

*На правах рукописи*

ГОМЫРАНОВА НАТАЛИЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ БИОХИМИЧЕСКИХ  
МАРКЕРОВ АТЕРОГЕННЫХ НАРУШЕНИЙ С  
БИОЛОГИЧЕСКИМ И ХРОНОЛОГИЧЕСКИМ  
СТАРЕНИЕМ СОСУДОВ**

03.01.04. – Биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Москва 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные руководители-**

д.б.н., профессор

**Виктория Алексеевна Метельская**

д.м.н., профессор

**Ольга Николаевна Ткачева**

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор,

руководитель лаборатории

проблем атеросклероза

ИЭК ФГБУ НМИЦК МЗ РФ

**Сергей Николаевич Покровский**

доктор биологических наук,

старший научный сотрудник лаборатории

биохимии азотфиксации и метаболизма азота,

ФГУ Федеральный исследовательский центр

«Фундаментальные основы

биотехнологии» РАН

**Константин Борисович Шумаев**

**Ведущая организация:** НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г в \_\_\_\_\_

на заседании диссертационного совета Д 001.002.01 при

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУН «ФИЦ

питания и биотехнологии», а также на сайте [www.ion.ru](http://www.ion.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор биологических наук

**Шилина Наталия Михайловна**

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
Апо	аполипопротеин
вчСРБ	высокочувствительный С-реактивный белок
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	интерлейкин-6
КМ	Комплексный биоМаркер
ЛВП	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	липопротеиды низкой плотности
ЛОНП	липопротеиды очень низкой плотности
Лп(а)	липопротеид (а)
ЛПП	липопротеиды промежуточной плотности
ОШ	отношение шансов
САД	систолическое артериальное давление
СРПВ	скорость распространения пульсовой волны
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	триглицериды
ФР	факторы риска
ХС	холестерин
ЧСС	частота сердечных сокращений
AUC	Area Under Curve, площадь под кривой
ROC	Received Operator Curve
vWF	фактор Виллебранда
HbA1c	гликированный гемоглобин
НОМА-IR	индекс инсулинорезистентности

В настоящей работе использованы следующие термины:

- **Хронологический возраст сосудов** – соответствует возрасту человека;
- **Биологический возраст сосудов** – соответствует степени жесткости сосудистой стенки (молодые сосуды - с нормальной жесткостью, СРПВ  $\leq 10$  м/с; старые сосуды – жесткие, СРПВ  $>10$  м/с).

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Болезни системы кровообращения, включая ССЗ, сохраняют лидирующие позиции среди основных причин заболеваемости, инвалидности и смертности в развитых странах, в том числе, в России. В международных эпидемиологических исследованиях было показано, что хронологический (паспортный) возраст человека является одним из основных факторов риска этих заболеваний. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что важнейшую роль в детерминации биологического возраста играет физиологическое состояние стенки артерий, а старение сосудов, в свою очередь, сопряжено со старением всего организма и развитием заболеваний (Lim MA, 2009; Vlachopoulos C, 2010). Это связано с тем, что появляющиеся с возрастом структурно-функциональные изменения артериальной стенки создают условия, которые способствуют началу и/или прогрессированию ССЗ. Имеются данные о том, что скорость и степень возрастных изменений в сосудистой стенке зависит от множества факторов и их взаимодействий между собой, а именно: наследственности, образа жизни, факторов окружающей среды и наличия сопутствующих заболеваний. В итоге, артериальная жесткость все чаще рассматривается как важный фактор, определяющий уровень сердечно-сосудистого риска (Arnett DK, 2000).

Достижения последних лет в области изучения биологии сосудов позволили установить, что одним из нарушений, связанных с возрастным изменением сосудов, является повышение жесткости артериальной стенки (Cameron JD, 2007). Показателем артериальной жесткости считают СРПВ (Meyer ML, 2016; Gujral DM, 2016).

Наряду с увеличением жесткости сосудов вклад в развитие их возрастных изменений вносят нарушения ряда биохимических систем организма, в т.ч., транспорта липидов в составе липопротеидов плазмы крови, инсулинозависимой утилизации глюкозы клетками, а также сочетания этих нарушений. В качестве пусковых механизмов возрастных изменений сосудистой стенки рассматривают окислительный стресс, хроническое воспаление, повышенную склонность к тромбообразованию (Barzilai N, 2003; Scuteri A, 2004; Atzmon G, 2006; Goldin A, 2006).

Вопрос о том, существует ли взаимосвязь между возрастными характеристиками сосудов, определяемыми клинико-инструментальными методами, и биохимическими маркерами, которые свидетельствуют о высоком атерогенном потенциале и определяются в крови лабораторными методами, и каков характер такой взаимосвязи, остается нерешенным.

На основании накопленных данных литературы была сформулировано предположение о том, что нарушения функционирования

метаболических систем организма, сопряженные с повышенным атерогенным потенциалом, в определенной мере способствуют преждевременному биологическому старению сосудов, что, в совокупности, может привести к раннему атеросклерозу и артериосклерозу. Представлялось целесообразным выяснить: вовлечены ли в процессы сосудистого старения, связанного или не связанного с хронологическим возрастом человека, сочетания кардиометаболических нарушений в системе липопротеидов, наличие гипергликемии/инсулинорезистентности, проявлений хронического воспаления, склонность к гиперкоагуляции.

**Цель исследования.** Изучить взаимосвязь между биохимическими маркерами атеротромбогенных нарушений с биологическим (структурно-функциональным) и хронологическим возрастом сосудов у лиц без клинических проявлений атеросклероза и выяснить возможность их использования в качестве биомаркеров сосудистого старения.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить наличие и изучить характер связи с биологическим (СРПВ) и хронологическим возрастом сосудов биохимических показателей функциональной активности ряда метаболических систем, включая: липид-транспортную систему крови - спектр липидов и липопротеидов, уровень апо АI и В, Лп(а); систему инсулин-опосредованного поглощения глюкозы клетками - уровни глюкозы, HbA1c, С-пептида, инсулина, индекс НОМА-IR; систему гемостаза - уровень фибриногена, активность vWF; маркеров хронического воспаления - уровни ИЛ-6, vчСРБ.
2. Изучить связь СРПВ с субфракционным спектром апо В-содержащих липопротеидов; сравнить два метода определения концентрации мелких плотных ЛНП.
3. Определить корреляционные связи между СРПВ - показателем жесткости артерий и биохимическими факторами, вовлеченными в патогенез атеротромбоза, в зависимости от хронологического возраста.
4. С помощью математических моделей оценить и проанализировать вклад факторов риска ССЗ и биохимических показателей, а также их сочетаний в детерминацию риска наличия жестких сосудов.
5. Разработать и предложить комплексный маркер, позволяющий оценивать состояние сосудистой стенки до проведения клинко-инструментальных исследований.

**Научная новизна.** Впервые в зависимости от хронологического возраста (годы) проведен комплексный сравнительный анализ результатов клинко-инструментальной оценки состояния артериальной стенки (биологического возраста сосудов) и уровнем ключевых биохимических показателей, характеризующих состояние метаболизма. Выявлены

зависимые и/или независимые от хронологического возраста человека взаимосвязи между жесткостью сосудов и показателями липид-транспортной системы, проявлениями инсулинорезистентности, признаками хронического воспаления.

Впервые показано, что в относительно молодом возрасте (до 45 лет), повышенная СРПВ чаще сочетается с основными факторами риска ССЗ, что свидетельствует о высоком суммарном риске этих заболеваний у молодых людей.

Впервые сформирован комплекс показателей, детерминирующих развитие жестких сосудов у молодых, к которым относятся повышенное АД, избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена и атерогенный липидный профиль.

Впервые в мире проведен анализ субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей в зависимости от возраста и СРПВ; выявлены особенности субфракционного распределения этих липопротеидов у младших с жесткими сосудами и у старших с эластичными. Установлено, что преждевременное формирование жестких сосудов у лиц младшего возраста связано с повышенной долей ЛОНП и ЛПП В и концентрацией в них ХС.

Впервые обнаружено, что эластичность сосудистой стенки у лиц старшего возраста сопряжена с низким уровнем ТГ и ЛОНП и сохраняется, несмотря на незначительно повышенные по сравнению с младшими уровни глюкозы и HbA1c, а также более высокие показатели хронического воспаления и тромбообразования. Жесткость сосудов у хронологически старшей группы сопряжена с увеличенной долей более мелких подфракций ЛПП (ЛПП В и ЛПП А), близких к ЛНП.

Полученные результаты позволили обнаружить специфику реализации механизмов утилизации ТГ-богатых липопротеидов в зависимости от хронологического и биологического возраста.

**Практическая значимость.** Результаты работы позволяют полагать, что применение различных подходов, включая контроль АД, дислипидемии, нарушений углеводного обмена вполне обосновано с точки зрения снижения биологического возраста сосудов.

Для оценки вероятности ускоренного биологического старения сосудов на основании полученных данных сформирован простой доступный для практического здравоохранения малоинвазивный КМ. Определены оптимальные пороговые значения показателей, составивших КМ: это уровни АД, ИМТ, ТГ и С-пептида. Предложенный КМ целесообразно использовать при прогнозировании вариантов старения сосудов у конкретного пациента и учета обнаруженных нарушений при планировании индивидуальных профилактических мероприятий. При

разработке целенаправленных персонализированных профилактических мероприятий следует учитывать и полученные в работе данные по возрастной специфике коррелятов СРПВ, свидетельствующих о наличии у молодых большего числа факторов риска, ассоциированных с повышенной СРПВ.

Определена значимость характеристики субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей и возможность детекции мелких плотных частиц ЛНП простым методом. Анализ субфракционного распределения липопротеидов низких плотностей с помощью системы Липопринт целесообразно использовать для научных исследований; доступный автоматизированный энзиматический метод – для широкого использования в лабораторной диагностике нарушений липидного профиля даже при нормолипидемии.

**Личный вклад автора.** Отбор пациентов для исследования в соответствии с критериями включения/исключения. Организация и участие в проведении анализа биохимических маркеров в клинко-диагностической лаборатории. Выполнение анализа субфракционного спектра липопротеидов плазмы крови с использованием системы Липопринт и Randox. Статистическая обработка и анализ результатов исследования.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 5 статей в рецензируемых российских журналах, рекомендованных ВАК России, 6 тезисов в материалах Российских конференций и 1 – международного конгресса.

**Внедрение в практику.** Результаты работы внедрены в научную и практическую работу Отдела изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ, а также в практическую работу клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

**Апробация материалов диссертации** Основные положения диссертации и результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (15-16 мая 2014, 28-29 мая 2015, 16-18 мая 2017, Москва), на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» (25-27 марта 2014, Москва), на научно-практической конференции с международным участием «ПРОФИЛАКТИКА 2015» (11 июня 2015, Москва), на 82 Конгрессе EAS (31 мая-3 июня 2014, Мадрид, Испания).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- Биологический возраст сосудов определяется совокупностью метаболических (биохимических) процессов протекающих в организме, и физиологическими особенностями функционирования артериальной стенки.
- Жесткость сосудов у молодых (ускоренное, или преждевременное биологическое старение) ассоциируется с повышенным уровнем АД, избыточной массой тела, атерогенными сдвигами в спектре липопротеидов, нарушениями углеводного обмена в виде повышенной концентрации С-пептида и сниженной чувствительности тканей к действию инсулина, а также начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию.
- Эластичность сосудистой стенки у лиц старшего возраста сопряжена с низким уровнем ТГ и ЛОНП и сохраняется, несмотря на незначительно повышенные уровни глюкозы и HbA1c, а также более высокие показатели хронического воспаления и тромбообразования.
- Жесткость артериальной стенки в старшем возрасте (сочетание хронологического и биологического старения) ассоциируется с проатерогенными изменениями субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеидов, гипергликемией, повышенным уровнем HbA1c, С-пептида и, как следствие, развитием инсулинорезистентности.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 136 стр. машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 17 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержащего 30 отечественных и 187 зарубежных источников.

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** Исследование является открытым одномоментным, выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (№06-01/13). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены 202 пациента обоего пола в возрасте 25-75 лет (68 мужчин и 134 женщины), прошедших амбулаторное обследование в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2013-2015 гг., по его результатам не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, не получавших регулярной терапии



сердечно-сосудистыми препаратами и соответствующих критериям включения/исключения.

При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали ИМТ, оценивали статус курения, измеряли АД, ЧСС.

**Клинико-инструментальные методы** набор пациентов и клинико-инструментальное обследование выполнены в Отделе профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

*Оценка жесткости сосудов.* Жесткость сосудов определяли по СРПВ на приборе SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия) с использованием метода аппланационной тонометрии. Жесткими считали артерии при СРПВ  $>10$  м/с; при СРПВ  $\leq 10$  м/с артерии считали эластичными (Van Bortel LM, 2012).

**Биохимические исследования** проводили в Клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России и в Отделе изучения биохимических маркеров риска ХНИЗ.

Стандартизацию и контроль качества биохимических исследований выполняли в соответствии с требованиями «Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований».

*Концентрацию общего ХС и ТГ* и ряда других биохимических параметров определяли на биохимическом анализаторе «Сапфир» с использованием диагностических наборов фирмы «ДиаС» (Германия). Концентрацию ХС ЛВП определяли в супернатанте после осаждения из сыворотки апо В-содержащих липопротеидов тем же методом. Уровень ХС ЛНП вычисляли по формуле Фридвальда.

*Концентрацию в сыворотке крови апо А, апо В и уровень Лп(а)* определяли иммунотурбидиметрическим методом. *Уровень глюкозы* - глюкозооксидазным методом. *Уровень СРБ* определяли высокочувствительным иммунотурбидиметрическим методом с применением карбоксилированных полистироловых частиц.

*При анализе субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеидов* низких плотностей использованием два метода:

- Метод электрофореза в готовых трубочках с 3% ПААГ с последующим сканированием и компьютерной обработкой данных (Липопринт ЛНП система (Quantimetrix Lipoprint LDL System, США). Метод позволяет идентифицировать следующие липопротеиды и их субфракции: ЛОНП; три субфракции ЛПП: ЛПП С, ЛПП В, ЛПП А; до семи субфракций ЛНП: крупные ЛНП1 и менее крупные ЛНП2; мелкие ЛНП3-7, а также ЛВП.

- Энзиматический метод с использованием реактивов фирмы «Randox» (Великобритания) позволяет определить суммарную концентрацию ХС в мелких плотных частицах (ЛНПЗ-7).

*Концентрацию инсулина и С-пептида* оценивали методом хемилюминисцентного иммуноанализа на микрочастицах с помощью автоматизированного иммунохимического анализатора «ARCHITECT i2000sr» (США) с использованием наборов фирмы «Abbott» (США). *Инсулинорезистентность* - по индексу НОМА-IR (Matthews DR, 1985). *Концентрацию ИЛ-6* измеряли с помощью иммуноферментного анализа (eBioscience, an Affymetrix Company, Австрия). *Концентрацию фибриногена* в плазме крови определяли по методу Клауса на коагулометрическом анализаторе ACL Elite (США); *активность vWF* в плазме крови - с помощью латексного турбидиметрического анализа на этом же анализаторе.

При статистическом анализе результатов использовали пакеты статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20 и SAS v.9.4. Для каждой из непрерывных величин представлены как средние значения (Mean) и стандартное отклонение (SD), так и медиана (Me) и минимальные-максимальные значения. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Сравнивали средние в 4-х группах с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), сравнение медиан с помощью критерия Краскала-Уоллиса. Для оценки вероятности наличия жестких артерий на основании комплекса биохимических показателей крови применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов (ОШ) в однофакторных и многофакторных моделях. Чувствительность и специфичность маркеров определяли при помощи ROC-анализа. Уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Клинико-антропометрическая характеристика участников исследования.** Средний возраст составил  $48,5 \pm 12,8$  лет. Среди них 33,2% (n=67) - мужчины и 66,8% (n=135) - женщины, курящие 17,8% (n=36). В общей группе пациентов среднее значение ИМТ оказалось равным  $27,3 \text{ кг/м}^2$ . По средней величине СРПВ различий между мужчинами и женщинами выявлено не было:  $10,5 \pm 2,8$  м/с у женщин и  $10,4 \pm 2,2$  м/с у мужчин. Средние уровни САД и ДАД находились на целевых уровнях  $-122,4 \pm 16,7$  и  $76,5 \pm 10,3$  мм рт. ст., соответственно.

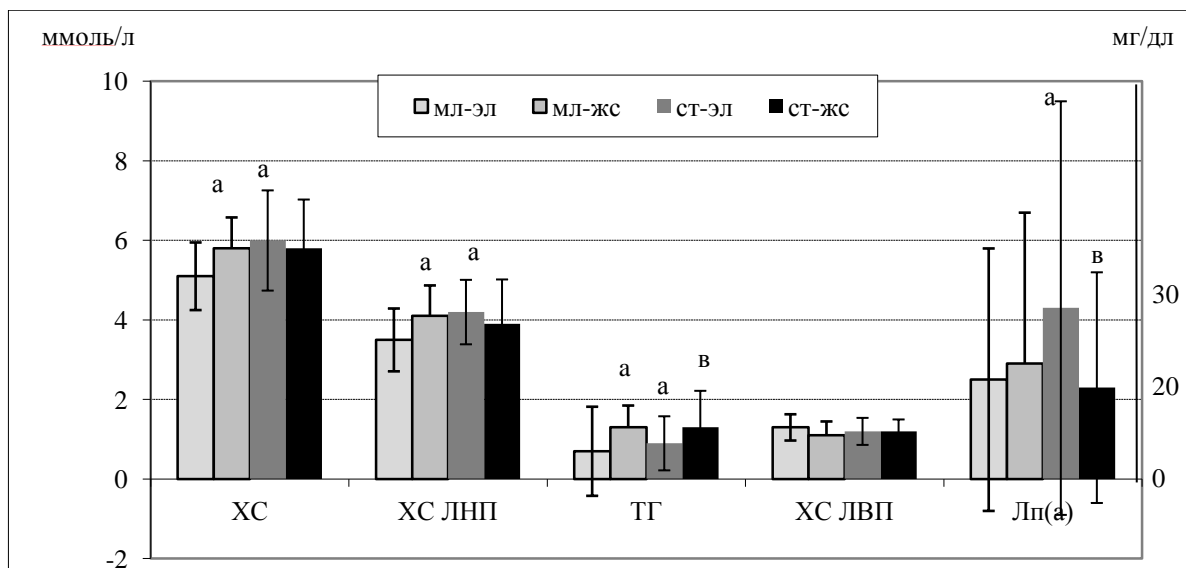
Учитывая тот факт, что биологический возраст сосудов соответствует степени жесткости артериальной стенки (молодые сосуды, эластичные - СРПВ  $\leq 10$  м/с; старые сосуды – жесткие, СРПВ  $>10$  м/с), были

сформированы следующие группы: 1-я – младшие с эластичными сосудами (Мл-эл, n=56; СРПВ=8,1±1,16 м/с); средний возраст 35±6,4 лет; 2-я – младшие с жесткими сосудами (Мл-жс, n=30; СРПВ=11,0±0,92 м/с); средний возраст 38±5,7 лет; 3-я – старшие с эластичными сосудами (Ст-эл, n=39; СРПВ=8,8±0,92 м/с); средний возраст 57±7,1 лет; 4-я – старшие с жесткими сосудами (Ст-жс, n=77; СРПВ=12,8±2,43 м/с); средний возраст 58±8,3 лет (рисунок 1).



Рис. 1 Группы пациентов, включенных в анализ

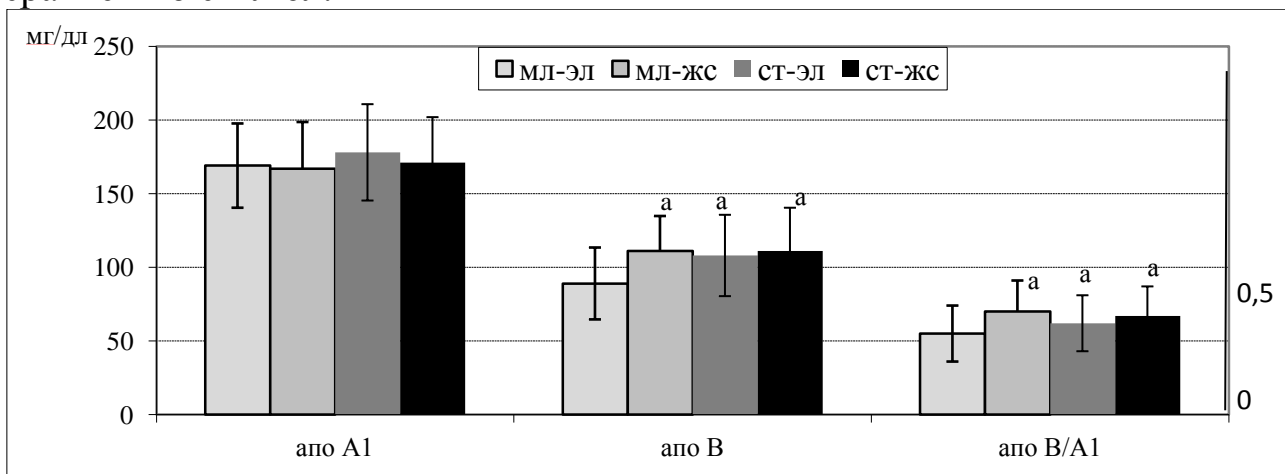
**Взаимосвязь нарушений системы липопротеидов плазмы крови с биологическим и хронологическим возрастом сосудов.** На рисунке 2 представлены результаты обобщенного анализа показателей липидного профиля включенных в исследование пациентов в соответствующих группах. В группе мл-жс по сравнению с мл-эл выявлены более высокие уровни общего ХС, в основном, за счет повышенного уровня ХС ЛНП. Обнаружены различия по уровню ТГ и Лп(а) между пациентами ст-жс и лицами того же возраста с эластичными сосудами. При этом у лиц с эластичными сосудами обнаружены зависимые от возраста различия: у старших уровни общего ХС и ХС ЛНП оказались более высокими. Выявлены различия в уровне ТГ, ассоциированные как с жесткостью сосудов, так и с возрастом. Различия в уровне Лп(а) были выявлены только среди лиц с эластичными сосудами: этот показатель оказался достоверно выше в группе ст-эл по сравнению с мл-эл.



Примечание: Достоверность различий между группами  $p < 0,05$ :  
<sup>a</sup> по сравнению с мл-эл; <sup>b</sup> по сравнению с ст-эл

Рис. 2 Уровень липидов сыворотки крови пациентов, различающихся по СРПВ и хронологическому возрасту ( $M \pm SD$ )

На рисунке 3 представлены результаты определения содержания основных белковых компонентов ЛВП - апо А1 и липопротеидов низких плотностей – апо В, соответственно. При одинаковом содержании апо А1 независимо от возраста пациентов и степени жесткости сосудистой стенки уровень апо В и величина отношения апо В/А1, как показателя атерогенности спектра липопротеидов, была выше во всех группах по сравнению с мл-эл.



Примечание: Достоверность различий между группами  $p < 0,05$ :  
<sup>a</sup> по сравнению с мл-эл

Рис. 3 Уровень аполипопротеинов сыворотки крови пациентов, различающихся по СРПВ и хронологическому возрасту ( $M \pm SD$ )

**Особенности субфракционного распределения апо В-содержащих липопротеидов.** На рисунке 4 представлен суммарный анализ субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей. Независимо

от возраста пациентов у лиц с жесткими сосудами доля ЛОНП выше по сравнению с пациентами соответствующих возрастных групп, имеющими эластичные сосуды. В группе ст-жс в пределах фракции ЛПП доля подфракции наиболее крупных частиц ЛПП-С была ниже, чем в группах ст-эл и мл-жс. В то же время, доля мелких частиц ЛПП-В и, особенно подфракции ЛПП-А, оказались выше в группе ст-жс.

Таким образом, у ст-жс в пределах подфракции ЛПП отмечается сдвиг в сторону более мелких частиц, близких по плотности к ЛНП.

При анализе уровня ХС в субфракциях апо В-содержащих липопротеидов в группах разного возраста с эластичными сосудами выявлена более высокая его концентрация в ЛОНП и в субфракциях ЛПП-С, ЛПП-В, ЛНП-2, в то время как в группах с жесткими сосудами различий не выявлено. В группах, различающихся и по возрасту, и по жесткости, более высоким оказался уровень ХС в ЛОНП и в субфракциях ЛПП-В, ЛПП-А.

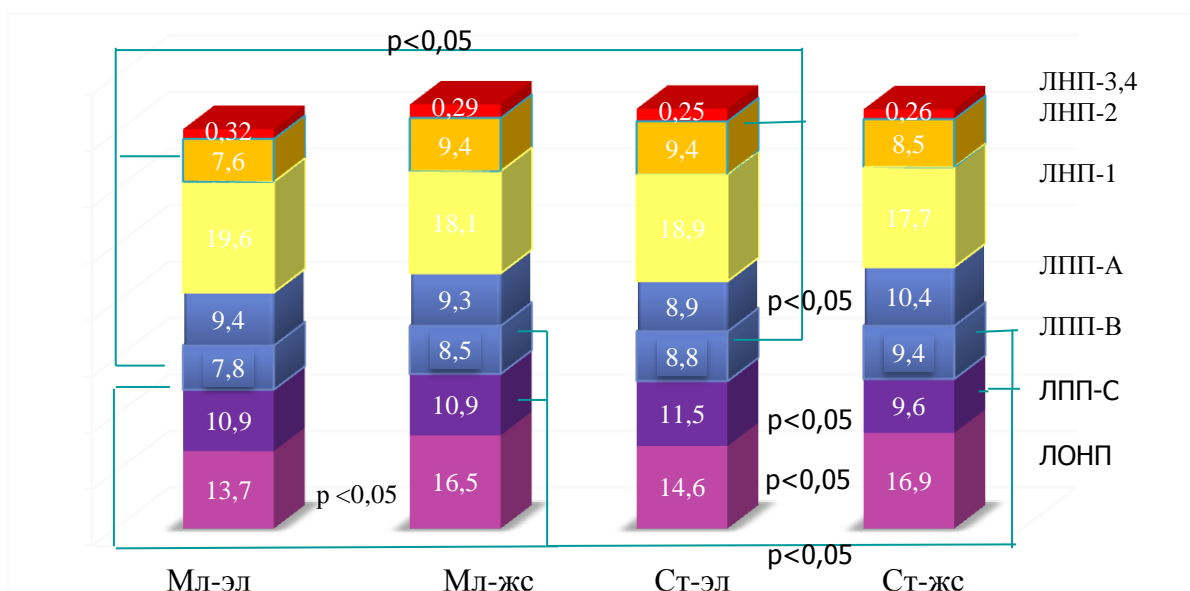


Рис. 4 Анализ субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей по размеру частиц (доля субфракции,%)

При анализе зависимости между содержанием ХС в мелких плотных частицах ЛНП, определенным двумя методами (Липопринт и Рэндокс) в подвыборке пациентов, случайно отобранных из всей обследованной когорты (n=65), обнаружена умеренно выраженная положительная корреляция (коэффициент корреляции  $r=0,545$ ;  $p=0,00005$ ). Уравнение регрессии выглядит следующим образом:  $Y = 0,315 + 0,845 \cdot X$ .

Таким образом, показана сопоставимость двух лабораторных методов количественной оценки мелких плотных ЛНП, которые могут быть использованы в зависимости от поставленной аналитической задачи:

Липопринт ЛНП система – для научных исследований с более полной характеристикой субфракционного спектра, а энзиматический метод Рэндокс – для более широкого использования в лабораторной диагностике нарушений липидного спектра.

**Значение вариаций субфракционного спектра апо В-содержащих липопротеидов в детерминации риска наличия жестких артерий.** Для того, чтобы понять какие параметры субфракционного спектра липопротеидов сопряжены с преждевременным формированием жестких артерий у молодых, с одной стороны, и с чем ассоциируется возможность сохранения эластичных сосудов в старшем возрасте, с другой, мы провели анализ однофакторных и многофакторных моделей логистической регрессии, в которых сравнение выполнено в каждой возрастной группе в зависимости от уровня СРПВ.

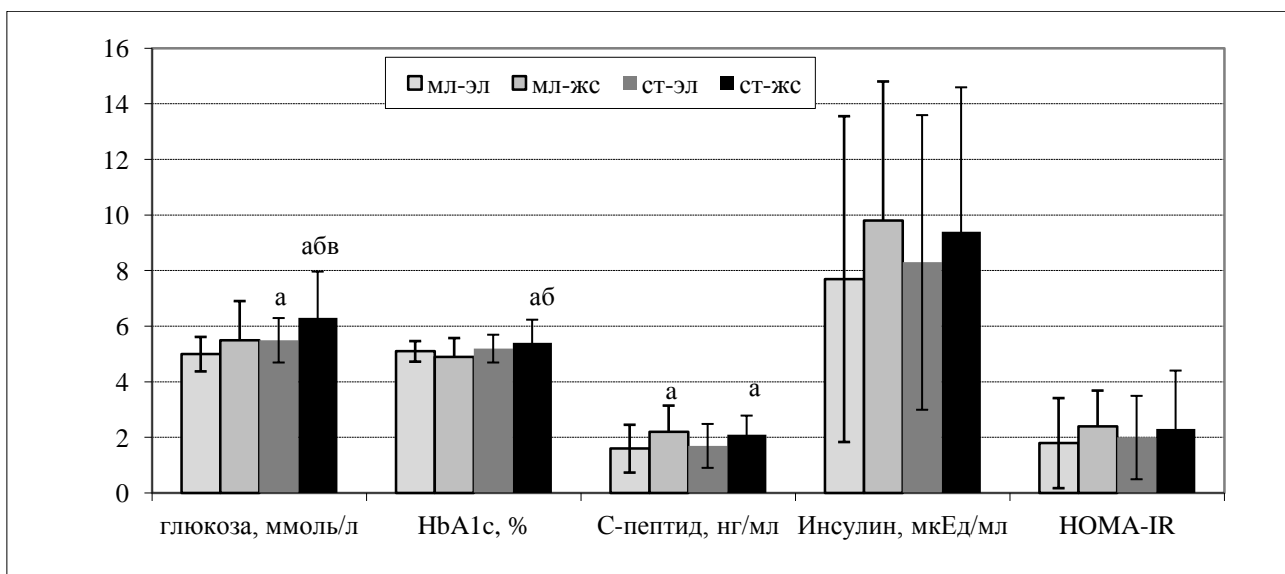
У младших вклад в детерминацию риска наличия СРПВ  $> 10$  м/с вносят концентрация апо В: ОШ=1,03 (1,02-1,06); ( $p=0,0006$ ), уровень ХС ЛОНП: ОШ=1,09 (1,04-1,15);  $p=0,0006$ , ХС ЛПП В: ОШ=1,21 (1,07-1,37);  $p=0,0016$ ; положительный вклад вносит и ХС ЛНП2: ОШ=1,05 (1,00-1,09),  $p=0,0305$ . При многофакторном анализе, оценивающим совокупный вклад показателей субфракционного спектра, значимой переменной оказался только ХС ЛОНП: ОШ=1,07 (1,01-1,13);  $p=0,0176$ .

У старших вероятность иметь СРПВ  $>10$  м/с при однофакторном анализе определяется повышенным уровнем ТГ: ОШ=2,03 (1,08-3,81);  $p=0,027$ ) и сниженным уровнем ХС ЛПП С: ОШ=0,93 (0,88-0,98);  $p=0,0066$ . При многофакторном анализе совокупный вклад определяется повышенным уровнем ХС ЛОНП: 2,73 (1,24-5,98);  $p=0,0113$  и ХС ЛПП А: ОШ=1,23 (1,02-1,47);  $p=0,0268$  и сниженным его уровнем в ЛПП С: ОШ=0,89 (0,83-0,96);  $p=0,002$  и ЛНП2: ОШ=0,96 (0,92-0,99);  $p=0,0188$ .

**Инсулинозависимая утилизация глюкозы.** Наряду с атерогенными сдвигами липидного профиля, к факторам, способствующим ускоренному развитию атеросклероза и артериосклероза, относят нарушения инсулинозависимого метаболизма глюкозы. Проведен анализ показателей углеводного обмена: глюкозы, HbA1c, С-пептида, инсулина и показателя инсулинорезистентности НОМА-IR.

Отмечено, что в обеих группах старших пациентов уровень глюкозы выше по сравнению с младшими с эластичными сосудами; более того уровень глюкозы у ст-жс был значимо выше, чем у ст-эл и у мл-жс (рисунок 5). Эти различия ассоциировались с более высокой долей HbA1c у лиц ст-жс по сравнению с мл-эл, так и с мл-жс.

Несмотря на отсутствие значимых различий в концентрации инсулина между группами пациентов, различающимися по возрасту и жесткости артерий, было обнаружено, что и мл-жс, и ст-жс отличается от мл-эл более высоким уровнем С-пептида в плазме крови.



Примечание: Достоверность различий между группами  $p < 0,05$ :

<sup>a</sup>по сравнению с мл-эл; <sup>б</sup>по сравнению с мл-жс; <sup>в</sup>по сравнению с ст-эл

Рис. 5 Показатели углеводного обмена в зависимости от СРПВ и хронологического возраста ( $M \pm SD$ )

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR был выше только в ст-жс по сравнению с мл-эл артериями.

**Хроническое воспаление/система гемостаза.** Различий в показателях воспаления ИЛ-6 и вчСРБ не обнаружено ни в зависимости от возраста, ни в зависимости от жесткости сосудистой стенки. Вместе с тем, среди лиц старшего возраста выявлен более высокий уровень фибриногена:  $3,57 \pm 0,70$  и  $3,45 \pm 0,52$  г/л по сравнению с возрастной группой мл-эл ( $3,02 \pm 0,49$  г/л) и активность vWF:  $109,0 \pm 46,1$  и  $108,0 \pm 33,1\%$  против  $90,5 \pm 31,6\%$ . При сравнении двух групп разного возраста с жесткими сосудами были обнаружены более высокие значения уровня фибриногена:  $3,45 \pm 0,52$  г/л по сравнению  $3,22 \pm 0,48$  г/л и активность vWF:  $108,0 \pm 33,1\%$  против  $91,6 \pm 24,5\%$  ( $p < 0,05$  для всех случаев).

**Корреляты СРПВ с факторами риска ССЗ.** Для выявления факторов, связанных с повышенной СРПВ и, соответственно, с повышенной жесткостью артериальной стенки, были построены и проанализированы логистические регрессионные модели (таблица 1). Согласно модели линейной регрессии 1, включающей широкий спектр переменных, СРПВ независимо коррелирует с возрастом и уровнем С-пептида ( $R^2 = 0,270$ ;  $p < 0,00001$ ). В рамках модели 2, дополнительно

включающей показатели субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей, определенного двумя методами, СРПВ, ассоциируется с возрастом, уровнем САД и содержанием глюкозы в крови.

Таблица 1

Модели линейной регрессии, полученные для всей когорты прямым пошаговым методом

Предиктор	$\beta \pm SE$	p
Модель 1: СРПВ=4,58+0,090*[годы]+ 0,750*[С-пептид]		
Возраст	0,090±0,014	0,001
С-пептид	0,750±0,221	0,0009
Модель 2: СРПВ=0,859+0,652*[годы]+0,505*[глюкоза]+0,028*[САД]		
Возраст	0,065±0,015	0,000029
САД	0,028±0,0119	0,0192
Глюкоза	0,505±0,143	0,000541

Чтобы выяснить, зависят ли корреляты СРПВ с ФР ССЗ от возраста, были определены парные ранговые коэффициенты корреляции Спирмана (таблица 2), а также проведен анализ множественной линейной регрессии в обеих возрастных группах.

В младшей группе обнаружена положительная корреляция между СРПВ, с одной стороны, и возрастом, ИМТ и уровнем фибриногена, с другой, тогда как в старшей группе корреляция между СРПВ и перечисленными ФР ССЗ отсутствовала. Значения коэффициентов корреляции между СРПВ и уровнем липидных и апобелковых компонентов липопротеидов свидетельствовали о том, что в младшей возрастной группе положительно коррелировали с СРПВ ХС общий и ХС ЛНП, ТГ, уровень апо В и апоВ/АІ. У лиц старшего возраста корреляция между СРПВ и показателями липидного профиля отсутствовала, корреляция с апо В/АІ и уровнем ТГ была более слабой, но статистически значимой, а для апо В - на уровне тенденции.

Из показателей обмена углеводов у лиц младшей группы с СРПВ коррелировали уровень глюкозы, инсулина и НОМА-ІR. У старших пациентов отмечена тенденция к положительной корреляции СРПВ с инсулином и НОМА-ІR.



Ранговые коэффициенты корреляции между СРПВ и факторами риска ССЗ, связанными с атеросклерозом, для младшей и старшей групп

Показатель	Ранговый коэффициент Спирмана (R)			
	Младшие	p	Старшие	p
Возраст, лет	<b>0,3076</b>	<b>0,0047</b>	0,0067	0,9501
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<b>0,4410</b>	<b>0,0000</b>	0,1715	0,1165
САД, мм рт. ст.	0,1152	0,3152	-0,1404	0,1920
ДАД, мм рт. ст.	0,1226	0,2848	-0,0793	0,4628
Общий ХС, ммоль/л	<b>0,3196</b>	<b>0,0032</b>	0,0056	0,6015
ХС ЛНП, ммоль/л	<b>0,3192</b>	<b>0,0033</b>	0,0155	0,8855
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,1796	0,1042	-0,0464	0,6656
ХС-неЛВП, ммоль/л	<b>0,3389</b>	<b>0,0017</b>	0,0831	0,4390
ТГ, ммоль/л	<b>0,3527</b>	<b>0,0011</b>	<b>0,2662</b>	<b>0,0117</b>
ЛП(а), мг/дл	-0,1469	0,1850	-0,1595	0,1333
Апо АІ, мг/дл	-0,1410	0,2036	-0,0438	0,6818
Апо В, мг/дл	<b>0,3673</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,2054</b>	<b>0,0521</b>
Апо В/АІ	<b>0,3935</b>	<b>0,0002</b>	<b>0,2202</b>	<b>0,0370</b>
Глюкоза, ммоль/л	<b>0,2369</b>	<b>0,2369</b>	0,1698	0,1204
НbА1с, %	-0,1215	0,2832	-0,0353	0,7415
Инсулин, мкЕд/мл	<b>0,3802</b>	0,0010	<b>0,2255</b>	<b>0,0687</b>
НОМА-ІR	<b>0,3689</b>	0,0014	<b>0,2441</b>	<b>0,0510</b>
вчСРБ, мг/л	0,1153	0,3085	-0,0390	0,7167
Фибриноген, г/л	<b>0,2883</b>	<b>0,0100</b>	0,0539	0,6159

Характер взаимосвязи обнаруженных метаболических коррелятов с СРПВ оценивали с помощью метода множественной линейной регрессии. У лиц младшего возраста в рамках предложенной регрессионной модели (таблица 3) СРПВ независимо коррелирует с тремя показателями: положительно с возрастом и ИМТ и отрицательно – с НbА1с.

В группе старших по возрасту независимыми показателями, связанными с СРПВ, оказались другие ФР ССЗ - уровень ТГ и САД ( $R=0,387$ ;  $p=0,001$ ). При этом у лиц ст-эл уровень САД отрицательно и достоверно коррелировал с СРПВ ( $R=-0,447$ ;  $p=0,008$ ), тогда как у лиц с жесткими сосудами корреляция между этими показателями отсутствовала ( $R=0,0112$ ;  $p=0,935$ ). В младшей возрастной группе взаимосвязь между СРПВ и САД отсутствовала и у лиц с эластичными, и у лиц с жесткими артериями.

Оценка взаимосвязи между СРПВ и ФР методом множественной линейной регрессии

Предиктор	$\beta \pm SE$	p
Модель 3 - младшие		
$СРПВ=0,314*[\text{возраст}]+0,384*[\text{ИМТ}] -0,272*[\ln\text{HbA1c}]$		
Возраст	$0,314 \pm 0,100$	0,0025
ИМТ	$0,384 \pm 0,099$	0,0003
lnHbA1	$-0,272 \pm 0,098$	0,0075
Модель 4 – старшие $СРПВ = 0,316*[\ln\text{TГ}]-0,254*[\text{САД}]$		
lnTГ	$0,316 \pm 0,101$	0,0024
САД	$-0,254 \pm 0,092$	0,0137

**Оценка диагностической значимости биомаркеров.** С целью определения пороговых значений для показателей, показавших наиболее значимые ассоциации с СРПВ, был выполнен ROC-анализ.

$$AUC=0,678 (0,605-0,752) \quad AUC=0,638 (0,562-0,714)$$

$$AUC=0,691 (0,616-0,766)$$

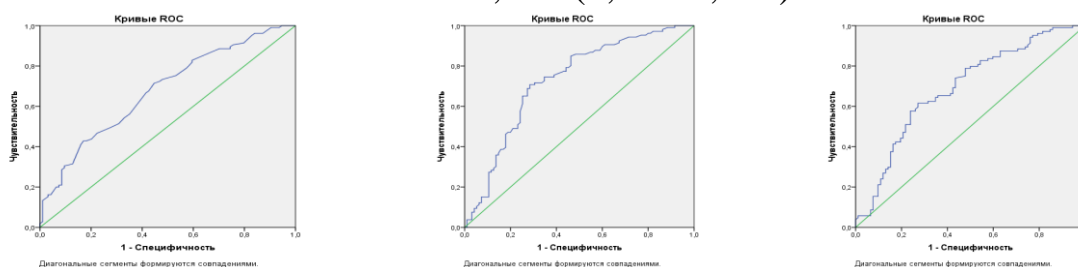


Рис. 6 Определение вероятности наличия СРПВ > 10 м/с (А - САД, Б - ДАД, В - ИМТ)

На рисунке 6 представлены данные о наличии связи между показателями АД и СРПВ: о наличии жестких артерий (СРПВ >10 м/с) свидетельствуют повышенный уровень САД – с вероятностью 67,8% (рисунок 6А) и повышенный уровень ДАД – с вероятностью 63,8% (рисунок 6Б). Для САД при равных чувствительности и специфичности (62%) пороговое значение составило 120 мм рт. ст., для ДАД при чувствительности и специфичности, равных 59%, пороговое значение составило 75 мм рт. ст. Повышенный уровень ИМТ (рисунок 6В) с вероятностью 69,1% ассоциируется с СРПВ >10 м/с. При равенстве чувствительности и специфичности (64%) пороговое значение для ИМТ составило 26,3 кг/м<sup>2</sup>.

Повышенный уровень ТГ (рисунок 7А) с вероятностью 72,8% сопряжен с СРПВ >10 м/с. При равных чувствительности и специфичности (71,5%) пороговое значение для ТГ составило 1,0 ммоль/л.

Повышенный уровень С-пептида (рисунок 7Б) с вероятностью 71,3% свидетельствует о наличии жестких артерий (СРПВ >10 м/с). При равных чувствительности и специфичности (67%) пороговое значение для С-пептида 1,67 нг/мл.

Таким образом, в результате проведенного ROC-анализа представлены те пороговые значения показателей, которые детерминируют риск наличия повышенной артериальной жесткости (СРПВ >10 м/с). Это позволило оценить вклад каждого показателя (независимого переменного) в детерминацию риска наличия жестких артерий (однофакторная модель) и определить, какие показатели вносят совокупный вклад в величину такого риска (многофакторная модель).

AUC=0,728 (0,657-0,799)      AUC=0,713 (0,632-0,793)

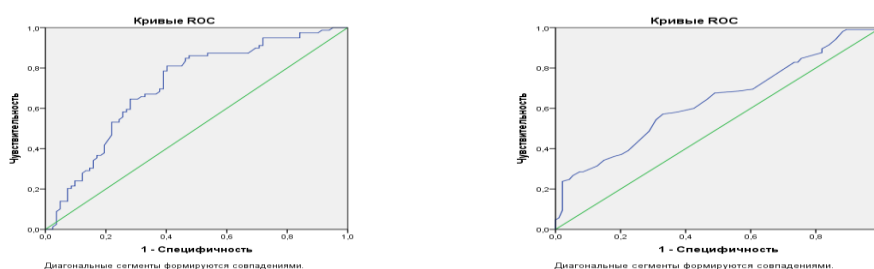


Рис. 7 Определение вероятности наличия СРПВ > 10 м/с  
(А – ТГ; Б - С-пептид)

По данным однофакторного анализа (таблица 4), вероятность наличия жестких артерий (СРПВ >10 м/с) статистически значимо ассоциируется с повышенным САД (>120 мм рт.ст.) и ДАД (>75мм рт.ст.), наличием избыточной массы тела (ИМТ >26,3 кг/м<sup>2</sup>), уровнем ТГ >1,0 ммоль/л и концентрацией С-пептида >1,67нг/мл. При многофакторном анализе значимость сохранилась только для уровня ТГ >1,0 ммоль/л, – вероятность иметь СРПВ >10 м/с в 10 раз выше, чем при ТГ ≤ 1,0 ммоль/л.

Анализ множественных ранговых сравнений с включением отобранных параметров (таблица 5) позволил выявить различия между группами в зависимости от хронологического (годы) и биологического (СРПВ) возраста сосудов.

По уровню САД >120 мм рт. ст. ст-жс отличаются от лиц любого возраста с эластичными сосудами, т.е. САД независимо от хронологического возраста ассоциируется с повышенной жесткостью. По уровню ДАД выявлены различия между мл-эл и ст-жс, т.е. ДАД >75 мм рт. ст. связано и хронологическим, и с биологическим возрастом. По ИМТ и уровню С-пептида обнаружены различия между мл-эл и лицами с жесткими сосудами независимо от хронологического возраста. Различия выявлены между мл-эл и лицами с жесткими сосудами независимо от

хронологического возраста. И, наконец, по уровню ТГ от мл-эл отличаются все группы пациентов, т.е. повышенный уровень ТГ детерминирует и хронологический, и биологический возраст сосудов.

Таблица 4

Отношение шансов наличия жестких артерий (СРПВ >10 м/с) в моделях логистической регрессии

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
САД > 120 мм рт. ст.	<b>3,50</b> (1,24-9,89)	<b>0,0161</b>	1,53 (0,28-8,42)	0,617
ДАД > 75 мм рт. ст.	<b>3,17</b> (1,13-8,90)	<b>0,0255</b>	1,98 (0,33-11,96)	0,447
ИМТ > 26,3 кг/м <sup>2</sup>	<b>3,27</b> (1,16-9,27)	<b>0,0231</b>	0,442 (0,08-2,46)	0,343
ТГ >1,0 ммоль/л	<b>10,79</b> (3,39-34,39)	<b>0,000</b>	<b>10,12</b> (2,04-50,25)	<b>0,004</b>
С-пептид >1,67 нг/мл	<b>4,53</b> (1,57-13,11)	<b>0,005</b>	1,77 (0,40-7,88)	0,448

Таблица 5

Результаты множественных сравнений:  
представлены соответствующие р-значения различий в 4-х группах

Группа	Мл-жс	Ст-эл	Ст-жс
САД			
Мл-эл	0,2648	0,3309	<b>0,000004</b>
Ст-эл	0,9938	-	<b>0,0396</b>
ДАД			
Мл-эл	0,0526	0,8980	<b>0,0083</b>
ИМТ			
Мл-эл	<b>0,0121</b>	0,1336	<b>0,00005</b>
С-пептид			
Мл-эл	<b>0,033710</b>	0,9726	<b>0,0099</b>
Триглицериды			
Мл-эл	<b>0,00081</b>	<b>0,03071</b>	<b>0,00001</b>

Примечание: анализ различий по САД, ДАД, ИМТ и С-пептиду проведен по критерию Шеффе, для ТГ- по критерию Крускала-Уоллиса.

На следующем этапе был проведен анализ сочетаний показателей, которые в той или иной степени отличают группы с повышенным хронологическим и биологическим возрастом сосудов от мл-эл. С этой целью была сформирована балльная шкала, в которой каждому фактору присвоен 1 балл. Это уровень АД (САД/ДАД > 120/75 мм рт. ст.); ИМТ > 26,3 кг/м<sup>2</sup>; концентрация в плазме крови ТГ > 1,0 ммоль/л; и С-пептида > 1,67 нг/мл.

Согласно результатам таблицы 6, сочетание двух и более факторов свидетельствует о повышенном риске наличия жестких артерий. Определены аналитические характеристики теста, включающего как минимум 2 показателя и названного КМ: его чувствительность составила 82,7%, специфичность 61,3%, положительная прогностическая ценность оказалась равной 71,6%.

Таблица 6

Распределение пациентов, различающихся по СРПВ в зависимости от количества баллов

СРПВ	Суммарный балл				
	0	1	2	3	4
≤10 м/с	<b>37,5%</b>	<b>23,8%</b>	<b>13,8%</b>	15,0%	10,0%
> 10 м/с	8,0%	9,3%	<b>20,0%</b>	<b>33,3%</b>	<b>29,3%</b>

Таким образом, в работе выявлена специфика ассоциаций между СРПВ, как показателем биологического возраста сосудов, и ФР ССЗ, в зависимости от возраста человека. В относительно молодом возрасте < 45 лет, повышенная СРПВ чаще сочетается с основными ФР ССЗ, что свидетельствует о высоком суммарном риске у молодых. Эти данные целесообразно учитывать при разработке целенаправленных персонализированных профилактических мероприятий посредством выявления наличия и коррекции факторов риска, коррелирующих с СРПВ.

Полученные в работе результаты позволяют обнаруживать такое сочетание факторов, которое может соответствовать определенной стадии биологического старения артериальной стенки независимо от возраста. Такие знания могут стать основой для разработки мишеней как общего антиатерогенного воздействия, так и специфической антивозрастной терапии, зависимые или независимые от хронологического возраста человека.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что жесткость артериальной стенки у лиц 45 лет и моложе сопряжена с более атерогенным спектром липопротеидов, чем у лиц того же возраста с эластичными сосудами: повышенным уровнем холестерина ( $5,8 \pm 0,78$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности ( $4,1 \pm 0,77$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и триглицеридов ( $1,3(0,4-2,7)$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), более высокими значениями аполипопротеина В ( $111 \pm 23,8$  мг/дл;  $p < 0,05$ ) и апоВ/АІ ( $0,7 \pm 0,21$ ;  $p < 0,05$ ). У лиц старшего возраста эластичность артериальной стенки ассоциируется с более низким, чем у лиц с жесткими сосудами, уровнем триглицеридов ( $0,9(0,5-3,7)$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), но с повышенным уровнем липопротеида(а) ( $19(1,1-250,0)$  мг/дл;  $p < 0,05$ ).

2. Выявлены нарушения углеводного обмена, ассоциирующиеся с жесткостью артериальной стенки в молодом возрасте: повышенные уровни глюкозы ( $5,2(4,3-12,5)$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), С-пептида ( $2,0(0,7-4,0)$  нг/л;  $p < 0,05$ ) и показателя инсулинорезистентности ( $1,93(0,44-5,90)$ ;  $p < 0,05$ ). У лиц старшего возраста, эластичность сосудистой стенки сохраняется, несмотря на незначительно повышенные по сравнению с младшими уровни глюкозы ( $5,3(3,8-7,8)$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) и гликированного гемоглобина ( $5,2(4,0-6,1)$  %;  $p < 0,1$ ).

3. Показано, что повышенная скорость распространения пульсовой волны, как у младших, так и у старших ассоциируется с начальными проявлениями хронического воспаления артериальной стенки и склонностью к тромбообразованию, что проявляется в виде более высоких концентраций высокочувствительного С-реактивного белка ( $2,4(0,6-12,5)$  мг/л для младших и  $2,5(0,3-36,0)$  мг/л для старших), фибриногена ( $3,29(2,36-4,34)$  г/л и  $3,46(2,44-5,19)$  г/л) и активности фактора Виллебранда для старших  $111(6,6-238,0)$  %.

4. Выявлены особенности субфракционного распределения апо В-содержащих липопротеидов в зависимости от величины жесткости сосудов. Жесткость артериальной стенки у молодых ассоциируется с накоплением триглицерид-богатых липопротеидов очень низкой плотности и повышенным содержанием холестерина в мелких плотных липопротеидах низкой плотности. Эластичность артериальной стенки у лиц старшего возраста связана с менее атерогенным профилем по сравнению с лицами с повышенной жесткостью: более низким уровнем триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (и доля, и уровень холестерина в их составе), увеличенной долей и содержанием холестерина в составе ЛПП С. Жесткость сосудов у старших ассоциируется с увеличенной долей более мелких подфракций

липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП В и ЛПП А), близких к липопротеидам низкой плотности.

5. Показана сопоставимость двух лабораторных методов количественной оценки в субфракционном спектре апо В-содержащих липопротеидов мелких плотных липопротеидов низкой плотности (коэффициент корреляции  $r = 0,545$ ;  $p=0,00005$ ), которые могут быть использованы в зависимости от поставленной аналитической задачи.

6. Обнаружена возрастная специфика коррелятов скорости распространения пульсовой волны с метаболическими показателями: в младшей группе это индекс массы тела, параметры липидного и апобелкового профиля, концентрация глюкозы, инсулина, значение индекса инсулинорезистентности, в старшей - только уровни триглицеридов и апо В/АI, что свидетельствует о необходимости ранней детекции этих факторов и их своевременной целенаправленной коррекции, особенно в молодом возрасте.

7. Предложен Комплексный биоМаркер оценки риска повышенной скорости распространения пульсовой волны; с помощью ROC-анализа определены пороговые значения факторов, входящих в Комплексный биоМаркер: для артериального давления это значение составило 120/75 мм рт. ст., для индекса массы тела —  $26,3 \text{ кг/м}^2$ , для триглицеридов —  $1,0 \text{ ммоль/л}$ , для С-пептида —  $1,67 \text{ нг/мл}$ .

8. Установлено, что сочетание двух и более показателей, составляющих Комплексный биоМаркер, уровень которых выше соответствующих пороговых значений, свидетельствует о повышенной жесткости артериальной стенки с чувствительностью 82,7% и специфичностью 61,3%; правильность прогноза достигает 71,6%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Предложенный КМ, включая контроль уровней САД, ДАД, ИМТ, уровней ТГ и С-пептида, целесообразно использовать при прогнозировании вариантов старения сосудов у конкретного пациента для учета обнаруженных нарушений при определении индивидуальных профилактических мероприятий.

2. Анализ субфракционного распределения липопротеидов низких плотностей с помощью системы Липопринт целесообразно использовать для научных исследований; доступный автоматизированный энзиматический метод (любой автоанализатор и реактивы фирмы Randox) – для широкого использования в лабораторной диагностике нарушений липидного профиля даже при нормолипидемии.

3. Данные по возрастной специфике коррелятов СРПВ с метаболическими показателями целесообразно учитывать при планировании мер профилактики хронических неинфекционных заболеваний.

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

### **А. Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России**

1. **Гомыранова Н.В.** Биохимические маркеры атерогенных нарушений в системе липопротеидов: связь с биологическим и хронологическим старением сосудов/ **Н.В. Гомыранова**, В.А. Метельская, О.Н. Ткачева, И.Н. Озерова, Н.В. Перова, И.Д. Стражеско // **Атеросклероз и дислипидемии.** – 2014. – №4. – С. 14-19. (0,7)

2. **Гомыранова Н.В.** Исследование взаимосвязи показателей жесткости артерий с биохимическими факторами атеротромбоза у лиц разного возраста/ **Н.В. Гомыранова**, В.А. Метельская, О.Н. Ткачева, И.Н. Озерова, Н.В. Перова, О.В. Александрович // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2015. – Т.14. №3. – С. 65-69. (0,625)

3. **Гомыранова Н.В.** Корреляты скорости распространения пульсовой волны с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета/ **Н.В. Гомыранова**, Н.В. Перова, О.В. Александрович, О.Л. Евстафьева, В.А. Метельская // **Профилактическая медицина.** – 2017. – Т.20 №3. – С. 28-33. (0,75)

4. Стражеско И.Д. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения/ И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева, Е.Н. Дудинская, М.В. Агальцов, А.С. Кругликова, Н.В. Браилова, В.С. Пыхтина, Е.В. Плохова, О.Ю. Исайкина, В.А. Выгодин, **Н.В. Гомыранова**, С.А. Бойцов // **Российский кардиологический журнал.** – 2014. – Т.6.№110. – С. 30-34. (0,625)

5. Кругликова А.С. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения/ А.С. Кругликова, И.Д. Стражеско, О.Н. Ткачева, Д.У. Акашева, Е.В. Плохова, В.С. Пыхтина, Е.Н. Дудинская, О.Ю. Исайкина, Н.В. Шарашкина, И.Н. Озерова, В.А. Выгодин, **Н.В. Гомыранова**// **Кардиоваскулярная терапия и профилактика.** – 2014. – Т.13. №3. – С.11-17. (0,875)

### **Б. Материалы конференций**

6. **Гомыранова Н.В.** Взаимосвязи биохимических маркеров атерогенных нарушений с биологическим и хронологическим старением сосудов/ **Н.В. Гомыранова**, В.А. Метельская, И.Н. Озерова, О.В. Александрович, О.Н. Ткачева, Н.В. Перова // **Профилактическая медицина.** – 2014: тезисы



Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – Москва, 2014. – Т.17. №2. – С.21. (0,125)

7. Озерова И.Н. Гендерные различия в субфракционном спектре липопротеинов низких плотностей у больных с коронарным атеросклерозом/ И.Н. Озерова, В.А. Метельская, Н.В. Перова, **Н.В. Гомыранова**, Н.Е. Гаврилова//**Профилактическая медицина**. – 2014: тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». – Москва, 2014. – Т.17. №2. – С.66. (0,125)

8. **Гомыранова Н.В.** Количественное определение мелких плотных частиц липопротеидов низкой плотности с использованием двух методов/ **Н.В. Гомыранова**, В.А. Метельская, И.Н. Озерова, О.В. Александрович, О.Н. Ткачева //Лаборатория. – 2014: тезисы на XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» – Москва, 2014. – №2. – С.17. (40000 зн.)

9. **Гомыранова Н.В.** Ассоциация биохимических факторов атеротромбоза с жесткостью артерий у лиц разного возраста/ **Н.В. Гомыранова**, В.А. Метельская, И.Н. Озерова, О.В. Александрович, О.Н. Ткачева //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015: тезисы на научно-практической конференции с международным участием «Профилактика 2015» – Москва, 2015. – №14. – С.5. (0,125)

10. **Гомыранова Н.В.** Показатели жесткости артериальной стенки и биохимические факторы атеротромбоза у лиц разного возраста/ **Н.В. Гомыранова**, В.А. Метельская, О.Н. Ткачева, И.Н. Озерова, Н.В. Перова //Профилактическая медицина. – 2015: тезисы на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» – Москва, 2015. – Т. 18. – №2. (вып. 2) – С.30. (0,125)

11. **Гомыранова Н.В.** Корреляты скорости распространения пульсовой волны с факторами риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета/ **Н.В. Гомыранова**, Н.В. Перова, В.А. Метельская, О.В. Александрович//**Профилактическая медицина**. – 2017: тезисы на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» – Москва, 2017. – Т. 20. - №1 (вып. 2). – С. 97-98. (80000 зн.)

12. Metelskaya V.A., Gavrilova N.E., Yarovaya E.B., **Gomyranova N.V.**, Boytsov S.A. Analysis of the associations between lipoprotein profile parameters and coronary artery disease severity estimated by Gensini Score. // The 82 EAS Congress, Madrid, Spain, May 31st to June 3rd, 2014; Atherosclerosis, Vol. 235, Issue 2: e204. (40000 зн.)