

**ЕЛИАШЕВИЧ СОФЬЯ ОЛЕГОВНА**

**Модифицированные липопротеины низкой плотности и  
система комплемента у лиц с низким сердечно-сосудистым  
риском и абдоминальным ожирением**

3.1.20. Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в отделе фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН

**Драпкина Оксана Михайловна**

**Официальные оппоненты**

Главный научный сотрудник, руководитель  
лаборатории фенотипов атеросклероза отдела  
проблем атеросклероза НИИ клинической  
кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова»  
Минздрава России, г. Москва,  
доктор медицинских наук, доцент

**Сергиенко Игорь Владимирович**

Заведующая отделом возраст-ассоциированных  
заболеваний обособленного подразделения  
Медицинский научно-образовательный  
центр ФГБОУ ВО «Московский  
государственный университет имени  
М.В. Ломоносова» (МНОЦ МГУ), г. Москва,  
доктор медицинских наук, профессор

**Орлова Яна Артуровна**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.039.02, созданного на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (101990, г. Москва, Петроверигский пер. 10, стр. 3) и на сайте [www.gnicpm.ru](http://www.gnicpm.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Бочкарева Елена Викторовна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АО	– абдоминальное ожирение
АС	– атеросклероз
вчСРБ	– высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЖМТ	– жировая масса тела
ИММ ЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ИФА	– иммуноферментный анализ
МДА-ЛНП	– модифицированные малоновым диальдегидом липопротеины низкой плотности
мЛНП	– модифицированные липопротеины низкой плотности
ммЛНП	– множественно модифицированные липопротеины низкой плотности
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
САД	– систолическое артериальное давление
СК	– система комплемента
СС	– сердечно-сосудистый
ТГ	– триглицериды
ТИМ	– толщина интима-медиа
ТИМ <sub>ср</sub>	– среднее значение толщины интима-медиа
ТЭЖ	– толщина эпикардального жира
УЗДС БЦА	– ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ХС	– холестерин
ХС ЛВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛОНП	– холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ХС ЛНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС неЛВП	– холестерин, не относящийся к липопротеинам высокой плотности
SCORE	– Systematic Coronary Risk Evaluation
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России	– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** Важнейшей задачей первичной профилактики СС заболеваний 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 СС риска с помощью шкалы SCORE (Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике, 2022). Тем не менее, данный подход приводит к недооценке истинного риска развития нефатальных СС событий в группе низкого риска (Jorstad NT, et al., 2015). Среди причин существования остаточного риска возникновения СС катастроф в этой группе выделяют воспалительные и метаболические факторы.

В этой связи большой интерес представляет СК, как индуктор хронического системного воспаления и главный регулятор клеточного метаболизма (Ricklin D, et al., 2017). Как известно, СК посредством трех путей активации дифференцированно участвует в реализации иммунного ответа в отношении инфекционных агентов, опухолевых и вирус-инфицированных клеток, проатерогенных антигенов, к которым, в частности, относятся мЛНП (Карпов А.М. и др., 2014; Орехов А.Н. и др., 2015). Так, мЛНП способствуют активации макрофагов через классический путь СК, внутриклеточному накоплению эфиров холестерина, оказывают цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, увеличивают тромбоцитарную активность, стимулируют миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, тем самым иницируя АС (Могиленко Д.А. и др., 2012; Mizuno Y, et al., 2011). С другой стороны, СК играет важную роль в процессах адипогенеза. Так, C3a-desArg – компонент СК, известный как белок, стимулирующий ацилирование, тонко регулирует постпрандильный клиренс ТГ из кровотока и синтез ТГ в адипоцитах (Hovland A, et al., 2016).

Компоненты СК широко изучаются в качестве биомаркеров риска СС событий в проспективных клинических исследованиях. Была установлена роль неактивированных белков СК (С3, С4) и активированных метаболитов С3-конвертазы (С3а, С5а) в качестве предикторов риска развития инфаркта миокарда, инсульта (Nilsson B, et al., 2014). Показано, что высокий уровень С3 является предиктором риска развития инфаркта миокарда и инсульта в когорте здоровых мужчин и женщин (Muscari A, et al., 1995). Уровень С4 у условно-здоровых мужчин также коррелировал с риском смерти и

развития инфаркта миокарда (Engstrom G, et al., 2007). Кроме этого, С3а и С5а показали свою предикторную ценность в выявлении лиц с субклиническим АС (Nagaraj N, et al., 2015).

Т.о., имеется достаточная экспериментальная база по изучению вклада мЛНП и компонентов СК в развитие АС. В связи с этим, представляется целесообразным изучение функциональной активности СК и ассоциированных нарушений липидного обмена, и их связи с субклиническими проявлениями каротидного АС у лиц с АО и низким СС риском.

**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 сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия абдоминального ожирения.
2. Проанализировать содержание в сыворотке крови модифицированных липопротеинов низкой плотности и их корреляционную зависимость с другими параметрами липидного спектра у лиц с абдоминальным ожирением группы низкого сердечно-сосудистого риска.
3. Оценить и сравнить активацию маркеров классического, альтернативного и лектинового путей системы комплемента у лиц группы низкого сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия абдоминального ожирения.
4. Сопоставить степень функциональной активности системы комплемента с маркерами системного воспаления, уровнем модифицированных липопротеинов низкой плотности, традиционными факторами риска у лиц с абдоминальным ожирением.
5. Определить связь маркеров адипозопатии, липидного профиля и активации системы комплемента с выраженностью ультразвуковых признаков субклинического атеросклероза сонных артерий у пациентов с абдоминальным ожирением.

**Научная новизна**

Впервые в РФ проведено сравнение содержания мЛНП и функциональной активности трех путей СК у пациентов внутри группы низкого СС риска и показано

увеличение концентрации ммЛНП и высокая активность классического пути СК у лиц с АО. Впервые изучены корреляционные связи функциональной активности С3-конвертазы классического пути СК с уровнем маркеров системного вялотекущего воспаления и характеристиками липидного обмена у пациентов с АО низкого СС риска, указывающие на прямые умеренные корреляции между С3-конвертазой и вчСРБ, ммЛНП, ТГ. Впервые определены взаимосвязи между ультразвуковыми признаками субклинического каротидного АС и маркерами адипозопатии, липидного профиля, активации СК, свидетельствующие о том, что только возраст и ТЭЖ вносят независимый вклад в увеличение ТИМср у пациентов с АО низкого СС риска.

### **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 АС. Настоящая работа отражает особенности СК и нарушений липидного обмена у лиц с АО низкого СС риска через преимущественную активацию С3-конвертазы классического пути и увеличения уровня ммЛНП.

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

### **Методология и методы исследования**

Методологической и теоретической основой для проведения исследования послужили научные данные о взаимосвязи СК и ССЗ у пациентов с АО. Объект исследования: пациенты низкого СС риска с АО и без него. Для решения задач исследования использована совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов, основными из которых являлись: опрос; антропометрия; оценка СС риска и алиментарно-зависимого СС риска с помощью шкал SCORE и Diet Risk Score; тонометрия; биоимпедансный анализ; УЗДС БЦА; ультразвуковое исследование органов брюшной полости и сердца; ИФА.

### **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 эпикардиальной области в сравнении с контрольной группой пациентов.

2. Уровень ммЛНП, функциональная активность классического пути СК и С3-конвертазы статистически значимо выше у пациентов с АО, чем в контрольной группе.
3. У лиц с АО концентрация ммЛНП прямо коррелирует с уровнем липидных фракций, обогащенных ТГ.
4. Функциональная активность С3-конвертазы прямо ассоциирована с уровнем ммЛНП, 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.

**Внедрение.** Полученные результаты внедрены в работу консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.

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

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом выборки и применением современных методов клиничко-лабораторного, инструментального обследования и статистического анализа. Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 22.12.2022 г. (протокол №61/2).

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Европейском Конгрессе по изучению атеросклероза (Прага, 2017; онлайн-конгресс, 2021; Милан, 2022), Европейском Конгрессе по изучению ожирения (Порто, 2017; Лондон, 2021; онлайн-конгресс, 2022), VIII Международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2021).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus, и 6 тезисов.

**Личное участие автора** заключалось в наборе и клиническом обследовании пациентов, анализе медицинской документации, организации клиничко-инструментального и лабораторного обследования, создании электронной базы данных, обработке и интерпретации полученных данных, их вводе в электронную базу,

проведении статистического анализа, подготовке научных публикаций и докладов по результатам исследования.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 133 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материал и методы, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и библиографического указателя, включающего 258 источников, из них 16 отечественных и 242 иностранных. Иллюстрирована 23 таблицами и 16 рисунками.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обсервационное одномоментное исследование в период с января 2017 г. по ноябрь 2018 г. последовательно включались пациенты, наблюдавшиеся амбулаторно у врача-терапевта в консультативном отделении ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (рисунок 1). Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Критерии включения:** возраст 40-50 лет, низкий риск по шкале SCORE (<1%), подписание информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** заболевания СС системы, связанные с АС; курение в течение последних 3 лет; инфекционно-воспалительные заболевания в течение последних 4 нед.; снижение массы тела на 5% и более за последние 12 мес.; хирургические вмешательства в течение последних 3 мес.; гиполипидемическая терапия; сахарный диабет 1 и 2 типа; вторичная АГ; заболевания щитовидной железы; аутоиммунные заболевания; тяжелая сопутствующая патология (сердечная, дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и психические заболевания); период беременности и лактации.

На первом этапе скрининга из 550 пациентов в исследование включено 127 пациентов согласно критериям включения/невключения. На втором этапе скрининга потенциальным кандидатам было выполнено УЗДС БЦА, по результатам которого 41 (32%) участник был реклассифицирован в группу высокого риска по причине обнаружения атеросклеротических бляшек.

Т.о., в исследование было включено 86 пациентов. Согласно показателю ОТ были сформированы две группы, сопоставимые по возрасту и полу: основная группа пациентов с АО (n=44) и контрольная группа без АО (n=42). АО определяли согласно критериям Международной Федерации Диабета (2009): ОТ  $\geq$  94 см у мужчин и  $\geq$  80 см у женщин.

У каждого из участников были проведены опрос, антропометрия, общеклинический и биохимический анализы крови.

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

**Оценка алиментарно-зависимого СС риска** производилась с помощью шкалы Diet Risk Score (Johnston EA, et al., 2016), отражающей недельный профиль употребления пищевых продуктов (таблица 1). Величина суммарного балла соответствовала низкому риску при 0 – 8 баллах, среднему риску при 9 – 17 баллах, высокому риску при 18 – 27 баллах.

Таблица 1 – Шкала оценки алиментарно-зависимого СС риска по Diet Risk Score

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

**ЖМТ** регистрировалась при проведении биоимпедансного анализа состава тела на аппарате ABC-01 («Медасс»). При вычитании из полученного показателя ЖМТ параметра верхней границы нормы для данного индивида рассчитывался избыток/дефицит ЖМТ.

**Измерение АД** (офисное) проводилось по методу Короткова не менее двух раз в положении сидя с интервалом не менее 1 мин с использованием автоматического тонометра Omron M2 Classic на правой руке. 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.

**Для количественного определения вчСРБ** в сыворотке крови 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.

**Исследование уровня мЛНП.** Количественное определение МДА-ЛНП в сыворотке крови проводилось методом ИФА с помощью коммерческого набора

реактивов MDA-oxLDL фирмы «Biomedica» (Австрия). Диапазон измерения: 0 – 10 мкг/мл. Чувствительность: 0.05 мкг/мл.

Анализ содержания ммЛНП проводили по запатентованной методике (патент РФ №2437098 от 20.11.11), позволяющей определять суммарную фракцию всех мЛНП независимо от вида их модификации. В выделенном осадке ммЛНП оценивали содержание ХС и ТГ с использованием стандартных реактивов фирмы «Диакон» (Германия). Отношение ХС к ТГ в ммЛНП определяли по формуле: ХС/ТГ.

**Исследование функциональной активности СК.** Определение активности С3-конвертазы классического пути проводили по запатентованной методике (патент РФ №2549468 от 27.04.15), основанной на реакции комплемент-зависимого лизиса. Активность С3-конвертазы рассчитывали как разность между степенью лизиса в опытной и контрольной пробах. При разнице более 10% расценивали как патологическое состояние, обусловленное стабилизацией С3-конвертазы классического пути.

Функциональная активность классического, лектинового, альтернативного путей СК определялась с помощью ИФА с использованием наборов «EuroDiagnostica» (Швеция). В ИФА тестах использовались меченные моноклональные антитела к ключевым антигенам, появляющимся при активации того или иного пути СК.

Количественный анализ С3а-desArg в сыворотке крови проводилось методом ИФА с использованием коммерческого набора ELISA kit фирмы «Enzo» (США). Чувствительность: 0.120 нг/мл.

**Эхокардиографию** с определением ТЭЖ, ИММ ЛЖ и УЗДС БЦА проводили на аппарате ToshibaXarioSSA 660A (Япония).

ТИМ в каротидном бассейне оценивали в 3 сегментах справа и слева: по задней стенке в дистальной трети общей сонной артерии, в бифуркации общей сонной артерии и во внутренней сонной артерии (на протяжении участка, доступного для локации). В протоколе отражали ТИМ каждой исследуемой области. ТИМ<sub>ср</sub> рассчитывали как среднее арифметическое всех 6 показателей. За атерому принимали фокальную структуру, выступающую в просвет артерии на 0,5 мм или на 50% больше величины окружающих участков ТИМ, или при увеличении ТИМ сонной артерии более 1,5 мм.

**Статистическая обработка данных** проводилась с использованием пакета статистического анализа данных SPSS. Для показателей с нормальным распределением приводили среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), в противном случае

использовали для описания медиану и интерквартильный размах (Me [Q25; Q75]). Качественные показатели представлены в виде долей (%). Оценку различий между двумя независимыми выборками для непрерывных переменных проводили с помощью критерия U-Манна-Уитни, для дискретных величин – критерия  $\chi^2$  по Пирсону или точного критерия Фишера. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). В работе использовали одно- и многофакторный регрессионный анализ при помощи линейной регрессии. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной анализ вошли данные 86 пациентов, относящихся к группе низкого СС риска, из которых 30 (35%) мужчин. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных представлена в таблице 2. Средний возраст составил  $42,9 \pm 2,3$  лет. В основную группу вошли 44 пациента с АО в возрасте  $42,8 \pm 2,5$  лет, среди которых 32% мужчин. В контрольную группу – 42 пациента без признаков АО (38% мужчин) в возрасте  $42,5 \pm 2,2$  лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 2 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	Общая группа (n=86)	с АО (n=44)	без АО (n=42)	p
Возраст, лет (M±SD)	42,9±2,3	42,8±2,5	42,5±2,2	0,7
Мужской пол, n (%)	30 (35)	14 (32)	16 (38)	0,5
<b>M±SD</b>				
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,2±5,4	26,5±4,3	21,8±4,6	<b>&lt;0,001</b>
ОТ, см	91,7±14	95,4±13,0	85,2±8,2	<b>&lt;0,001</b>
ЖМТ, кг	25±9,5	30±8,4	16,8±3,9	<b>0,04</b>
САД, мм рт. ст.	126±13	132,05±12	118,57±11	<b>&lt;0,001</b>
ДАД, мм рт. ст.	79±11	84,32±13	73,10±5,7	<b>&lt;0,001</b>
Индекс ММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	76± 15	79± 13	73± 11	<b>0,012</b>
<b>Me [Q25; Q75]</b>				
Избыток/дефицит ЖМТ, кг	7,9 [-6,5;27]	10,5 [7;21]	- 5 [-6,5; -0,1]	<b>&lt;0,001</b>
Годы ожирения, лет	1,40 [0;3,5]	2,8 [2,3;3,2]	0,6 [0;1,1]	<b>&lt;0,001</b>
ТИМ <sub>ср</sub> , мм	0,71[0,5;0,9]	0,92[0,81;1,1]	0,63[0,52;0,71]	<b>&lt;0,001</b>
<b>n (%)</b>				
АГ	32 (37)	29 (66)	3 (6)	<b>&lt;0,001</b>
АГ впервые выявленная	17 (20)	15 (34)	2 (4)	<b>&lt;0,001</b>
Гипергликемия (>6,1 ммоль/л)	14 (16)	9 (20)	5 (11)	0,5
Гиперлипидемия	50 (58)	32 (73)	18 (43)	<b>&lt;0,001</b>
Гиперурикемия	18 (21)	15 (34)	3 (6)	<b>&lt;0,001</b>

Пациенты низкого СС риска двух групп достоверно различались по ЖМТ ( $p=0,04$ ). Наличие избытка жировой массы зарегистрировано только в основной группе у 44 (100%) пациентов (таблица 2).

У пациентов с АО чаще регистрировались АГ (причём в 34% случаев АГ была впервые выявленной), гиперлипидемия и гиперурикемия ( $p < 0,001$ ). Средние значения ИММ ЛЖ были выше в основной группе ( $p < 0,05$ ). Одновременно с этим выявлено достоверно более высокое значение ТИМср в группе АО ( $p < 0,001$ ).

Уровни липидных фракций, богатых ТГ (ХС неЛВП, ТГ) в группе пациентов с АО были достоверно выше по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Гипертриглицеридемия встречалась у 15 (34%) пациентов с АО против 2 (5%) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика скрининговых лабораторных показателей в исследуемых группах

Показатель	Общая группа (n=86)	с АО (n=44)	без АО (n=42)	<i>p</i>
ОХС, ммоль/л	5,3 [4,4; 5,8]	5,4 [4,5; 6,3]	5,3 [4,5; 6,1]	0,06
ХС ЛВП, ммоль/л	1,6 [1,3; 2,1]	1,5 [1,1; 1,9]	1,6 [1,2; 2,0]	0,2
ТГ, ммоль/л	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	0,4 [0,2; 0,6]	0,6 [0,3; 0,9]	0,4 [0,2; 0,7]	<b>0,02</b>
ХС ЛНП, ммоль/л	3,2 [2,4; 3,6]	3,3 [2,5; 4,5]	3 [2,3; 3,7]	0,06
ХС неЛВП, ммоль/л	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	5,13[4; 6,3]	5,57[4,4; 6,8]	4,67[3,6; 5,8]	<b>&lt;0,001</b>
вчСРБ, мг/л	2,11[0; 4,3]	3,02[0,4; 5,6]	1,16[0,1; 2,3]	<b>&lt;0,001</b>

### Алиментарно-зависимый СС риск и эктопическое распределение жировой ткани у лиц с АО в сравнении с группой контроля

При оценке эктопического депо жировой ткани стеатоз печени диагностирован у 23 (53%) пациентов с АО против 4 (9%) в контрольной группе ( $p < 0,01$ ); стеатоз поджелудочной железы выявлен только в группе АО – у 25 (57%) человек (таблица 4).

Таблица 4 – Особенности эктопического распределения жировой ткани в зависимости от наличия АО

Показатель	Общая группа (n=86)	с АО (n=44)	без АО (n=42)	<i>p</i>
Стеатоз печени, n (%)	27 (31)	23 (53)	4 (9)	<b>&lt;0,01</b>
Стеатоз поджелудочной железы, n (%)	25 (29)	25 (57)	0 (0)	<b>&lt;0,001</b>
ТЭЖ, мм (Ме [Q25; Q75])	3,2 [1,6; 4,8]	4,2 [2,7; 5,7]	2,1[1,2; 3,1]	<b>&lt;0,001</b>

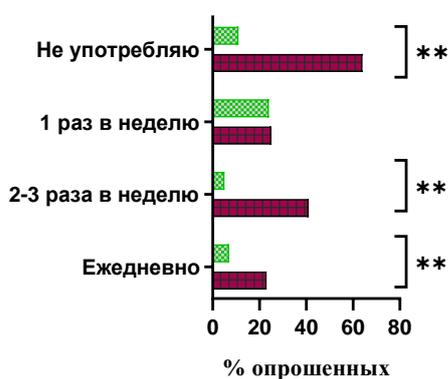
ТЭЖ была статистически значимо выше в группе АО по сравнению с контрольной: 4,2 [2,7; 5,7] мм и 2,1[1,2; 3,1] мм, соответственно ( $p < 0,001$ ).

Средние значения суммарного балла по шкале оценки питания были выше в группе АО по сравнению с контрольной:  $17 \pm 4$  баллов и  $8 \pm 2$  баллов, соответственно ( $p < 0,001$ ).

В основной группе пациентов с АО низкий алиментарно-зависимый СС 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 между группами были достоверными при  $p < 0,001$  для всех показателей.

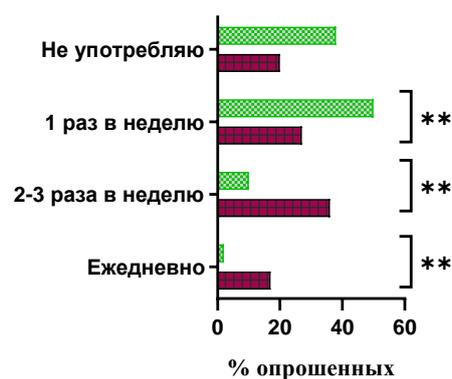
В основной группе пациентов наблюдались более высокая частота употребления полуфабрикатов и еды из сети «быстрого питания» ( $p < 0,01$ ), снеков ( $p < 0,01$ ), переработанного мяса ( $p < 0,01$ ) и сахаросодержащих напитков ( $p < 0,01$ ) в сравнении с контрольной группой. Хлебобулочные изделия входили в ежедневный рацион пациентов основной и контрольной группы одинаково часто (рисунок 2).

### Питание категории «фастфуд»



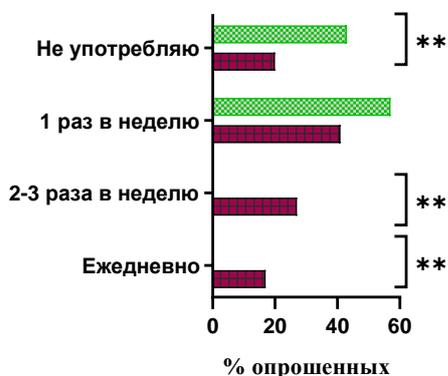
■ С АО  
■ Без АО

### Питание категории «снеки»



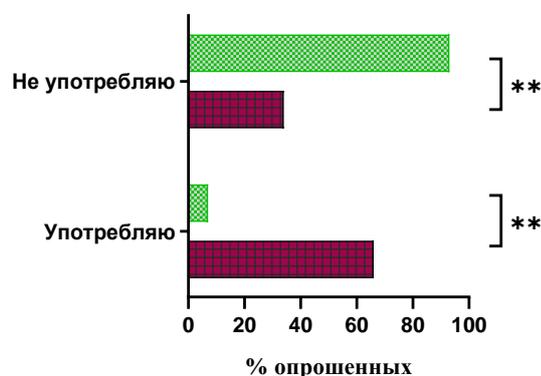
■ С АО  
■ Без АО

### Сахаросодержащие напитки



■ С АО  
■ Без АО

### Переработанное мясо



■ С АО  
■ Без АО

Рисунок 2 – Частота употребления продуктов с высокой энергетической ёмкостью (\*\* -  $p < 0,01$ )

У пациентов с АО наблюдались чрезвычайно низкое употребление орехов ( $p<0,01$ ), рыбы и морепродуктов ( $p<0,01$ ), овощей ( $p<0,001$ ) и фруктов ( $p<0,01$ ) в сравнении с контрольной группой (рисунок 3).

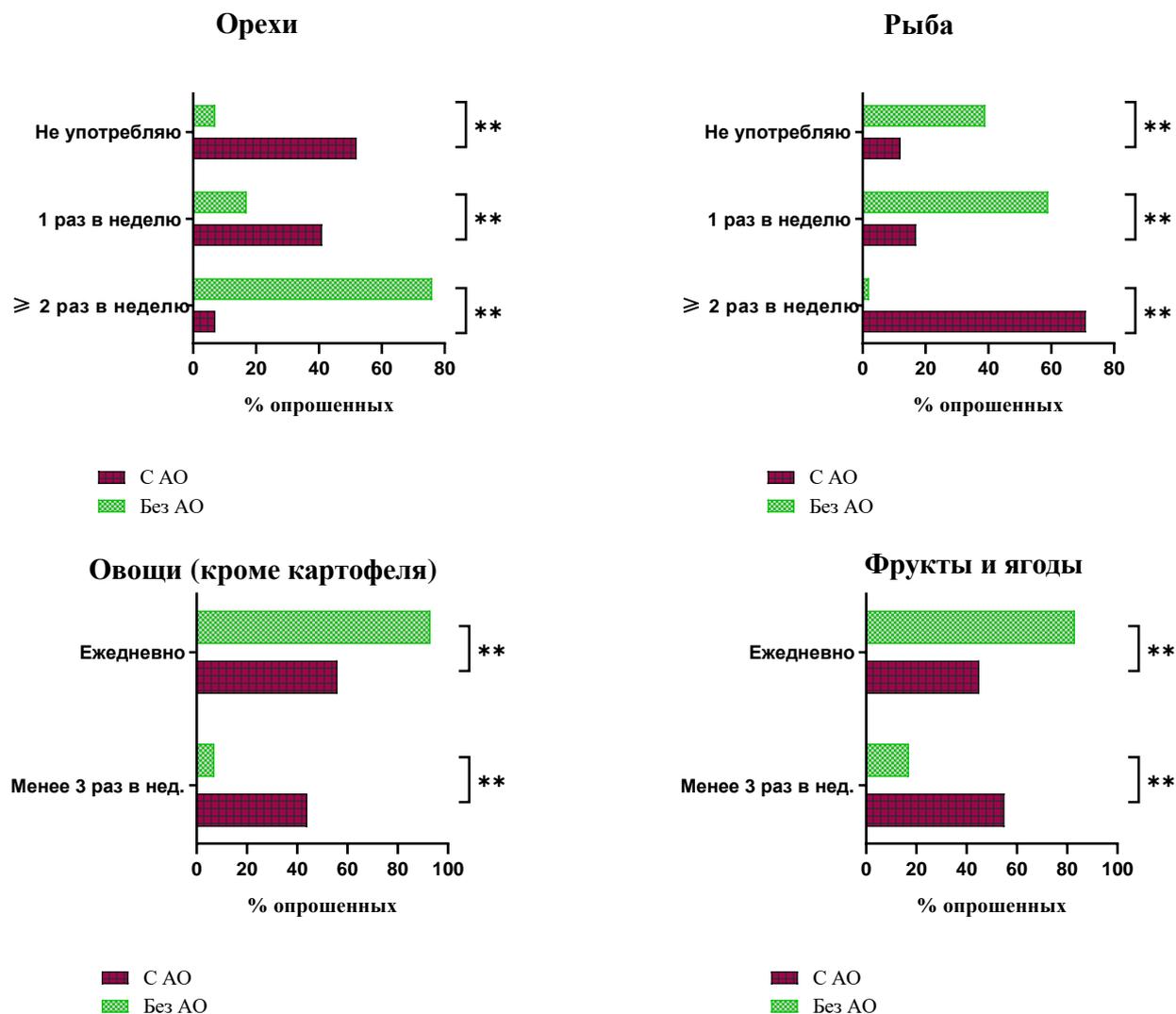


Рисунок 3 – Частота употребления полезных рацион-формирующих продуктов питания (\*\* -  $p<0,01$ )

Суммарный балл СС риска по шкале питания имел значимую положительную корреляционную связь с функциональной активностью С3-конвертазы ( $r=0,7$ ;  $p<0,05$ ), вчСРБ ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ), ЖМТ ( $r=0,8$ ;  $p<0,05$ ) и ТЭЖ ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ).

Т.о. показано, что углеводно-жировое питание с низким содержанием пищевых волокон сопряжено с увеличением эктопического депо жировой ткани и ассоциировано с хроническим воспалением, опосредованным активацией СК.

## Особенности состава мЛНП и их связь с традиционными факторами риска у пациентов с АО

По уровню МДА-ЛНП группы оказались сопоставимы ( $p=0,6$ ) (таблица 5). Уровень ммЛНП в основной группе был достоверно выше, чем в контрольной: 26 [18; 32] Ед и 14 [10;16] Ед ( $p=0,03$ ), соответственно.

При исследовании соотношения ХС/ТГ в ммЛНП были выявлены более низкие значения в группе АО, что свидетельствует о более высоком содержании ТГ в составе ммЛНП (таблица 5).

Таблица 5 – Уровень и структура мЛНП в зависимости от наличия АО, Ме [Q25; Q75]

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

Исследование связи между уровнем ммЛНП и показателями липидного спектра показало прямую корреляционную зависимость между ммЛНП и фракциями липидов, содержащими большое количество ТГ: ХС неЛВП ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ), ТГ ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ) (таблица 6). Такие изменения липидного профиля можно объяснить приверженностью нерациональному питанию и активацией ферментативной модификации обогащенных ТГ липопротеинов в условиях системного вялотекущего воспаления.

Таблица 6 – Значения коэффициентов корреляции ( $r$ ) между различными фракциями липидов у лиц с АО

Показатель	ммЛНП	МДА-ЛНП
ХС ЛВП	- 0,3	0,1
ТГ	<b>0,6</b>	н.д.
ХС ЛОНП	<b>0,6</b>	- 0,1
ХС ЛНП	0,3	н.д.
ОХС	0,4	н.д.
ХС неЛВП	<b>0,5</b>	н.д.
ммЛНП	–	н.д.
ХС/ТГ ммЛНП	<b>- 0,5</b>	0,1
МДА-ЛНП	н.д.	–

Примечание: все значения  $r$  достоверны при  $p<0,01$ ; н.д. – недостоверно

## Особенности функциональной активности СК и ее связь с традиционными СС факторами риска у пациентов с АО

Функциональная активность классического пути СК и исследуемой С3-конвертазы были статистически значимо выше в основной группе пациентов с АО по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ) (таблица 7).

Таблица 7 – Маркеры активации СК у пациентов низкого СС риска в зависимости от наличия АО, Ме [Q25; Q75]

Показатель	Общая группа (n=86)	с АО (n=44)	без АО (n=42)	<i>p</i>
С3-конвертаза, %	25,6 [14,2; 30]	34 [25; 49]	14,4 [11; 24]	<b>&lt;0,001</b>
Классический путь, %	102 [81; 111]	107 [93; 125]	97 [82; 102]	<b>0,02</b>
Лектиновый путь, %	62 [40; 82]	61 [39; 84]	62 [38; 83]	0,9
Альтернативный путь, %	110 [81; 139]	113 [79; 138]	108 [82; 125]	0,06
С3a-desArg, нг/мл	10,8 [7,4; 15]	10,5 [9; 13]	11,1 [7; 13]	0,3

Увеличение у лиц с АО функциональной активности классического пути СК, вовлеченного в процессы врожденного иммунитета, обеспечивающего защиту от экзо- и эндогенных антигенов, можно объяснить тем, что жировая ткань является источником синтеза многих белков, участвующих в каскадной активации СК, и на ранних стадиях атерогенеза превалирует атеропротективная активация классического пути СК. В частности, в настоящей работе была отмечена высокая активность ключевого ферментного комплекса классического пути активации – С3-конвертазы, которая является основным «поставщиком» анафилатоксинов С3а и С3б. Одновременно с этим функциональная активность альтернативного, лектинового путей и уровень С3а-desArg были сопоставимы в изучаемых группах.

Примечательно, что при изучении связей С3-конвертазы с другими маркерами активации СК были выявлены ассоциации с активностью классического пути СК ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ), что подтверждало ключевую роль указанного фермента в реализации данного пути активации. Также определена прямая корреляционная связь С3-конвертазы с вчСРБ ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ), что доказывает общность патогенетических механизмов воспаления.

Выявлены прямые умеренные корреляции между активностью С3-конвертазы и ммЛНП ( $r = 0,4$ ;  $p < 0,01$ ), ТГ ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,01$ ), ХС неЛВП ( $r = 0,3$ ;  $p < 0,01$ ), а также обратные умеренные корреляции с ХС/ТГ ммЛНП ( $r = -0,3$ ;  $p < 0,01$ ) и ХС ЛВП ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,01$ )

(таблица 8). В отношении функциональной активности классического пути СК были отмечены менее выраженные взаимосвязи.

Таблица 8 – Значения коэффициентов корреляции (r) между маркерами активации СК и параметрами липидного спектра у лиц с АО

Показатель	С3-конвертаза	Классический путь	С3a-desArg
ХС ЛВП	- 0,4**	- 0,2*	н.д.
ТГ	0,3**	0,3*	-0,2*
ХС ЛНП	н.д.	н.д.	н.д.
ОХС	н.д.	н.д.	н.д.
ХС неЛВП	0,3**	0,3*	-0,2*
МДА-ЛНП	н.д.	н.д.	н.д.
ммЛНП	0,4**	0,2*	н.д.
ХС/ТГ ммЛНП	- 0,3**	н.д.	н.д.

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; н.д. – недостоверно

Т.о., высокая активность С3-конвертазы классического пути СК была ассоциирована с неблагоприятным профилем липидного спектра, характеризующимся высоким содержанием ТГ в различных фракциях липопротеинов.

При изучении связи активации С3-конвертазы с наличием избытка жировой ткани были выявлены значимые корреляции с показателями ОТ, ИМТ, ЖМТ ( $r=0,7$ ;  $p < 0,01$ ), «годы ожирения» ( $r=0,8$ ;  $p < 0,01$ ) и умеренная корреляция с ТЭЖ ( $r=0,6$ ;  $p < 0,01$ ). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что жировая ткань определяет не только локальный уровень активации СК (ряд факторов синтезируется непосредственно адипоцитами), но и системный.

Активность СК и АГ неразрывно связаны через С1-комплемент-индуцированную активацию  $\beta$ -катенинового сигнального пути, который стимулирует структурное ремоделирование сосудистого русла с гиперплазией гладкомышечных клеток сосудов и инфильтрацией воспалительными клетками. В связи с этим была изучена связь маркеров СК и АГ в группах АО и контроля. Выявлена прямая значимая корреляция С3-конвертазы с САД и ДАД ( $r=0,6$ ;  $p < 0,01$ ) и ИММ ЛЖ ( $r=0,5$ ;  $p < 0,01$ ). При оценке функциональной активности классического пути СК обнаружены те же закономерности со значениями коэффициента корреляции в диапазоне 0,2 – 0,4. Выявленные ассоциации демонстрируют роль классического пути СК в развитии и потенцировании АГ.

Полученные данные позволяют предположить, что при АО активирован классический путь СК, инициирующий воспалительный процесс, нарушения липидного обмена и АГ.

**Связь маркеров адипозитии, липидного профиля и активации СК с  
выраженностью ультразвуковых признаков субклинического АС у пациентов с  
АО**

Корреляционный анализ продемонстрировал, что ЖМТ, «годы ожирения» и ТЭЖ у лиц с АО коррелируют с ТИМср ( $r=0,3$ ;  $r=0,4$ ;  $r=0,4$ ;  $p<0,05$  соответственно). Кроме того, выявлена достоверная прямая умеренная корреляция ТИМср с САД и ДАД ( $r=0,4$ ,  $p<0,05$ ) (таблица 9). Умеренные статистически значимые корреляции выявлены между ТИМср и маркерами нарушений липидного обмена (ОХС, ХС ЛНП, ТГ, ХС неЛВП) и уровнем мочевой кислоты ( $p<0,05$ ). Показатель ТИМср прямо коррелировал с концентрацией ммЛНП ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ), ТЭЖ ( $r=0,4$ ;  $p<0,05$ ) и имел обратную корреляцию с уровнем С3а-desArg ( $r= -0,4$ ;  $p<0,01$ ). Маркеры функциональной активации классического пути СК продемонстрировали слабую прямую корреляцию с величиной ТИМср ( $r=0,2$ ;  $p<0,05$ ).

Таблица 9 – Значения коэффициентов корреляции ( $r$ ) показателя ТИМср с изучаемыми параметрами у лиц с АО

Показатели	ТИМср, $r$
Годы ожирения	0,4*
ЖМТ	0,3*
ТЭЖ	0,4*
САД	0,4*
ДАД	0,4*
ХС неЛВП	0,4*
ТГ	0,3*
ХС ЛНП	0,4*
ОХС	0,4*
ммЛНП	0,5**
МДА-ЛНП	н.д.
С3а-desArg	- 0,4**
С3-конвертаза	0,2*
Классический путь СК	0,2*
СРБвч	0,2*
Мочевая кислота	0,3*
Глюкоза	0,3*

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; н.д. – недостоверно

В многофакторном линейном регрессионном анализе с поправкой на возраст и стаж ожирения было выявлено, что ТЭЖ вносит независимый вклад в увеличение

ТИМср, а показатель ЖМТ – в снижение ТИМср (таблица 10). Показатели уровня ХС неЛВП и ммЛНП не выступили в роли независимых факторов риска увеличения ТИМср.

Таблица 10 – Оценка связи ТИМср с показателями липидного обмена, адипозопатии, СК и АД у лиц с АО по данным многофакторного регрессионного анализа

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	t-статистика	p
<b>Возраст</b>	<b>0,4</b>	0,09	4,37	<b>&lt;0,001</b>
C3a-desArg	0,16	0,15	1,06	0,29
<b>ЖМТ</b>	<b>-0,4</b>	0,16	-2,5	<b>0,02</b>
<b>ТЭЖ</b>	<b>0,3</b>	0,13	2,4	<b>0,02</b>
ХС неЛВП	0,17	0,09	1,9	0,06
ммЛНП	0,18	0,13	1,4	0,15
САД	0,19	0,14	1,4	0,15

Полученные результаты указывают на то, что избыточное накопление ЖМТ может рассматриваться как защитный компенсаторный механизм для элиминации ТГ из кровотока и депонирования в адипоциты, тем самым обеспечивая протективный эффект в отношении развития гиперлипидемии и АС.

### ВЫВОДЫ

1. У пациентов с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска статистически значимо чаще выявляются 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 обнаруживается 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 коррелирует с обогащенными триглицеридами фракциями липидов: уровнем

холестерина, не относящегося к липопротеинам высокой плотности ( $r=0,5$ ;  $p<0,01$ ), уровнем триглицеридов ( $r=0,6$ ;  $p<0,01$ ).

3. У пациентов с абдоминальным ожирением низкого сердечно-сосудистого риска отмечается 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 коррелирует 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 ассоциировано с ростом средних значений толщины интима-медиа ( $\beta=0,3$ ;  $p=0,02$ ). Показатель жировой массы тела демонстрирует 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 вносят самостоятельного вклада в увеличение средних значений толщины интима-медиа.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам низкого сердечно-сосудистого риска вне зависимости от индекса массы тела требуется более тщательное обследование с обязательным определением окружности талии, стажа ожирения, алиментарного сердечно-сосудистого риска, анализа композиционного состава тела, ультразвуковых признаков эктопических депо жировой ткани и каротидного атеросклероза для своевременной реклассификации кардиоваскулярного риска.

2. У пациентов низкого риска с абдоминальным ожирением целесообразно исследование толщины эпикардального жира в качестве маркера, ассоциированного с нарушениями липидного обмена и субклиническим атеросклерозом.

3. У пациентов с абдоминальным ожирением группы низкого сердечно-сосудистого риска оценка функциональной активности С3-конвертазы классического пути активации, уровня модифицированных липопротеинов низкой плотности является перспективным направлением изучения липо- и атерогенеза и поиска новых терапевтических мишеней.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК и международную базу цитирования Scopus:**

1. Елиашевич, С.О. Особенности питания и распределения жировой ткани у лиц группы низкого сердечно-сосудистого риска в зависимости от наличия абдоминального ожирения / **С.О. Елиашевич**, М.Б. Худяков, О.В. Сенько, А.В. Кузнецова, О.Т. Ким, Д.Д. Нуньес Араухо, О.М. Драпкина // Вопросы питания — 2023. — Т. 92, №1. — С.74-84.
2. Федорович, А.А. Ассоциация множественно-модифицированных липопротеинов низкой плотности с ожирением / А.А. Федорович, О.М. Драпкина, **С.О. Елиашевич**, Б.Б. Шойбонов, Н.Ю. Сухинина, Е.А. Лавренова // Профилактическая медицина — 2018. — Т.21, № 6. — С.118-123.
3. Драпкина, О.М. Способ оценки функциональной активности С3-конвертазы классического пути активации комплемента / О.М. Драпкина, Б.Б. Шойбонов, **С.О. Елиашевич** // Клиническая лабораторная диагностика — 2017. — Т.62, №3. — С.177-181.

#### **Статьи в журналах, входящих в Перечень ВАК:**

4. Шойбонов, Б.Б. Скрининг-тест для определения функциональной активности классического пути системы комплемента / Б.Б. Шойбонов, О.М. Драпкина, **С.О. Елиашевич**, А.А. Федорович, Е.А. Лавренова, М.Ю. Карганов, И.Б. Алчинова, С.М. Толпыго, Д.В. Григорьева // Патогенез — 2018.— Т.16, №4. — С.134-137.
5. Шойбонов, Б.Б. Скрининг-тест для определения множественно-модифицированных липопротеинов низкой плотности-маркера субклинического атеросклероза / Б.Б. Шойбонов, О.М. Драпкина, **С.О. Елиашевич**, Е.А. Лавренова, А.А. Федорович, Н.Ю. Сухинина, С.М. Толпыго, Д.В. Григорьева, В.Ю. Баронец, Л.Ф. Панченко, А.А.

Кубатиев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия — 2018. — Т.62, №4. — С.227-236.

#### Тезисы:

6. **Eliashevich, S.O.** The classical pathway is critical for pathogenic complement activation in patients with abdominal obesity / **S.O. Eliashevich**, O.M. Drapkina, B.B. Shoibonov // 25th European Congress on Obesity. 17-20 May 2017, Porto, Portugal. Obesity Facts.— 2017.— 10, suppl 1. – p.98.
7. **Eliashevich, S.O.** A new method to determine the modified LDL atherogenicity among patients at low cardiovascular risk / **S.O. Eliashevich**, O.M. Drapkina, B.B. Shoibonov // 85th EAS congress. 24-27 April 2017, Prague, Czech Republic. Atherosclerosis.— 2017.— 263. – p. e200.
8. **Eliashevich, S.** The complement system activity and lipid metabolism among patients with central obesity / **S.O. Eliashevich**, O.M. Drapkina, B.B. Shoibonov // 28th European Congress on Obesity. 10-13 May 2021, London, Great Britain. Obesity Facts.— 2021.— 16, Suppl 1. – p.160.
9. **Eliashevich, S.O.** The complement system activity and lipid metabolism among low risk patients with central obesity / **S.O. Eliashevich**, O.M. Drapkina, B.B. Shoibonov // 89th EAS Congress. May 30-June 02, Helsinki, Finland, 2021. Atherosclerosis.— 2021.— 331, - p. e141-e142.
10. **Eliashevich, S.** Protective role for C3a-des Arg in atherogenesis among patients with central obesity / **S. Eliashevich**, B. Shoibonov, M. Khudyakov, V. Dadaeva, O. Senko, A. Kuznetsova, O. Drapkina // 29th European Congress on Obesity, 04-07 May 2022, online. Obesity Facts.— 2022.— 15, suppl. 1. – p.196.
11. **Eliashevich, S.O.** The diet assessment clarifies cardiovascular risk / **S. Eliashevich**, B. Shoibonov, M. Khudyakov, V. Dadaeva, O. Senko, A. Kuznetsova, O. Drapkina // 90th EAS Congress 2022, 22-25 May 2022, Milan, Italy. // Atherosclerosis.— 2022.— 355. – p. e214.