et al.] // *Int J Obes*. – 2006. – Vol.30. – P.439–446.
244. Shim, K. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus / K. Shim, R. Begum, C. Yang // *World J Diabetes*. – 2020. – №11. – P.1-12.
245. Saleh, J. Plasma levels of acylation-stimulating protein are strongly predicted by waist/hip ratio and correlate with decreased LDL size in men / Saleh J., Wahab R.A., Farhan H. // *Obes*. – 2013. – Vol.34. – P.28-35.
246. Xin, Y. C3 and alternative pathway components are associated with an adverse lipoprotein subclass profile: The CODAM study / Y. Xin, E. Hertle, C. van der Kallen [et al.] // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2021. – Vol.15. – №2. – P.311-319.
247. Dashty, M. Proteome of human plasma very low-density lipoprotein and low-density lipoprotein exhibits a link with coagulation and lipid metabolism / Dashty M., M. Motazacker, J. Levels [et al.] // *Thrombosis and haemostasis*. – 2014. – Vol.111. – P.518-530.
248. Vaisar, T. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL / Vaisar T., S. Pennathur, P. S. Green [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol.117. – P.746-756.
249. Okada, T. Shotgun proteomic analysis reveals proteome alterations in HDL of patients with cholesteryl ester transfer protein deficiency / T. Ohama, K. Takafuji // *Journal of clinical lipidology*. – 2019. – Vol.13. – P.317-325.

250. Murray, I. Mice lacking acylation stimulating protein (ASP) have delayed postprandial triglyceride clearance / I. Murray, A.D. Sniderman, K. Cianflone // *Journal of lipid research*. – 1999. – Vol.40. – P.1671-1676.
251. Lorenz, M. W. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration / M.W. Lorenz, L. Gao, K. Ziegelbauer [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol.13. – № 4. – P.e0191172.
252. Hertle, E. Distinct associations of complement C3a and its precursor C3 with atherosclerosis and cardiovascular disease. The CODAM study / E. Hertle, M. van Greevenbroek, I.C. Arts [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol.111. – P.1102-1111.
253. Rezaieyazdi, Z. Serum interleukin-18 and its relationship with subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus / Z. Rezaieyazdi, M.AkbariRad, N. Saadati [et al.] // *ARYA Atheroscler.* – 2021. – Vol.17. – №6. – P.1–6.
254. Gonzalez, G. M. Classical pathway of the complement system relates to subclinical atheromatosis in patients with rheumatoid arthritis / G. M. Gonzalez, J.C. Quevedo-Abeledo, I. Ferraz-Amaro // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2022. – Vol.81. – P.577.
255. Peluso, R. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis / R. Peluso, F. Caso, M. Tasso // *Open Access Rheumatol.* – 2019. – Vol.11. – P.143–156.
256. Cianflone, K. Fasting acylation-stimulating protein is predictive of postprandial triglyceride clearance / K. Cianflone, R. Zakarian, C. Couillard [et al.] // *Journal of Lipid Research*. – 2004. – Vol.45. – P.124–131.
257. Ершова, А.И. Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий среди населения Ивановской области: исследование Атероген-Иваново / Ершова А.И., Балахонова Т.В., Мешков А.Н. [и др.] // *КВТиП*. – 2021. – Том 20. – №5. – С.262-270.

258. Кавешников, В.С. Дескриптивная модель распространенности каротидного атеросклероза среди взрослого городского населения, проживающего в условиях сибирского региона / В.С. Кавешников, В.Н. Серебрякова, И.А. Трубачева [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2015. – Том 30. – № 2. – С. 131–136.