

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»**

На правах рукописи

Захарьян Елена Аркадьевна

**ВЗАИМОСВЯЗИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
И ЛИЧНОСТНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК С КЛИНИКО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

3.1.20. – Кардиология

3.3.3. – Патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

Ушаков Алексей Витальевич

доктор медицинских наук, профессор

Кубышкин Анатолий Владимирович

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Симферополь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	22
1.1 Актуальность изучения и современное представление о факторах риска развития ишемической болезни сердца.....	22
1.2 Мультимаркерная стратегия как тренд современной кардиологии.....	26
1.2.1 Современные представления о роли фактора дифференцировки роста 15 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	27
1.2.2 Современные представления о роли нейрегулина-1 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	32
1.2.3 Современные представления о роли апоптоза в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	37
1.2.4 Современные представления о роли специфической молекулы эндотелиальных клеток-1 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	43
1.2.5 Современные представления о роли эндоглина в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы	54
1.2.6 Современные представления о роли С-реактивного белка в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	58
1.2.7 Современные представления о роли фактора некроза опухоли альфа в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	62
1.2.8 Современные представления о роли нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы.....	65
1.3 Роль наследственных факторов в генезе кардиоваскулярной патологии.....	66
1.4 Психологические особенности пациентов с сердечно-сосудистой патологией.....	73
1.4.1 Типы отношения к болезни пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.....	73

1.4.2 Копинг-стратегии пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.....	84
1.4.3 Смыслжизненные ориентации пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.....	88
1.4.4 Жизнестойкость пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.....	89
1.4.5 Толерантность к неопределенности пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.....	92
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	95
2.1 Общая характеристика пациентов.....	95
2.2 Методы исследования.....	101
2.2.1 Общеклиническое исследование.....	101
2.2.2 Лабораторные методы исследований.....	101
2.2.3 Инструментальные методы исследований.....	106
2.2.4 Психологические методы исследования.....	108
2.2.5 Статистические методы исследования.....	112
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	114
3.1 Клиническая характеристика пациентов исследовательской выборки.....	114
3.2 Исследование лабораторных маркеров у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от особенностей течения заболевания.....	116
3.2.1 Взаимосвязь уровня фактора дифференцировки роста 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца.....	116
3.2.2 Взаимосвязь уровня нейрегулина-1 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца.....	122
3.2.3 Взаимосвязь концентрации факторов апоптоза с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца.....	127

3.2.4 Взаимосвязь уровня специфической молекулы эндотелиальных клеток-1 и растворимого эндоглина с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца.....	132
3.2.5 Взаимосвязь показателей нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с лабораторными и функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца.....	138
3.2.6 Взаимосвязь уровня С-реактивного белка с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца...	139
3.2.7 Взаимосвязь уровня фактора некроза опухоли-альфа с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца.....	143
3.2.8 Зависимость выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий от показателей низкоинтенсивного воспаления.....	148
3.3 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	150
3.3.1 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена IL1 у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	150
3.3.2 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена эндотелина-1 (EDN1) у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	155
3.3.3 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	157
3.3.4 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена антагониста рецепторов интерлейкина 1 (IL-1RN) у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	159
3.4 Изучение психологических особенностей пациентов с ишемической болезнью сердца.....	161
3.4.1 Изучение отношения к болезни пациентов с ишемической болезнью сердца.....	162
3.4.2 Изучение стратегий совладающего поведения пациентов с ишемической болезнью сердца.....	164

3.4.3 Изучение смысло-жизненных ориентаций пациентов с ишемической болезнью сердца.....	168
3.4.4 Изучение жизнестойкости пациентов с ишемической болезнью сердца.....	173
3.4.5 Изучение толерантности к неопределенности пациентов с ишемической болезнью сердца.....	174
3.4.6 Изучение взаимосвязей между различными психологическими характеристиками у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	178
3.4.7 Изучение вклада психологических и молекулярных факторов в выраженность атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с ишемической болезнью сердца.....	191
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	194
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	227
Выводы.....	229
Практические рекомендации.....	233
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	235
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	236
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	240
Приложение А.....	309
Приложение Б.....	319
Приложение В.....	323
Приложение Г.....	326
Приложение Д.....	329

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Согласно современным данным, ишемическая болезнь сердца (ИБС) по распространенности и риску развития осложнений занимает лидирующее положение в числе наиболее значимых социальных проблем [22, 41, 126, 316]. В связи с этим эффективная профилактика данной нозологии была признана важнейшей государственной задачей [107, 157]. Известно, что высокая распространенность сердечно-сосудистой патологии обусловлена как наследственными факторами, так и особенностями образа жизни (курение, неправильное питание, низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем и пр.) [161]. В тоже время, роль нетрадиционных факторов в распространенности, развитии и прогрессировании болезней системы кровообращения (БСК) в настоящее время не подвергается сомнению [122, 149, 351].

Психоэмоциональные воздействия, входящие в число ведущих факторов риска развития ИБС, оказывают влияние как на ее течение, так и прогноз [12, 62, 122]. В настоящий момент к ним относят: жизненно неблагоприятные и часто встречающиеся стрессовые ситуации, психологическое перенапряжение, ментальные проблемы, социально-экономический статус, уровень и характер связей в социуме и в межличностных отношениях, происходящие жизненные события, информированность о состоянии своего здоровья и отношения к нему. Имеются данные о том, что подверженность к стрессорному воздействию и способ реакции на него, в том или ином случае, может значительно отличаться у различных индивидов [5, 14, 107, 120, 378]. Помимо прочего, изучение взаимосвязи психосоциальных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связано с их широкой распространенностью, социальной значимостью, влиянием на трудоспособность и определяется результатами клинических, нейрохимических, нейрофизиологических исследований, свидетельствующих об общности некоторых их патогенетических механизмов [111, 122].

Известно несколько путей, которые потенциально связывают негативные психоэмоциональные расстройства с ИБС: косвенный механизм в виде поведенческих реакций, проявляющихся низкой физической активностью, приверженностью к нездоровому образу жизни, невыполнением рекомендаций врача и низкой комплаентностью к назначаемой терапии; прямой патофизиологический механизм в виде вегетативного дисбаланса, серотонинергического дефицита в нейронах, активации воспалительных реакций, повышенного тромбогенного потенциала крови и эндотелиальной дисфункции (ЭД) [58, 119, 120, 140, 297, 315]. Их относительное значение до настоящего времени не установлено.

Однако оценка индивидуального риска ИБС не может быть адекватно осуществлена только при помощи традиционных или психосоциальных факторов. В последние годы выявлены новые механизмы, влияющие на развитие ИБС: генетический полиморфизм и регуляторные механизмы функционирования генов, которые отвечают за ремоделирование сердца и сосудов, активность иммунного воспаления, липидный метаболизм, гомеостаз глюкозы и эндотелиальную функцию. Таким образом, для оценки индивидуального риска ИБС необходимо учитывать комплекс традиционных, психологических и генетических факторов [80, 178, 363, 429].

В настоящее время одной из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, является поиск молекулярно-генетических предикторов ИБС и выявление новых кандидатных генов, связанных с неблагоприятным течением ИБС и развитием ее осложнений. Эффективность развития данного направления повышается при интегральной оценке медиаторов иммунного воспаления, атеротромбоза и генов-регуляторов их продукции [1, 115, 144, 179, 414, 298]. Поскольку в настоящее время кардиоваскулярные события оказывают серьезное влияние на клинические исходы и прогноз в различных группах пациентов, идентификация индивидуального риска рассматривается как один из основных компонентов при разработке профилактических и лечебных мероприятий у пациентов с БСК. В крупных международных рандомизированных исследованиях

доказана роль биологических маркеров как независимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных острыми формами ИБС [448, 465, 492]. Однако, неоднозначность имеющихся результатов диктует необходимость поиска новых критериев, демонстрирующих еще более высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и нефатальных осложнений, течения заболевания, мониторинга медикаментозной терапии у больных хронической ИБС, в том числе исходя из психологических особенностей личности.

Степень разработанности темы исследования

Ишемическая болезнь сердца – многофакторная патология, которая по-прежнему определяет высокую заболеваемость, инвалидизацию и смертность людей работоспособного возраста (около 30% от всех летальных исходов в развитых странах) [62, 144, 111]. В связи с тем, что атеросклеротическое поражение сосудистой стенки является ведущим фактором развития ИБС, поиск дополнительных прогностических факторов течения коронарного атеросклероза представляется актуальной задачей.

В последние годы отечественная медицинская психология обращает все больше внимания на проблемы качества жизни больных [26, 60, 122]. Психологическая готовность пациентов к проведению лечебно-диагностических мероприятий является важным компонентом лечебно-реабилитационного процесса. Особенно актуальным в этой области становится изучение самосознания больного человека: уровня его самооценки, отношения к себе, внутренней картины болезни (ВКБ) и причинно-следственных факторов, влияющих на становление и протекание болезни. Особенности поведенческих реакций больных во многом зависят от сформированной ВКБ и отношения к болезни [8, 25, 42, 54, 55].

В научной литературе описано большое количество как новых, так и полиморфных вариантов ранее известных генов, вовлеченных в развитие атеросклеротического процесса, число которых постоянно увеличивается, что, в свою очередь, приводит к существенному росту внимания к поиску и оценке факторов генетического риска развития атеросклероза [3, 11, 45, 115, 130, 171, 206, 390, 428]. Принимая во внимание тот факт, что хотя клинические проявления ССЗ

появляются, как правило, в среднем возрасте, однако процесс атерогенеза может начаться и в раннем детстве [199, 209, 218]. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют, что основные конституциональные факторы риска ССЗ, такие как атерогенные дислипидемии, артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела, сахарный диабет (СД), отягощенный наследственный анамнез существуют или формируются в детском возрасте и имеют генетическую основу [351, 359, 221]. Эндотелиальная дисфункция, воспаление, нарушенный метаболизм липопротеинов и гомоцистеина, а также дисфункциональная коагуляция и фибринолиз, играющие важную роль в развитии атеросклеротических поражений, регистрируются с детского возраста [108, 173, 298, 355, 414, 430, 493]. Показана значимая роль биомаркеров субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза при хронической ИБС, остром коронарном синдроме (ОКС), периферическом атеросклерозе и в развитии повторных сердечно-сосудистых событий [51, 137, 162, 189, 205, 221, 251, 333, 359, 439, 531].

Таким образом, проведенный нами анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов продемонстрировал наличие единичных работ, в результате которых получены часто противоречивые данные. Более того, нами не обнаружено данных по определению ассоциативных связей между маркерами субклинического воспаления, признаками ЭД, окислительного стресса, апоптоза и психологическими особенностями пациентов при различном характере течения ИБС. Дальнейшее развитие указанного направления предусматривает необходимость оптимизации методов лабораторной диагностики, генетических исследований и психологического тестирования для улучшения оказания специализированной помощи данной категории больных.

Цель исследования:

Установить связи между клиническими, функциональными, молекулярно-генетическими и психологическими показателями у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца, и определить их значимость для характера течения и прогноза заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические, биохимические, молекулярно-генетические и инструментальные маркеры, ассоциированные с наличием ишемической болезни сердца и различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий.
2. Провести анализ взаимосвязи маркеров неспецифического субклинического воспаления (фактора некроза опухоли-альфа, высокочувствительного С-реактивного белка, нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения) с различным течением ишемической болезни сердца.
3. Изучить взаимосвязи концентрации эндокана, эндоглина, фактора дифференцировки роста-15, нейрегулина-1, маркеров апоптоза Вах, Bcl-2, Bcl2/Bax, TRAIL, p53 в сыворотке крови с клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца.
4. Изучить ассоциации молекулярно-генетических маркеров rs16944 и rs1143634 гена IL1 β , rs2070744 гена eNOS, rs5370 гена EDN1, VNTR IL1RN, отражающих состояние и функцию клеток сосудистого русла, с наличием ишемической болезни сердца.
5. Проанализировать ассоциации определенных типов отношения к болезни, преобладающих стратегий стресс-совладающего поведения, смысло-жизненных ориентаций, уровня жизнестойкости и толерантности к неопределенности с характером течения ишемической болезни сердца.
6. Провести анализ взаимосвязей различных личностных особенностей пациентов с ишемической болезнью сердца между собой, сравнить полученные результаты пациентов с данными группы контроля (здоровых добровольцев).
7. Определить комплекс наиболее значимых факторов, влияющих на прогрессирование коронарного атеросклероза у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Научная новизна

В проведенном исследовании впервые у пациентов с ИБС применен мультимаркерный подход, основанный на определении значимости клинических,

лабораторных и генетических показателей в течении ИБС, что позволяет эффективно использовать комплекс лабораторных показателей при скрининге пациентов за счет оценки различных патогенетических механизмов. Определен комплекс наиболее значимых факторов в оценке выраженности коронарного атеросклероза, на основании определения которых предложен скрининговый метод ранней лабораторной диагностики, в том числе, в амбулаторных условиях для диспансерного наблюдения и назначения персонализированного лечения. По результатам регрессионного анализа с включением таких двух показателей, как фактор дифференцировки роста-15 и эндокан, было предложено уравнение расчета баллов по шкале SYNTAX, которое позволяет с помощью двух лабораторных маркеров прогнозировать выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ИБС. Впервые выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и факторами, усиливающими апоптоз. Впервые показано уменьшение сывороточных значений нейрегулина-1 по мере увеличения выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также более низкие его концентрации у пациентов с фибрилляцией предсердий и аневризмой левого желудочка в сравнении с пациентами без указанной патологии.

Впервые выявлены генотипы и аллельные сочетания в генах IL1 β , eNOS, EDN1, а также частота вариабельных tandemных повторов гена IL1RN, ассоциированные с ИБС в Крымском регионе. Результаты исследования демонстрируют вовлеченность молекулярно-генетических особенностей данных генетических локусов в развитие патологического процесса, что может быть использовано в качестве прогностического критерия развития ИБС и вероятных последующих осложнений.

На большой когорте пациентов с ИБС выявлены характерные типы отношения к болезни (ТОБ) в зависимости от клинических и функциональных особенностей пациентов, определены преобладающие копинг-стратегии, уровень смысловых ориентаций, толерантности к неопределенности и жизнестойкости, отражающие личностный уровень больных. Впервые у пациентов

с ИБС выявлено преобладание тревожной и паранойяльной реакций на болезнь и снижение толерантности к неопределенности. Также впервые показано, что пациенты с ИБС реже используют такие стратегии совладания со стрессом, как конфронтация, поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы, положительная переоценка, чем представители группы контроля. Впервые показано, что пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий значимо реже больных с синусовым ритмом используют копинг-стратегии «конфронтация» и «планирование решения проблемы», тем самым избегая активных действий для преодоления сложных ситуаций. Впервые у больных с ИБС накануне кардиохирургических вмешательств продемонстрирована высокая распространенность дезадаптивных ТОО, выявлены изменения в смысловой сфере, уровне жизнестойкости, толерантности к неопределенности. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа показана взаимосвязь выраженности атеросклеротического поражения КА с 11 изученными показателями, из которых 3 являлись факторами патогенеза заболевания (GDF-15, р53, эндокан), а еще 8 – психологическими характеристиками пациентов.

Сопоставление выявленных изменений молекулярных маркеров и психологических особенностей личности обосновывает необходимость разработки методических рекомендаций с целью выявления показаний для проведения своевременной психокоррекции. Проведенные исследования показали, что раннее включение в реабилитационную программу пациентов с ИБС методов когнитивно-поведенческой психотерапии и оптимизация кардиологического мониторинга будет способствовать улучшению оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования

Полученные в работе данные о взаимосвязи между 10 лабораторными маркерами, особенностями течения ИБС и различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) позволяет эффективно использовать данный лабораторный комплекс при скрининге пациентов с целью оценки состояния различных звеньев атерогенеза.

Предложенное нами уравнение расчета выраженности коронарного атеросклероза является важным практическим инструментом, который может повысить эффективность стратификации риска прогрессирования атеросклеротического поражения КА у пациентов с ИБС. На основании этих данных разработан способ неинвазивной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, привлекательный своей невысокой стоимостью, безопасностью и простотой использования в амбулаторных условиях.

Проведение генетической диагностики дает возможность для выявления риска развития ИБС, способствует раннему началу проведения профилактических и лечебных мероприятий с целью снижения сердечно-сосудистых рисков и развития осложнений.

В настоящей работе изучена распространенность, механизмы влияния, клиническая и прогностическая значимость ТООБ, преобладающих копинг-стратегий, уровня осмысленности жизни, жизнестойкости и толерантности к неопределенности у пациентов с ИБС, в том числе перед проведением плановых чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и аортокоронарного шунтирования (АКШ). Выявлены наиболее значимые паттерны психоэмоционального и функционального статуса пациентов, а также влияние субклинического воспаления, ЭД, апоптоза на течение ИБС при различных психологических особенностях личности в Крымском регионе. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности разработки и внедрения в деятельность практического здравоохранения специальных программ, направленных на раннее выявление показаний для проведения психокоррекции, а также разработки методов когнитивно-поведенческой терапии, что представляется важным как с терапевтической целью, так и в плане сокращения экономических затрат системы здравоохранения.

Таким образом, комплексный подход, сочетающий клинические, функциональные, молекулярно-генетические и психологические методы, позволил не только получить среднегрупповые характеристики функциональных и

психосоматических показателей, но и установить статистически доказанные взаимосвязи между функционально важными генотипами, патогенетически значимыми молекулярными маркерами, выявить группы факторов, показательных с точки зрения количественной оценки риска развития и прогрессирования атеросклеротических процессов у пациентов с ИБС.

Методология и методы исследования

Объектом данной работы явились лица с ИБС ($n=242$), в том числе пациенты, госпитализированные для проведения ЧКВ и АКШ, а также здоровые добровольцы ($n=44$), которым проводилось клиническое, лабораторное, инструментальное и психологическое обследование на базе Многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко» в отделениях кардиохирургии и хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, а также Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

С целью решения поставленных задач, в работе использовались следующие методы: общеклинические, включающие опрос, осмотр пациента; инструментальные, включающие электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, коронароангиографию (КАГ); лабораторные, включающие определение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС), концентрации глюкозы крови, иммуноферментный анализ (ИФА) специфических антител и определение молекулярно-генетических особенностей генов; психологические, включающие оценку типов отношения к болезни с помощью Личностного Опросника Бехтеревского Института (ЛОБИ), стресс-совладающего поведения с помощью опросника «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса, С. Фолкман в адаптации и стандартизации НИПНИ им. Бехтерева (2009), определения смысловых ориентаций с помощью тест-опросника «Смысловые

ориентации» Дж. Крамбо и Л. Махолик в адаптации Д. А. Леонтьева, жизнестойкости с помощью краткого теста жизнестойкости С. Мадди (Personal Views Survey, PVS III-R) в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. И. Рассказовой и толерантности к неопределенности с помощью «Шкалы общей толерантности к неопределенности» Д. Маклейна (MSTAT-1) в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.Н. Осина, Е.Г. Луковицкой. Для статистической обработки результатов использовались универсальные статистические программы.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие у пациентов более тяжелого течения ишемической болезни сердца ассоциируется с высокими сывороточными концентрациями фактора некроза опухоли-альфа, С-реактивного белка, фактора дифференцировки роста-15, эндокана, которые положительно коррелируют с выраженностью атеросклеротического поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX, функциональным классом сердечной недостаточности и стенокардии, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и возрастом пациентов. Показатели sEng положительно коррелируют с эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка, размерами левого предсердия, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и степенью артериальной гипертензии.

2. Наличие у пациентов одного или нескольких инфарктов миокарда в анамнезе, стенокардии, хронической аневризмы левого желудочка и постоянной формы фибрилляции предсердий ассоциируется с более низкими сывороточными концентрациями нейрегулина-1, причем уменьшение его показателей происходит пропорционально увеличению функциональных классов сердечной недостаточности и стенокардии, увеличения объема левого желудочка и тяжести систолической дисфункции. Низкая сывороточная концентрация нейрегулина-1 отрицательно коррелирует с баллами по шкале SYNTAX, положительно – с возрастом пациентов.

3. Большая выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий и изменений ряда клинико-инструментальных характеристик (толщина комплекса интима-медиа, функциональные классы сердечной недостаточности и

стенокардии, фракция выброса и размеры левого желудочка, количество шунтов при аортокоронарном шунтировании, возраст пациентов) ассоциируется с высокими сывороточными концентрациями Вах и p53, низкими – Bcl-2, Bcl-2/Вах и TRAIL.

4. Аллельный вариант Т и гомозиготное носительство ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs16944 гена IL1 β являются факторами предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца. Аллельное гомозиготное сочетание ТТ однонуклеотидного полиморфизма rs1143634 гена IL1 β ассоциируется с ишемической болезнью сердца; аллель С имеет протективный эффект. Носительство и сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров IL1RN ассоциируется со снижением вероятности, а гомозиготное носительство 4-й аллели (4/4) является фактором, предрасполагающим к развитию ишемической болезни сердца. Носительство аллели Т, как и аллельные сочетания GT и TT гена EDN1, а также мутантная аллель Т и гомозиготное сочетание ТТ в гене eNOS ассоциируются с ишемической болезнью сердца. Наличие гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs2070744 гена eNOS обладает протективным в отношении развития ишемической болезни сердца эффектом.

5. Анализ ключевых компонентов психологического статуса, таких как жизнестойкость, толерантность к неопределенности, копинг-стратегии, смысло-жизненные ориентации и типы отношения к болезни важен для выявления особенностей их влияния на течение ишемической болезни сердца и ее прогноз.

6. Углубленное изучение молекулярно-генетических особенностей совместно с основными компонентами психологического статуса пациентов с ишемической болезнью сердца играет важную роль в разработке патогенетически обоснованных терапевтических подходов и индивидуализированных стратегий психологической поддержки данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом обследуемой когорты, применением современных методов исследования,

длительностью наблюдения, использованием адекватных поставленным задачам методов статистического анализа. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедр внутренней медицины №1, внутренней медицины №2, общей и клинической патофизиологии, общественного здоровья и организации здравоохранения, базовой и клинической фармакологии, инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии» (протокол № 1 от 25 марта 2025 г.).

Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены в докладах и сообщениях на российских и международных научных научно-практических конференциях, съездах, форумах и конгрессах: Международном образовательном форуме «Российские дни сердца», Санкт-Петербург, 2018, 2019, 2021; I международном Российско-Китайском конгрессе по лечению сердечно-сосудистых заболеваний, Уфа, 2018; XV съезде кардиологов ЮФО, Краснодар, 2018; XI конгрессе кардиологов Республики Казахстан, Алматы, 2018; V съезде терапевтов Приволжского федерального округа, Нижний Новгород, 2019; Объединенной XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», Нижний Новгород, 2019; III съезде терапевтов республики Саха, Якутск, 2019; X межрегиональной научно-практической сессии молодых ученых Кузбасса «Наука-практике» по проблемам сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, 2020; XI Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 2021; Всероссийском съезде аритмологов, Санкт-Петербург, 2019, 2021; Национальном конгрессе терапевтов с международным участием, Москва, 2021-2022; Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, 2021; V Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Нижегородская зима», Нижний Новгород, 2021; II Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием им. С. С. Зимницкого, Казань, 2021; Международном молодежном научном форуме «Ломоносов», Москва, 2021, 2022; Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше», Москва, 2021, 2022; IX съезде кардиологов

сибирского федерального округа «Решение актуальных проблем кардиологии для персонализированной медицины», Новосибирск, 2021; Конгрессе европейского общества кардиологов (ESC Congress – The Digital Experience, on-line), 2021; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Теоретические и практические аспекты современной медицины», Симферополь, 2021, 2022; 37-м Международном конкурсе научно-исследовательских работ для учащихся и преподавателей РосНаука, Москва, 2021 (3 место); III Научно-практической конференции «Инновации и технологии в биомедицине», Владивосток, 2021; Всероссийской научно-практической конференции «II Кандинские чтения – Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в современных условиях», Чита, 2021; Научно-практической конференции «Психологические, поведенческие и социальные проблемы индивида и общества: диагностика и пути решения», Смоленск, 2021; Всероссийском научно-образовательном форуме с международным участием «Кардиология XXI века: альянсы и потенциал», Томск, 2022, 2023, 2024; V Съезде терапевтов Республики Татарстан, Казань, 2022; XII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», Томск, 2022; VI Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», Санкт-Петербург, 2021; IV Научно-практической конференции с международным участием «Научный авангард», Москва, 2022; Дальневосточной конференции молодых ученых «Медицина будущего», Владивосток, 2022; Научно-практической конференции «Медицинская наука Крыма: от истоков к современности», Симферополь, 2022, 2023; 12-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2023; Евразийском Конгрессе внутренней медицины, Москва, 2023, 2024; Евразийском конгрессе кардиологов, Москва, 2020, 2023; Второй Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты атеросклероза: научные исследования для совершенствования технологий персонализированной медицины», Новосибирск, 2023; Научная конференция «Актуальные проблемы кардиологии», Симферополь, 2023; Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации»,

Финале общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета вузовской науки – 2024», Москва, 2024 (2 место); XIX Всероссийской научно-практической конференции молодых терапевтов по актуальным вопросам внутренней патологии "Завадские чтения", Ростов-на-Дону, 2024; VII Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», Екатеринбург, 2024; Юбилейном медицинском форуме "Здравоохранение Севастополя", 2024 (on-line); Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием, 2018-2024; 16-м Всемирном конгрессе по воспалению (16-th World Congress on Inflammation), Квебек, 2024; XI Междисциплинарном медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики», Ялта, 2024; Научно-практической конференции «Прошлое, настоящее и будущее курортной медицины и реабилитации в Крыму и России», Ялта, 2024; XI Национальном Конгрессе «Медицина здорового долголетия и качества жизни», Ялта, 2024; 13-й Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2024; 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов», Новосибирск, 2024; XXV Международном Конгрессе физиотерапевтов и курортологов Республики Крым «Актуальные вопросы медицинской реабилитации, физиотерапии и курортологии», Евпатория, 2025; XXI Международном междисциплинарном Конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии», Судак, 2025; 93-м Европейском конгрессе общества изучения атеросклероза (93rd European Atherosclerosis Society Congress), Глазго, 2025; XV Юбилейном международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук», Тюмень, 2025; XXVIII Ежегодной Сессии «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева», Москва, 2025.

Публикации результатов исследования

По результатам работы опубликовано 30 научных работ, из них 19 статей в журналах, рекомендованных перечнем Высшей Аттестационной Комиссии Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени (14 из которых входят в ядро РИНЦ, имеют

квартиль K1 и индексированы в базах данных Scopus/Web of Science), а также 11 работ являются материалами конференций, конгрессов, съездов и форумов.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы апробированы и внедрены в работу кафедр внутренней медицины №1, внутренней медицины №2, пропедевтики внутренней медицины Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института имени С. И. Георгиевского, кафедр социальной психологии и общей психологии и психофизиологии Института «Таврическая академия» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский Федеральный университет имени В. И. Вернадского, а также в лечебный процесс кардиологических отделений № 1-3 структурного подразделения Кардиологический диспансер.

Личный вклад автора

В большей части исследований, представленных в работе, автор выступал в качестве главного организатора и основного исполнителя. Автор лично разработал дизайн исследования; запланировал и организовал проведение клинической, инструментальной и лабораторной части исследований; провел отбор пациентов в исследование и их клиническое обследование, заполнил информационно-регистрационные карты у 286 участников исследования, провел расчет баллов по шкале SYNTAX для всех пациентов. Лично автором проведено психологическое тестирование всех испытуемых с помощью пяти опросников. Большая часть лабораторных данных получена в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» в рамках совместного сотрудничества. Автор лично провел интерпретацию клинических, психологических, инструментальных и ангиографических показателей, а также данных, полученных в результате ИФА специфических антител и определения молекулярно-генетических особенностей генов; провел систематизацию и аналитическую работу с базой данных в формате

Excel, статистическую обработку данных, в том числе с применением специализированных статистических программ; подготовил основные публикации по теме диссертации в журналах, рекомендованных Перечнем Высшей Аттестационной Комиссии, а также доклады на конференциях, в которых отражены научные результаты диссертации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 330 страницах компьютерного текста, текст иллюстрирован 58 таблицами и 36 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав (аналитический обзор литературы, материал и методы исследования, главы с результатами собственных исследований и их обсуждением), содержит заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 540 источников (из них 179 – работы отечественных авторов, 361 – иностранных авторов), и 5 приложений (А-Д).

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность изучения и современное представление о факторах риска развития ишемической болезни сердца

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности во всем мире, ежегодно унося из жизни более 17 млн населения Земного шара [111, 316]. В Российской Федерации на конец 2023 года в общей структуре смертности патология системы кровообращения занимала 44%, что равняется 777,6 тысячам человек в год. При расчете на 100 тысяч населения в 2022-2023 гг. смертность от БСК в Российской Федерации составила 566,8 и 545,4 соответственно. Более 80% случаев смертей от БСК ассоциированы с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями – нозологиями, обусловленными системным атеросклеротическим поражением артериального русла. Процесс атеросклероза в течение многих лет может протекать бессимптомно и к моменту появления очевидной клинической симптоматики, как правило, уже достаточно выражен. Актуальность проведения научных исследований в данной области обусловлена широкой распространенностью атеросклероз-ассоциированных нозологий: можно говорить о наличии своего рода пандемии данной патологии в развитых странах мира, в том числе, и в Российской Федерации [12, 22, 41, 62, 107, 111, 161, 332]. Являясь основной причиной летальности и инвалидизации населения, связанные с атеросклерозом заболевания наносят весомый экономический ущерб. При этом ни одна из существующих сегодня теорий атерогенеза не дает ответов на все вопросы, возникающие в ходе его изучения. Учитывая высокую социальную значимость ИБС как одного из проявлений атеросклероза в связи с широкой распространенностью и риском развития осложнений, эффективная профилактика данного заболевания была признана важнейшей государственной задачей

(Федеральный закон Российской Федерации «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации») [157].

Однако, необходимо отметить, что именно хронические формы ИБС занимают лидирующую позицию в структуре смертности от патологии системы кровообращения в разрезе нозологий вне зависимости от места наступления смерти (435131 человек за период 2022 года), в то время как смертность от инфаркта миокарда (ИМ) равнялась лишь 47763, а от острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) – 113632 человек за указанный период. Изучая экономическую ситуацию последних лет в Российской Федерации, вызванную высокой заболеваемостью и смертностью от ССЗ, обращает на себя внимание неуклонный рост финансовых потерь государства. При этом ущерб, наносимый прогрессирующими атеросклеротическими процессами, вызван не только большими затратами на лечение, но и потерями внутреннего валового продукта (ВВП). Так, суммарные экономические потери Российской Федерации в 2009 году составили 1,12, а в 2016 году достигли 2,7 трлн рублей, что равноценно 3,2% ВВП. Необходимо подчеркнуть, что, в отличие от западных стран, в РФ более выражены не прямые экономические потери за счет снижения производительности труда и преждевременной гибели населения трудоспособного возраста, которые составляют около 2,5 трлн рублей (91,9%). Вследствие этого, количество потерянных лет экономически активной жизни для Российской Федерации составляет 19,2 лет для мужчин и 11,2 лет для женщин (вклад БСК 6,3 и 3,3 лет соответственно). При этом ИБС играет ведущую роль в структуре совокупного экономического ущерба от ССЗ, обуславливая 39,9% всего объема финансовых потерь. Говоря о потерянных годах жизни в результате смертности от БСК в Российской Федерации в возрасте от 20 до 85 лет, обращает на себя внимание то, что половина экономических потерь приходится на возрастную группу 45-59 лет. Было показано, что при ежегодном снижении смертности от БСК на 5% экономические потери РФ снизятся на 8 млрд рублей, что позволит менее, чем за 3 года возместить среднегодовые расходы по Федеральной программе «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», составляющие 20 миллиардов рублей

ежегодно. В этой связи значимость развития профилактической персонализированной медицины и ее внедрения в ежедневную врачебную деятельность работы с больными социально значимыми заболеваниями в настоящее время представляется как никогда высокой [22, 80, 126, 169, 413].

Показательно, что благодаря успехам отечественного научного медицинского сообщества и практического здравоохранения в развитии программ первичной профилактики, разработки и внедрения новых медицинских технологий лечения, в 2023 г. отмечается некоторое снижение смертности от БСК в Российской Федерации (на 3% в сравнении с 2022 годом), что также связано как с улучшением ранней диагностики, так и повышением доступности эффективной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной [22].

Согласно основным положениям «Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации до 2025 года», были определены цели, предусматривающие снижение смертности от БСК до 450 случаев на 100 тыс. человек за счет активного использования принципов первичной профилактики ССЗ, увеличения общедоступности качественной медицинской помощи, дальнейшего развития и внедрения новых наукоемких технологий [169].

Общепризнано, что высокая распространенность БСК обусловлена как наследственными факторами, так и особенностями образа жизни; в то же время, бесспорна роль неконвенционных факторов [14, 120, 122, 158]. Сегодня мы можем наблюдать эволюцию концептуальной медицины – формирование пациент-ориентированного подхода, в котором на передний план выходит роль личностных факторов [80, 115]. Грядет эра медицинских стратегий, в первую очередь, основанных на эффективности лечения и ценности результата с точки зрения самого пациента: субъективной оценки состояния здоровья, отношения к болезни, адаптивных либо дезадаптивных стратегий преодоления стресса (знания о болезни и возможных исходах), смысложизненных ориентаций у больного, качества жизни и т.д. Очевидно, что решающую роль будут играть личностные характеристики человека, которые необходимо учитывать на всех этапах его медицинского ведения.

Так, комитет экспертов Российского кардиологического общества в клинических рекомендациях подчеркивает значимость оценки психосоциальных факторов риска развития БСК [144]. Очевидно, что личностные особенности пациента, их выявление и коррекция, могут играть существенную роль на всех этапах лечебного процесса, а также при проведении профилактических мероприятий. Справедливо будет отметить, что не только объективно существующее заболевание, но и отношение к нему оказывают влияние на личность больного, способствуя ее трансформации в том или ином направлении. Так, ранее описаны два механизма (прямой и косвенный) взаимосвязей негативных психоэмоциональных расстройств с ИБС: первый проявляется в виде вегетативного дисбаланса, серотонинергического дефицита в нейронах, активации воспалительных реакций, повышенной агрегационной активности тромбоцитов, а также ЭД; второй – различного рода поведенческими реакциями [8, 14, 120, 122, 152]. Учитывая нарастание частоты выявления девиантного поведения и деструктивных тенденций в обществе, изучение психологических особенностей пациентов, типов отношения к болезни, копинг-стратегий, толерантности к неопределенности, смысложизненных ориентаций и уровня их жизнестойкости приобретает особую актуальность.

Необходимо отметить, что функциональные и личностные особенности пациентов в значительной мере прямо либо косвенно ассоциированы с молекулярно-генетическими особенностями организма, что обуславливает важность выявления и оценки молекулярно-генетических показателей и факторов, определяющих развитие и характер течения ИБС [14, 31, 413]. За последние десятилетия обнаружены и описаны функционально ассоциированные группы генов, отвечающие в том числе за процессы ремоделирования сердца и сосудов, интенсивность и особенности иммунного воспаления, метаболизм углеводов и липидов, развитие эндотелиальной функции. В связи с этим для корректной оценки индивидуального риска ИБС необходимо учитывать как традиционные медицинские показатели, так и психологические и генетические факторы риска. Качество прогнозирования развития и течения ИБС напрямую зависит от

комплексной оценки суммы признаков. Поскольку в настоящее время кардиоваскулярные события оказывают серьезное влияние на клинические исходы и прогноз в различных популяциях пациентов, идентификация индивидуального риска рассматривается как один из основных компонентов в проведении стратегии профилактики и лечения ССЗ [80]. В крупных международных рандомизированных исследованиях доказана роль биологических маркеров как независимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных острыми формами ИБС [448, 465, 492]. Однако, неоднозначность имеющихся результатов диктует необходимость поиска новых биомаркеров, имеющих еще более высокую предсказательную ценность в отношении риска развития фатальных и нефатальных осложнений, течения заболевания, мониторинга медикаментозной терапии у больных хронической ИБС, в том числе отталкиваясь от их психологических особенностей личности.

1.2 Мультимаркерная стратегия как тренд современной кардиологии

В настоящее время поиск новых лабораторных биомаркеров является весьма многообещающим направлением развития современной кардиологии и необходимым для лучшего понимания патогенетических основ ССЗ, их профилактики и определения прогноза. Валидный биомаркер должен быть специфичным, репрезентативным для основного заболевания, воспроизводимым, понятным для выработки клинического суждения и количественно определяться простыми и коммерчески доступными методами [1, 146, 147, 247, 448, 492].

В последние годы становится популярной стратегия мультимаркерного подхода: исследования подтверждают, что одновременное количественное определение нескольких лабораторных показателей может быть более мощным инструментом для стратификации риска ССЗ и мониторинга эффективности терапии, поскольку позволяет более точно оценивать многочисленные аспекты патогенеза, что неосуществимо для фундаментальных и клинических исследований [1, 84, 212, 232, 298, 414].

В связи с этим представляется целесообразным более подробное рассмотрение следующих нижеприведенных факторов, функционально значимых для патологии системы кровообращения.

1.2.1 Современные представления о роли фактора дифференцировки роста 15 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

Фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) впервые был описан Bootcov M. R, et al. (1997) как макрофагальный ингибиторный цитокин-1 (macrophage-inhibitory cytokine 1, MIC-1) [389], принадлежащий к семейству трансформирующего фактора роста бета (transforming growth factor beta, TGF- β). Секретируемый фактор роста, связывающийся с рецепторами SMAD-семейства, обеспечивающих передачу сигналов, регулирующих экспрессию факторов клеточного роста и дифференцировки, том числе кардиомиоцитов. В физиологических условиях GDF-15 в наибольшей степени экспрессирован в плаценте, умеренно — в простате, в низкой концентрации — в мозге, толстом кишечнике, желудке, печени, желчном пузыре, поджелудочной железе, мочевом пузыре, почках и эндометрии [18, 131, 132, 155, 194, 503]. В условиях стресс-индукции (перегрузка давлением, метаболический стресс и ишемия тканей) кардиомиоциты, адипоциты, макрофаги, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов также способны к экспрессии GDF-15. В миокарде GDF-15 участвует в процессах миокардиального ремоделирования и фиброза [13, 18, 291, 502].

В ряде публикаций отмечена роль GDF-15 как фактора риска смерти от всех причин [341], а также зависимости его концентрации от возраста больного [330], наличия сердечной недостаточности (СН) [154], различных форм ИБС [132, 452], фибрилляции предсердий (ФП) [13], легочной и системной АГ [29, 334], СД и ожирения [256], воспалительных процессов [319], поражения почек [220], онкологических заболеваний с оценкой эффективности противоопухолевой терапии и развитием кардиотоксичности [179] и т. д.

Данные известного Фремингемского исследования, в котором у 2680 пациентов изучалась роль лабораторных показателей, продемонстрировали, что GDF-15 был маркером, показавшим статистически значимую ассоциативную связь со всеми неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [341].

GDF-15 в основном секретируется в виде белка-предшественника, ассоциированного с внеклеточным матриксом, с формированием своеобразного депо [318, 530].

Ген, кодирующий белок фактора дифференцировки роста 15 (GDF15), расположен на хромосоме 19 в области p13.1-p13.2, представлен 14445 нуклеотидами, содержит 2 экзона. GDF-15 в основном секретируется в виде белка-предшественника, ассоциированного с внеклеточным матриксом, — образуются латентные стромальные депо. Постепенный ограниченный протеолиз с помощью фурина и других белковых конвертаз (PCSK3, PCSK5, PCSK6) приводит к образованию гомодимера, связанного дисульфидной связью, обеспечивая значительное количество фактора при протеолитическом расщеплении, хотя возможен и внутриклеточный протеолитический процессинг. Большое количество исследований указывает на то, что TGF β -рецепторы активируются GDF-15, тем самым активируя SMAD-путь: индуцируют апоптоз и ангиогенез, оказывают антипролиферативный и иммуносупрессивный эффекты, а также подавляют хемотаксис в нейтрофилах. Однако, несмотря на увеличивающуюся индукцию синтеза GDF-15, его роль в регенерации остается спорной. Будучи стресс-индуцированным белком, GDF-15 экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и опухолевый супрессорный белок p53 [154, 318, 321, 324, 435, 537].

Значимость определения уровня GDF-15 при кардиопатологии определяется продукцией этого фактора кардиомиоцитами при возникновении стресс-условий. Доля утолщенных атеросклеротических бляшек, их высота, толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) в сонных артериях, определяемые при ультразвуковом

исследовании, возрастали при увеличении уровня GDF-15 [330, 520]. Rohatgi A, et al. (2012) продемонстрировали положительную корреляционную связь GDF-15 с признаками субклинического коронарного атеросклероза и смертностью [201]. Bonaterra G. A, et al. (2021) [226] определили роль GDF-15 в морфологии атеросклеротических бляшек, выявляемых в условиях гипоксии и низкого давления. Все вышесказанное дает возможность рассматривать GDF-15 как один из возможных диагностических маркеров атеросклеротических процессов.

В работе Сабирзяновой А. А. и соавт. (2020) описано 118 пациентов в возрасте до 70 лет с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, которым, помимо стандартных исследований, проведено количественное измерение GDF-15 в первые 48 часов после дебюта клинической симптоматики. Показано, что концентрация GDF-15 была выше у больных острым ИМ с подъемом сегмента ST; маркер положительно коррелировал с основными лабораторными показателями повреждения миокарда и миокардиальной дисфункции: с N-концевым промозговым натрийуретическим пептидом и тропонином I [155]. Ранее Kempf T., et al. (2011) отметили, что для GDF-15 при ОКС не определено периодов подъема и спада: маркер оставался стабильным в течение 72 часов исследования в отличие от общепринятых лабораторных показателей [320].

По результатам масштабного исследования FRISC-II, в котором оценивались преимущества ранней инвазивной стратегии в сравнении с неинвазивным ведением пациентов с ОКС без подъема ST, обнаружено, что уровень GDF-15 при поступлении может определить выбор тактики лечения пациента: при значениях >1800 нг/л инвазивная тактика лечения в наибольшей степени снижала риск смерти и повторного ИМ через 2 года, положительная корреляция также отмечена у больных с уровнем GDF-15 >1200 нг/л. При значении <1200 нг/л не выявлено каких-либо положительных прогностических влияний от рутинных инвазивных вмешательств [317, 452].

Результаты недавних исследований указывают на наличие корреляционной связи между АГ и аномальной экспрессией GDF-15. По результатам исследования PIVUS продемонстрировано повышение концентрации GDF-15 по мере нарастания

выраженности процессов ремоделирования миокарда и гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) [330, 536]. При этом Сабирзянова А. А. и соавт. (2020) отмечают снижение уровня GDF-15 при применении блокатора рецепторов ангиотензина II кандесартана и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) рамиприла [155]. Гизатулина Т. П. и соавт. (2020) обнаружили связь уровня GDF-15 с возрастом, тяжестью СН, наличием АГ, увеличением баллов по шкале CHA2DS2-VASc, концентрацией С-реактивного белка (СРБ) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP), а также наличием эксцентрической гипертрофии ЛЖ [13, 133].

Драпкина О. М. и соавт. (2013). отметили нарастание концентрации GDF-15 по мере увеличения стадии СН согласно классификации Н. Д. Стражеско – В. Х. Василенко, а также функционального класса (ФК) СН по NYHA [42]. Ueland T., et al. (2022) при хронической СН описывают сильную корреляционную связь между GDF-15 и дефицитом железа, что в том числе может быть связано с наличием у пациентов признаков низкоинтенсивного воспаления и повышением уровня таких цитокинов, как ФНО- α , интрелейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6) [327]. Также в ряде работ показана обратная корреляционная связь между концентрацией GDF-15 и значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ, а также обнаружены более высокий его уровень у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (СНнФВ) в сравнении с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [359, 397]. Более того, продемонстрированы большие значения данного маркера у пациентов с декомпенсацией СН и его связь с высоким риском повторных госпитализаций и летальных исходов [154, 195, 325, 329, 435, 377, 479, 534].

Усиленная продукция GDF-15, происходящая при повреждении тканей, позволяет использовать данный маркер в качестве индикатора возможных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП, перенесших плановое ЧКВ и нуждающихся в комбинированной антитромботической терапии (пероральный антикоагулянт, ацетилсалициловая кислота, ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) в целях профилактики инсульта, системной эмболии и коронарных

событий [231, 328]. Гизатулина Т. П. и соавт. (2020) у пациентов с ФП неклапанного генеза обнаружили связь уровня GDF-15 с возрастом, тяжестью СН, наличием АГ, увеличением баллов по шкале CHA2DS2-VASc, уровнем СРБ и NT-proBNP, а также наличием эксцентрической гипертрофии ЛЖ и увеличением размеров полостей обоих предсердий [133]. Таким образом, GDF-15 может играть роль в выборе длительности антитромботической терапии, минимизация которой является профилактикой развития кровотечений. GDF-15 включен в Европейские рекомендации по лечению ФП в качестве важной составляющей профилактики риска кровотечения ABC, которая является более чувствительной, чем популярные клинические шкалы HAS-BLED и ORBIT [192, 424].

Иммуновоспалительный каскад – активация лейкоцитарной адгезии, клеток миелоидного ростка, в том числе макрофагов, которые являются ключевыми иммунокомпетентными клетками в процессе атерогенеза, – может возникать в ответ на гипергликемию. Carstensen M., et al. [384], Драпкина О. М. [43] показали, что уровень GDF-15 в сыворотке крови пациентов с СД 2 типа был значительно выше в сравнении с группой здоровых лиц. Ожирение в свою очередь является фактором риска СД 2 типа и инсулинорезистентности: адипоцитокнины за счет наличия окислительного стресса могут способствовать активации антиапоптотического белка p53. При обследовании 54 пациентов с ожирением, обнаружили положительную корреляционную связь между GDF-15 и массой тела больных. Анализ протеомики также подтвердил, что высокий уровень GDF-15 в сыворотке крови был положительно связан с наличием как микро-, так и макрососудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа [326, 345, 354, 465].

Также необходимо отметить данные восьми исследований, полученные в результате обследования 4126 пациентов с СН, которые продемонстрировали связь избыточной экспрессии GDF-15 с повышенным риском смерти [329, 500, 512, 534]. Более того, GDF-15 соответствует критериям Vasan R. S. (2006) как биологический маркер повышенного сердечно-сосудистого риска [531].

1.2.2 Современные представления о роли нейрегулина-1 в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

Нейрегулины (NRG) – группа регуляторных белков, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку клеток различных тканей и органов в процессе роста, органогенеза и регенерации, в том числе сердечно-сосудистой системы [38, 322]. NRG являются членами суперсемейства эпидермальных факторов роста, синтезируемых сосудистым эндотелием в ответ на ишемию, адренергическую стимуляцию и окислительный стресс, и представляют собой лиганды рецепторов эпидермального фактора роста (ErbB) (от англ. Epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста) [379]. К настоящему времени описаны четыре формы нейрегулинов: NRG-1, NRG-2, NRG-3 и NRG-4, которые кодируются четырьмя одноименными генами, из которых наиболее полно описан нейрегулин-1 [322, 233]. Нейрегулин-1 (NRG-1) и путь взаимодействия с ErbB-рецепторами (NRG-1/ErbB) ответственны за развитие сердца и его защиту от физиологического либо патологического стресса [451].

Структурно NRG-1 представлен разнообразной группой белковых продуктов вследствие альтернативного сплайсинга; его мембраноассоциированная форма, состоящая из 214 аминокислот, содержит ряд доменов: N-концевой внеклеточный домен, трансмембранный домен и высококонсервативный C-концевой внутриклеточный домен [410]. Секретируемая форма NRG-1 образуется в результате ограниченного протеолиза мембраноассоциированными протеиназами [314].

Данный паракринный фактор роста играет центральную роль в регулировании клеточных функций во многих органах, включая клетки сердца, молочной железы и центральной нервной системы. Он стимулирует пролиферацию кардиомиоцитов, а также способствует ангиогенезу, ремоделированию внеклеточного матрикса, в целом улучшая сердечную функцию. Связываясь с рецепторами на мембранах кардиомиоцитов, фибробластов и эндотелия коронарных сосудов, нейрегулин-1 β активирует их тирозинкиназную активность

через рецепторы 3 и 4 типов, запуская каскад адаптивных внутриклеточных реакций [416, 451, 456]. Все это, в конечном итоге, способствует интенсификации регенеративных процессов в миокарде [374]. В свою очередь, ингибирование активности ErbB или экспрессии NRG-1 приводит к ухудшению восстановления сократительной функции сердца после повреждения [405]. Существует ряд работ по изучению терапевтического потенциала NRG-1 при различных ССЗ. Так, продемонстрировано его непосредственное влияние на кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги и фибробласты, приводящее к активной пролиферации клеток, антиапоптозу, противовоспалительному и антиоксидантному эффектам, а также регулирующей роли в процессах энергетического метаболизма миокарда [38, 182, 406, 422]. NRG-1 также активирует митоген-активированную протеинкиназу (МАРК), PI3K/АКТ (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа PI3K, киназа АКТ), рибосомный белок киназы S6 бета-1 (p70/S6K) и Src (протеинкиназа из одноименного семейства Src-киназ/FAK) [314]. Показан противовоспалительный эффект данного фактора, связанный со способностью NRG-1 угнетать синтез некоторых цитокинов: интерлейкина 1 (IL-1), IL-6, ФНО- α , а также регулировать активность макрофагов, что реализуется путем активации рецептора ErbB4 [314, 361].

При этом работы по изучению роли NRG-1 у пациентов с ИБС крайне малочисленны [230, 445] и противоречивы, в связи с чем определение уровня NRG-1 у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения КА, в том числе в рамках их клиническо-инструментальных особенностей, представляется актуальным.

Необходимо отметить ряд работ, демонстрирующих нарушения в передаче сигналов в клетках за счет развития атеросклероза при дефиците NRG-1 [322, 410]. Выявлена повышенная экспрессия NRG-1 в макрофагах атеросклеротически пораженных КА [309]. Также отмечена способность NRG-1 дозозависимо снижать накопление эфиров холестерина и уменьшать площадь атероматозной бляшки в аорте у мышей с исходным дефицитом аполипопротеина E (ApoE $-/-$) [434]. Wang

F., et al. (2021) при ишемическом реперфузионном повреждении выявили способность NRG-1 снижать продукцию активных форм кислорода за счет угнетения NADPH-оксидазы-4 через сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (ERK1/2) и ингибировать путь NLRP3/CASP-1 (криопирин/каспаза-1), что уменьшает выраженность окислительного повреждения и воспаления [401]. Zeng Z., et al. (2013) выявлена тенденция к повышению концентрации NRG-1 у больных с нестабильной стенокардией [464].

Представляют интерес работы по изучению роли NRG-1 в процессах фиброза и гипертрофии миокарда. Так, отмечено антифиброзное действие NRG-1 за счет подавления активности фибробластов активным NRG/ErbB4 [361, 466, 516]. Показано блокирующее фиброз и гипертрофию действие NRG-1 в сердце и почках, возникающий при дефиците эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [405].

По данным Zurek M, et al. (2020), у крыс после ИМ, получавших рекомбинантную форму NRG-1 (rhNRG-1), отмечалось дозозависимое утолщение стенки ЛЖ и повышение содержания NT-pro-BNP [407].

Важно отметить ряд работ по изучению роли NRG-1 в течении СН [93, 116, 167, 229]. Показано, что повышенная активность NRG-1 в данном случае служит одним из адаптивных путей, препятствуя процессам ремоделирования сердца и прогрессированию болезни [93, 116, 229, 259, 404]. Так, Жбанов К. А. и соавт. (2022) в проспективном исследовании пациентов с СН обнаружили более высокие показатели NRG-1 у пациентов с СНсФВ, также ассоциативную связь данного маркера с вЧ-СРБ, ИЛ-6 и TGF- β и частотой госпитализаций в связи с декомпенсацией, что оставалось статистически значимым при включении в модель пола, возраста и NT-proBNP [93, 116]. Hage C., et al. (2020) обнаружили более высокую концентрацию NRG-1 у больных ХСНсФВ в сравнении с ХСНнФВ; при этом у здоровых добровольцев уровень данного маркера был значимо выше, чем при СН. Более того, у пациентов с ХСНнФВ высокие значения NRG-1 ассоциировались с худшими исходами не зависимо от этиологии ХСН [229].

Потенциальная важность нейрегулина-1 в функционировании сердечно-сосудистой системы (ССС) предполагает положительный терапевтический эффект

при применении его рекомбинантных форм, например, нейкардина (rhNRG-1), представляющего собой полипептид из 61 аминокислоты, влияющего непосредственно на поврежденные клетки сердечной мышцы [517]. Jabbour A., et al. провели первое исследование влияния rhNRG-1 на пациентов с ХСН. Через 12 недель было отмечено увеличение фракции выброса ЛЖ на 12% [422].

Целью исследования Gao R. et al. (2010) была оценка безопасности и эффективности rhNRG-1 у 44 пациентов с ХСН II или III ФК. Период наблюдения составил 90 дней. Показано, что краткосрочное лечение rhNRG-1 приводит к долгосрочному уменьшению ремоделирования сердца, а эффективная доза является переносимой и безопасной для пациентов [182].

В работе D. J. Lenihan и соавт. изучался новый препарат Цимаглермин (cimaglermin), или глиальный фактор роста 2 (glial growth factor 2, GGF2). У пациентов с систолической СН на фоне стандартной медикаментозной терапии наблюдалось дозозависимое улучшение фракции выброса ЛЖ в течение 90 дней после инфузии [181]. Данный препарат не зарегистрирован в России.

Q. Zhou et al. (2016) при лечении крыс rhNRG-1 обнаружили улучшение их выживаемости, стабилизацию среднего артериального давления (АД), изоволюметрическую релаксацию, снижение конечно-диастолического давления в ЛЖ и концентрации тропонина, ФНО- α , IL-1 β и IL-6, что позволяют предположить протективное действие NRG-1 за счёт уменьшения повреждения сердца [504].

W. Kang et al. (2019) продемонстрировали ингибирующее действие NRG-1 на молекулу клеточной адгезии ICAM-1, фактор роста эндотелия сосудов VEGF и оксид азота [409].

P. Mendes-Ferreira с соавт. (2016) показали, что лечение rhNRG-1 снижает легочную гипертензию (ЛГ) за счет уменьшения ремоделирования легочной артерии и ЭД, а также за счет восстановления функции правого желудочка (ПЖ) [406].

Согласно данным R. Adão et al. (2019), rhNRG-1 уменьшает развитие пассивного напряжения в ПЖ и ЛЖ при монокроталин-индуцированной ЛГ [403].

Ген NRG1 принадлежит семейству генов, кодирующих факторы роста нервов, являясь одним из наиболее протяженных генов человека (более 1,2 млн нуклеотидов, и благодаря альтернативному сплайсингу кодирует более 15 изоформ NRG-1, принадлежащих к шести семействам и участвующих в клеточной дифференциации, пролиферации, миелинизации и апоптозе нейронов, а также формировании олигодендроцитов [38, 404].

Доказана роль NRG-1 в процессах активации роста нейритов — незрелых форм дендритов и аксонов. Ген экспрессируется в головном мозге с высокими уровнями мРНК в нейронах и глиальных клетках гиппокампа, дорсолатеральной префронтальной и поясной коры. Продemonстрировано участие NRG-1 в синаптической пластичности и регуляции нейротрансмиссии, особенно глутаматергической [402].

J. Xiao с соавт. (2012) вводили в зоны инфаркта у крыс лентивирус, несущий ген NRG-1. Четыре недели спустя трансдукция гена, опосредованная лентивирусом, способствовала экспрессии гена и белка NRG-1. Сверхэкспрессия NRG-1 увеличивала количество микрососудов в ишемизированном миокарде. Кроме того, выявлено, что NRG-1 способен повышать экспрессию регулятора апоптоза Bcl-2 и VEGF-A при одновременном снижении экспрессии активатора апоптоза Bax. Показано, что сверхэкспрессия NRG-1 активирует путь PI3K/AKT (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназа AKT (протеинкиназа B)) и увеличивает фосфорилирование AKT и eNOS. Авторы сделали вывод о том, что трансдукция гена NRG-1 может улучшать сердечную функцию, способствуя ангиогенезу и предотвращая апоптоз [521].

Кроме того, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) или ангиопоэтин-1 (Ang-1) могут значимо влиять на экспрессию и секрецию NRG-1 в эндотелиальных клетках микрососудов сердца [308]. Лечение NRG-1 значительно увеличивало экспрессию VEGF и Ang-1 в гладкомышечных клетках КА [408].

1.2.3 Современные представления о роли апоптоза в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

В 1972 году австрийский патологоанатом Дж. Ф. Керр в сотрудничестве с шотландскими коллегами А. Х. Уайли и А. Р. Карри ввели понятие "апоптоз" (от древнегреческого *ἀπόπτωσις* – опадение листьев) для описания морфологически стереотипной формы клеточной гибели, характеризующейся уменьшением объема цитоплазмы, конденсацией хроматина и маргинализацией, сморщиванием ядра (пикноз), фрагментацией ядра (кариорексис), вздутием мембран и образованием отдельных апоптотических телец с неповрежденной клеточной мембраной [371]. Согласно современной биохимической классификации Номенклатурного комитета по клеточной смерти, апоптоз считается одним из морфологических признаков, характерных для различных типов регулируемой гибели клеток [392]. На сегодняшний день известны и другие варианты клеточной смерти: некроз, некроптоз, пироптоз, ферроптоз, аутофагия [190, 441, 490]. Поскольку миокард обладает крайне ограниченной способностью к регенерации, механизмы регулируемой гибели клеток, включая апоптоз, являются наиболее значимыми для современных исследований из-за их потенциальной обратимости. Более того, по данным ряда авторов, апоптоз считается одним из ключевых звеньев процессов атерогенеза [313, 391, 420, 468]. Известно, что во всех клетках атеромы обнаруживаются морфологические признаки апоптоза, что впоследствии может приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки с увеличением риска тромбообразования и разрыва [391].

Существует три классических сигнальных пути апоптоза: внешний (через рецепторы смерти), внутренний (митохондриальный) и путь напряжения эндоплазматического ретикулума. Активируя один или несколько вышеперечисленных путей, различные стимулы могут индуцировать апоптоз [371].

Апоптоз, инициируемый внешним путем, запускается трансмембранными рецепторами смерти, которые являются членами семейства фактора некроза опухоли и содержат “домен смерти”. Ряд лигандов и соответствующих рецепторов,

включающих лиганд фрагмента, стимулирующего апоптоз FasL/FasR, TNF- α (от англ. tumor necrosis factor- α – фактор некроза опухоли-альфа)/TNFR1 (от англ. tumor necrosis factor receptor – рецептор фактора некроза опухоли), TRAIL, TRAIL/DR4 и TRAIL/DR5 (DR от англ. death receptors – рецепторы клеточной смерти), могут способствовать передаче сигналов смерти с поверхности клетки на внутриклеточные пути через домен смерти [391].

Внутренний сигнальный путь (также известный как митохондриальный) индуцируется митохондриями и также может запускать апоптоз. Такие стимулы, как гипоксия, гипертермия и др. способствуют росту проницаемости внешней мембраны митохондрий и, таким образом, ускоряют высвобождение проапоптотических белков (цитохром С и фактор, индуцирующий апоптоз) из межмембранного пространства в цитозоль. Происходит активация Araf-1 (от англ. apoptotic protease activating factor 1 – фактор апоптотической протеазы 1, клеточный цитозольный белок, инициирующий апоптоз), а также прокаспазы и, впоследствии, каспазы-9, которая, в свою очередь, стимулирует каспазу-3 и каспазу-7. Примечательно, что вышеупомянутые митохондриально-инициируемые события регулируют белки семейства В-клеточной лимфомы-2 (Bcl-2), которые находятся во внешней мембране митохондрий. Функционально они могут быть классифицированы на проапоптотические и антиапоптотические. К первым относятся Bad, Bax, Bak, Bid, Bim, PUMA (от англ. p53 upregulated modulator of apoptosis – проапоптотический белок из семейства Bcl-2, активирующийся при помощи транскрипционного фактора p53) и BNIP3 (от англ. BCL2 interacting protein 3 – белок семейства Bcl-2, участвующий в регуляции апоптоза); в то время как последние включают Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL и BAG. Среди белков семейства Bcl-2, Bax может усиливаться белком-супрессором опухоли p53 либо в ядре, либо в митохондриях (np53 или mp53); в то время как Bcl-2 или Bcl-XL могут блокировать np53 или mp53-опосредованный апоптоз. Известно о существовании взаимодействия между внешними и внутренними путями, что подтверждается возможностью Fas-опосредованного апоптоза инициировать повреждение митохондрий посредством расщепления Bid каспазой-8 [391].

В последние годы одним из ведущих направлений по изучению процессов апоптоза при патологии ССС является как исследование маркеров, индуцирующих апоптоз, так и ингибирующих его, а также их соотношения, в сыворотке либо плазме крови [19, 94, 391, 490].

Было отмечено, что повышенный апоптоз наблюдается в образцах крови и сердечной ткани пациентов как с острой, так и подострой ишемией миокарда. Ранее проведенные исследования показали, что именно апоптоз является ранней и преобладающей формой гибели кардиомиоцитов, локализующейся в перинфарктных областях. Отмечается повышение белка p17 у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST. Кроме того, в клинической практике была обнаружена тесная связь между полиморфизмом $C \geq G$ rs17757541 Bcl-2 и высоким риском развития ИБС. Являясь регулятором Bax, p53 накапливается в сердечной ткани после ИМ и увеличивается в моноцитах пациентов с ИБС, что сопровождается усиленным окислительным стрессом и апоптотическим ответом. Более того, такие маркеры, как TNF- α и TNFR1, часто обнаруживаются у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и могут в дальнейшем прогнозировать размеры инфаркта. В частности, на практике TNFR1 тесно коррелирует с прогнозом ССЗ. Хотя растворимый рецептор Fas (sFas) заметно активируется при остром ИМ, однако, циркулирующие уровни sFas и sFasL в целом не связаны с размером инфаркта и дисфункцией ЛЖ у данной категории пациентов после ЧКВ. Следует отметить клинические исследования, в которых сообщалось о сниженных уровнях TRAIL у пациентов с ОИМ и хроническими формами ИБС. Более того, сообщается, что TRAIL является потенциальным маркером тяжести поражения КА и предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМ. Mori K., et al. (2010) показали снижение уровня TRAIL у пациентов с наличием ИБС в сравнении с больными с интактными КА по данным коронарографии. Более того, уровни TRAIL были обратно пропорциональны тяжести ИБС, что позволяет предположить потенциальное его использование в качестве маркера выраженности поражения коронарного русла [19, 191, 204, 490].

Secchiero P., et al. (2009) изучали концентрацию TRAIL у пациентов с ОИМ в серийных образцах сыворотки крови во время госпитализации и в течение 12 месяцев наблюдения. Сывороточные уровни TRAIL были значительно снижены у пациентов с ОИМ исходно (по сравнению со здоровыми добровольцами контрольной группы); низкие значения TRAIL при выписке пациентов были связаны с увеличением риска сердечной смерти и развития СН в течение 12 месяцев наблюдения, даже после корректировки демографических и клинических параметров риска. [431]. Исследование Osmancik P., et al. (2013) продемонстрировало схожие результаты: уровни TRAIL исследовались у пациентов с ОКС и в течение 6 месяцев наблюдения. Низкая концентрация TRAIL в сыворотке крови была самым сильным значимым и независимым предиктором комбинированной конечной точки смерти и госпитализации по поводу СН [438].

Показано, что подавление регуляции каспазы-3 уменьшает размер инфаркта, снижает апоптотический индекс миоцитов и улучшает функцию сердца в модели ОИМ. Ингибирование Вах и стимулирование Bcl-2 могут подавлять внутренний апоптоз миокарда и дополнительно защищать сократительную функцию ЛЖ при ОИМ. Комплекс TNF- α /TNFR1 способствует внешнему апоптозу в кардиомиоцитах. Аналогичным образом, стрессовый путь эндоплазматического ретикулума также может приводить к индуцированному ишемией апоптозу кардиомиоцитов. В результате вышеуказанных клинических и экспериментальных исследований показано, что апоптотические сигналы внешнего пути, внутреннего пути и пути напряжения эндоплазматического ретикулума участвуют в повреждении миокарда при ишемии, хотя активация апоптоза, индуцируемая различными белками и путями, может играть различную роль [191, 415, 436, 511].

Также было продемонстрировано, что TNF- α и TRAIL повышаются в начале реперфузии в экспериментальной модели реперфузионного повреждения миокарда. Более того, в ишемизированной ткани миокарда присутствует избыточная экспрессия Вах, и снижение апоптоза полезно для улучшения состояния сердечной мышцы при реперфузионном повреждении. При этом кардиоспецифическая сверхэкспрессия Bcl-2 может значительно уменьшить

апоптоз кардиомиоцитов и размер инфаркта после реперфузионного повреждения [214, 468].

Необходимо отметить ряд исследований, демонстрирующих связь апоптоза с процессами ремоделирования миокарда ЛЖ и развитием СН [313, 436]. Так, в исследованиях показано, что маркер апоптоза Вах коррелирует с таким параметром, как толщина задней стенки ЛЖ [436]. Дальнейшие экспериментальные исследования выявили, что индуцированный ИМ апоптоз кардиомиоцитов обусловлен активацией пути CHIP-p53; в свою очередь, при ингибировании p53 происходит угнетение апоптоза и уменьшение выраженности ремоделирования ЛЖ [415]. При этом в работах Niessner A, et al. (2009) и Volpato S, et al. (2011) показано, что низкие уровни TRAIL могут предсказывать худший прогноз у пациентов с хронической СН, а также у пожилых пациентов с патологией CCC [207, 252, 436].

Аномальный апоптоз сосудистых ЭК, макрофагов и гладкомышечных клеток сосудов является признаком атеросклероза, способствующим образованию или нестабильности атеросклеротических бляшек. Данные проведенных исследований продемонстрировали, что активированный апоптоз может оказывать как усиливающее, так и протективное воздействие на коронарный атеросклероз [204, 224, 391, 442, 480, 538]. Показано, что повреждение ДНК, воспаление и атеросклеротический процесс коррелируют с апоптозом, вызванным стрессом эндоплазматического ретикулума. В частности, 8-хлораденозин (8ClA) может индуцировать устойчивый стресс эндоплазматического ретикулума и способствовать высвобождению кальция в цитозоль, что приводит к усиленному апоптозу эндотелиальных клеток (ЭК) КА и ускоряет повреждение эндотелия, которое, в конечном итоге, может инициировать развитие коронарного атеросклероза. Кроме того, апоптоз макрофагов опосредуется через путь CHIP-Вах во время стресса эндоплазматического ретикулума, что приводит к разрыву атеросклеротических бляшек и тем самым повышает риск развития ОКС. Напротив, другое исследование демонстрирует свойства IL-10 ингибировать апоптоз гладкомышечных клеток через путь JAK2-STAT3 [391, 335]. В дополнение

к вышеупомянутым фундаментальным исследованиям, необходимо отметить клиническое исследование, которое показало, что sTRAIL-R2 и sTRAIL связаны с апоптозом клеток и наличием признаков воспаления в атеромах. Высокая экспрессия sTRAIL-R2 и белков sTRAIL наблюдалась у пациентов с наличием симптомных атеросклеротических бляшек в сонных артериях и высоким риском будущих сердечно-сосудистых осложнений [511]. Другое исследование, проведенное с участием 520 человек, показало, что генотип Arg/Argg белка p53 наименее выражен у пациентов с поражением левой коронарной артерии, что указывает на высокую вероятность негативной корреляции этого полиморфизма указанного гена с процессами атеросклероза [441].

Мухамбетовой Г. Н. (2019) описано статистически значимое снижение уровня Bcl-2 при наличии у пациентов ишемической кардиомиопатии, а также ИМ в анамнезе. Выявлена ассоциация между уровнем Bcl-2 и эхокардиографическими параметрами левых отделов сердца [91].

Калинин Р. Е. и соавт. (2021) изучали концентрацию белков апоптоза Bcl-2 и Вах до и после открытых сосудистых реконструкций и рентгенэндоваскулярных интервенций у пациентов с периферическим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Показано, что как открытое (в большей степени), так и эндоваскулярное вмешательство на артериях нижних конечностей приводит к активации проапоптотического белка Вах на 1-е сутки и через 1 месяц после операции при сниженных значениях Bcl-2 [32]. Этими же авторами обнаружено увеличение уровня проапоптотических показателей p53, Вах, маркера ответственного за пролиферации и миграцию клеток PDGF BB в сосудистой стенке на фоне снижения концентрации Bcl-2 и sFas в сравнении с их значениями в нормальной артериальной стенке. Отмечена ассоциативная связь прогрессирования атеросклеротического поражения с дальнейшим ростом значений p53, Вах при снижении значений Bcl-2 и sFas [19].

Таким образом, приведенные выше результаты показывают, что аномальный апоптоз не только закладывает основу для формирования и ухудшения течения коронарного атеросклероза, но также может на ранней стадии прогнозировать риск

неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов путем выявления ассоциированных с ним маркеров.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучение концентрации маркеров апоптоза у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения КА, в том числе в рамках клинических особенностей течения ИБС.

1.2.4 Современные представления о роли эндокана (специфической молекулы эндотелиальных клеток-1) в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

Обнаруженный более двух десятилетий назад, эндокан по-прежнему представляет собой активно изучаемый биомаркер, связанный с воспалением и ЭД [285]. Также известный как ESM-1 (от англ. endothelial cell-specific molecule 1 – специфическая молекула эндотелиальных клеток-1), эндокан является растворимым протеогликаном дерматансульфата, секретируемым эндотелиальными клетками. Белковый компонент эндокана, содержащий 165 аминокислот, через остаток серина в положении 137 ковалентно связан с гетерополисахаридной цепью дерматансульфата [279]. Его экспрессия наблюдается в активно пролиферирующих тканях и была обнаружена в культивируемых эндотелиальных клетках кожи, жировой клетчатки, гепатоцитах, легочных и КА и др. [285].

Экспрессия эндокана в ЭК повышается в ответ на воспалительные триггеры, такие как липополисахариды и цитокины (ФНО- α , трансформирующий фактор роста $\beta 1$, фактор роста фибробластов 2, интерлейкин- 1β , фактор, индуцируемый гипоксией 1α); ингибирование синтеза происходит под действием интерферона γ [282, 285]. С одной стороны, он увеличивает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) и взаимодействие между VEGF-A и его рецептором, VEGFR-2, увеличивая проницаемость сосудов [271]; с другой стороны, VEGF напрямую индуцирует экспрессию эндокана [304]. Это двунаправленное взаимодействие

между каскадами эндокана и VEGF имеет решающее значение во время ангиогенеза, воспаления и проницаемости как в физиологических, так и в патологических состояниях; модуляция этого взаимодействия может считаться действительной терапевтической мишенью. Эндокан также усиливает выработку провоспалительных цитокинов ЭК, экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, антиген 1, связанный с функцией лимфоцитов (LFA-1), Е-селектин) и адгезию между моноцитами и ЭК [285, 288, 305].

Кроме того, активированные эндоканом молекулы адгезии могут усиливать секрецию мощных хемокинов, таких как IL-8 и хемотаксический белок моноцитов-1 – участников воспалительной реакции и способствующих прогрессированию атеросклероза [463]. Также эндокан связывается с LFA-1 на поверхности лимфоцитов, блокируя взаимодействие между данным антигеном и молекулой межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) [212, 497]. Таким образом, эндокан представляет собой иммуновоспалительную молекулу, которая участвует в сосудистых процессах, регулируя активацию, пролиферацию и проницаемость эндотелия.

Рассматривая эндокан как иммуновоспалительный маркер активации и дисфункции эндотелия, предполагается повышение его уровня в сыворотке крови при аутоиммунных и системных воспалительных заболеваниях; это было подтверждено в исследованиях, включающих пациентов с болезнью Бехчета [289], псориазом [263], системным склерозом [283], системной красной волчанкой [280, 380], сепсисом [237, 278, 281] и острым респираторным дистресс-синдромом [284]. Роль эндокана изучена при многих заболеваниях, тесно связанных с воспалением и ЭД, таких как СД 2 типа [193, 273, 275, 285], гипотиреоз [375, 502], гипертония [250, 267, 269, 270, 457, 460, 462, 459, 506], атеросклеротические ССЗ [212, 266, 289, 387, 458, 461, 478, 508], заболевания почек [444], ожирение [185, 293, 352, 372], синдром поликистозных яичников [276], метаболический синдром [194], неалкогольная жировая болезнь печени [83], синдром ночного апноэ [16, 254], онкологические заболевания [286, 440], отторжение трансплантата [262, 274].

Согласно данным литературы, эндокан участвует в регуляции процессов пролиферации и неоваскулогенеза, а также является суррогатным маркером воспаления и ЭД, лежащих в основе многих заболеваний ССС [414].

Так, многочисленными исследованиями описана роль ЭД как основы патогенеза АГ. При этом нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации было продемонстрировано как при эссенциальной, так и при вторичной АГ [186, 250, 267, 269, 270, 299, 457, 459, 460, 462, 506]. Повышенное АД связано с растяжением сосудов, что стимулирует выработку активных форм кислорода (АФК) несколькими ферментами-прооксидантами и вызывает окислительный стресс. Это приводит к снижению биодоступности NO в результате отсутствия инактивации молекулы супероксидным радикалом или снижения ее синтеза эндотелиальной синтазой оксида азота (eNOS). Ренин-ангиотензиновая система (RAS) также играет важную роль в индуцированной гипертензией ЭД. Действительно, очевидный терапевтический эффект от ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II, по-видимому, опосредуются в том числе через ингибирование эффектов ангиотензина II в эндотелии. Ангиотензин II вызывает усиление окислительного стресса, ингибирование eNOS, апоптоз эндотелиальных клеток, активацию взаимодействия лейкоцитов с эндотелиацитами и стимуляцию выработки ЭТ-1. Вероятно, взаимосвязь между АГ и ЭД следует рассматривать как порочный круг, в котором ухудшение одного может привести к ухудшению другого и наоборот. При этом снижение биодоступности NO усиливает активацию эндотелиальных клеток в следствие потери его ингибирующей роли на пути NF-κB. И наоборот, активация эндотелиальных клеток провоспалительными цитокинами снижает биодоступность NO за счет ингибирования экспрессии eNOS и увеличения опосредованной активными формами кислорода инактивации NO [250, 264, 267, 269, 270, 306, 457, 459, 460, 462, 506].

Существуют немногочисленные работы, подтверждающие увеличение показателей эндокана при АГ. Klisic A, et al. (2020) описали увеличение частоты

встречаемости АГ на 32,2% при каждом приросте значений эндокана на 1 пг/мл [267].

Другими авторами была продемонстрирована значительно более высокая системная концентрация эндокана у пациентов с АГ по сравнению со значениями, наблюдаемыми у лиц с нормотензивной реакцией. Это было характерно как для недавно диагностированных пациентов с АГ, так и для пациентов, получавших антигипертензивные препараты [265].

Также показана положительная корреляционная связь эндокана с уровнем норэпинефрина и реналазы крови, а также выявлены более высокие его значения у пациентов с эссенциальной АГ, получавших антигипертензивную терапию в сравнении со здоровыми добровольцами [270].

Çimen T., et al. (2016) показали, что значения эндокана плазмы и высокочувствительного С-реактивного белка сыворотки крови (вч-СРБ) были значительно выше у non-dipper пациентов с АГ в сравнении со значениями пациентов с dipper-реакцией и нормотензивной контрольной группой. Повышенный уровень эндокана и вч-СРБ концентрации могут быть вызваны активацией симпатической нервной системы в связи с недостаточным снижением ночных цифр АД, что может способствовать воспалению и активации эндотелия [269]. В отличие от вышеупомянутых выводов, Oktar S. F., et al. (2019) не было обнаружено различий в значениях эндокана в сыворотке крови между пациентами из групп dipper и non-dipper [462].

Çelik M., et al. (2019) наблюдали обратную корреляционную связь между эндоканом и эластическими свойствами аорты во всей исследуемой популяции, включающей как гипертоническую, так и контрольную группы [506]. Более того, Roop R., et al. (2019) выявлена более высокая скорость пульсовой волны как маркера жесткости сосудистой стенки у пациентов с высоким уровнем эндокана [444].

Важно отметить работы Balta S., et al. (2014), в которых у пациентов, находящихся на ранних стадиях АГ, выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией эндокана в крови и толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, а также значениями вч-СРБ [265].

Также существует ряд работ по изучению уровня эндокана у женщин с АГ во время беременности в зависимости от тяжести имеющейся преэклампсии, гестационного возраста и других факторов, в которых показана отрицательная корреляционная связь высоких его значений с плацентарной массой и низким весом ребенка при рождении [331, 349, 400, 457].

Стоит отметить, что при сравнении различных исследований по изучению эндокана наблюдалась высокая вариабельность его концентраций в группах с нормальным уровнем АД и среди пациентов с АГ. На наш взгляд, это может быть связано с различиями в оцениваемых популяциях, характере изучаемого образца (например, сыворотка или плазма; тип антикоагулянта, используемого для сбора плазмы) и/или методах количественного определения (наборы для ИФА разных производителей). Как ELISA, так и иммуноферментные анализы на основе мультиплексных шариков могут иметь различные характеристики из-за низкой специфичности антител, перекрестной реактивности и матричных эффектов при исходно большей подверженности мультиплексных исследований неспецифическому связыванию и перекрестной реактивности между реагентами, метками и компонентами в биологическом образце. При этом плазма обеспечивает лучшую воспроизводимость, чем сыворотка, благодаря менее сложной процедуре обработки плазмы, которая не требует времени для свертывания. Однако было показано, что сыворотка обладает более высокой чувствительностью к обнаружению многих биомаркеров, в том числе, эндокана.

Известно, что в основе атерогенеза лежат такие процессы, как воспаление, окислительный стресс и ЭД [295, 423, 430, 450]. Одним из наиболее важных этапов формирования атеросклеротической бляшки, занимающим центральное место в патогенезе атеросклероза, является прикрепление лейкоцитов к активированному эндотелию и их миграция в пораженные ткани [386]. Этот процесс регулируется различными молекулами адгезии, присутствующими в активированном эндотелии, и их соответствующими лигандами на лейкоцитах. Яркими примерами этих молекул являются ICAM-1, который связывается с LFA-1, и VCAM, который связывается с VLA4 [209]. Экспрессия этих молекул регулирует, какие типы

лейкоцитов попадают в очаги воспаления, а также активируют их, вызывая высвобождение цитокинов, что приводит к воспалительной реакции и повреждению эндотелия [193]. При атеросклерозе ICAM-1 сверхэкспрессируется в участках, подверженных развитию атеросклероза из-за активации эндотелия и воспаления [228]. Это позволяет привлекать лейкоциты с дальнейшей секрецией цитокинов и интеграцией липидов в формирующуюся атеросклеротическую бляшку. Выделяемый эндотелием NO также предотвращает экспрессию этих молекул адгезии, что свидетельствует о высокой взаимозависимости различных путей, присутствующих в сосудистом эндотелии [488]. Как известно, эндокан модулирует экспрессию молекул адгезии и интегрин-зависимую клеточную адгезию: он усиливает экспрессию ICAM-1, VCAM-1 и эзлектина, способствует адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, усиливает высвобождение ФНО- α и увеличивает проницаемость сосудов и миграцию лейкоцитов [304]. С другой стороны, эндокан потенциально может ингибировать адгезию лейкоцитов путем связывания с LFA-1, что препятствует взаимодействию ICAM-1 и LFA-1. Наконец, он может непосредственно способствовать развитию атеросклеротической бляшки, стимулируя пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, что само по себе является важной составляющей формирования неointимы в процессе атерогенеза [338, 425]. Из-за взаимодействия эндокана с этими очень ранними молекулярными механизмами атерогенеза, он все чаще изучается в качестве биомаркера при состояниях, связанных с атеросклерозом [285, 350].

Необходимо отметить ряд работ по изучению эндокана при различных заболеваниях, патогенетически ассоциированных с атеросклерозом. В частности, SCF (от англ. slow coronary flow), или кардиальный синдром Y – состояние, при котором происходит задержка перфузии крови в дистальных сегментах КА при исходном отсутствии их поражения. Наличие SCF связано с возникновением ишемии миокарда, стенокардии и инфаркта [535].

В исследовании Ye M., et al. (2016) у пациентов с SCF концентрация эндокана положительно коррелировала со средним значением скорректированного показателя подсчета и была статистически значимо выше показателей

контрольной группы [260]. В работе Kundi H, et al. (2017) отмечена прямая связь более высоких значений эндокана с SCF [508]. В исследовании Sığircı S., et al. (2019) по изучению эндокана и оментина-1 в сыворотке крови пациентов с SCF, выявлена прямая корреляционная связь со средним значением TFC [217].

Представляют интерес работы, проведенные в группах пациентов с эктазией КА, в которых также отмечены увеличение концентрации эндокана [419]. Также существуют исследования, подтверждающие повышение уровня эндокана в сыворотке крови у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты [225].

Известно, что ЭД не только играет роль в патогенезе атеросклероза, но и, по-видимому, влияет на исход пациентов с ИБС. Пациенты с нарушенной вазомоторной реакцией эндотелия, включая аномальную констриктивную реакцию на ацетилхолин в КА, подвержены повышенному риску развития коронарных осложнений. Кроме того, улучшение функции эндотелия у пациентов с ИБС, по-видимому, улучшает их общие исходы за счет усиления перфузии миокарда и сокращения продолжительности и тяжести транзиторной ишемии миокарда, уменьшая стенокардию и снижая риск будущих сердечно-сосудистых осложнений. В нескольких исследованиях изучалась роль эндокана в качестве потенциального биомаркера при ИБС [187, 211, 272, 287, 339, 458, 507].

Отмечены более высокие концентрации эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИБС в сравнении со здоровыми контрольными группами [187, 497], в том числе при наличии такой сопутствующей патологии, как АГ [285], СД [275, 372] и синдром ночного апноэ [254], по сравнению с пациентами с данными патологиями, но без ИБС [261]. Значения эндокана в сыворотке крови были повышены как при ОКС, так и при стабильной стенокардии напряжения [288, 497, 529]. Необходимо упомянуть работы, свидетельствующие о наличии положительной независимой корреляционной связи с уровнем развития сети коронарного коллатерального кровообращения [287], так и о более низких показателях эндокана у пациентов с хорошим коллатеральным кровообращением [279]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования, чтобы установить прогностическую значимость эндокана у данной группы пациентов.

Эндокан также ассоциируется с ИБС даже в случае отсутствия видимых обструктивных поражений при проведении коронарографии. Так, микрососудистая стенокардия характеризуется наличием симптомов боли в груди при физической нагрузке с сопутствующей документированной ишемией миокарда, вызванной стрессом, при отсутствии обструктивного поражения КА при инвазивной коронарографии. У пациентов с микрососудистой стенокардией концентрация эндокана была значительно повышена в сравнении со здоровыми добровольцами контрольной группы. Более того, значения эндокана не различались у пациентов с микрососудистой стенокардией и пациентов с обструктивной ИБС, что может отражать наличие условно равной по степени выраженности ЭД при этих состояниях [339].

В нескольких исследованиях также изучалась роль эндокана в качестве биомаркера для прогнозирования тяжести ИБС с помощью шкал Gensini и SYNTAX, оценивающих анатомию, морфологию и тяжесть стеноза КА и широко используемых в клинической практике для выбора оптимального вида лечения и прогнозирования общего сердечно-сосудистого риска. Были получены противоречивые результаты относительно корреляции эндокана с обеими шкалами: некоторых исследованиях сообщалось о значительных, независимых и положительных корреляциях [187, 339], в других – не было обнаружено каких-либо значимых ассоциаций [458, 463].

В работе Kose M., et al. (2015) эндокан значительно и положительно коррелировал с количеством пораженных КА [330]. Kür A., et al. (2020) показали, что концентрация эндокана была независимым предиктором рестеноза стента с лекарственным покрытием у пациентов со стабильной стенокардией [461].

В ряде работ показана роль высоких показателей эндокана у пациентов с ОКС при поступлении в стационар как прогностического маркера таких сердечно-сосудистых осложнений, как внутригоспитальная летальность, прогрессирование СН и повторный ИМ с наличием положительной корреляционной связи с количеством баллов по шкалам TIMI и MACE и концентрацией вч-СРБ [187, 339, 433, 458].

Дисфункция эндотелия вносит свой вклад в патофизиологию как хронической, так и острой СН, будучи связанной с неблагоприятными исходами у этих пациентов [388]. Прогностическая ценность ЭД при СН уже была продемонстрирована в крупных популяционных исследованиях. При хронической СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) дисфункция эндотелия может быть вызвана такими процессами, как нейрогормональная активация, окислительный стресс, воспаление, изменение напряжения сдвига и снижение выработки NO. В свою очередь, дисфункциональный эндотелий усиливает провоспалительный и окислительный статус при СНнФВ. Возникающее в результате нарушение нитрозо-окислительно-восстановительного баланса, демонстрируемое высокими значениями специфических сосудистых NADPH-оксидаз в ответ на увеличивающуюся концентрацию ангиотензина II, высокую активность ксантиноксидазы и нарушение доставки S-нитрозогемоглобина, снижает способность коронарного эндотелия к вазодилатации, что впоследствии ухудшает перфузию миокарда, коронарный кровоток и функцию желудочков [370]. Это создает порочный круг, который усиливает дисбаланс NO-ROS и ЭД и способствует прогрессированию СНнФВ до терминальной стадии заболевания. В отличие от СНнФВ, при хронической СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) различные сопутствующие заболевания и метаболические факторы риска являются триггерами активации эндотелия и окислительного стресса в микроциркуляторном русле миокарда. Нарушение передачи сигналов циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ)-протеинкиназой G (PKG) и повышенное содержание протеинфосфатаз 1 и 2a способствуют эндотелиальной активации и, вероятно, индуцируют дисфункцию миокарда и ремоделирование у этих пациентов [446, 449]. Недавние исследования оценивали ЭД у пациентов с СНсФВ [189]. Дисфункция эндотелия также патофизиологически значима при острой СН и была описана ранее как “системный эндотелиит”. Это состояние повышенной активации эндотелия и окислительного стресса может быть спровоцировано воспалительным поражением биохимической или биомеханической природы и приводит к повышенной задержке жидкости за счет нейрогормональных, сосудистых и

почечных механизмов. Застойные явления еще больше способствуют растяжению и активации эндотелия, усугубляя острый эндотелиит. Эндотелий-зависимое сужение емкостных вен и последующая централизация объема крови также возникают как следствие системного эндотелиита. Эти процессы усугубляют сердечную дисфункцию, которая еще больше активизирует нейрогормональные, сосудистые и почечные механизмы, создающие цикл обратной связи, приводящий к прогрессирующей перегрузке жидкостью, централизации объема крови и клинической декомпенсации. Поскольку дисфункция эндотелия и воспаление связаны с неблагоприятным прогнозом СН, эндокан может быть многообещающим биомаркером для оценки нарушений функции эндотелия и их прогностического влияния у пациентов с СН [296].

Kosir G., et al. (2019) оценили прогностическую ценность эндокана у пациентов с хронической СН, получающих оптимальную медикаментозную терапию и имеющих II-III ФК по NYHA. Обнаружено, что концентрация эндокана в плазме крови была заметно выше у пациентов с хронической СН по сравнению со здоровыми лицами, независимо от наличия АГ, ИБС, СД, гиперлипидемии, заболеваний периферических артерий и почечной недостаточности. Примечательно, что пациенты, которые в дальнейшем имели такие исходы, как смерть, связанная с СН, или госпитализация, требующая внутривенной инотропной поддержки, имели значительно более высокие значения эндокана в плазме крови по сравнению с пациентами с СН “без событий”. Кроме того, отмечена большая частота возникновения и раннее их начало у пациентов с более высокой концентрацией эндокана. Эти результаты позволяют предположить, что эндокан может помочь в оценке прогноза и стратификации риска у этих пациентов [277].

Bessa J., et al. (2020) оценили концентрацию эндокана в сыворотке крови у пациентов с острой СН и кардиогенным шоком. Эти пациенты были обследованы при поступлении и в период нахождения в отделении. Выявлено, что показатели эндокана при поступлении были значительно повышены у пациентов с острой СН и кардиогенным шоком в сравнении со здоровыми лицами контрольных групп, причем это увеличение было более выраженным у пациентов с кардиогенным

шоком. Во время госпитализации существенных изменений показателей эндокана не наблюдалось. Следует отметить, что у пациентов эндокан положительно коррелировал с натрийуретическим пептидом В-типа (BNP) и наличием лактоацидоза. Кроме того, проведена стратификация пациентов в соответствии с ФВ ЛЖ. Выявлено, что уровень эндокана заметно повышался по мере снижения значений ФВ ЛЖ [288].

Схожая предыдущей работа была проведена Reina-Couto M., et al. (2022), в которой у пациентов с острой СН и кардиогенным шоком определяли уровень эндокана в сыворотке крови и в моче. При этом сывороточный уровень эндокана был выше в обеих группах с максимальными его значениями при кардиогенном шоке, в этой же группе обнаружена статистически значимо большая концентрация данного маркера в моче. Также выявлена положительная корреляционная связь сывороточного эндокана с показателями VCAM-1, ИЛ-6, СРБ и баллами по шкалам APACHE II и SAPS II [302].

По данным Ahmed S., et al. (2020), показана большая концентрация эндокана у пациентов с терминальной стадией СН в сравнении с контрольной группой с последующим снижением показателей после трансплантации сердца [262].

Ожирение является хорошо известным фактором риска развития кардиометаболических нарушений [203, 524]. Жировая ткань выделяет многочисленные провоспалительные цитокины и адипокины [342, 418, 460]. Поскольку ожирение считается состоянием, связанным с субклиническим персистирующим хроническим воспалением, которое лежит в основе атерогенеза [203], ожидается, что уровень эндокана в сыворотке крови как провоспалительного медиатора будет повышен у данной категории лиц. Однако существующие данные относительно связи между эндоканом и ожирением являются противоречивыми. В то время как некоторые исследования показали более высокие уровни эндокана при ожирении [460] и положительную корреляцию между антропометрическими измерениями как общего ожирения (индекса массы тела (ИМТ)) [478], так и абдоминального ожирения (окружности талии) [276], другие сообщили об

обратном, т.е. о более низких уровнях эндокана при ожирении [185] и отрицательной связи с антропометрическими показателями [250, 270, 460].

Wellner M., et al. (2003) были первыми, кто исследовал роль эндокана в развитии ожирения. Они показали повышенную экспрессию эндокана адипоцитами и предположили, что эндокан может принимать участие в регуляции воспалительной реакции [293].

Nalbantoğlu A., et al. (2021) зафиксировал более высокие концентрации циркулирующего эндокана у детей с ожирением в сравнении с контрольной группой [352].

В исследовании Murthi P., et al. (2016) в группе женщин с ожирением и гестационным диабетом была зарегистрирована повышенная экспрессия эндокана по сравнению с беременными без метаболических нарушений [273].

В обсервационном исследовании, в котором приняли участие 59 пациентов с преддиабетом, 102 пациента с СД 2 типа и 117 здоровых добровольцев, показано, что уровни эндокана в сыворотке крови были значительно выше в когорте с СД 2 типа в сравнении с группами с преддиабетом и контрольной группой [266]. Примечательно, что многомерный логистический пошаговый регрессионный анализ показал, что увеличение уровня эндокана в сыворотке крови на одну единицу приводило к двукратному увеличению вероятности повышения уровня HbA1c [266], что позволяет предположить взаимосвязь между этим биомаркером ЭД с плохим гликемическим контролем при СД 2 типа. В других исследованиях показано, что эндокан может явиться прогностическим маркером снижения функции β -клеток и развития нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2 типа [343, 362].

1.2.5 Современные представления о роли эндоглина в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

Эндоглин, или CD105 - гомодимерный трансмембранный гликопротеин, корецептор трансформирующего фактора роста TGF- β , экспрессирующийся в

основном пролиферирующими эндотелиальными клетками и играющий важную роль в ангиогенезе [414]. Функционирует как модулирующий фактор рецепторной группы SMAD TGF- β -семейства факторов, регулирующий процессы клеточной пролиферации и адгезии. Представлен двумя изоформами, образующимися вследствие альтернативного сплайсинга: длинной (L-эндоглином), содержащей 658 аминокислотных остатков, и короткой (S-эндоглином), содержащей 625 аминокислот, с укороченным С-концевым внутриклеточным доменом [381, 414]. Эндоглин длинной формы преобладает в эндотелиоцитах и является наиболее важной изоформой в сосудистой патофизиологии в целом [1, 399, 414]. Как L-эндоглин, так и S-эндоглин обладают способностью модулировать различные сигнальные пути TGF- β , регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF- β : L-эндоглин играет проангиогенную, S-эндоглин – антиангиогенную роль. L-эндоглин увеличивает уровень белка Smad2, улучшая вазодилатацию. В свою очередь, S-эндоглин ухудшает NO-зависимую вазодилатацию, хотя молекулярные механизмы, участвующие в этом, еще недостаточно изучены. Фактически, при наличии атеросклеротических поражений, экспрессия L-эндоглина повышается. Экспрессия как L-эндоглина, так и S-эндоглина повышена в атеросклеротических бляшках, несмотря на их противоположную роль, и является изменчивой в течение заболевания. Однако, существуют разногласия понимания механизмов и эффектов описанных форм эндоглина [197, 235, 344, 363, 414, 472].

Растворимая форма эндоглина (sEng), образующаяся путем протеолитического отщепления внеклеточного домена мембрано-ассоциированного эндоглина с помощью металлопротеазы-14 мембранного типа, была обнаружена с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) и Вестерн-блота в образцах плазмы и мочи пациентов с различными заболеваниями. Так, гипоксия, воспаление, окислительный стресс и проатерогенные медиаторы считаются триггерами высвобождения sEng, который действует как «рецептор-ловушка» для специфических лигандов семейства TGF- β , связывая и нейтрализуя их действие [387].

Эта молекула, аналогично S-эндоглину, усиливает атерогенез за счет ингибирования экспрессии eNOS и сигнализации TGF- β . У пациентов с атеросклерозом было продемонстрировано снижение активного TGF- β из-за образования комплексов с sEng, который ингибирует связывание и передачу сигналов ЭК [414]. Stefoni S., et al. (2002) показали, что снижение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови является фактором риска развития атеросклероза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [383]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что sEng способствует воспалительной реакции в ЭК и нарушению NO-зависимой вазодилатации, особенно в присутствии других факторов риска ССЗ, таких как гиперхолестеринемия [291, 469]. Однако, точные механизмы действия sEng в эндотелии кровеносных сосудов, склонных к атеросклерозу, пока изучены недостаточно.

Экспрессия гена эндоглина в эндотелиальных клетках сосудов влияет на клеточный метаболизм посредством активации SMAD, воздействуя на регуляторные пути PI3K-Akt, Wnt (один из внутриклеточных сигнальных путей, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток, развитие злокачественных опухолей), FHO- α [381]. Экспрессия Eng, по-видимому, ингибирует пролиферацию и миграцию ЭК: было показано, что она индуцирует их старение по пути Eng/ALK5/SMAD2/3 [509]. Eng увеличивает уровни белка SMAD2, статус фосфорилирования и стабильность, что приводит к увеличению экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) как в отсутствие, так и в присутствии экзогенного TGF- β 1 в ЭК. Установлено, что Eng является важным компонентом комплекса активации eNOS за счет его стабилизации, что может указывать на решающую роль данного маркера в регуляции местного сосудистого тонуса [248].

Изменения экспрессии, функции и количества эндоглина, помимо заболеваний ССС, связаны с такими патологическими состояниями, как наследственная геморрагическая телеангиэктазия, онкологические заболевания, фиброз, в основе которых лежат ЭД и воспаление [455]. Eng может выступать как защитный фактор эндотелиального апоптоза, который, как и гипоксия, усиливаются при его ингибировании [515].

Eng локализуется в очагах фиброза, регулируя миграцию клеток, по крайней мере, частично, благодаря своей способности связывать зиксин, – белок, который концентрируется в этих зонах и вдоль актинового цитоскелета. Более того, присутствие Eng способствует изменению локализации связанного с зиксином белка 1 (ZRP-1, от англ. zyxin-related protein 1) от фокальных спаек к актиновым фибриллярным структурам, который участвует в изменении формы актинового цитоскелета. Следовательно, снижение или повышение уровня Eng может привести к изменениям в морфологии и подвижности клеток. Из-за цитоплазматической локализации зиксина и ZRP-1, внутриклеточный домен эндоглина выступает в качестве ключевого модулятора организации цитоскелета и миграции клеток [514].

В исследованиях были продемонстрированы изменения уровней растворимого эндоглина в сыворотке крови как маркеров ЭД. Так, было продемонстрировано повышение уровня растворимого эндоглина (sEng) у пациентов с атеросклерозом, особенно у пациентов с заболеваниями периферических артерий, который положительно коррелировал с уровнем общего холестерина. Также было показано, что, помимо гиперхолестеринемии, АГ, СД и воспалительные состояния повышают уровни sEng в плазме [414, 453, 471, 489, 513].

Однако важно подчеркнуть, что в разных исследованиях полученные результаты не были согласованы и интерпретировались различным образом. Одним из наиболее общепринятых объяснений является то, что sEng является ранним показателем сосудистых изменений, который уменьшается по мере развития заболевания. Эта теория была поддержана Li C., et al. (2000) при изучении sEng у пациентов с ИБС [305]. Авторы обнаружили более высокие уровни sEng у пациентов со стенокардией и положительными пробами с физической нагрузкой, но с нормальными данными КАГ в сравнении с контрольной группой, а также пациентами с тяжелым течением ИБС. Считается, что это снижение частично вызвано повышенным образованием комплексов sEng/TGF- β 1, что ухудшает функции TGF- β 1 и способствует прогрессированию атеросклероза [305]. Кроме

того, в поперечном исследовании с участием подростков с СД 1 типа наблюдалось относительное снижение уровня sEng с развитием у пациентов микроальбуминурии, являющейся показателем генерализованной ЭД, подтверждающее гипотезу о том, что повышение sEng может быть ранним маркером сосудистых изменений [472]. Другое исследование показало, что у пациентов с острым ИМ уровни sEng были ниже, чем у здоровых людей, что может быть связано с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов, а также выявило ассоциацию снижения уровней sEng с более высокой смертностью от ССЗ [344].

С другой стороны, у взрослых пациентов со стабильной ИБС было установлено, что sEng является независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных с хронической СН. Так, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ была обнаружена сильная корреляционная связь между более высокими уровнями sEng и такими предикторами смертности, как высокое конечное диастолическое давление в ЛЖ, низкая ФВ ЛЖ и высокий ФК СН [426, 467].

1.2.6 Современные представления о роли С-реактивного белка в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

В последние годы воспаление признано важнейшим компонентом в патогенезе ССЗ, и многочисленные исследования проясняют сложную взаимосвязь между воспалением и ИБС [359]. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, в частности, было признано фактором, способствующим возникновению, прогрессированию и развитию осложнений различных ССЗ, включая атеросклероз, ОКС и СН. Действительно, гипертония, дислипидемия, курение, диабет и ожирение связаны с процессами субклинического воспаления [101, 103, 123, 240, 243, 432, 531]. Для эффективной борьбы с ССЗ крайне важно понимать молекулярные и клеточные процессы, управляющие воспалительной реакцией. Это понимание прокладывает путь к разработке целенаправленных противовоспалительных

вмешательств и устраняет разрыв между фундаментальными исследованиями и клинической кардиологией. Переход к трансляционной кардиологии позволит транслировать знания от лабораторного стенда к постели пациента с учетом его индивидуальных особенностей.

Продуцируемый преимущественно гепатоцитами и эндотелиальными клетками под влиянием интерлейкина IL-6, IL-1 β и ФНО, СРБ представляет собой пентамерный белок, относящийся к суперсемейству пентраксинов. Его название происходит от его способности связываться с пневмококковым соматическим полисахаридом С. СРБ играет двойную роль в воспалении, функционируя как провоспалительный, так и противовоспалительный фактор [215, 242]. СРБ способствует распознаванию и элиминации патогенных микроорганизмов, а также удалению некротических и апоптотических масс. В дополнение к своему высокому сродству к фосфохолину, СРБ активирует систему комплемента по пути, параллельному пути лектинов, действуя как опсонин для фагоцитоза [533]. Показано, что СРБ может стимулировать сборку инфламмасомы NLRP3 в результате опосредованной рецептором Fc γ генерации активных форм кислорода [243, 525]. Более того, СРБ способен индуцировать активацию и дисфункцию эндотелия путем изменения вазореактивности посредством ингибирования эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что в результате способствует высвобождению циркулирующих эндотелиальных клеток и эндотелиальных микрочастиц и увеличивает риск развития атеротромбоза, АГ и ССЗ [253, 491]. Повышенный уровень СРБ тесно связан как с острыми, так и с хроническими воспалительными процессами, охватывающими широкий спектр патологий, включая инфекции, травмы, инсульт, некроз тканей и возникновение новообразований [373]. Общепринятым методам измерения СРБ, обычно используемым для оценки острых или тяжелых воспалительных реакций, часто не хватает необходимой чувствительности для выявления тонких воспалительных нюансов, характеризующих хронические состояния, в том числе при заболеваниях ССС. И наоборот, внедрение высокочувствительных методик измерения позволяет обнаруживать вч-СРБ. По сути, основное различие между СРБ и вч-СРБ

заключается в присущей им чувствительности и широте клинических сценариев, в которых они находят применение.

В ряде исследований продемонстрировано, что концентрация СРБ выше верхней границы нормы (5 мг/л), но менее 10 мг/л, часто наблюдается при таких состояниях, как ожирение, диабет, обычный грипп, пародонтит и курение, а также связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и развитием ИМ, инсульта, внезапной сердечной смерти [374]. Уровень СРБ от 10 до 100 мг/л характерен для инфекционных процессов и большинства аутоиммунных и ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата (за исключением системной красной волчанки и системной склеродермии) [242]. González-Pacheco H., et al. (2019) описали медиану СРБ, равную 12,6 мг/л [5,3–37,7] у пациентов с ОКС [251]. Значения СРБ более 100 мг/л обнаруживаются при тяжелых инфекциях, часто бактериального происхождения, а также в случаях тяжелой травмы, обширных ожогов и при системных васкулитах [310]. Особого упоминания заслуживает инфекция SARS-CoV-2 (от англ. severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2). Сообщалось, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease-19) медиана концентрации СРБ составляет 149 мг/л [71-257] [183].

При изучении факторов сердечно-сосудистого риска становится очевидной взаимосвязь между атеросклерозом и воспалением. Устойчивое повышение маркеров воспаления тесно связано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, вызванных разрывом атеросклеротических бляшек [376]. В 1998 году Ridker P. M., et al. провели исследование для оценки прогностической ценности измерения уровня СРБ в сочетании с общим холестерином (ОХ) и холестерином липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у здоровых мужчин. В ходе исследования исходные уровни СРБ, ОХ и ЛПВП были измерены у 245 пациентов, у которых позже произошел первый ИМ, а также у 372 пациентов, у которых не было ССЗ в течение 9-летнего периода наблюдения. Повышенные уровни СРБ, ОХ и соотношение ОХ/ЛПВП были достоверно связаны с более высоким риском развития ИМ в будущем. Многофакторный анализ показал, что

включение СРБ и липидов было более эффективным в прогнозировании риска по сравнению с моделями, использующими только липиды. Кроме того, исходные уровни СРБ предсказывали риск ИМ даже у лиц с низким уровнем ОХ или высоким соотношением ОХ/ЛПВП [447]. Позже те же авторы изучили роль СРБ и ЛПНП в прогнозировании будущих сердечно-сосудистых осложнений у 27939 здоровых женщин в течение 8-летнего периода наблюдения, получив схожие результаты [236].

В лонгитюдном исследовании, охватившем 4257 пациентов, изучена роль последовательных измерений СРБ для стратификации риска после перенесенного ОКС. Изучалась динамика уровней СРБ в течение 16-недельного периода. Результаты показали, что высокий уровень СРБ был связан с более высоким риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ), смерти от ССЗ и общей смертности, независимо от проводимого лечения [202].

Включение СРБ в алгоритмы оценки сердечно-сосудистого риска представляет интерес в связи с его ролью в прогнозировании основных сердечно-сосудистых событий. В частности, шкала риска Рейнольдса (Reynolds Risk Score) была разработана для оценки риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 10-летнего периода у женщин в возрасте 45 лет и старше. Эта система оценки учитывает такие факторы, как возраст, систолическое АД, наличие СД и факта курения, а также уровни ОХ, ЛПВП и СРБ.

Позже Ridker P. M., et al. (2008) провели исследование с участием 10 724 мужчин, не страдающих диабетом, за которыми наблюдали в среднем в течение 10,8 лет. За этот период произошло в общей сложности 1294 сердечно-сосудистых события. Целью исследования было сравнить традиционную модель прогнозирования риска с той, в которой учитывались уровни СРБ и семейное положение (шкала риска Рейнольдса для мужчин – Reynolds risk score for men). Это исследование продемонстрировало, подобно предыдущим результатам у женщин, что включение СРБ в прогностическую модель значительно улучшает прогностическую ценность шкал сердечно-сосудистого риска [241].

Представляет интерес исследование, проведенное в 2018 году, с участием 7382 человек для подтверждения новой системы оценки риска, включающей такие факторы, как уровень СРБ и количественное определение кальция в КА. Эта модель, известная как Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM), превзошла традиционные шкалы, что делает ее потенциально ценным инструментом для принятия решений, основанных на оценке риска, в профилактике ССЗ [208].

В 2019 году González-Pacheco Н., et al. разработали и внутренне апробировали систему оценки, основанную на маркерах воспаления, для прогнозирования смертности у 7396 мексиканских пациентов с ОКС. Система оценки включала количество лейкоцитов, уровень СРБ и концентрацию сывороточного альбумина. При стратификации пациентов на основе Global Registry of Acute Coronary Events (шкалы GRACE) признаки выраженного воспаления неизменно ассоциировалась со значительным увеличением госпитальной смертности [251].

Все вышеперечисленное подчеркивают потенциальную ценность включения измерения СРБ в модели оценки сердечно-сосудистого риска, что будет способствовать оптимизации процесса принятия клинических решений и выбора профилактических стратегий [242].

1.2.7 Современные представления о роли фактора некроза опухоли альфа в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

Суперсемейство ФНО — это еще одна группа биомаркеров, участвующих в патофизиологии ССЗ, таких как СН, ИБС, ишемически-реперфузионное повреждение. ФНО действует посредством усиления некроптоза, который является одной из форм запрограммированной гибели клеток [156, 356, 495].

ФНО-α был обнаружен в 1975 году как белок, способный вызывать некроз опухолевых клеток у лабораторных мышей, с чем и связано его название [190]. Он состоит из 157 аминокислот и преимущественно вырабатывается

активированными макрофагами, Т-лимфоцитами и моноцитами [188], но недавние исследования показали способность неиммунных клеток (эндотелиоциты, адипоциты, нейроны, кардиомиоциты) продуцировать ФНО- α [393, 454].

ФНО- α существует в двух формах: трансмембранной (tmTNF- α , 233 аминокислоты) и растворимой (sTNF- α , 157 аминокислот), образующейся из трансмембранной в результате ограниченного протеолиза металлопротеиназой [495]. Биологическая активность ФНО- α реализуется посредством взаимодействия с двумя типами рецепторов: TNFR1 и TNFR2. TNFR1 экспрессируется в большинстве ядродержащих клеток и активируется как tmTNF- α , так и sTNF- α . TNFR2 экспрессируется главным образом в иммунных клетках и в миокарде; активируется tmTNF- α при межклеточном взаимодействии [222]. ФНО- α участвует во многих патофизиологических процессах, таких как воспаление, иммунный ответ, пролиферация клеток, апоптоз и липидный обмен [495].

В сердце ФНО- α проявляет двойной эффект в зависимости от его концентрации и типа рецептора: низкая доза ФНО- α улучшает функцию миокарда, в то время как высокая доза усиливает реперфузионное повреждение. Так, *in vivo* ФНО- α продемонстрировал свой кардиотоксический эффект через рецептор TNFR1 и кардиопротекторный – через TNFR2 [490].

ФНО- α активирует эндотелиальные клетки и индуцирует экспрессию моноцитами/макрофагами цитокинов и хемокинов, которые приводят к прогрессированию атеросклеротических процессов. Как известно, в развитии атеросклероза немаловажную роль играет апоптоз ЭК [480]. ФНО- α индуцирует апоптоз ЭК путем усиления аутофагии, а также способствует их преждевременному старению [257, 526].

Хорошо изучена роль ФНО- α в подавлении регуляции гена eNOS, что приводит к снижению выработки оксида азота (NO) и, как следствие, к пролиферации эндотелия и ингибированию эндотелийзависимой вазодилатации [475]. В исследовании Zhang et al. продемонстрирована значимая связь между полиморфизмом гена ФНО- α –308G/A и риском развития ИБС в европейской и азиатской популяциях [358, 527].

В ряде работ показана способность ФНО- α вызывать дисфункцию эндотелия, способствуя образованию пенистых клеток, ангиогенезу, пролиферации гладкомышечных клеток и тромбозу [337, 522].

Исследования у пациентов с СН демонстрируют, что высокие уровни ФНО- α экспрессируются в миокарде данной когорты пациентов, что позволяет предположить его роль в прогрессировании сократительной дисфункции, несмотря на ранее продемонстрированное отсутствие клинического эффекта при назначении препаратов – ингибиторов ФНО- α [487].

Описано повышение уровня ФНО- α и его рецепторов у пациентов с ОИМ. Так, исследование Kehmeier E. S., et al. (2012) показало, что уровни ФНО- α , измеренные у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST после ЧКВ, прямо коррелировали с его размерами [523].

Nilsson L., et al. (2013) определяли концентрацию растворимых ФНО-рецепторов у пациентов с такой же патологией до и через 24 часа после ЧКВ и показали связь их значений с размером инфаркта и дисфункцией ЛЖ [473].

В работе Valgimigli M., et al. (2005) показано, что уровни растворимого TNFR1 в плазме крови у пациентов с ОИМ являются предиктором смерти и развития СН [528].

Ueland T., et al. (2005) обнаружили, что уровни sTNFR1 может предсказывать смертность от всех причин и сердечно-сосудистую смерть у пациентов с СН после ОИМ [427]. Однако клиническое исследование с применением антагониста ФНО- α у пациентов с ОИМ, как и в случае с пациентами с СН, не показало его эффективности [223].

Эти данные свидетельствуют о том, что участие ФНО- α в патогенезе ИБС представляется крайне сложным, и необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания точного молекулярного механизма действия у данной группы пациентов [391].

1.2.8 Современные представления о роли нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в генезе, течении и исходах патологии сердечно-сосудистой системы

В последнее десятилетие возник значительный интерес к гематологическим индексам для стратификации рисков при различной патологии [33, 172, 539]. Одним из них является нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (НЛС). В многочисленных исследованиях изучена роль НЛС как маркера тяжести течения и прогноза таких заболеваний, как цирроз печени, острый панкреатит, холецистит, дивертикулярная болезнь ободочной кишки, спонтанный аборт, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолегочная дисплазия, внебольничная пневмония, рак предстательной железы, желудка, мочевого пузыря, молочной железы, немелкоклеточный рак легкого, туберкулез, бактериальный менингит, геморрагический инсульт, неспецифический остеомиелит, болезнь Стилла у взрослых и др. [33, 143, 172, 246, 249, 437, 482, 483, 539].

Рассматривалось значение данного показателя и у лиц с сердечно-сосудистой патологией [412]. Продемонстрирована роль НЛС как достоверного независимого предиктора наличия дегенеративного стеноза аортального клапана [83, 128]. Также отмечено увеличение НЛС у пациентов с осложненным гипертоническим кризом [9]. Обнаружены достоверно более низкие показатели НЛС у пациентов с феноменом замедленного коронарного кровотока [48]. Имеется ряд отечественных и зарубежных работ, изучающих роль НЛС в оценке тяжести поражения коронарных сосудов и стратификации риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС [129]. Важно подчеркнуть, что у старых и пожилых пациентов часто имеет место снижение уровня липидов несмотря на наличие ИБС, что затрудняет возможную оценку как значимости атеросклероза, так и риска наступления больших коронарных событий и летального исхода [101, 138, 355]. Также необходимо отметить, что работы по изучению НЛС у пациентов с хроническими формами ИБС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза крайне малочисленны.

1.3 Роль наследственных факторов в генезе сердечно-сосудистой патологии

Во многих случаях развитие сердечно-сосудистой патологии сопряжено с явлениями воспаления. При этом кардиомиоцитами и рядом других клеток с нарушенным метаболизмом синтезируются цитокины [485, 518], стимулирующие синтез эндотелиоцитами молекул адгезии, привлекающих в зону повреждения нейтрофилы и мононуклеарные клетки, что ведет к усилению процессов утилизации продуктов их повреждения из области поражения и активации репаративных процессов [312, 540]. Однако подобная активность со стороны клеток с высоким литическим потенциалом может приводить к чрезмерным повреждающим эффектам, приводя, в свою очередь, к патологическим последствиями [198, 245, 368].

Интерлейкин-1 (IL-1) – семейство факторов, вовлеченных в развитие широкого спектра воспалительных процессов. Среди них наиболее подробно описаны провоспалительные IL-1 α , IL-1 β и противовоспалительный (ингибиторный) IL-RN [312]. Провоспалительные цитокины демонстрирует значительные различия в механизмах экспрессии и регуляции. Так, IL-1 α постоянно синтезируется в большинстве здоровых клеток и находится в виде белка-предшественника, играя роль типичного алармина. Экспрессия предшественника IL-1 β в здоровых клетках происходит лишь после их стимуляции с последующей активацией несколькими путями ограниченного протеолиза в основном под действием внутриклеточной сериновой каспазы-1 [357]. Активация каспазы-1 требует формирования многокомпонентной белковой платформы – «инфламмосомы», один из компонентов которой – «рецептор, подобный нуклеотид-связывающему домену олигомеризации с пириновым доменом 3» (Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptor with a Pyrin domain 3 – NLRP3), или криопирин, является важным фактором активации IL-1 β [395].

Активность IL-1 обуславливается взаимодействием этих цитокинов с клеточными рецепторами, основным из которых является IL-1R1. Модуляция ответа осуществляется инактивирующим IL-1R2 рецептором, связывание с

которым не оказывает эффекта, а также ингибирующим цитокином IL-1RN (Рисунок 1).

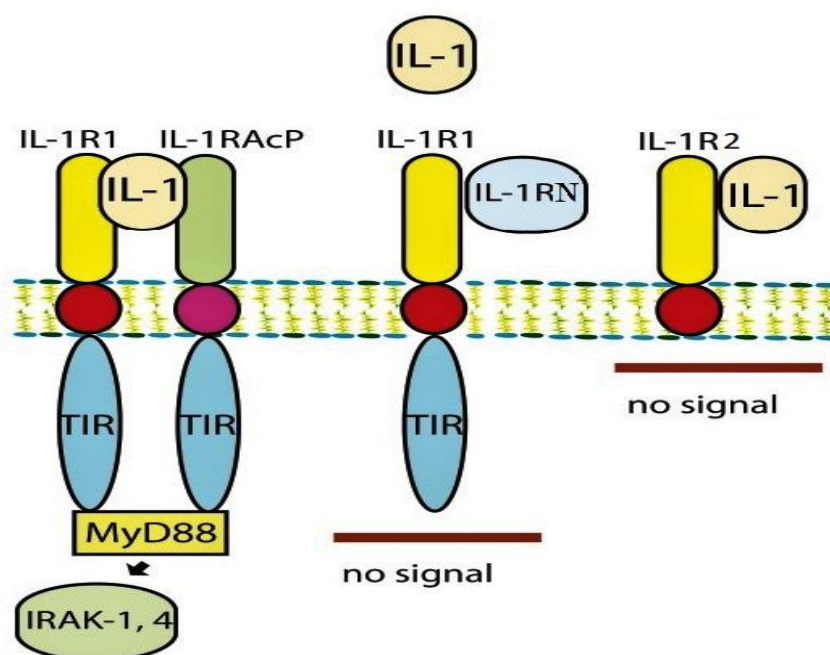


Рисунок 1. Регуляция IL-1 активными цитокинами, ингибирующим цитокином и неактивным рецептором

IL-1 α и IL-1 β связываются с IL-1R1, формируя комплекс с IL-1RAcP (Interleukin-1 receptor accessory protein), что активирует белок миелоидной дифференциации 88 (MyD88 - Myeloid differentiation primary response gene (88) – белок, передающий сигнал с мембранных Toll-like рецепторов с помощью TIR-домена – Toll-Interleukine Receptor), запуская сигнальный каскад, включающий активацию IRAK-1 и IRAK-4 (Interleukin Receptor-Associated Kinase) с последующей активацией усилителя транскрипции NF κ B генов белков острой фазы и воспаления). Ингибиторный интерлейкин IL-1RN также связывается с IL-1R1, однако внутриклеточный сигнал не формируется в связи с отсутствием связывания с IL-1RAcP. Связывание IL-1 с ингибирующим рецептором IL-1R2 не приводит к активации сигнального каскада, так как рецептор не имеет цитоплазматического TIR-домена.

Поражение сердечной мышцы при ИМ приводит к увеличению концентрации как IL-1 α , выделяемого поврежденными кардиомиоцитами, так и IL-1 β , синтезируемого активированными провоспалительными моноцитами. У пациентов с ОКС с элевацией ST-сегмента возрастание уровня IL-1 β ассоциировано с систолической дисфункцией и процессами ремоделирования ЛЖ [353, 477].

Поражение сердечной мышцы при ИМ также приводит к повышению уровня эндогенного ингибиторного цитокина IL-1RN, что коррелирует со степенью гибели кардиомиоцитов, может служить маркером некротических изменений сердечной мышцы и отражать серьезность гемодинамических нарушений [255, 365]. При этом в экспериментах на животных введение ингибиторного интерлейкина IL-1RN приводило к снижению интенсивности воспалительного ответа, уменьшению уровня апоптоза кардиомиоцитов и области ишемии при инфаркте [191, 417].

Уровень экспрессируемых про- и противовоспалительных цитокинов в крови, таким образом, является фактором, ассоциированным с интенсивностью воспалительного ответа при поражении сердечной мышцы, что отражается на тяжести процесса и прогностических ожиданиях.

На уровень экспрессии гена IL-1 β , кроме регуляторных процессов, также влияют мутации, зарегистрированные как в регуляторных, так и в кодирующих последовательностях. Так, показано, что мутация rs16944 в промоторной области C(-511)T приводит возрастанию вероятности развития кардиомиопатии, поражения КА при системном васкулите [498], влияет на профиль жирных кислот в крови, являясь фактором риска метаболического синдрома [360].

Мутация гена IL-1 β в кодирующей последовательности rs1143634 (экзон 5, C(3954)T) также ассоциируется с возрастанием риска кардиопатологии. Так, аллель T чаще встречается у пациентов с дислипидемией и ИМ [421] с регистрацией различий в разных популяционных группах [160].

На рисунке 2 показаны места однонуклеотидных полиморфизмов rs16944 и rs1143634 в гене провоспалительного интерлейкина IL-1 β , ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии.

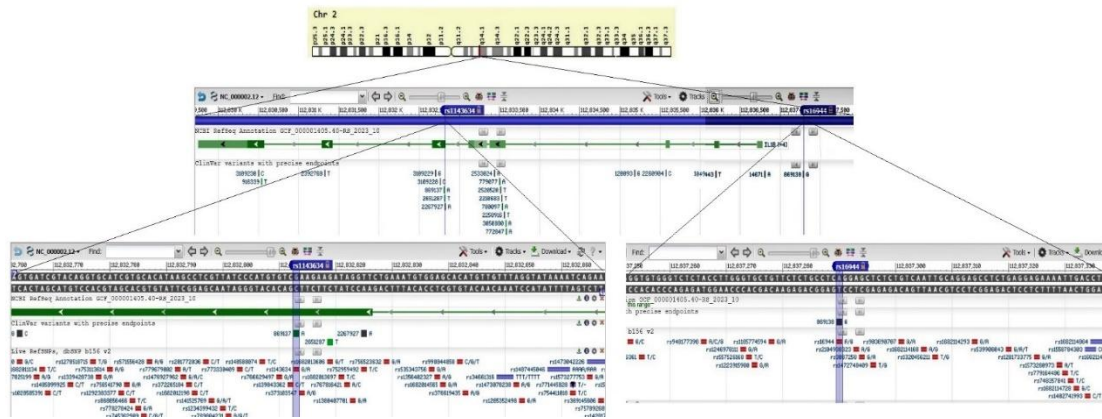


Рисунок 2. Расположение гена IL-1 β во 2-й хромосоме и однонуклеотидные полиморфизмы rs16944 и rs1143634, мутации в которых ассоциированы с развитием сердечно-сосудистой патологии [436]

На синтез ингибирующего интерлейкина IL-1RN также влияет молекулярно-генетический полиморфизм, регистрирующийся в виде 86-нуклеотидных повторов (от 2 до 6) во втором интроне [206]. Наиболее часто встречается полиморфный вариант в виде четырех повторов, менее часто – вариант с двумя повторами (Рисунок 3), остальные полиморфные варианты редки [367]. Показана связь числа повторов с развитием СД 2 типа [196].

На рисунке 3 показано расположение гена IL-1RN и место полиморфизма rs2234663 в кластере IL-1 во 2-й хромосоме.

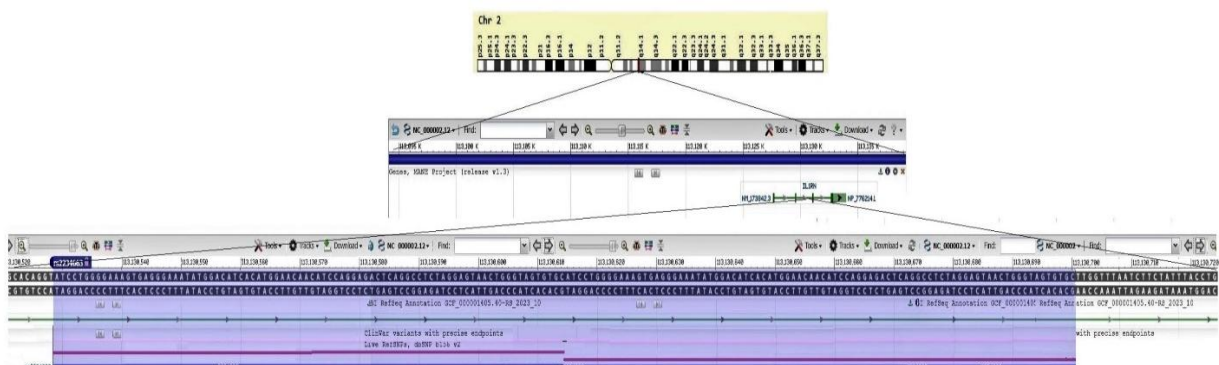


Рисунок 3. Расположение полиморфизма rs2234663 относительно транскрипта гена IL-1RN (выделены фиолетовым цветом два 86-нуклеотидных повтора) [398]

Среди факторов, участвующих в регуляции тонуса сосудистой стенки, важную роль играют эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) и эндотелин-1 (EDN-1). eNOS катализирует образование окиси азота (NO) из аминокислоты аргинина. Окись азота – сильный эндогенный агент, вызывающий ряд таких важных физиологических эффектов, как вазодилатация, снижение экспрессии молекул адгезии, агрегация тромбоцитов, подавление экспрессии провоспалительных генов, модуляция высвобождения других вазоактивных медиаторов, торможение образования эндотелина-1, а также препятствие воздействию других вазоконстрикторов (ангиотензин II, тромбоксан A2 и др.) на сосудистую стенку. Образование NO обеспечивается функционированием фермента.

Ген eNOS расположен в 7-й хромосоме (7q36.1), содержит 26 экзонов. Один из факторов, влияющих на экспрессию данного гена – однонуклеотидные мутации промоторной области, среди которых функционально значима мутация C(-786)T (rs 2070744), сопровождаемая снижением экспрессии гена, уменьшением синтеза и, соответственно, активности фермента, что приводит к развитию ЭД и влияет на развитие атеросклеротического процесса (Рисунок 4) [3, 171, 258].

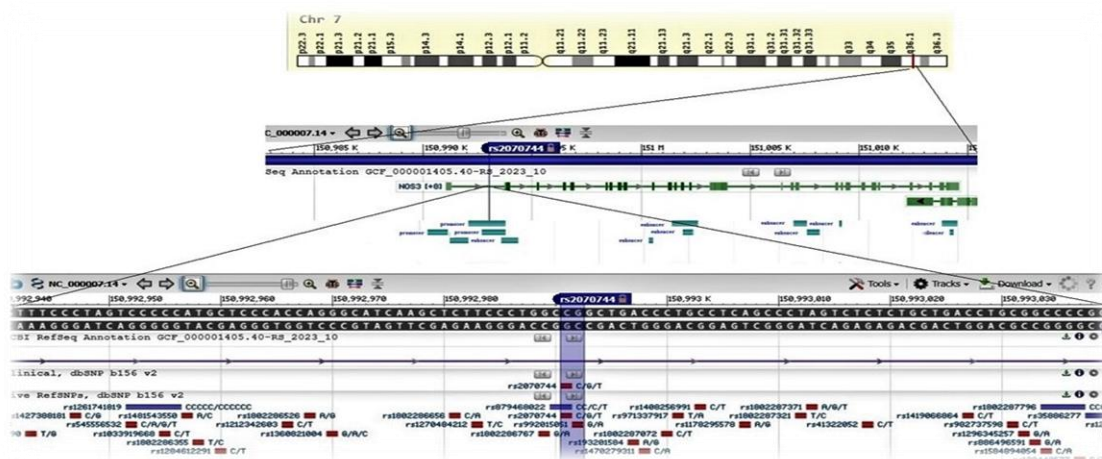


Рисунок 4. Схема расположения гена eNOS и однонуклеотидной мутации rs2070744 в промоторной области гена [171]

Эндотелин-1 – полипептид, участвующий в функционировании молекулярных механизмов, связанных с тонусом сосудистого русла, тем самым

вовлеченный в регуляцию АД, водно-солевого обмена и нейрональной активности [300]. Состоит из 21 аминокислоты, образуется в результате ограниченного протеолиза из белка-предшественника - препроэндотелина, продукта гена EDN-1 (Рисунок 5) [361].

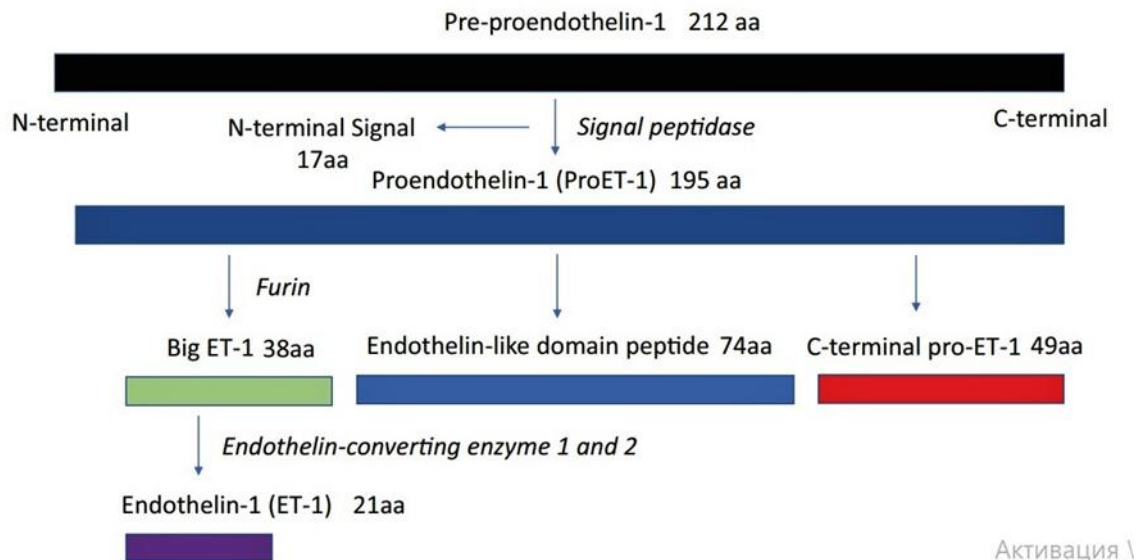


Рисунок 5. Схема синтеза препроэндотелина и образования эндотелина-1 в результате ограниченного протеолиза [361]

Препроэндотелин в основном синтезируется клетками эндотелия, образование активного эндотелина-1 – главного функционально активного продукта – происходит под действием внутриклеточной протеазы фурина с последующим ограниченным протеолизом с помощью эндотелин-превращающего фермента (Endothelin-converting enzyme - ECE) – мембрано-связанной металлопротеазы, экспрессирующейся и находящейся на клетках многих органов. Функциональная активность других частей молекулы препроэндотелина менее выражена [476].

Образующийся эндотелин-1 обладает коротким временем жизни в пределах 90 секунд, при этом время жизни 38-аминокислотного предшественника достигает нескольких десятков минут, обеспечивая депо активного эндотелина-1 [496]. Активный эндотелин-1, взаимодействуя с рецепторами-A на гладкомышечных клетках сосудистой стенки, играет роль паракринного регулятора с сильным вазопрессорным эффектом [213].

Действие эндотелина-1 сопровождается также аутокринным эффектом на синтезирующие его эндотелиоциты в результате взаимодействия с рецепторами-B, что приводит к образованию окиси азота и вазодилатации, т.е. в определенном смысле осуществляется регуляция сосудистого тонуса по принципу отрицательной обратной связи. Распад активного эндотелина-1 осуществляется протеазой неприлизином [210].

Ген END-1 расположен в 6-й хромосоме (6p24.1), содержит 5 экзонов [392]. Экспрессия гена регулируется множеством транскрипционных факторов, среди которых фактор, индуцируемый гипоксией (Hypoxia inducible factor 1 - HIF-1), активирующий белок 1 (AP-1) и ряд других, что обеспечивает возможность тонкой регуляции в различных тканях в зависимости от условий (Рисунок 6) [301].

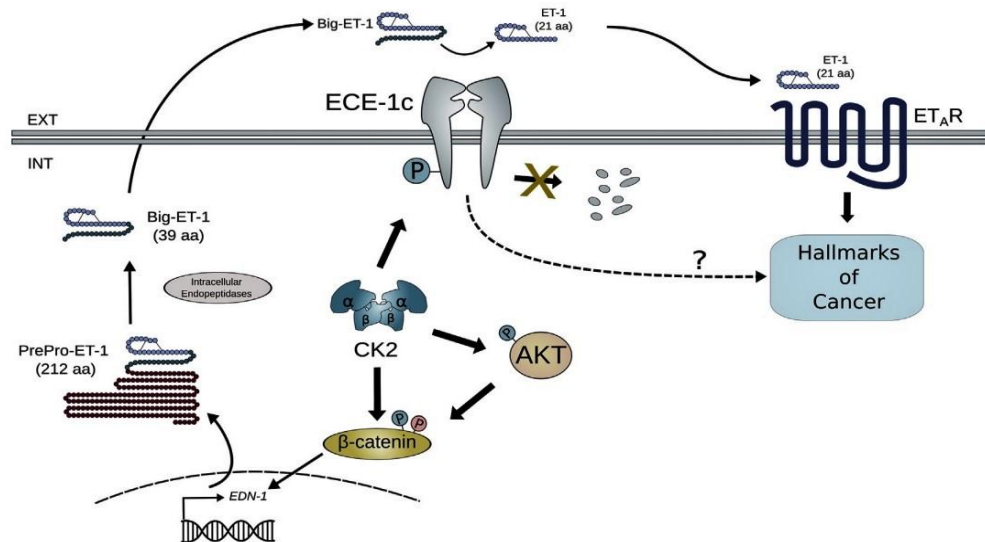


Рисунок 6. Схема синтеза и метаболизма эндотелина-1 [473]

В 4-м экзоне гена регистрируется функционально значимая однонуклеотидная мутация rs5370, сопровождающаяся аминокислотной заменой в первичной структуре транслируемого белка-предшественника лиз(198)асн, приводящая, по литературным данным, к изменению функциональной активности образующегося продукта (Рисунок 7) [486].

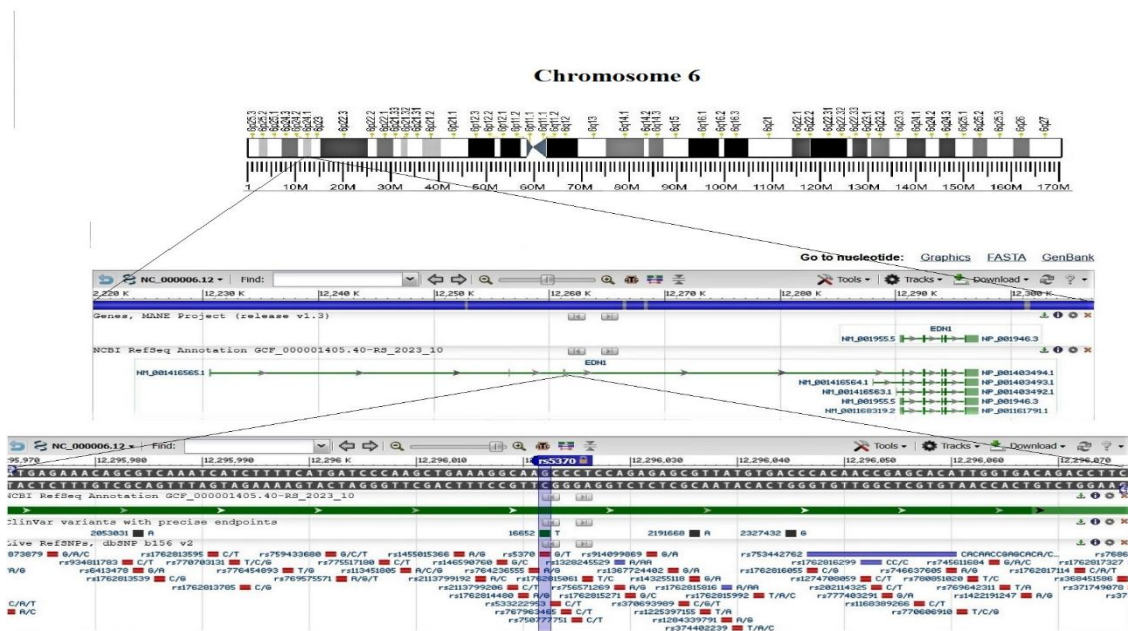


Рисунок 7. Схема расположения гена EDN1 в 6-й хромосоме, и однонуклеотидной мутации rs5370 в 4-м экзоне [486]

В заключение хотелось бы отметить, что в настоящее время мы имеем полный спектр современных технологий для идентификации новых биомаркеров и проведения генетических исследований. Вероятно, следующим этапом станет создание мультибиомаркерной модели, что может потребовать совершенствования биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только для обнаружения новых диагностических стратегий, но и совершенствования терапевтических подходов.

1.4 Психологические особенности личности у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

1.4.1 Типы отношения к болезни у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

Ежедневно в своей практической деятельности врач, опираясь на свои знания и опыт, с той или иной степенью достоверности прогнозирует ход болезни

пациента и ее исход. В поле его ответственности лежит решение о том, когда, в какой форме и насколько подробно предоставить эту информацию больному человеку, его близким. Однако, нередко течение заболевания и его итог не совпадают с прогнозом и становятся неожиданностью: иногда приятной, иногда печальной. Очевидно, что в совокупности с точностью диагноза и адекватностью лечения, это связано с индивидуальными особенностями пациента: генетическими, физиологическими, соматическими. Также хорошо известны исследования, связанные с поиском ресурсов психики и личности, способствующих позитивному течению и исходу болезни, как и «антиресурсов», препятствующих этому.

Процесс распознавания болезни пациентом ассоциирован с опытом прошлых контактов с медицинским персоналом в лечебных учреждениях, памятью о заболеваниях, имевших место в течение жизни, интеллектуальной обработкой своего изменившегося состояния после перенесенных болезней, наличием суждения об отношении к болезни и лечению. Важную роль для пациента играет доступность получения информации о своем заболевании [56, 82]. Впервые изучение реакции пациентов на соматическое заболевание описано врачом А. Гольдшейдером, который назвал ее «аутопластическая картина болезни» [36]. В последующие годы прошлого века многочисленными учеными были сформулированы различные определения и термины. Так, Краснушкиным Е. К. [65] предложено понятие «сознание болезни», Скворцовым К.А. (1958) — «отношение к болезни», Лакосиной Н.Д. и Ушаковым Г.К. [70] — «реакция на болезнь»; также в научных трудах имеют место такие дефиниции, как «позиция по отношению к болезни», «образ собственного заболевания», «переживание болезни», «реакция адаптации», «аутогенное представление о болезни» и многие другие. В 1935 году Р.А. Лурия ввел и подробно описал понятие «внутренней картины болезни» (ВКБ), объединившее в себя всё то, «что чувствует и переживает больной, всю массу его ощущений, его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни, о ее причинах — весь тот огромный мир больного, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм» [79].

Предположено, что ВКБ может оказывать положительное влияние и способствовать преодолению болезни. Однако, в ряде случаев, за счет пессимистической настроенности пациента, особенности ВКБ могут инициировать возникновение отрицательных эмоций и настраивать пациента на неблагоприятный прогноз.

Необходимо отметить, что все исследования по изучению ВКБ происходили преимущественно в рамках российской клинической психологии. Резникова Т. Н., Смирнов В. М. являются авторами информационно-кибернетической модели ВКБ как элемента самосознания, в которой оценивается «схема тела» испытуемого [127]. В рамках данной модели выделено понятие «церебрального информационного поля болезни», основными компонентами которого являются «чувственная ткань, сензитивность, культурные убеждения относительно своего состояния» и личный опыт, в том числе, эмоциональный, что является основой для означения чувственной ткани и формирования «психологического информационного поля болезни» [127]. Николаева В. В. (1987) в структуре ВКБ выделяет четыре уровня: чувственный, эмоциональный, интеллектуальный и мотивационный [96]. Лазарусом Р. и Фолкман С. в 1988 году была предложена когнитивная модель копинг-поведения, определяющая выбор свойственных данному пациенту стресс-преодолевающих стратегий на основании первичной когнитивной оценки собственного заболевания с возможным прогнозированием исходов [311]. Тхостовым А.Ш., Ариной Г.А. предложена клинико-психологическая модель, делающая акцент на восприятии пациентом соматических ощущений, их дальнейшей квалификации, в результате чего формируются «соматические образы». При верной интерпретации больным своих ощущений, происходит адекватная оценка локализации и выраженности данных образов [125, 153]. Смулевич А.Б. (2000) предположил, что наличие каких-либо когнитивных нарушений может повлечь за собой ложное восприятие болезни и в дальнейшем оказать влияние на выбор нерациональных копинг-стратегий, что в результате может привести к снижению приверженности к лечению [140].

Leventhal H., et al. (1997) разработана модель житейского смысла (Common Sense Model), в которой пациент предстает в роли конструирующего понимание собственного состояния на основании приобретенного культурного опыта относительно своей болезни, реакции ближайшего окружения, включая лечащего врача, и личного опыта с целью дальнейшего осмысления своего заболевания. При этом больной выступает с позиции «житейского ученого»: он пытается найти смысл своих ощущений, которые могли бы соответствовать его знаниям, и способы справиться с ними [347]. На базе данной модели был разработан опросник «Когнитивных представлений о болезни» [307] и опросник восприятия болезни (Illness Perception Questionnaire — IPQ-R) [510].

Известно рассмотрение структуры ВКБ с точки зрения «телесного, эмоционального, когнитивного и мотивационно-смыслового опосредования», предложенное Тхостовым А. Ш., Ариной Г. А. и Николаевой В. В. в контексте процессов саморегуляции в тесной связи с социокультурными факторами, что дает возможность изучения кросс-культурных различий [97, 153]. Тхостовым А. Ш. (1993) разработана психологическая концепция болезни как семиотической системы, в которой для обозначения симптома центральным является положение о необходимости рассмотрения как телесных ощущений, так и самой болезни либо состояния организма [151].

В патогенезе психосоматических изменений личности важную роль играет генетическая предрасположенность, а также кумуляция беспокойства, аффективного возбуждения, тревоги, вегетативной активности и напряжения, что может лежать в основе развития болезни [109]. На фоне неразрешенной конфликтной ситуации либо дистресса могут появляться психические новообразования, сопровождающиеся комплексом эмоциональных реакций — констелляция (Смулевич А. Б. и др., 2019) [15]. По данным Александера Ф. (2006), появляющиеся психосоматические симптомы представляют собой естественные физиологические проявления, сопровождающие негативные чувства, и не являются замещением вытесненных эмоций [5].

В ряде работ отечественных психологов утверждается, что способ реагирования пациента на имеющееся заболевание, как и адаптация к своему вновь возникшему состоянию, напрямую зависят от его типа ТОО. Концепция Мясищева В.Н. рассматривает отношение к болезни в рамках изучения трех его составляющих – эмоционального, поведенческого и когнитивного [92]. Таким образом, первый из указанных компонентов включает в себя чувства и эмоциональные переживания, второй – определенную стратегию поведения и процессы адаптации в тех или иных жизненных ситуациях, связанных с болезнью, третий – имеющуюся информацию об особенностях течения болезни и возможном прогнозе. Следовательно, изучение особенностей отношения к болезни у конкретного пациента в контексте данных категорий позволяет дать характеристику всем имеющим место психическим феноменам личности [52].

Очевидно, что впервые установленный диагноз тяжелого соматического заболевания является стрессовой для больного человека ситуацией и с целью успешной к нему адаптации диктует необходимость оказания психологического сопровождения [52]. В настоящее время известно о наличии у человека четких связей между рядом биологических закономерностей – и типом его личности с характерными особенностями отношения к болезни. Безусловно, представления о заболевании и наличие того или иного ТОО непосредственным образом оказывают влияние на эмоциональный статус пациента и, более того, влияют на течение заболевания и дальнейшую приверженность к лечению [119].

В Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева для диагностики типов отношения к болезни был разработан Личностный Опросник Бехтеревского Института – тест ЛОБИ [78]. В его основу легли предложенные Личко А. Е., Ивановым Н. Я. типы психологического реагирования на болезнь: гармоничный («трезвая оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть и без оснований видеть все в мрачном свете, но и без недооценки тяжести болезни»); тревожный («мнительность, постоянное беспокойство в отношении неблагоприятного течения болезни и ее исхода, неэффективности и даже опасности лечения»);

ипохондрический («сосредоточение на субъективных болезненных и неприятных ощущениях»); меланхолический («удрученность болезнью, неверие в выздоровление, в возможное улучшение, в эффект лечения»); апатический («полное безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения»); неврастенический («поведение по типу «раздражительной слабости»); обсессивно-фобический («тревожная мнительность прежде всего касается опасений не реальных, а маловероятных осложнений болезни, неудач лечения, а также возможных (но малообоснованных) неудач в жизни, работе, семейной ситуации в связи с болезнью»); сенситивный («чрезмерная озабоченность о возможном неблагоприятном впечатлении, которое могут произвести на окружающих сведения о своей болезни»); эгоцентрический («уход в болезнь, выставление напоказ своих страданий и переживаний с целью завладеть их вниманием»); эйфорический («необоснованно повышенное настроение, нередко наигранное»); анозогнозический («активное отбрасывание мысли о болезни, о возможных ее последствиях»); эргопатический («уход от болезни в работу: даже при тяжести болезни и страданиях стараются во что бы то ни стало продолжать трудовую деятельность»); паранойяльный («уверенность, что болезнь – результат чьего-то злого умысла») [78].

В результате анализа данных, полученных при тестировании с целью выявления у человека характерного ТОВ, можно выделить три основных блока: благоприятный (гармоничный, эргопатический и анозогнозический), интрапсихический (тревожный, ипохондрический, неврастенический, меланхолический и апатический) и интерпсихический (сенситивный, эгоцентрический, паранойяльный и дисфорический типы). Считают, что выявленная интерпсихическая направленность может быть ассоциирована с преморбидными личностными особенностями пациентов [98].

Анализ современных исследований демонстрирует безусловную актуальность изучения ВКБ у пациентов с ССЗ и является одной из важных задач клинической психологии и медицины. В последние десятилетия для описания терапевтического поведения больных был предложен ряд концепций:

подчеркивается необходимость уважать точку зрения пациента в отношении предполагаемых методов лечения, формирования партнерства между врачом и больным, совместное обсуждение будущих терапевтических подходов. Предлагается использовать термины «терапевтический альянс», «согласие с медицинскими рекомендациями», «приверженность (к) лечению (терапии)», «терапевтическое сотрудничество». Изучаются подходы к улучшению соблюдения больными с ССЗ врачебных рекомендаций. Показана наибольшая эффективность образовательных программ, в том числе, групповых, а также построение доверительных отношений врач-больной. Немаловажную роль играет психокоррекция личностных черт, создание новых жизненных установок, изменение отношения к болезни. Сегодня на передний план выходят исследования, в основе которых лежит проблема психологической адаптации личности к стрессогенным условиям существования в условиях хронического заболевания, резко меняющего жизненный уклад, социальный, семейный и личностный статус больного, что также неразрывно связано с механизмами психической компенсации [8, 17, 102, 175].

В работе Мальцевой О. Е. и соавт., отражены характерные ТОО у пациентов кардиологических стационаров. Преобладающими оказались гармоничный (20,5 %), сенситивный (19,9 %), эйфорический (14,6 %) [81].

Полученные результаты подтверждаются исследованием Астапенко Е.В., Максименко А.А., в котором выделено два доминирующих ТОО у людей с ССЗ: эргопатический (люди, страдающие ССЗ, даже при всей своей тяжести болезни и страданиях, старались продолжать работать) и сенситивный тип (избыточная озабоченность о возможном неблагоприятном впечатлении окружающих информации об их болезни; боязнь быть изгоем, обузой для близких) [14].

Известно, что развитие АГ детерминировано множеством взаимодействующих факторов. В связи с тем, что одним из механизмов повышения АД является нарушение психофизиологической саморегуляции, была описана роль психогенных факторов в возникновении и течении заболевания в рамках психосоматического подхода. Психологические особенности личности пациентов

оказывают влияние как на степень выраженности реакции организма в стрессовой ситуации, так и на течение самого заболевания, частоту обострений, регулярность выполнения врачебных рекомендаций, эффективность лечения, а в итоге, на качество жизни больных [165].

Как демонстрируют исследования, у большинства больных с АГ отсутствует глубокое внутреннее осознание причин своего заболевания. Внешне проявляемое напряженное невротическое поведение коррелирует с психологической позицией большинства пациентов, оправдываемой стремлением к активной жизни и желанием помогать людям. Большинство пациентов, страдающих АГ, заняты интеллектуальным и управленческим трудом, связанным с повышенной ответственностью. Основным моментом психологической динамики пациента с АГ, по Ф. Александеру, является постоянная борьба с нарастающим враждебно-агрессивным чувством и возникающие при этом трудности самоутверждения. Они боятся потерять расположение других людей и поэтому сдерживают проявления враждебности, что приводит к заметному росту психоэмоционального напряжения и, как следствие, повышению АД [102].

Изучение ВКБ у пациентов с АГ является важным направлением в области определения существующих психосоматических взаимосвязей. Так, по данным Пономарева В.И., Дарижаповой М.Н., выявлено, что преобладающими ТОБ у данных пациентов являются неврастенический (22,5 %) и тревожный (26,4 %) [42].

Это подтверждается результатами, ранее полученными Григорьевой И. В. и соавт. (2011), в работе которых основными типами у пациентов с АГ были тревожный (26,3 %) и неврастенический (22,8 %), паранойяльный и эйфорический – по 15,8 % человек [102].

Проведенный анализ ВКБ при АГ в зависимости от пола выявил различия в типах реагирования на болезнь: у мужчин основными ТОБ были неврастенический и сенситивный; у женщин – тревожный и неврастенический, что диктует необходимость различных психотерапевтических подходов [102].

Однако, Мальцевой О. Е. и соавт. у пациентов с АГ описаны иные ТОБ в зависимости от половой принадлежности. У мужчин обнаружено преобладание

апатического, эгоцентрического и меланхолического при минимальной частоте встречаемости неврастенического, ипохондрического и анозогностического ТОО. У женщин чаще встречались сенситивный, эргопатический и гармоничный, а реже других – неврастенический, ипохондрический и дистрофический ТОО [81].

По данным, полученным Ларионовым П. М. (2020), лицам с АГ свойственен смешанный тип реагирования на болезнь с тревожной симптоматикой [71]. Поселюгиной О. Б. (2015) у больных с высокой суточной экскрецией натрия у трети пациентов выявлен гармоничный тип, а среди «чистых типов» преобладают неврастенический и тревожный. Напротив, более чем у половины больных (53 %) АГ с низкой суточной экскрецией натрия встречался гармоничный тип отношения к болезни и у одной трети — «чистые типы» [113].

Также рядом авторов были предприняты попытки описать ТОО при АГ в зависимости от стационарного либо амбулаторного этапов наблюдения пациентов. Так, Оленевой Т. А. и соавт. (2012) среди пациентов с АГ, наблюдаемых врачами поликлиники, чаще выявлялся гармоничный ТОО; несколько реже – сенситивный, эйфорический, апатический; крайне редко – тревожный, обсессивно-фобический, неврастенический, ипохондрический, эргопатический. Анозогностический и эгоцентрический типы реагирования встречались лишь у 3,3 % больных при отсутствии выявления паранойяльного типа. При этом среди пациентов стационара преобладали неврастенический, сенситивный, обсессивно-фобический и паранойяльный типы. Следует отметить, что различия в типах реагирования оказались достоверными только в отношении паранойяльного ТОО – он преобладает среди госпитализированных больных. Вероятно, это связано с тем, что для паранойяльного типа личности характерно напряжение адаптационных возможностей организма и наличие адренергического компонента во влиянии на ССС, что может приводить к развитию гипертонического криза [100].

Изучая ТОО в зависимости от факта курения, были выявлены высокие значения сенситивной реакции в обеих группах (курящих и некурящих мужчин с АГ). Однако по другим шкалам профили ТОО имеют различия: у некурящих пациентов с АГ значимо выше значения шкал гармоничного, эргопатического и

неврастенического отношения к болезни. У курящих пациентов выше значение шкалы апатического ТОВ, характеризующегося пассивным подчинением лечению при настойчивом побуждении со стороны [82].

Интересны данные, полученные Хромцовой О. М., Оранским И. Е., у пожилых пациентов с АГ. При этом у 74,7 % пожилых больных с АГ встречались патологические типы реагирования на болезнь, характеризующиеся наличием личностной дезадаптации: в 44,4 % - варианты с интрапсихической направленностью (тревожный, апатический, ипохондрический, меланхолический и неврастенический; 30,2 % - с интерпсихической направленностью (сенситивный, эгоцентрический, эйфорический и паранойяльный) [165].

В медицинской психологии принято рассматривать ИБС как классическое психосоматическое заболевание (Рассказова, 2012). Именно по этой причине помощь таким пациентам должна носить как комплексный медико-психологический, так и личностно-ориентированный характер. Для этого необходима оценка ВКБ и уровня когнитивного функционирования пациента.

Так, Рассказова Е. И. при обследовании пациентов с ИБС с целью изучения ВКБ, копинг-стратегий и их взаимосвязи с когнитивным уровнем, опирается на теорию саморегуляции Х. Левенталя: модель обработки информации пациентом о своем заболевании и действиях, которые он совершает, чтобы вернуться к здоровому состоянию [27].

При изучении ВКБ у пациентов терапевтического профиля, Заришняк Н. В. и соавт. (2020) установили, что в группах с ИБС и остеохондрозом преобладали пациенты с интрапсихически дезадаптивными и недифференцированными типами; в группе с ХОБЛ – с интрапсихически и интерпсихически дезадаптивными ТОВ. Интрапсихически дезадаптивные ТОВ в группе с ИБС были представлены в основном пациентами с ипохондрическим и апатическим типами, в группе с ХОБЛ – пациентами с неврастеническим типом; в группе с остеохондрозом – пациентами с тревожным и апатическим типами. Во всех группах у большинства пациентов отмечались дезадаптивные типы отношения к своему заболеванию. Преобладание у пациентов с ИБС ипохондрического и апатического типов согласуется с данными

J.G. Lee и др., которые установили, что у пациентов с этим заболеванием повышены показатели по шкале ипохондрии, им свойственны такие черты, как впечатлительность, мнительность, пессимистичность, что приводит к формированию нейровегетативных нарушений [48].

Яковлевой М. В., Щелковой О. Ю. проведен сравнительный анализ ВКБ пациентров с ИБС с различной приверженностью к лечению через 5 лет после АКШ. У всех больных преобладали такие ТОБ, как эргопатический, анозогностический, тревожный и сенситивный. В группе с высокой приверженностью к лечению чаще выявлялись гармоничный, эргопатический и анозогностический типы. В группе с низкой приверженностью чаще встречались анозогностический и его сочетание с эргопатическим ТОБ [175].

Согласно результатам тестирования с помощью ЛОБИ, полученным Алфимовой К. А., большинству больных с ИБС присущ ипохондрический ТОБ [7].

Зубаревой О. А. описано преобладание эргопатического, анозогностического и гармоничного типов у пациентов с нестабильной стенокардией [53].

Результаты исследования возрастных и гендерных различий ТОБ у пациентов с острым ИМ показали, что уровень тревожного, ипохондрического, сенситивного, неврастенического, дисфорического и меланхолического ТОБ преобладал у женщин с наибольшей выраженностью изменений в возрасте до 60 лет. В блоке интерпсихической направленности наиболее значимо повышался сенситивный ТОБ, который преобладал у женщин всех возрастных групп по сравнению с мужчинами. Таким образом, показано, что женщины с острым ИМ по сравнению с мужчинами имеют более выраженные изменения личностно-эмоционального статуса. Это проявляется в нарастании ипохондрической, депрессивной, эмоционально лабильной симптоматики; тревожным, ипохондрическим и неврастеническим ТОБ [105].

Алехин А. Н. и соавт. (2012), рассматривая 3 группы пациентов (перенесших ИМ, нестабильную стенокардию и АКШ), отметили преобладание эргопатического ТОБ у всех категорий больных [6].

Имеются работы, подтверждающие наличие психопатологических нарушений в раннем послеоперационном периоде после АКШ, сохраняющихся до 12 месяцев после операции и значительно отличающихся от реакций больных, перенесших общехирургические операции [118].

Анализ исследований, посвященных изучению ТОб у пациентов с ССЗ, дает основания утверждать, что эта группа заболеваний вызывает сложную и многокомпонентную субъективную реакцию, зависящую от ряда условий и факторов. В целом, среди пациентов кардиологических стационаров встречаются практически все ТОб. Однако при спецификации заболеваний различия в ТОб становятся более выраженными.

У пациентов с ИБС при наличии когнитивных искажений или общего снижения когнитивного уровня процесс восприятия заболевания нередко приводит к формированию дезадаптивного варианта ВКБ и к деструктивным копинг-стратегиям. Напротив, приверженность (комплаентность) пациентов к назначенному и/или проведенному лечению оказывается благоприятным фактором, определяющим такие ТОб как гармоничный, эргопатический и анозогностический, в том числе у больных после АКШ.

1.4.2 Копинг-стратегии у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

Во второй половине XX-го века американскими психологами Ричардом Лазарусом и Сьюзен Фолкман предложено определение понятия копинг-стратегий как непрерывно меняющихся когнитивных и поведенческих попыток справиться со специфическими внешними и/или внутренними требованиями, которые оцениваются как чрезмерные или превышающие ресурсы человека [166, 311]. На сегодняшний день изучение стресс-совладающего поведения и условий его формирования входит в сферу интересов не только психологов, но и клиницистов. В результате многочисленных исследований, проведенных в последние годы, отмечена корреляция между преобладающей стратегией совладающего поведения

и течением ряда заболеваний [63, 88, 90, 106, 145, 176, 238, 239, 348, 494]. Копинг-стратегия выступает динамическим показателем, поскольку находится под постоянным влиянием внешних и внутренних трансформаций. Совладающие действия формируются как под влиянием личных качеств, детерминированных генетически, так и субъективной оценки, которую можно модифицировать повышением уровня осведомленности о заболевании, обеспечением постоянной социальной поддержки и созданием стратегии решения проблемы. Э. Хайм выделяет три иерархические структуры психики, в которых развиваются копинг-стратегии: эмоциональную, когнитивную, поведенческую [7]. Копинг-стратегии формируются с учетом копинг-ресурсов личности – совокупности условий, способствующих преодолению стресса. Выделяют следующие их виды: физические (здоровье, выносливость); социальные (индивидуальная социальная сеть, социально-поддерживающие системы); психологические (убеждение, устойчивая самооценка, общительность, интеллект, мораль, юмор); материальные (деньги, оборудование) [66, 474, 501]. Отношение к здоровью принадлежит к психологическим копинг-ресурсам и является модифицируемым компонентом. В 1984 г. Смулевич А. Б. продемонстрировал реализацию кардиологической соматической патологии (манифестации) посредством психогенного воздействия как на ранних стадиях ее развития (латентный этап), так и при сформировавшемся клиническом синдроме [58]. Соответственно, можно предположить, что данная категория больных имеет ряд особенностей при формировании стратегии совладающего поведения, что может влиять на течение заболевания.

Предполагается, что отношение к болезни оказывает влияние на другие системы отношений личности и защитно-приспособительные механизмы, в том числе и на формирование копинг-стратегий, что может способствовать как поддержанию здоровья, так и приводить к ухудшению его состояния [82].

Зубаревой О. А. (2014) при изучении особенностей копинг-стратегий в зависимости от ТОВ у пациентов с острыми формами ИБС обнаружена обратная корреляционная связь между стратегией «положительная переоценка» и апатическим и неврастеническим ТОВ у пациентов с ИМ, а также прямая

корреляционная связь между дисфорическим ТОБ и копинг-стратегиями «конфронтация» и «поиск социальной поддержки» у пациентов с нестабильной стенокардией [52].

Манюгиной Е. А. и соавт. (2014) при анализе стратегий совладающего поведения у пациентов с АГ в зависимости от факта курения, было установлено преимущественное использование конструктивных копинг-стратегий («планирование», «решение проблемы» и «самоконтроль») при крайне редком использовании стратегии «бегство/избегание» не зависимо от наличия вредной привычки. При этом среди некурящих пациентов с АГ чаще встречалась стратегия «поиск социальной поддержки», а у курящих – копинг-стратегии «дистанцирование» [82].

У пациентов с СД 1 и 2 типов выявлены прямые связи между тревожным ТОБ и копинг-стратегией «Самоконтроль», сенситивным ТОБ – и стратегиями «Самоконтроль» и «Положительная переоценка», эргопатическим и паранойяльным ТОБ – и копинг-стратегиями «Принятие ответственности» и «Конфронтация». Также обнаружена обратная связь между меланхолическим ТОБ и стратегиями «Принятие ответственности» и «Планирование решения», эгоцентрическим – и копингом «Поиск социальной поддержки» [17].

Зайцевой А.Э. (2017) при изучении копинг-стратегий у подростков с хронической соматической патологией, выявлено большая встречаемость стратегии «принятие ответственности» у детей с вегетососудистой дистонией и конфронтационного копинга – с патологией желудочно-кишечного тракта [47].

При изучении способов совладающего поведения у онкологических больных обнаружено использование копингов «поиск социальной поддержки», «принятие ответственности» и «планирование решения проблемы» [34].

Схожим образом у пациентов с хроническим панкреатитом в качестве преобладающих копинг-стратегий встречались «поиск социальной поддержки» и «планирование решения проблемы» [57].

При изучении стратегий совладающего поведения у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения выявлено преобладание копингов «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» [21].

Акимовым А. Г. (2017) при обследовании пациентов с соматоформными расстройствами было обнаружено преобладание стратегии «поиск социальной поддержки», реже – «принятие ответственности» и «планирование решения проблемы». Наиболее редко используемым копингом оказалась стратегия конфронтации [4].

Овчинниковым А. А. и соавт. (2015) на небольшой выборке из 20 пациентов с ИБС и 18 здоровых добровольцев обнаружена большая частота встречаемости таких стресс-совладающих стратегий, как «принятие ответственности», «поиск социальной поддержки», «бегство-избегание» в группе больных [99].

Представляют интерес ряд работ по изучении копинг-стратегий пациентов с наличием показаний к АКШ. Так, Солодухиным А. В. и соавт. (2020) также на сравнительно небольшом количестве пациентов с ИБС (64 человека), готовящихся к проведению АКШ, выявлено более частое использование таких стратегий, как «дистанцирование», «конфронтация», «планирование решения проблем» [121].

Яковлевой М. В. и соавт. (2014) обнаружено, что пациенты после АКШ в равной степени используют все копинг-стратегии при снова незначительном количестве испытуемых, вошедших в исследование (38 человек) [175].

При использовании методики Д. Амирхана «Индикатор копинг-стратегий» у пациентов с ИБС после АКШ, выявлена большая частота использования стратегии решения проблем и наименьшая – стратегии избегания [303].

На основании вышеизложенного, обращает на себя внимание как небольшое количество работ по изучению копинг-стратегий у пациентов с ИБС, так и малое количество больных, входящих в исследование наряду с использованием отечественными и зарубежными учеными различных методических подходов к их оценке.

Очевидно, что ВКБ у пациентов с ИБС сопровождается изменениями свойств личности, обусловленными осознанием заболевания, вынужденной сменой

профессии либо инвалидизацией. Именно по этой причине первостепенной задачей является изучение взаимосвязей ТОО и преобладающей стратегии совладающего поведения как ресурсного механизма личности, а также целесообразно рассматривать его как «когнитивный конструкт», позволяющий избежать или преодолеть жизненную проблему.

1.4.3 Смыслжизненные ориентации у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

Исследованием вопроса смысла жизни в философском и психологическом аспектах отведена значимая роль в числе научных работ как отечественных, так и зарубежных авторов [16, 35, 39]. Наличие смысла жизни представляется фактором, влияющим на выживание человека в кризисных ситуациях, и, тем самым, является частью реабилитационного потенциала его личности. От того, как пациент воспринимает и каким смыслом наполняет свою жизнь, напрямую зависит и его дальнейшая реакция на стрессовые ситуации в виде выбираемых копинг-стратегий. Более того, в зависимости от СЖО человека зависит его отношение к болезни – как и реакция на нее. Соответственно, характер ВКБ обусловлен особенностями системы личностных смыслов пациента [141].

Согласно исследованиям Леонтьева Д. А. (2003), смыслжизненные ориентации – это «способ формирования человеком собственной жизни в соответствии со своими ценностными, смысловыми и целевыми системами. То есть именно смыслжизненные ориентации являются основной системой развития человека в обществе» [74].

По мнению В. Франкла, невозможно достигнуть ощущения счастья без поиска смысла собственной жизни [159]. Автор полагает, что смысл жизни не может быть передан, сформирован или навязан человеку извне. По мнению К. А. Абульхановой-Славской, «смысл жизни – это ценность и одновременное переживание этой ценности в процессе ее выработки, присвоения или осуществления» [2]. С точки зрения Саенко Л. А. (2017), именно наличие у

человека смысла жизни является ключевым критерием формирования личности, показателем готовности человека управлять своей судьбой [135].

Рядом авторов описаны СЖО у лиц в зависимости от возраста, пола, социального положения, места проживания, профессии, социальной, религиозной и этнической идентичности, а также наличия соматической патологии [26, 40, 60, 76, 83].

Представляет интерес исследование Солодухина А. В. и соавт. (2019), в котором продемонстрирована положительная связь показателей общей осмысленности жизни, целеустремленности, удовлетворенности от процесса деятельности и достижения результатов с показателями адаптивных ТООБ и продуктивных копинг-стратегий у пациентов при подготовке к проведению АКШ [28].

Необходимо отметить, что само по себе заболевание, которое несет потенциальную угрозу для жизни человека, также является тяжелым стрессовым переживанием, успешному преодолению которого способствует такая личностная характеристика, как жизнестойкость (Hardiness).

1.4.4 Жизнестойкость у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

Кризис, пандемия и локдаун отразились на жизни многих людей, став серьёзным вызовом для человечества. Также особую нагрузку создаёт перенасыщенность информационного пространства узко сфокусированной информацией в условиях неопределенности. Именно высокий показатель жизнестойкости способствует оценке событий как менее травмирующих и успешному совладанию со стрессом, а также является буфером между человеком и травмирующим фактором.

Сальваторе Мадди полагал, что жизнестойкость – это не качество личности, а «система установок и убеждений человека относительно самого себя и других людей, которые дают человеку мужество выполнять трудную и стрессовую работу, а также поддаются формированию и развитию», являясь более важным

предиктором совладания, чем оптимизм и религиозность. Очевидно, что люди с высоким показателем жизнестойкости ощущают себя более результативными, здоровыми и благополучными как физически, так и психически [142].

Жизнестойкость определяется как некая экзистенциальная отвага, позволяющая личности в меньшей степени зависеть от ситуативных переживаний, преодолевать постоянную базовую тревогу, актуализирующуюся в ситуации неопределенности и необходимости выбора.

Исследования С. Мадди и С. Кобейса продемонстрировали, что жизнестойкость отражает три жизненные установки: вовлеченность, уверенность в возможности контроля над событиями жизни, а также готовность к риску [67]. При этом под вовлеченностью понимают возможность преодолевать стрессы за счет получения удовольствия от своей собственной деятельности; контроль – активная жизненная позиция, чувство самостоятельного выбора своего пути и результата происходящих событий; вызов (принятие риска) – это готовность принять все происходящее как опыт и уверенность, что из всего можно извлечь пользу [114, 104]. Все три компонента дополняют друг друга и вместе помогают снижать и легче переносить экзистенциальную тревогу. Развитие этих компонентов — основа позитивного мироощущения, повышения качества жизни, понимания препятствий в качестве источников дополнительного роста и развития [177].

С. Мадди выделяет ряд факторов, оказывающих влияние на уровень жизнестойкости. К ним он относит: наследственность, физическую и психическую нагрузку, стрессы (острые и хронические), проблемы со здоровьем, установки жизнестойкости (вовлечённость, влияние, вызов), жизнестойкое совладание, социальную поддержку и жизнестойкий образ жизни. С. Мадди считает, что жизнестойкость базируется не на отрицании стресс-факторов, а на умении признать реальность (в том числе свои возможности, ограничения, уязвимость) и мужестве превратить эту ситуацию в преимущество [177].

Исходя из логики концепции жизнестойкости, представляется достаточно очевидным, что снижение жизнестойкости повышает риск развития психосоматических расстройств и нарушает адаптацию при соматических

заболеваниях. Повышение жизнестойкости, развитие ее отдельных компонентов у людей в ситуации нарушения соматического и психосоматического здоровья должно способствовать улучшению состояния здоровья [23].

Как уже упоминалось, само переживание ССЗ является стрессовым фактором для человека. Необходимо отметить работы по изучению жизнестойкости у пациентов с ИБС [69].

В исследовании Овчинникова А. А. и соавт. (2018) у больных с ИБС выявлена склонность к личностным нарушениям и интенсивному переживанию стресса, слабой устойчивости личности в силу своей пассивности и зависимости от внешних факторов, что снижает устойчивость, способствует усилению чувства неполноценности и страха перед трудными ситуациями, ведет к дезадаптации в окружающей среде [46].

Третьяковой Н. С. и соавт. (2021) обнаружена связь высоких баллов по шкале «контроль» с низким ФК стенокардии. У женщин с наличием ИМ с подъемом сегмента ST описаны более высокие показатели шкал «общая жизнестойкость» и «контроль», а также связь баллов по шкале «общая жизнестойкость» с ранним обращением за медицинской помощью [104].

При изучении уровня жизнестойкости у пациентов 50-60 лет после АКШ, установлено, что у женщин с ИБС показатели по шкалам «Жизнестойкость», «Контроль», «Принятие риска» были достоверно ниже, чем у здоровых лиц [68].

Этим же автором не было обнаружено статистически значимых различий в показателях жизнестойкости между группами больных, перенесших стентирование и шунтирование [67].

Важно отметить результаты обследования при наличии психосоматической патологии. Так, Василенко Т.Д. и соавт. (2018) при наличии у больного соматоформного расстройства отмечено снижение баллов по шкале «вовлеченность» [24]. Несколько позже у лиц с паническими расстройствами выявлено снижение показателей вовлеченности, контроля, принятия риска и общего уровня жизнестойкости. При наличии БСК обнаружено повышение по всем шкалам теста [23].

Несмотря на активное исследование вопросов жизнестойкости, проблема изучения развития и выраженности данной характеристики у пациентов с ИБС остается открытой.

1.4.5 Толерантность к неопределенности у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы

На сегодняшний день человека на многих этапах его жизнедеятельности сопровождает крайне высокая степень неопределенности, он вынужден ежедневно преодолевать неопределенные, неоднозначные, неясные ситуации. Традиционно отношение личности к неопределенности выражается терминами «толерантность к неопределенности» и «интолерантность к неопределенности» [49]. Данный феномен в последние годы является одним из широко исследуемых в отечественной психологической науке. Однако впервые интерес к толерантности к неопределенности возник более полувека назад за рубежом, тогда как в России насчитывает не более пары десятков лет.

Высокая скорость жизни и технологического прогресса приводят к выраженным стрессам, в результате чего у человека возникает широкий спектр негативных последствий в виде снижения эмоционального фона, выносливости, работоспособности, ухудшения состояния здоровья, сложностей во взаимоотношениях, снижения адаптации [168]. Также стоит отметить происходящую трансформацию окружающей действительности, обозначаемую в западной литературе как смена парадигмы SPOD-мира (Steady (стабильность) Predictable (предсказуемость) Ordinary (простота) Definite (определенность) world) на VUCA-мир (Volatility (нестабильность) Uncertainty (неопределенность) Complexity (сложность) Ambiguity (неоднозначность) world) или, по мнению отдельных ученых, BANI-мир (Brittle (хрупкий) Anxious (тревожный), Nonlinear (нелинейный) Incomprehensible (непостижимый) world) [89]. По этой причине усиливается потребность в выработке устойчивости к стрессогенным и фрустрирующим факторам внешней и внутренней среды [168].

Данный конструкт впервые был предложен Френкель-Брунsvик (Frenkel-Brunswik, 1949), которая указывала, что лица, интолерантные к неопределенности, «имеют склонность прибегать к черно-белым решениям, делать преждевременные выводы, часто пренебрегая реальностью, и стремятся к безоговорочному и недвусмысленному признанию или отвержению со стороны других людей». Необходимо отметить, что толерантность к неопределенности часто рассматривается в контексте организационной психологии, психологии лидерства и принятия решений.

Леонтьев Д. А. под неопределенностью понимает «естественное свойство современной жизни. Развитие толерантности к неопределенности ознаменует переход от детской модели стабильности к модели зрелости, когда неопределенность раскрывает спектр возможностей. Зрелый человек с развитой толерантностью к неопределенности сохраняет стабильное состояние, понимая, что его деятельность в определенной мере будет связана с неопределенностью, которую он может преодолеть» [64, 72].

Говоря о взаимосвязях здоровья человека и уровня толерантности к неопределенности, следует отметить пандемию новой коронавирусной инфекции, которая обрушилась на человечество и продемонстрировала неготовность мира к эффективному поведению. Практически все население земного шара оказалось перед лицом невидимой, но страшной и стремительно распространяющейся угрозы жизни и здоровью [110].

Неспособность переносить состояние неопределенности приводит к стремлению придерживаться пусть негативного, но понятного, определенного взгляда на жизнь [50].

Результатом переживания человеком ситуации неопределенности, в том числе, тяжелого соматического заболевания, зачастую является возникновение у него чувства беспомощности и возрастание стрессовых реакций. При этом в подобных условиях личности трудно произвести оценку сложившейся ситуации и, соответственно, адекватно отреагировать на нее. Наиболее полно о значении неопределенности в жизни человека высказался Д. А. Леонтьев, сказав, что

личности намного важнее обладать определенностью собственной картины мира, нежели быть уверенными в ее истинности или реалистичности [61, 77].

Таким образом, поведение пациента в ситуации лечения, опосредованное его личностными особенностями и ВКБ, либо способствует, либо препятствует лечению и выздоровлению. Последнее особенно ярко проявляется в болезнях с выраженным психосоматическим компонентом. Стало быть, определение взаимосвязи между клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС с одной стороны, и личностных черт и особенностей ВКБ пациента, с другой, представляет безусловный научный интерес. Однако в настоящее время подходы к комплексной оценке показателей данной группы пациентов не определены и требуют дальнейшего изучения с позиции персонифицированной медицины.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов

Основные выводы настоящего исследования о клинической значимости молекулярно-генетических маркеров ИБС в зависимости от психологических особенностей личности основывались на результатах анализа собственных исследований, проведенных на базе Многопрофильного республиканского медицинского центра ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница имени Н.А. Семашко» в отделениях кардиохирургии и хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции в период 2021-2023 гг.

Исследования соответствуют этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2000 г., а также Национальным стандартом Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика Good Clinical Practice (GCP)» ГОСТ Р52379-2005 и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. В целях исполнения указанных выше законов, а также статьи 93 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации», каждый обследуемый подписывал информированное согласие на обработку своих персональных данных в целях настоящего исследования [157, 169]. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» (протокол №5 от 19.05.2022).

Диссертационное исследование выполнено по проблеме современной кардиологии и патофизиологии и входит в план научно-исследовательской работы

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» кафедры внутренней медицины №1 Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского «Роль системных иммунных, эндокринно-метаболических и нейрофизиологических механизмов в патогенезе и клинике различных вариантов сердечно-сосудистой патологии» (№ госрегистрации АМА-А19-119032090044-5, 2019-2023 гг.) и кафедры общей и клинической патофизиологии «Патогенетические механизмы развития системных и локальных воспалительных и метаболических нарушений и обоснование подходов к коррекции на основе изучения генетического полиморфизма, функциональных и структурных изменений органов и систем» (№ госрегистрации АААА-А17-117070450081-2; 2017-2022 гг.), а также проведено при финансовой поддержке государственного задания FZEG-2023-0009 №123030700011-4 от 07.03.2023, по соглашению Минобрнауки России и Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» № 075-01400-23-00 от 29.12.22.

Для достижения поставленной в диссертационной работе цели и решения задач, согласно критериям включения и невключения, общее число вошедших в исследование составило 286 человек (242 пациента с ИБС и 44 здоровых добровольца). Возраст испытуемых варьировал в пределах от 38 до 85 лет, медиана составила 65 [59; 69] лет. Каждый обследуемый подписывал информированное согласие на обработку персональных данных в целях настоящего исследования

Критерием включения больных в исследование явилось наличие верифицированной (клинически и инструментально) ИБС. Диагноз ИБС устанавливался на основе данных жалоб, анамнеза, подтверждался результатами функциональных нагрузочных проб в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества и с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10). Верификация атеросклеротического поражения КА осуществлялась по данным селективной КАГ.

Критериями невключения были: перенесенные менее 6 недель назад ИМ либо острое нарушение мозгового кровообращения; любые острые и хронические воспалительные заболевания стадии обострения; хроническая болезнь почек $\geq$ III стадии (скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м²); СД обоих типов при уровне гликированного гемоглобина $>11\%$ или уровне глюкозы в течение суток $\geq 11,0$ ммоль/л; первичные и вторичные кардиомиопатии, воспалительные заболевания сердца; онкологические заболевания, заболевания крови и иммунной системы; беременность или период лактации, психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола и отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась КАГ с количественной оценкой выраженности атеросклеротического поражения КА с помощью шкалы SYNTAX.

Клинико-anamнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-anamнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов, вошедших в исследование

Показатели	Пациенты с ИБС (n=242)
Возраст (годы), (Me [Q25; Q75])	65,0 [59,0; 69,0]
Мужчины/женщины, n (%)	150/92 (62/38)
SYNTAX, (баллы) (Me [Q25; Q75])	19,0 [12,0; 29,0]
Умеренный атеросклероз КА (SYNTAX менее или равно 22 баллам)	142 (58,7)
Выраженный атеросклероз КА (SYNTAX 23-32 балла)	56 (23,1)

Продолжение таблицы 1

Крайне тяжелый атеросклероз КА (SYNTAX более 33 баллов)	44 (18,2)
Гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, n (%)	50 (20,7)
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	55,0 [48,0; 62,0]
Стенокардия, n (%)	161 (66,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	116 (47,9)
Повторные ИМ, n (%)	5 (2,1)
Количество месяцев после ИМ, (Me [Q25; Q75])	24, 0 [6,0; 96,0]
МЖП, см (Me [Q25; Q75])	1,2 [1,1; 1,3]
ЗСЛЖ, см (Me [Q25; Q75])	1,1 [1,0; 1,2]
ЛП, см (Me [Q25; Q75])	4,2 [3,8; 4,8]
ММЛЖ, г (Me [Q25; Q75])	225,03 [188,0; 269,72]
ОТТ, см (Me [Q25; Q75])	0,44 [0,39; 0,48]
АГ, n (%)	223 (92,2)
Постоянная форма ФП, n (%)	15 (6,2)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	24 (9,9)
ТИМ сонных артерий, см (Me [Q25; Q75])	0,9 [0,8; 1,0]
Ожирение, n (%)	16 (6,6)
Уровень глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	5,6 [4,8; 6,5]
Ранее перенесенное ЧКВ, n (%)	45 (18,6)
Рестенозы после реваскуляризации, n (%)	32 (13,2)
Хроническая аневризма ЛЖ	16 (6,6)

Согласно поставленной цели и задачам исследования, в соответствии с разработанным дизайном, в 1 этап исследования были включены 264 человека (220

пациентов с ИБС и 44 здоровых добровольца). Все включенные в 1 этап исследования лица были разделены на 3 группы (Рисунок 8): 1 группа – с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX менее или равным 22 баллам (124 человека); 2 группа – с выраженным атеросклерозом КА - с показателем 23-32 балла (53 человека); 3 группа – с крайне тяжелым поражением КА - с количеством баллов по шкале более 33 (43 человека). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных после раннее перенесенного ЧКВ (стентирования) в сроки от 4 месяцев до 6 лет (45 человек), с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями нескольких магистральных сосудистых бассейнов (брахиоцефальных артерий, крупных артерий нижних конечностей, утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий) (46 человек), наличием ИМ в анамнезе (111 человек), стенокардией (152 человека) постоянной формой ФП (14 человек). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

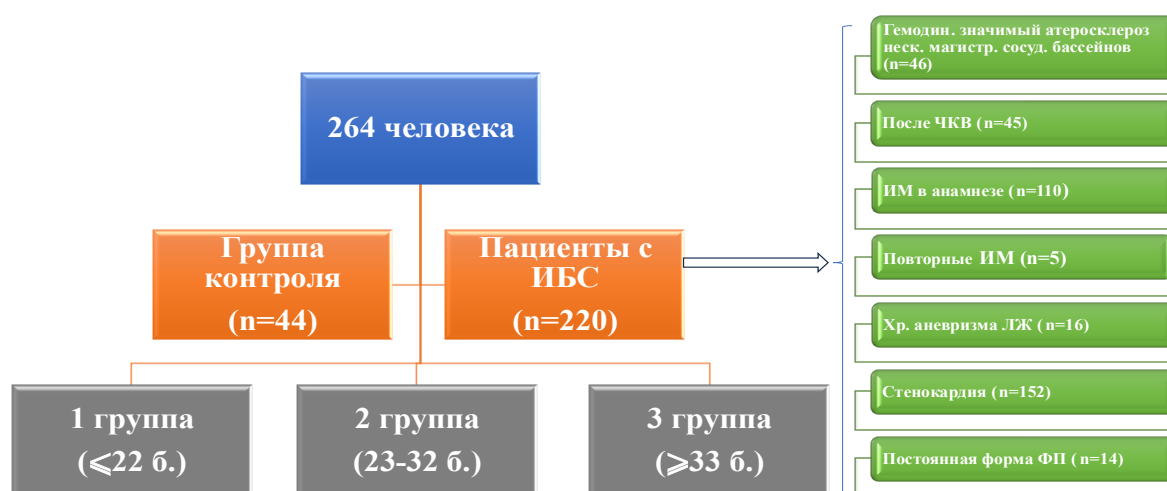


Рисунок 8. Разделение пациентов на группы согласно SYNTAX на 1 этапе исследования

Перманентная (постоянная) форма ФП определялась как эпизод ФП продолжительностью более 12 месяцев при условии выбора стратегии контроля

частоты сердечных сокращений (ЧСС) и без попыток восстановления синусного ритма.

Также в ходе первичного осмотра у всех пациентов осуществляли сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, антропометрию, клинический осмотр. По классификации Канадской ассоциации сердца и сосудов (CCS, 1976) выполнялась оценка ФК стенокардии. При определении ФК хронической СН использовали классификацию Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA, 1964). Диагноз артериальной гипертензии (АГ) выставлялся согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (2020).

Исследовательская выборка 2 этапа включала 242 пациентов с верифицированной ИБС и 44 представителя группы контроля (здоровые добровольцы) (Рисунок 9).



Рисунок 9. Дизайн 2 этапа исследования

В рамках 2 этапа исследования всем пациентам и здоровым добровольцам проводили психологическое тестирование с целью определения типов отношения к болезни, основных копинг-стратегий, смысложизненных ориентаций, жизнестойкости и толерантности к неопределенности.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Общеклиническое исследование

Стандартные общеклинические методы обследования включали в себя: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр, измерение показателей гемодинамики – ЧСС и АД, измерение которого проводилось ручным тонометром с использованием плечевой манжеты стандартного размера.

2.2.2 Лабораторные методы исследований

Определение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения.

Определение НЛС проводили на основании данных общего анализа крови при поступлении путем деления абсолютного содержания нейтрофилов на абсолютное значение лимфоцитов.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови. Уровень глюкозы в крови оценивался с помощью стандартного гексокиназного метода калориметрии с использованием набора реактивов.

Иммуноферментный анализ специфических антител. Количественная оценка биологически активных факторов в сыворотке крови проводилась методом ИФА с использованием коммерческих наборов, содержащих специфические антитела, меченные пероксидазой.

Сыворотки крови были получены из образцов крови, отобранных натощак до проведения коронарографии; аликвоты хранились при -70 °С. Количественное определение проводилось с использованием коммерческих тест-систем производства Cloud-Clone, США (определение ФНО- α , Bcl-2, BAX, GDF-15, NRG-1), RayBiotech, США (определение p53, TRAIL, Endoglin), Biomerica, США (определение CRP), Aviscera, США (определение ESM1).

Иммуноферментный анализ проводился в соответствии с инструкциями производителя. В процессе определения применялись микропланшетный фотометр

Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific (США); автоматический микропланшетный вошер W600 Sinnowa (Китай); термощейкер для планшетов PST-60HL Biosan (Латвия).

Данные по оптической плотности калибровочных и исследуемых образцов обрабатывались с помощью программы CurveExpert, строились калибровочные графики, вычислялась концентрация соответствующих аналитов в образце (пример построения графика и расчета концентрации приведен на рисунке 10).

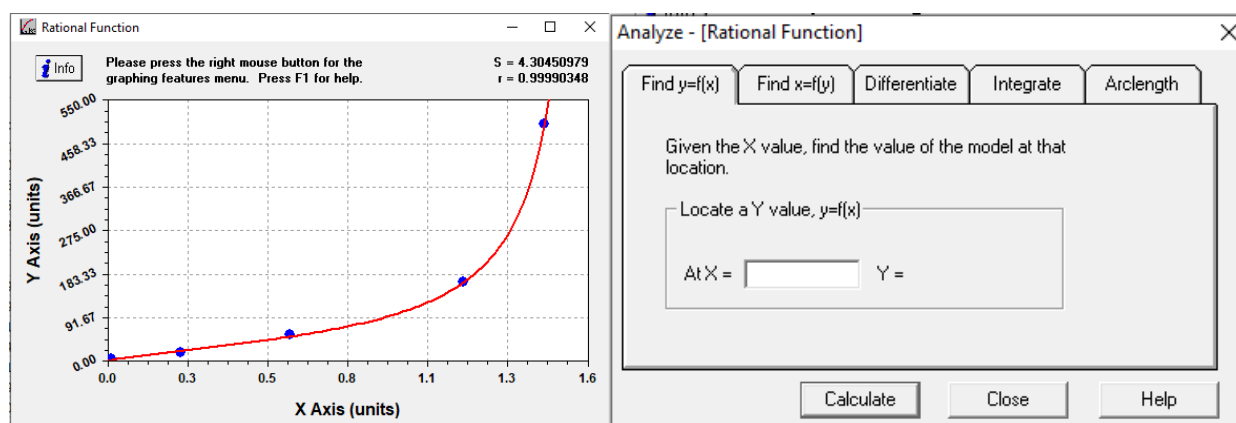


Рисунок 10. Пример использования программы CurveExpert для построения калибровочного графика и вычисления искомой концентрации, где X- оптическая плотность раствора, Y – концентрация вещества в растворе

Определение молекулярно-генетических особенностей генов исследуемых факторов. Выбор объектов для молекулярно-генетических исследований проводился на основании их ожидаемого участия в изучаемых процессах, а также исходя из данных литературы. Молекулярно-генетические различия в исследуемых генах определялись в зависимости от особенностей полиморфизма исследуемого объекта, определением однонуклеотидного полиморфизма (т.н. SNPs) и определением числа вариабельных тандемных повторов (VNTR).

В работе использовались следующие коммерческие наборы реагентов для определения полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР в реальном времени:

- фирма «Литех», Россия: «SNP-ЭКСПРЕСС» T-511C (rs16944) в гене IL-1 β (кат. № 01314-100), «SNP-ЭКСПРЕСС» C3953T (rs1143634) в гене IL-1 β (кат. № 01319-100), «SNP-ЭКСПРЕСС-кардиогенетика» C-786T (rs 2070744) в гене NOS3 (кат. № 01182-100), «SNP-ЭКСПРЕСС-кардиогенетика» Lys198Asn (rs5370) в гене EDN1 (кат. № 01181-100).

Определение однонуклеотидного полиморфизма проводилось в соответствии с инструкцией к коммерческим наборам реактивов с образцами ДНК, выделенными с помощью фенол-хлороформного метода.

Отбор образцов крови с антикоагулянтом, для чего применялись вакутайнеры с ЭДТА, осуществлялся медицинским персоналом в соответствии с общепринятым методом.

Выделение ДНК: к 0,5 мл крови, помещенной в 1,5 мл пробирку Эппендорф, прибавлялось 0,5 мл раствора фенола, насыщенного 0,1 М трис-HCl буфера pH 8,0, содержащего 0,02% бета-меркаптоэтанола. После интенсивного перемешивания и прогревания в течение 5 минут при 65 °С, образцы центрифугировались при 4000 об/мин в течение 5 минут. Верхняя фаза отбиралась в отдельную пробирку, куда добавлялось 0,1 мл хлороформа. После интенсивного перемешивания образцы центрифугировались при 4000 об/мин в течение 30 секунд. Верхняя фаза отбиралась в отдельную пробирку, куда добавлялся 5 М раствор NaCl до конечной концентрации 0,1 М, и двукратный объем 96% этанола. После инкубации в течение часа при -20 °С проводилось центрифугирование при 12500 об/мин в течение 20 минут. Надосадок удалялся, осадок ресуспендировался в 70% этаноле, и проводилось повторное центрифугирование при 12500 об/мин в течение 5 минут. Надосадок удалялся, осадок подсушивался при 65°С в открытой пробирке в течение 5 минут и растворялся в 100 мкл деионизированной воды.

Концентрация ДНК определялась спектрофотометрически по отношению оптической плотности при 260 и 280 нм (A_{260}/A_{280}). Коэффициент отношения A_{260}/Φ_{280} , отражающий степень очистки ДНК от белков, составляла 1,6 – 1,9.

Определение однонуклеотидного полиморфизма генов исследуемых факторов проводился методом аллельной дискриминации с помощью

полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Применялась система праймеров, фланкирующих исследуемый локус маркерного гена. Регистрация амплифицирующегося продукта определялась в зависимости от применяемой коммерческой тест-системы, с помощью гидролизуемого флуоресцентного TaqMan зонда либо с помощью интеркалирующего флуоресцентного красителя Eva-Green. Амплификация проводилась на амплификаторе CFX96 Touch Real Time, Bio-Rad (Швейцария) в соответствии с методическими рекомендациями фирм-производителей тест-систем. Так, программа проведения ПЦР для определения однонуклеотидного полиморфизма при использовании тест-систем производства ЛИТЕХ представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Программа проведения полимеразной цепной реакции для определения однонуклеотидного полиморфизма при использовании тест-систем производства ЛИТЕХ

Температура, °C	Время, сек	Количество циклов
93	60	1
93	10	35 (со считыванием флуоресцентной детекции)
57– 64 (в зависимости от тест-системы)	10	
72	20	
72	60	1

Процесс амплификации регистрировался по нарастанию интенсивности флуоресценции интеркалятора Eva-Green, входящего в состав используемых коммерческих наборов, в режиме реального времени. Гомо- и гетерозиготное носительство регистрировалось по различию пороговых циклов ПЦР при экспоненциальном возрастании интенсивности флуоресцентной метки. Достоверность различий между частотами встречаемости аллелей и аллельных сочетаний между группами рассчитывалась с помощью критерия χ^2 .

Определение молекулярно-генетического полиморфизма гена IL1RN, выражающегося в различии числа вариабельных tandemных повторов (VNTR), проводилось с помощью ПЦР с последующим определением длин ампликонов электрофорезом в 3% агарозном геле с использованием комплекта для электрофоретической детекции («Литех», Россия, кат. № 0395). Набор для электрофореза состоял из блока 3% агарозного геля и концентрированного 50-кратного трис-ацетатного буферного раствора pH 7,6. Электрофорез проводился при градиенте напряженности электрического поля 10-15 В/см. Визуализация продуктов амплификации проводилась с помощью бромистого этидия с использованием УФ-трансиллюминатора при длине волны 246 нм.

Интерпретация ПЦР-РВ с флуоресцентной схемой детекции происходила после окончания работы амплификатора CFX96 C1000Touch; оценивалось качество прохождения реакции по результатам отрицательного и положительного контроля и внутреннего контроля. Интерпретация результатов оценивалась визуально на соответствие полиморфизму одному из трех положительных контролей, а также при помощи встроенных инструментов программы для работы амплификатора по оценке аллельной дискриминации. По результатам оценки каждому образцу был присвоен соответствующий ему генотип.

Оценку результатов ПЦР с использованием электрофоретической системы детекции осуществляли методом горизонтального гель-электрофореза в 3% агарозном геле в трис-ацетатном буферном растворе pH 7,6, с бромистым этидием («Литех», Россия). В камеру для электрофореза добавляли однократный TAE буфер, приготовленный разбавлением 50-кратного TAE буфера дистиллированной водой. Смеси исследуемых ампликонов, полученных в результате ПЦР, вносили в карманы геля в соответствии с нумерацией проб. Таким же образом, для детекции полиморфизма rs2234663, в отдельный карман геля вносили ДНК-маркер «ladder» с известной длиной фрагмента. Камеру для электрофореза подключали к источнику питания и задавали напряжение, соответствующее напряженности электрического поля 10-15 В/см геля. Контроль над электрофорезом осуществляли визуально по движению фронта красителя. По окончании процесса отключали источник

питания. Документацию геля осуществляли при помощи транс-иллюминатора «Квант 312» и гель-документирующей системы «Взгляд» (Таблицы 3-4).

Таблица 3 – Интерпретация результата полиморфизма rs2234663

Количество повторов	Длина ПЦР-продукта, п.н.
1	156
2	242
3	328
4	414
5	500
6	586

Таблица 4 – Интерпретация наборов «SNP-ЭКСПРЕСС-кардиогенетика»

Реакционная смесь «аллель 1»	Реакционная смесь «аллель 2»	Интерпретация результата
+	–	Гомозигота по аллели 1
+	+	Гетерозигота
–	+	Гомозигота по аллели 2

Примечание: «+» – наличие ПЦР-продукта; «-» – отсутствие ПЦР-продукта

2.2.3 Инструментальные методы исследований

Электрокардиография. Запись ЭКГ проводилась всем пациентам при помощи аппаратов ЭК12Т-01-"Р-Д" с экраном 141 мм НПП «Монитор», Россия в 12 отведениях (6 стандартных, 6 грудных) в положении лежа после пятиминутного состояния покоя.

Эхокардиография. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводили с помощью ультразвукового сканера «Samsung Accuvix A30» методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и режиме непрерывной

волны, цветным доплеровским сканированием из парастернального и апикального доступов в двух, четырех и пятикамерных срезах с использованием кольцевого датчика с частотой 2,5 МГц. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков и предсердий, сократительную и диастолическую функцию ЛЖ, состоятельность клапанного аппарата. Расчет массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) проводили в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography по формуле: $ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times (КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - КДР^3] + 0,6$ грамм, где КДР – конечно-диастолический размер, ТЗСд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Цветное дуплексное сканирование экстракраниальных артерий.

Пациентам проводили дуплексное ультразвуковое исследование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий в В-режиме линейным датчиком на ультразвуковом сканере «Samsung UGEO H60». При дуплексном сканировании бассейна сонных артерий на всем протяжении с обеих сторон в трех продольных сечениях, полученных прямым, латеральным и задним доступом, а также в поперечном сечении были исследованы общая сонная артерия, бифуркация общей сонной артерии и внутренняя сонная артерия. Оценивались: проходимость сосуда (проходим, окклюзия); направление сосуда (наличие деформации – изгибы, извилистость, петли); размеры сосудов (нормальные, гипоплазия, дилатация); толщина интима-медиа комплекса; состояние просвета сосуда (бляшки, сгустки крови, отслоение интимы, локальное расширение и т. д.). ТИМ измеряли с помощью автоматического модуля количественной оценки ТИМ. Наличие атеросклеротической бляшки оценивали на шести участках каротидного бассейна: на протяжении обеих общих сонных артерий, обеих бифуркаций и обеих внутренних сонных артерий. Атеросклеротическую бляшку определяли как фокальное утолщение стенки сосуда более чем на 50% по сравнению с окружающими участками стенки или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа более чем на 1,5 мм, выступающее в просвет сосуда. Процент стеноза рассчитывали в поперечном сечении в области максимального сужения просвета атеросклеротической бляшкой по уменьшению диаметра сосуда.

Коронароангиография. Всем пациентам была выполнена селективная КАГ на ангиографической установке «General Electric Optima IGS 330». Стандартная методика исследования начиналась с пункции бедренной или лучевой артерии под местной инфильтрационной анестезией по методу Сельдингера с установкой интродьюсера 6-7 френч. Для проведения селективной катетеризации левой коронарной артерии (ЛКА) использовался стандартный катетер Judkins left (JL 4.0). Стандартный катетер Judkins right (JR 4.0) использовался для катетеризации правой коронарной артерии (ПКА). Перед проведением КАГ у пациента уточнялось наличие непереносимости новокаина и йодсодержащих препаратов. Контрастное вещество вводилось в объеме 5-8 миллилитров на одну съемку. Для визуализации всех сегментов ЛКА использовались шесть проекций, для ПКА – не менее трех. Оценка гемодинамических параметров и электрокардиографический контроль осуществлялись при помощи физиологической станции «Solar» (General Electric, США).

Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения КА с учетом локализации поражения и ряда морфологических показателей стенозов (окклюзии сосуда, бифуркационного поражения, устьевого стеноза, продольного атеросклеротического поражения, кальциноза, интракоронарного тромба и других) использована шкала SYNTAX в виде онлайн калькулятора [481]. Согласно данной шкале, пациенты были разделены на 3 клинические группы 1-го этапа исследования.

2.2.4 Психологические методы исследования

С целью оценки личностных особенностей пациентов с ИБС и здоровых добровольцев, испытуемым были предложены 5 психологических опросников.

Метод оценки типов отношения к болезни. Сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева был разработан Личностный Опросник Бехтеревского Института – тест ЛОБИ, в основу которого легли предложенные Личко А. Е., Ивановым Н. Я. 13

типов психологического реагирования на болезнь: гармоничный, тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, обсессивно-фобический, сенситивный, эгоцентрический, эйфорический, анозогнозический, эргопатический, паранойяльный. Данный опросник содержит 12 таблиц («самочувствие», «настроение», «сон и пробуждение ото сна», «аппетит и отношение к еде», «отношение к болезни», «отношение к лечению», «отношение к врачам и медперсоналу», «отношение к родным и близким», «отношение к работе (учебе)», «отношение к окружающим», «отношение к одиночеству», «отношение к будущему»), которые включают в себя ряд утверждений (от 10 до 16), составленных на основе клинического опыта группы экспертов. Испытуемый должен в каждой таблице выбрать от 1 до 3 наиболее подходящих ему утверждения. При этом ТООБ могут диагностироваться в «чистом» (шкала с максимальными баллами является единственной), «смешанном» (в диагностический интервал попадают 2-3 шкалы) и «диффузном» вариантах (более 3 шкал) [78]. (Приложение А). Диагностироваться могут только типы, в отношении которых набрано такое число баллов, которое достигает или превышает минимальное диагностическое значение для данного типа (Таблица 5).

Таблица 5 – Минимальное диагностическое число для типов отношения к болезни согласно ЛОБИ

Тип отношения	Г	Т	И	М	А	Н	О	С	Я	Ф	З	Р	П
Минимальное число	7	4	3	3	3	3	4	3	3	5	5	6	3

Метод оценки стресс-совладающего поведения. Опросник Способы совладающего поведения (Ways of Coping Questionnaire, WCQ) предназначен для определения копинг-механизмов, т. е. способов преодоления трудностей в различных сферах психической деятельности, копинг-стратегий. Опросник, предложенный Р. Лазарусом и С. Фолкман, считается первой стандартной методикой в области измерения копинга.

Опросник содержит 50 вопросов и имеет 8 шкал:

- 6 вопросов на конфронтационный копинг, представляющий собой агрессивные усилия, направленные на изменение ситуации;
- 6 вопросов на поиск социальной поддержки, понимаемый как поиск информационной, действенной и эмоциональной поддержки от других людей;
- 6 вопросов на планирование решения проблемы, то есть намеренные проблемно-фокусированные усилия по изменению ситуации, аналитический подход к решению проблемы;
- 7 вопросов на самоконтроль как попытку регулировать свои чувства и действия;
- 6 вопросов на дистанцирование, понимаемое как когнитивные усилия отделиться от ситуации, уменьшить ее значимость;
- 7 вопросов на положительную переоценку (попытки найти или создать положительный смысл сложившейся ситуации);
- 4 вопроса на принятие ответственности как признание собственной роли в проблеме;
- 8 вопросов на бегство-избегание как мысленное стремление, фантазирование, направленные на бегство или избегание проблемы.

По результатам тестирования, в зависимости от количества набранных баллов, делается вывод о редком (от 0 до 36 баллов), умеренном (от 37 до 60 баллов) либо выраженном (от 61 до 90 баллов) использовании стратегии [66, 311]. (Приложение Б)

Метод определения смысложизненных ориентаций. Традиционно с целью определения ценностно-мотивационной направленности личности используется тест-опросник «Смысложизненные ориентации» (СЖО) (Дж. Крамбо и Л. Махолик в адаптации Д.А. Леонтьева), [75], который содержит две группы шкал: в аспекте временной перспективы и характеризующих внутренний локус контроля (интернальность). К указанным шкалам относят:

- «Цели в жизни» - характеризует наличие или отсутствие целей в будущем, которые придают жизни осмысленность, направленность и временную перспективу;

- «Процесс жизни», или интерес и эмоциональная насыщенность жизни. Этот показатель говорит о том, воспринимает ли испытуемый сам процесс своей жизни как интересный, эмоционально насыщенный и наполненный смыслом;
- «Результативность жизни», или удовлетворенность самореализацией. Баллы по этой шкале отражают оценку пройденного отрезка жизни, ощущение того, насколько продуктивна и осмысленна была прожитая ее часть;
- «Локус контроля – Я» («Я – хозяин жизни»);
- «Локус контроля – жизнь», или управляемость жизни.

Испытуемому предлагаются пары противоположных утверждений. Необходимо выбрать одно из двух утверждений, которое больше соответствует действительности, и отметить одну из цифр в зависимости от уверенности в выборе: 3 – абсолютно согласен; 2 – согласен; 1 – скорее согласен; 0 – оба утверждения одинаково верны.

По результатам тестирования, в зависимости от количества набранных баллов, делается вывод о низком (от 20 до 78 баллов), среднем (от 79 до 112 баллов) либо высоком (от 113 до 140 баллов) уровне осмысленности жизни [117]. (Приложение В)

Метод определения жизнестойкости. Для анализа показателей жизнестойкости использован краткий тест жизнестойкости С. Мадди (Personal Views Survey, PVS III-R) в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. И. Рассказовой, включающий в себя 24 вопроса (приложение Г). Опросник содержит 3 шкалы: вовлеченность, контроль и принятие риска. По результатам обследования испытуемый набирает баллы по каждой шкале, а также общий балл, демонстрирующий уровень его жизнестойкости. При количестве баллов по шкале «вовлеченность» от 0 до 16, говорят о низком, от 17 до 27 – среднем, от 28 до 30 – высоком уровне. По шкале «контроль» при баллах от 0 до 16 говорят о низком, от 17 до 27 – среднем, от 28 до 30 – высоком уровне показателя. По шкале «принятие риска» при баллах от 0 до 7 говорят о низком, от 8 до 15 – среднем, от 16 до 18 – высоком уровне показателя. Суммарный балл от 0 до 38 говорит о низком, от 39 до 62 – среднем, от 63 до 72 – высоком общем уровне жизнестойкости [75].

Метод изучения толерантности к неопределенности. Традиционно для изучения толерантности к неопределенности используется «Шкала общей толерантности к неопределенности» Д. Маклейна (MSTAT-1) в адаптации Д.А. Леонтьева, Е.Н. Осина, Е.Г. Луковицкой (2016), состоящая из пяти шкал: отношение к новизне, отношение к сложным задачам, отношение к неопределенным ситуациям, предпочтение неопределенности (шкала суммирует все прямые пункты опросника), избегание неопределенности (сумма всех обратных пунктов опросника). (Приложение Д)

Шкала предназначена для измерения склонности личности к жесткой регламентации жизни и полной известности происходящего, либо открытости к неопределенности. Испытуемому предлагается ответить на 22 вопроса, выбрав цифры от 1 до 7, где 1 – совершенно не согласен, 7 – полностью согласен, а 4 – что-то среднее (ни то, ни другое). В результате происходит анализ по шкалам «предпочтение неопределенности» (11-41, 42-63, 64-77 баллов), «толерантность к неопределенности» (11-35, 36-59, 60-77 баллов), «отношение к новизне» (3-9, 10-18, 19-21 балл), «отношение к сложным задачам» (7-26, 27-41, 42-49 баллов), «отношение к неопределенным ситуациям» (9-28, 29-48, 49-63 балла), а также суммарного показателя толерантности к неопределенности (22-80, 81-119, 120-154 балла) [73, 136].

2.2.5 Статистические методы исследования

Для статистической обработки данных, выраженных в дихотомической шкале, в качестве описательных статистик использовали абсолютные и относительные частоты. Для данных, представленных в порядковой или количественной шкалах, в качестве описательных статистик использовали медиану (Me) и интерквартильный размах [Q_{25} ; Q_{75}]. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна-Уитни, а для оценки сдвига уровня признака в двух зависимых выборках – критерий Вилкоксона.

Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для множественных сравнений центральных тенденций в независимых выборках в случаях количественных или порядковых данных использовали критерий Краскела-Уоллиса; в качестве апостериорного критерия для последующих попарных сравнений использовали критерий Данна.

Статистические сравнения долей номинальных признаков проводили с помощью критерия «хи-квадрат» Пирсона. В случае таблиц 2x2 использовали поправку Йейтса. Множественные сравнения долей номинальных признаков в независимых выборках также проводили с помощью критерия «хи-квадрат» Пирсона, в качестве апостериорного критерия для попарных сравнений затем использовали критерий Мараскуило.

Критическую область во всех случаях полагали двусторонней, а критическим уровнем статистической значимости полагали $p=0,05$.

Для расчета критериев Краскела-Уоллиса и Данна использовали статистический пакет “Past”, для всех остальных расчетов – статистический пакет “Statistica Statsoft”. Построение модели множественной линейной регрессии также было выполнено в соответствующем модуле статистического пакета “Statistica Statsoft”.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов исследовательской выборки

Исследовательская выборка 1 этапа включала 220 пациентов с верифицированной ИБС и 44 представителя группы контроля. Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 1 этапа исследования

Показатели	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)	p
Возраст (годы), (Me [Q25; Q75])	64,0 [58,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66,0 [60,0; 70,0]	0,882
Мужчины/женщины, n (%)	62,0/62,0 (50/50)	42,0/11,0 (79,3/20,7)	33,0/10,0 (76,7/23,3)	<0,0001
SYNTAX, (баллы) (Me [Q25; Q75])	12,25 [5,0; 17,0]	27,5 [24,0; 29,5]	36,25 [34,0; 40,5]	<0,0001
Гемодинам. значимое атероскл. поражение нескольких магистр. сосудистых бассейнов, n (%)	20 (16,1)	11 (20,8)	15 (34,9)	0,034
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	57,0 [49,0; 62,0]	54,0 [47,0; 59,0]	52,0 [44,0; 59,0]	0,063

Продолжение таблицы 6

Стенокардия / Angina, n (%)	72 (58,1)	41 (77,4)	35 (81,4)	0,004
ФК 2 стенокардии, n (%)	25 (20,2)	12 (22,6)	6 (14)	0,547
ФК 3 стенокардии, n (%)	49 (39,5)	29 (54,7)	27 (62,8)	0,016
ФК 4 стенокардии, n (%)	-	-	4 (9,3)	0,0008
ФК 2 СН по NYHA, n (%)	44 (35,5)	14 (26,4)	6 (14,0)	0,110
ФК 3 СН по NYHA, n (%)	80 (64,5)	39 (73,6)	31 (72,0)	0,793
ФК 4 СН по NYHA, n (%)	-	-	6 (14,0)	0,00002
ИМ в анамнезе, n (%)	45 (36,3)	41 (77,4)	25 (58,1)	<0,0001
МЖП, см (Me [Q25; Q75])	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,2 [1,1; 1,3]	0,234
ЗСЛЖ, см (Me [Q25; Q75])	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,285
ЛП, см (Me [Q25; Q75])	4,3 [3,9; 4,8]	4,2 [3,8; 4,6]	4,2 [3,9; 4,8]	0,200
ММЛЖ, г (Me [Q25; Q75])	217,27 [184,85; 285,49]	229,08 [195,76; 256,12]	234,45 [203,45; 265,29]	0,807
АГ I степени, n (%)	12 (9,7)	10 (18,9)	4 (9,3)	0,189
АГ II степени, n (%)	83 (66,9)	34 (64,2)	32 (74,4)	0,023
АГ III степени, n (%)	18 (14,5)	5 (9,4)	3 (7)	0,356

Продолжение таблицы 6

Постоянная форма ФП, n (%)	11 (8,9)	3 (5,7)	1 (2,3)	0,317
ТИМ сонных артерий, см (Me [Q25; Q75])	0,8 [0,8; 0,9]	1,05 [0,9; 1,1]	0,9 [0,8; 1,0]	0,024
Ожирение, n (%)	8 (6,5)	5 (9,4)	1 (2,3)	0,365
Уровень глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л (Me [Q25; Q75])	5,55 [4,66; 6,52]	5,7 [5,2; 6,5]	5,8 [5,29; 6,79]	0,374

3.2 Исследование лабораторных маркеров у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от особенностей течения заболевания

3.2.1 Взаимосвязь уровня ростового фактора дифференцировки 15 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Одним из активно обсуждаемых сегодня лабораторных показателей является GDF-15 – ростовой фактор дифференцировки 15. Так, по данным Фремингемского исследования, показана связь GDF-15 с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [341]. Известно, что экспрессия GDF-15 связана с ответом на повреждающие стимулы, такие как перегрузка давлением, метаболический стресс и ишемия тканей [13].

Было установлено, что GDF-15 играет существенную роль в патогенезе кардиоваскулярной патологии [318]. Риск возникновения ССЗ при 4-хлетнем наблюдении зависел от исходной концентрации GDF-15 в плазме крови и значительно возрастал при его повышении [29]. Более того, содержание GDF-15 в

плазме оказалось более точным предиктором риска ССЗ, в том числе с летальным исходом, чем другие лабораторные и клинические маркеры [330]. В дальнейшем было показано ухудшение прогноза ССЗ, независимо от причин возникновения, по мере нарастания значений GDF-15 в плазме [164].

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация GDF-15 в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,0001$). Так, в группе с ИБС медиана уровня GDF-15 составила 723 пг/мл [579; 912], в то время как в группе контроля – 405 пг/мл [291; 591] (Рисунок 11).

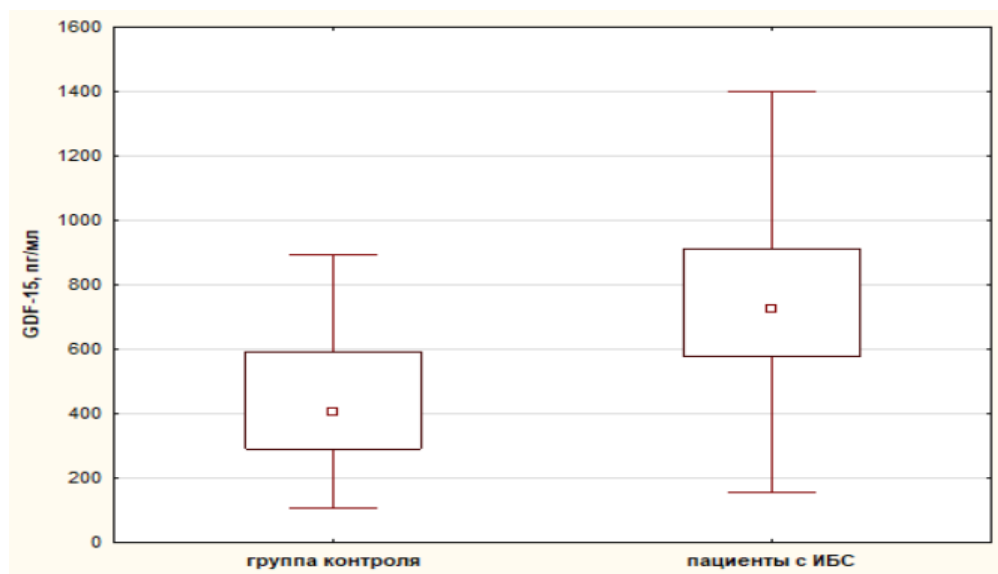


Рисунок 11. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации GDF-15 в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена статистически значимая умеренная корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ($r=0,83$, $p < 0,0001$). При этом в группе 1 медиана уровня GDF-15 составила 613,0 пг/мл [422,5; 695,5], в группе 2 – 891,0 пг/мл [800; 944], а в группе 3 – 1245,0 пг/мл [1100; 1400] ($p < 0,0001$) (Рисунок 12).

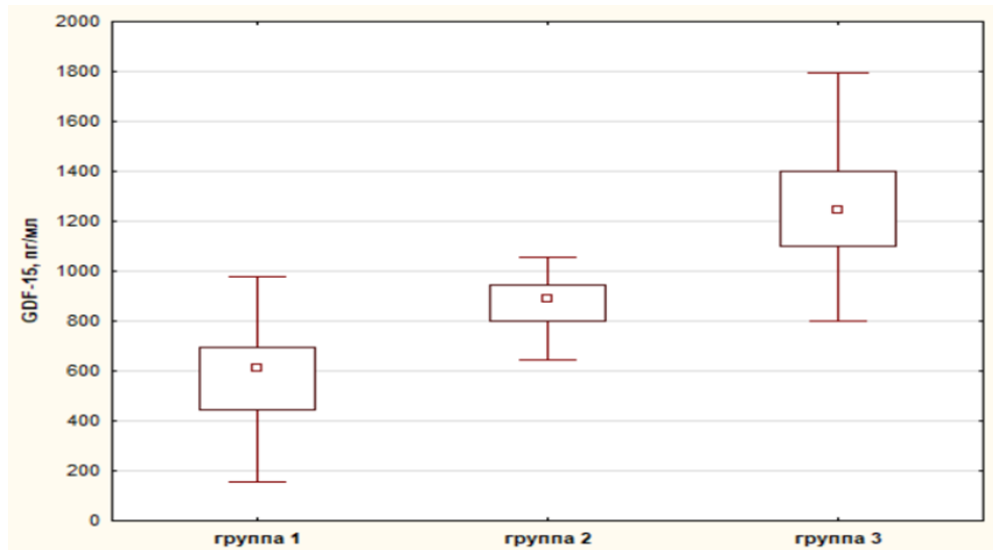


Рисунок 12. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX

Отмечено нарастание показателей GDF-15 по мере увеличения возраста ($r=0,26$; $p<0,0001$) (Рисунок 13).

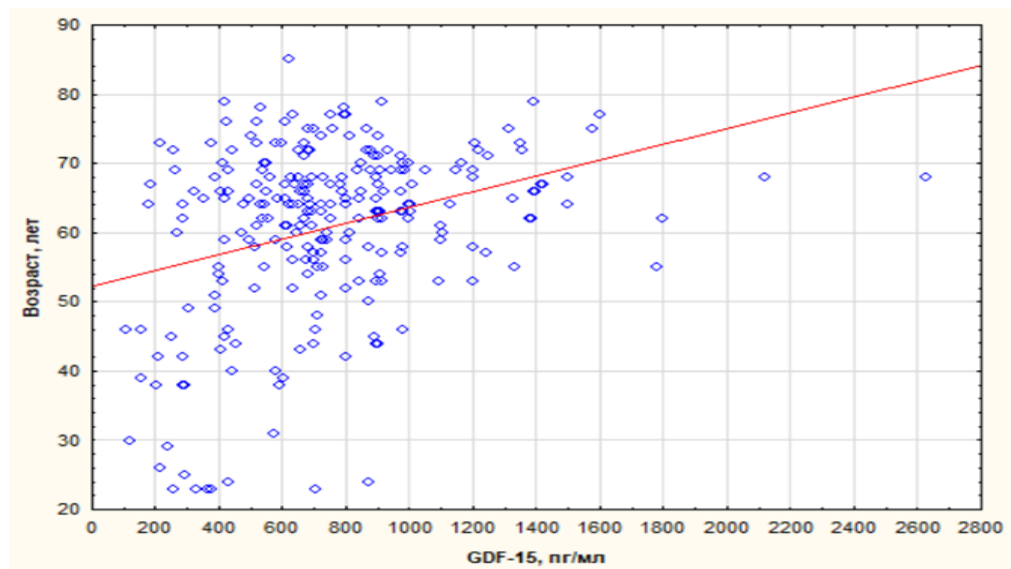


Рисунок 13. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в зависимости от возраста

При обследовании пациентов с ИБС, отмечена прямая корреляционная связь между показателем ФК СН и уровнем GDF-15 ($r=0,307$; $p<0,0001$), а также обратная

– между значениями ФВ ЛЖ и концентрацией данного маркера в сыворотке крови ($r=-0,210$; $p<0,01$) (Рисунок 14).

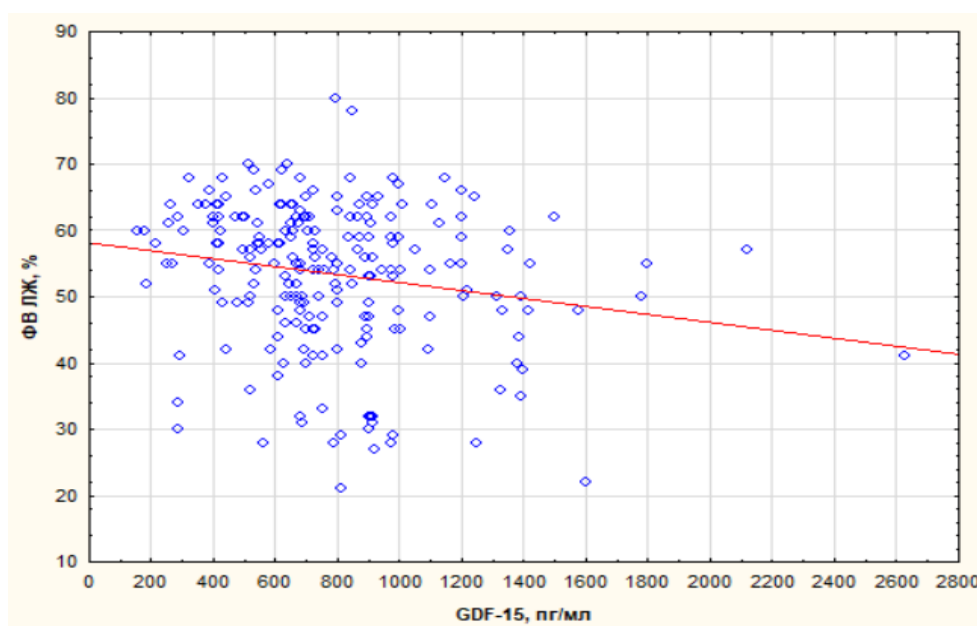


Рисунок 14. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Также обращает на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией GDF-15 в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей (Таблица 7).

Таблица 7 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными и лабораторными показателями и значениями GDF-15 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
Баллы по SYNTAX	0,830	0,000000
ТИМ	0,499	0,000078
ФВ ЛЖ	-0,210	0,001699
ФК стенокардии	0,434	0,000002
ФК СН по NYHA	0,307	0,000003

Обнаружена прямая корреляционная связь между ТИМ по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и ФК стенокардии.

Также отмечена достоверность различий показателей GDF-15 между группой пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов и без такового ($p < 0,0001$). Так, у первых медиана уровня GDF-15 составила 898,5 пг/мл [723; 1215], что статистически значимо выше показателей GDF-15 у пациентов без значимых стенозов в нескольких сосудистых бассейнах, у которых медиана данного маркера равнялась 686 пг/мл [542; 899] (Рисунок 15).

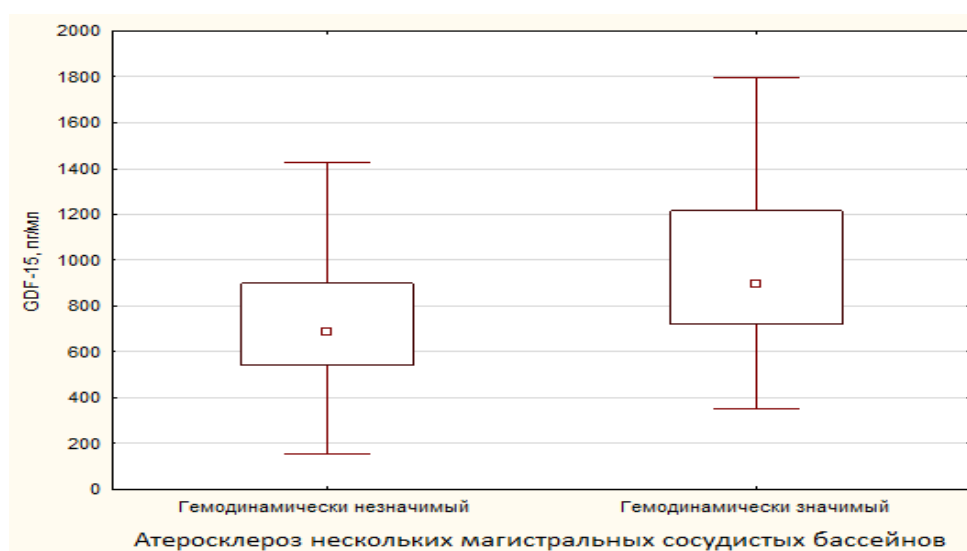


Рисунок 15. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов

Выявлена статистическая значимость различий показателей GDF-15 между группой пациентов с наличием ИМ в анамнезе и пациентов без острых коронарных событий в прошлом ($p < 0,0001$). Так, у пациентов с наличием ИМ медиана уровня GDF-15 составила 866 пг/мл [690; 980], что статистически значимо выше показателей GDF-15 у пациентов без ИМ в анамнезе, у которых медиана данного маркера равнялась 633 пг/мл [497; 800] (Рисунок 16).

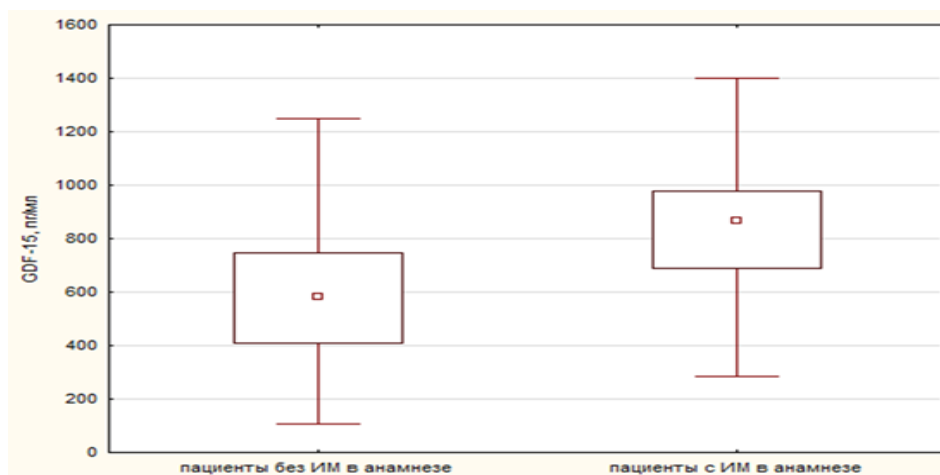


Рисунок 16. Концентрация GDF-15 в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Наряду с этим, обнаружены значимые различия в значениях GDF-15 у пациентов с ангинозными приступами, хронической аневризмой ЛЖ, несколькими ОКС, а также рестенозами (на уровне тенденции) в сравнении с исследуемыми без указанных событий в анамнезе (Таблица 8). Также представляют интерес обнаруженные взаимосвязи других лабораторных показателей с концентрацией GDF-15 в сыворотке крови (Таблица 9).

Таблица 8 – Значения GDF-15 у пациентов в зависимости от особенностей течения ИБС

Показатель	Me [Q25; Q75]	p
Пациенты с рестенозом КА (n=29)	912 [712; 1198]	0,4884
Пациенты без рестенозов КА (n=16)	772,5 [695,5; 1106]	
Пациенты со стенокардией (n=150)	789 [632; 979]	0,0002
Пациенты без стенокардии (n=70)	656,5 [500; 842]	
Повторные ИМ (n=5)	912 [815; 1245]	0,0347
Без повторных ИМ (n=215)	720,5 [579; 912]	
Хроническая аневризма ЛЖ (n=16)	899,5 [775; 1099]	0,0222
Без хронической аневризмы ЛЖ (n=204)	712 [560; 912]	

Таблица 9 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями GDF-15 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
ESM-1	0,531	0,000000
sEng	0,064	0,299399
p53	0,683	0,000000
TRAIL	-0,694	0,000000
Bax	0,652	0,000000
Bcl2	-0,634	0,000000
Bcl2/Bax	-0,659	0,000000
СРБ	0,481	0,000000
ФНО- α	0,591	0,000000
NRG1	-0,514	0,000000
Глюкоза крови	0,160	0,020047
НЛС	0,119	0,111890

3.2.2 Взаимосвязь уровня нейрегулина-1 с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Нейрегулин-1 является плеiotропным фактором, влияющим на различные физиологические и патофизиологические процессы в организме.

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень NRG-1 был значительно выше в группе контроля в сравнении с показателями пациентов с ИБС ($p < 0,001$). Так, в группе здоровых добровольцев медиана уровня NRG-1 составила 3,10 нг/мл [2,90; 3,80], в то время как в группе больных с ИБС – 2,70 нг/мл [2,30; 3,0] (Рисунок 17).

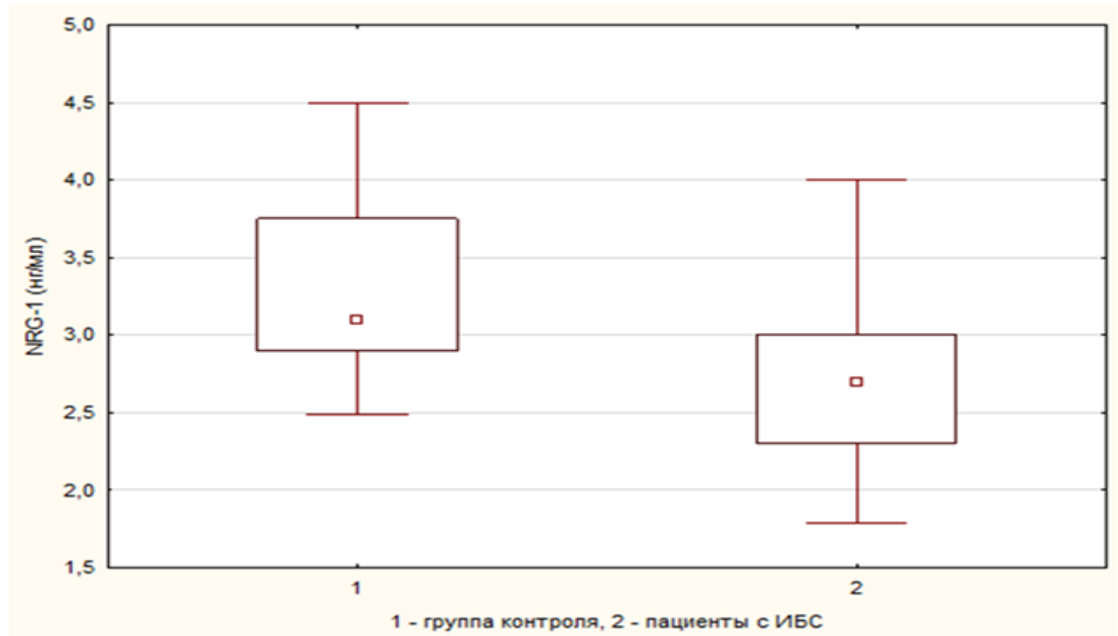


Рисунок 17. Концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца

Обнаружена обратная умеренная корреляционная связь концентрации NRG-1 в сыворотке крови с выраженностью поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX ($r=-0,47$, $p<0,001$). При этом в группе 1 медиана уровня NRG-1 составила 2,91 нг/мл [2,50; 3,20], в группе 2 – 2,60 нг/мл [2,22; 2,80], а в группе 3 – 2,30 нг/мл [2,10; 2,54] (Рисунок 18).

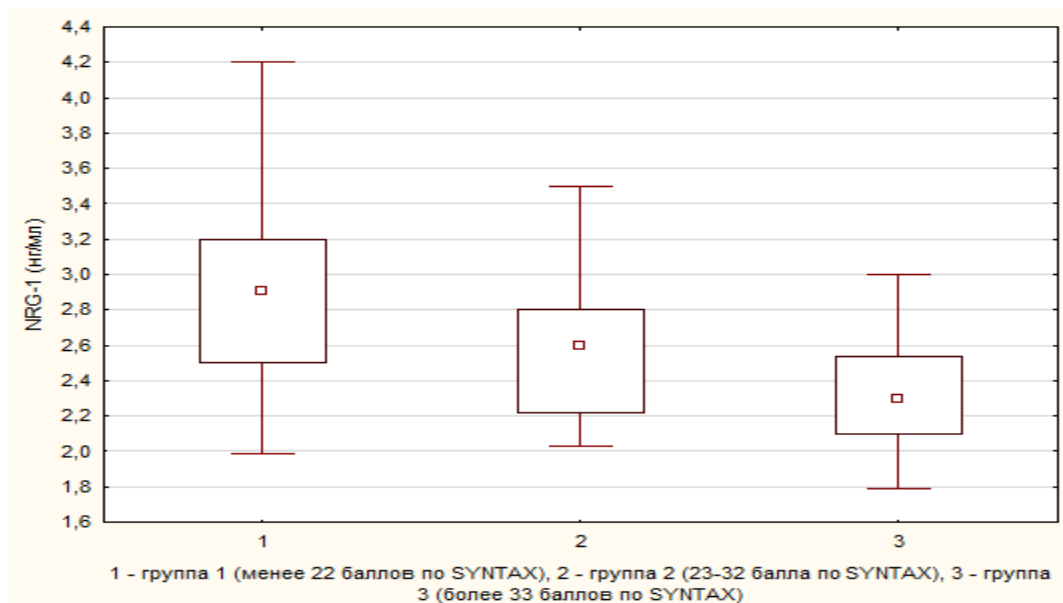


Рисунок 18. Концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX

Также выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между концентрацией NRG-1 в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (Таблица 10). Обнаружена прямая корреляционная связь с возрастом пациентов, обратная – с ФК стенокардии, ФК СН, величиной КДР, КСР и ММЛЖ.

Таблица 10 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями нейрегулина-1 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатели	r	p
Возраст	0,26	0,019843
SYNTAX	-0,47	0,000000
ФК СН по NYHA	-0,21	0,002772
ФК стенокардии	-0,222	0,000919
КДР	-0,33	0,004784
КСР	-0,52	0,000002
ММЛЖ	-0,19	0,008543

Как видно из рисунка 19, имеет место очень высоко значимая прямая умеренная корреляционная связь между значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ и концентрацией NRG-1 в сыворотке крови ($p < 0,001$, $r = 0,649$).

Показано, что концентрации NRG-1 ниже в группе пациентов с 3 и 4 функциональными классами сердечной недостаточности согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA) в сравнении с 2 ФК СН ($p < 0,01$).

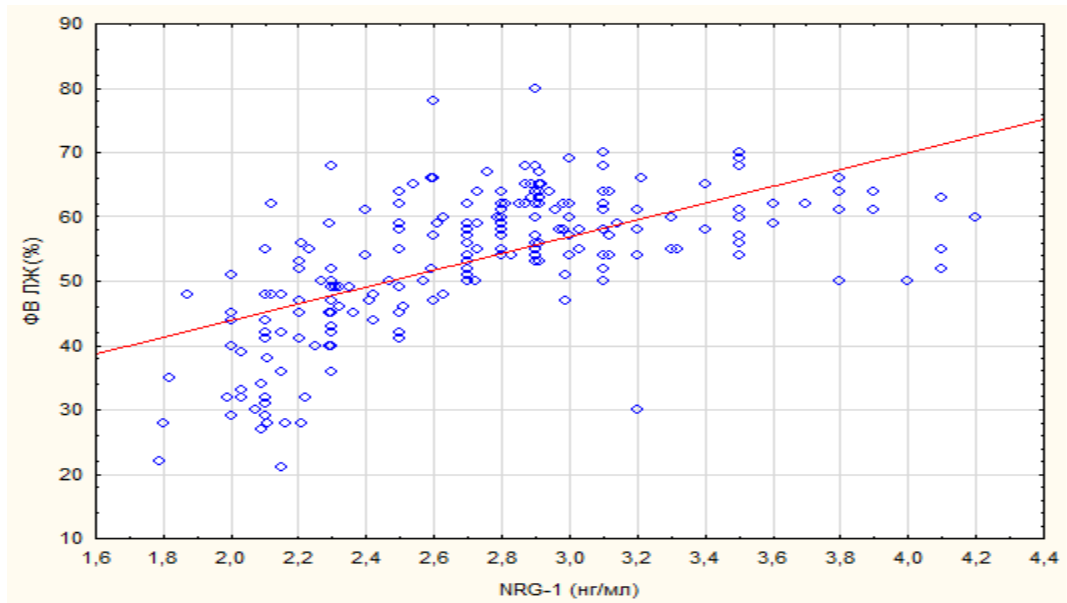


Рисунок 19. Концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови в зависимости от ФВ ЛЖ

Отмечена статистическая значимость различий между показателями NRG-1 в группах с низкой (СНнФВ) (2,10 [2,03; 2,15]), умеренно сниженной (СНунФВ) (2,30 [2,20; 2,41]) и сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ (2,90 [2,70; 3,10]) ($p < 0,001$) (Рисунок 20).

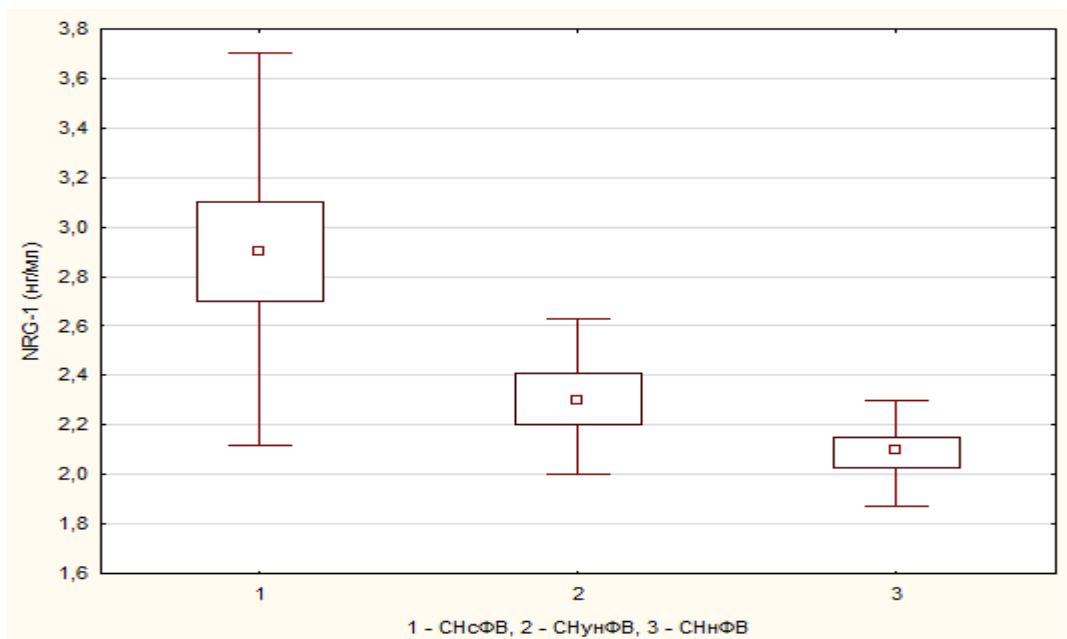


Рисунок 20. Концентрация нейрегулина-1 в сыворотке крови в группах пациентов с СНсФВ ЛЖ, СНунФВ ЛЖ и СНнФВ ЛЖ

Необходимо отметить статистически значимо меньшую концентрацию NRG-1 в сыворотке крови в группах пациентов с наличием постоянной формы ФП ($p<0,01$), хронической аневризмы ЛЖ ($p<0,01$), стенокардии ($p<0,01$), ИМ в анамнезе ($p<0,001$). При этом наиболее низкие концентрации NRG-1 были среди пациентов с наличием нескольких ОКС в прошлом в сравнении с пациентами с одним перенесенным ИМ ($p<0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Уровень нейрегулина-1 в зависимости от клинических особенностей пациентов

Показатели пациентов	Me [Q25; Q75]	p
Постоянная ФП (n=15)	2,30 [2,15; 2,42]	0,001696
Синусовый ритм (n=205)	2,73 [2,30; 3,00]	
Стенокардия (n=152)	2,60 [2,30; 2,91]	0,007096
Без стенокардии (n=68)	2,90 [2,46; 3,10]	
ИМ в анамнезе (n=111)	2,50 [2,20; 2,80]	0,000002
Без ИМ в анамнезе (n=109)	2,91 [2,60; 3,20]	
Повторные ИМ (n=5)	2,10 [2,00; 2,54]	0,0226612
Без повторных ИМ (n=215)	2,80 [2,38; 3,10]	
Хроническая аневризма ЛЖ (n=16)	2,25 [2,11; 2,55]	0,001387
Без хронической аневризмы ЛЖ (n=204)	2,73 [2,30; 3,00]	

Также в результате проведенного исследования были обнаружены взаимосвязи ряда лабораторных показателей с концентрацией NRG-1 в сыворотке крови (Таблица 12).

Таблица 12 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями NRG-1 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
ESM-1	-0,396	0,000000
sEng	-0,038	0,540378
p53	-0,472	0,000000
TRAIL	0,474	0,000000
Bax	-0,423	0,000000
Bcl2	0,395	0,000000
Bcl2/Bax	0,429	0,000000
СРБ	-0,343	0,000000
ФНО- α	-0,366	0,000000
GDF-15	-0,514	0,000000
НЛС	-0,188	0,012152
Глюкоза	-0,140	0,044480

3.2.3 Взаимосвязь концентрации факторов апоптоза с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации маркеров апоптоза у пациентов с различной выраженностью атеросклеротического поражения КА, в том числе в рамках клинических особенностей течения ИБС, обнаружен ряд статистически значимых различий между группами (Таблица 13-16).

Таблица 13 – Значения маркеров апоптоза в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий

Показатель Me [Q25; Q75]	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=53)	Группа 3 (n=43)	Группа контроля (n=44)	p
Bcl-2, нг/мл	4,0 [2,9; 4,7]	2,9 [2,4; 3,5]	2,3 [2,0; 2,6]	5,0 [4,7; 5,5]	<0,0001
Bax, нг/мл	25,25 [20,3; 32,9]	34,0 [29,0; 35,7]	36,0 [35,1; 37,0]	15,50 [15,0; 16,1]	<0,0001
p53, нг/мл	6,195 [5,38; 7,785]	8,1 [6,91; 8,81]	9,2 [8,91; 9,94]	2,79 [2,46; 3,24]	<0,0001
TRAIL, пг/мл	605,4 [417,1; 840,3]	389,2 [291,2; 512,7]	279,1 [199,8; 310,6]	1765,4 [1188,2; 1987,2]	<0,0001
Bcl-2/Bax	0,15 [0,08; 0,22]	0,09 [0,07; 0,12]	0,06 [0,06; 0,08]	0,32 [0,29; 0,36]	<0,0001

Таблица 14 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями маркеров апоптоза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	Bcl-2 r	p	Bax r	p	Bcl-2/Bax r	p	p53 r	p	TRAIL r	p
возраст	-0,36	0,000000	0,45	0,000000	-0,42	0,000000	0,41	0,000000	-0,39	0,000000
SYNTAX	-0,65	0,000000	0,66	0,000000	-0,66	0,000000	0,71	0,000000	-0,68	0,000000
ТИМ	-0,64	0,000000	0,60	0,000001	-0,66	0,000000	0,54	0,000017	-0,47	0,000216
ФК стенокардии	-0,42	0,000000	0,36	0,000000	-0,41	0,000000	0,33	0,000000	-0,35	0,000000

Продолжение таблицы 14

ФК СН	-0,19	0,004247	0,21	0,001419	-0,20	0,003438	0,20	0,003456	-0,26	0,000115
ФВ ЛЖ	0,26	0,000087	-0,27	0,000042	0,27	0,000052	-0,30	0,000007	0,28	0,000033
Количество шунтов	-0,21	0,120004	0,28	0,034261	-0,22	0,094124	0,37	0,004856	-0,30	0,021258
КДР	-0,22	0,068239	0,24	0,042243	-0,24	0,042538	0,29	0,012349	-0,16	0,185496
КСР	-0,26	0,028051	0,30	0,009864	-0,30	0,009331	0,35	0,002514	-0,17	0,154289

Таблица 15 – Маркеры апоптоза у пациентов в зависимости от наличия некоторых клинических признаков

Показатель Me [Q25; Q75]	Bcl-2, нг/мл	p	Bax, нг/мл	p	Bcl-2/Bax	p	p53, нг/мл	p	TRAIL, пг/мл	p
Пациенты с гемод. знач. атероскл. неск. сосуд. бассейнов (n=46)	2,55 [2,3; 3,6]	0,000648	35,1 [31,1; 36,9]	0,000103	0,07 [0,06; 0,12]	0,000225	8,85 [7,56; 9,46]	0,000001	311,5 [199,4; 451,2]	0,000007
Пациенты без знач. атероскл. неск. сосуд. бассейнов (n=174)	3,35 [2,6; 4,4]		29,9 [22,0; 35,0]		0,11 [0,08; 0,2]		7,23 [5,7; 8,42]		476,96 [312,9; 712,1]	

Продолжение таблицы 15

Пациенты с ИМ в анамнезе (n=111)	2,7 [2,3; 3,5]	0,000000	34,7 [29,8; 35,9]	0,000000	0,08 [0,07; 0,11]	0,000000	8,13 [7,2; 9,1]	0,000000	357,4 [279,1; 472,1]	0,000000
Пациенты без ИМ в анамнезе (n=109)	3,9 [2,9; 4,8]		26,3 [20,3; 33,4]		0,14 [0,09; 0,22]		6,29 [5,36; 8,12]		580,55 [380,4; 845,1]	
Пациенты со стенокардией (n=152)	2,8 [2,3; 3,8]	0,000000	33,5 [27,45; 35,9]	0,000002	0,08 [0,07; 0,14]	0,000000	7,99 [6,61; 6,99]	0,000007	389,485 [297,15; 545,3]	0,000010
Пациенты без стенокардии (n=68)	3,95 [3,2; 4,8]		26,35 [20,3; 32,15]		0,16 [0,1; 0,23]		6,29 [5,31; 7,98]		595,1 [411,58; 848,8]	
Пациенты с рестенозами КА (n=29)	2,6 [2,5; 3,3]	0,8237	35,7 [34,0; 36,8]	0,2247	0,08 [0,07; 0,09]	0,9719	8,41 [7,2; 9,01]	0,6987	304,24 [199,8; 418,9]	0,0902
Пациенты без рестенозов КА (n=16)	3,7 [2,6; 4,7]		35,15 [32,8; 35,9]		0,08 [0,07; 0,09]		8,40 [7,89; 9,12]		389,48 [308,8; 433,7]	

Таблица 16 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями маркеров апоптоза с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	p53 r	p	TRAIL r	p	Bcl2	p	Bax	p	Bcl2/Bax	p
ESM-1	0,56	0,000000	-0,53	0,000000	-0,56	0,000000	0,57	0,000000	-0,60	0,000000
sEng	0,06	0,345848	-0,03	0,649363	-0,05	0,429775	0,04	0,514037	-0,03	0,650991
NRG-1	-0,47	0,000000	0,47	0,000000	0,40	0,000000	-0,42	0,000000	0,43	0,000000
GDF-15	0,68	0,000000	-0,69	0,000000	-0,63	0,000000	0,65	0,000000	-0,66	0,000000
СРБ	0,53	0,000000	-0,51	0,000000	-0,43	0,000000	0,48	0,000000	-0,47	0,000000
ФНО- α	0,50	0,000000	-0,53	0,000000	-0,47	0,000000	0,49	0,000000	-0,49	0,000000
Глюкоза	0,21	0,00253	-0,22	0,001671	-0,25	0,000272	0,25	0,000354	-0,25	0,000243
НЛС	0,22	0,003876	-0,14	0,066877	-0,22	0,003888	0,26	0,000405	-0,23	0,001737

В результате проведенного исследования отмечена средняя корреляционная связь очень высокой значимости между показателями Bcl-2 ($r=-0,587$; $p<0,0001$), Bax ($r=0,602$; $p<0,0001$), Bcl-2/Bax ($r=-0,611$; $p<0,0001$), p53 ($r=0,656$; $p<0,0001$), TRAIL ($r=-0,637$; $p<0,0001$) и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий в группах 1-3 (Таблица 13).

Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между показателями Bcl-2, Bax, Bcl-2/Bax, p53 и TRAIL – и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов с ИБС (Таблица 14).

Необходимо отметить полученную статистическую значимость различий показателей Bcl-2, Bax, Bcl2/Bax, p53 и TRAIL между группой пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов и без такового, наличием ИМ – и без острых коронарных событий в анамнезе. Между группами пациентов с рестенозами после ранее проведенной реваскуляризации – и группой с проходимыми стентами в КА различия не были статистически значимы и определялись на уровне тенденции (Таблица 15).

Также были обнаружены взаимосвязи ряда лабораторных показателей с концентрацией маркеров апоптоза в сыворотке крови (Таблица 16).

3.2.4 Взаимосвязь уровня специфической молекулы эндотелиальных клеток-1 и растворимого эндоглина с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

Выявлен более высокий уровень ESM-1 в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p<0,0001$).

Так, в группе с ИБС медиана уровня ESM-1 составила 18,95 нг/мл [11,51; 26,13], в то время как в группе контроля – 5,97 нг/мл [4,38; 8,25] (Рисунок 21).

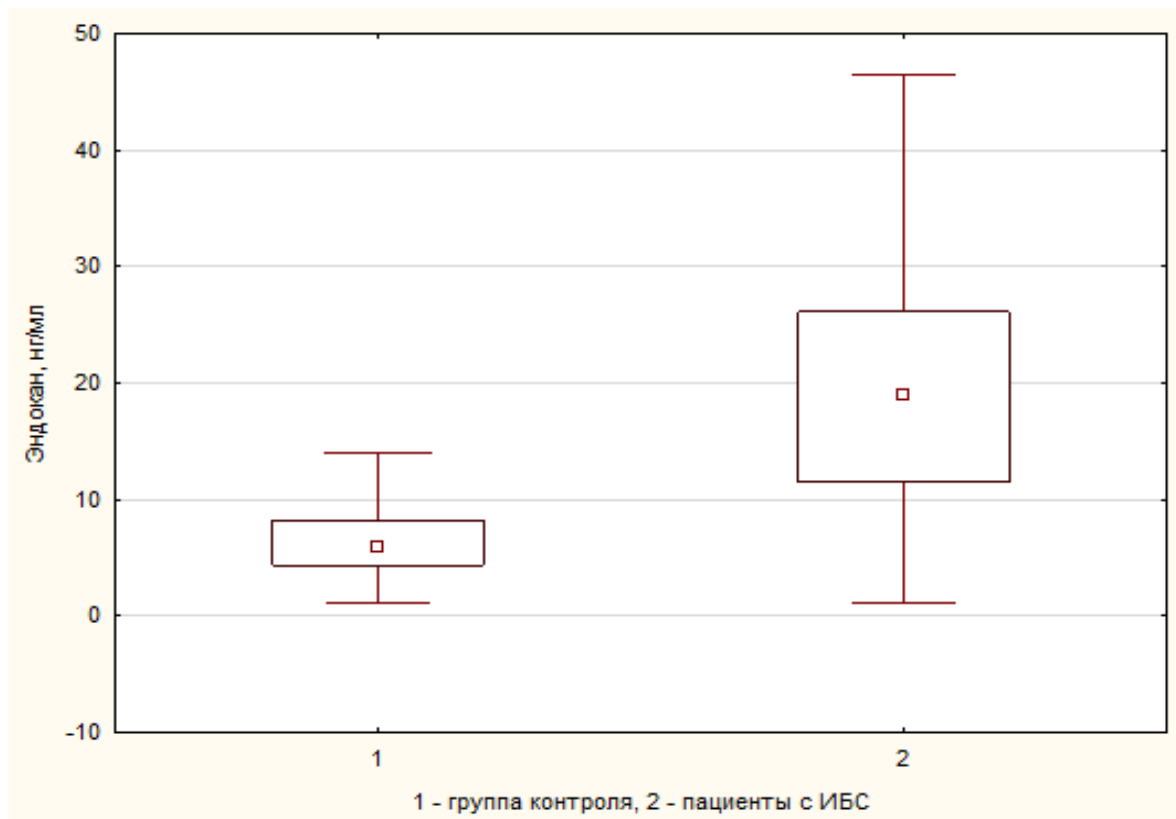


Рисунок 21. Концентрация эндокана в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации ESM-1 в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена статистически значимая умеренная корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ($r=0,474$; $p<0,0001$).

При этом в группе 1 медиана уровня эндокана составила 14,40 нг/мл [10,19; 19,91], в группе 2 – 20,31 нг/мл [12,75; 24,12], а в группе 3 – 32,10 нг/мл [22,12; 38,21] ($p<0,0001$) (Рисунок 22-23).

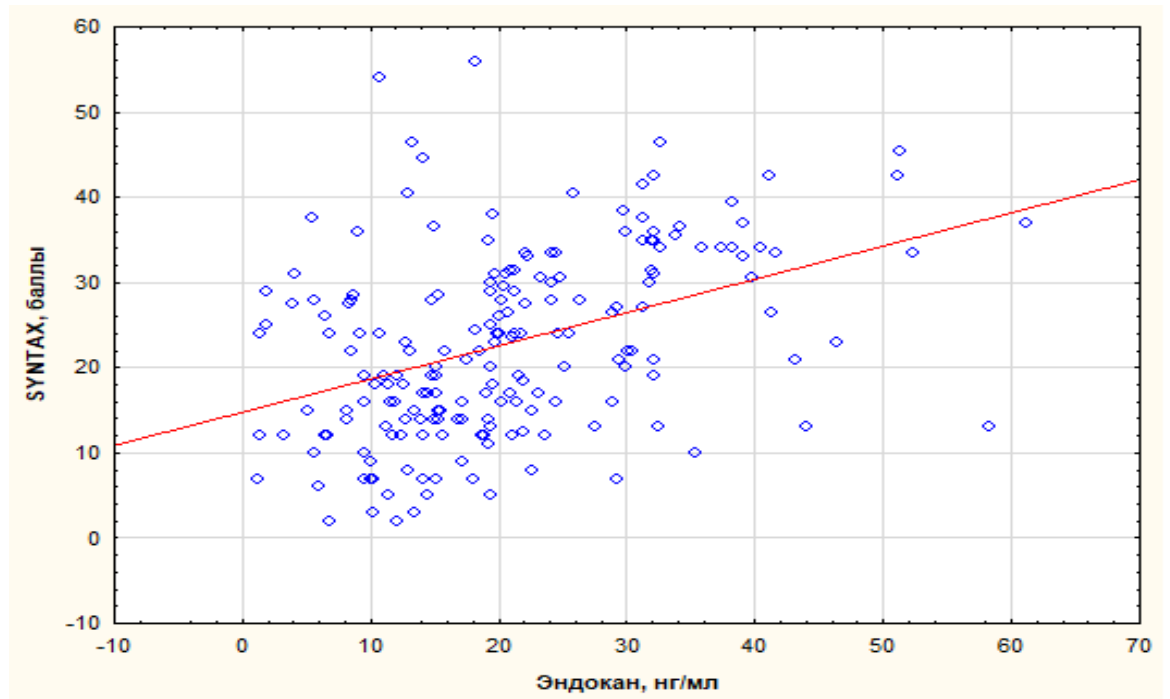


Рисунок 22. Концентрация эндокана в сыворотке крови в зависимости от количества баллов по шкале SYNTAX

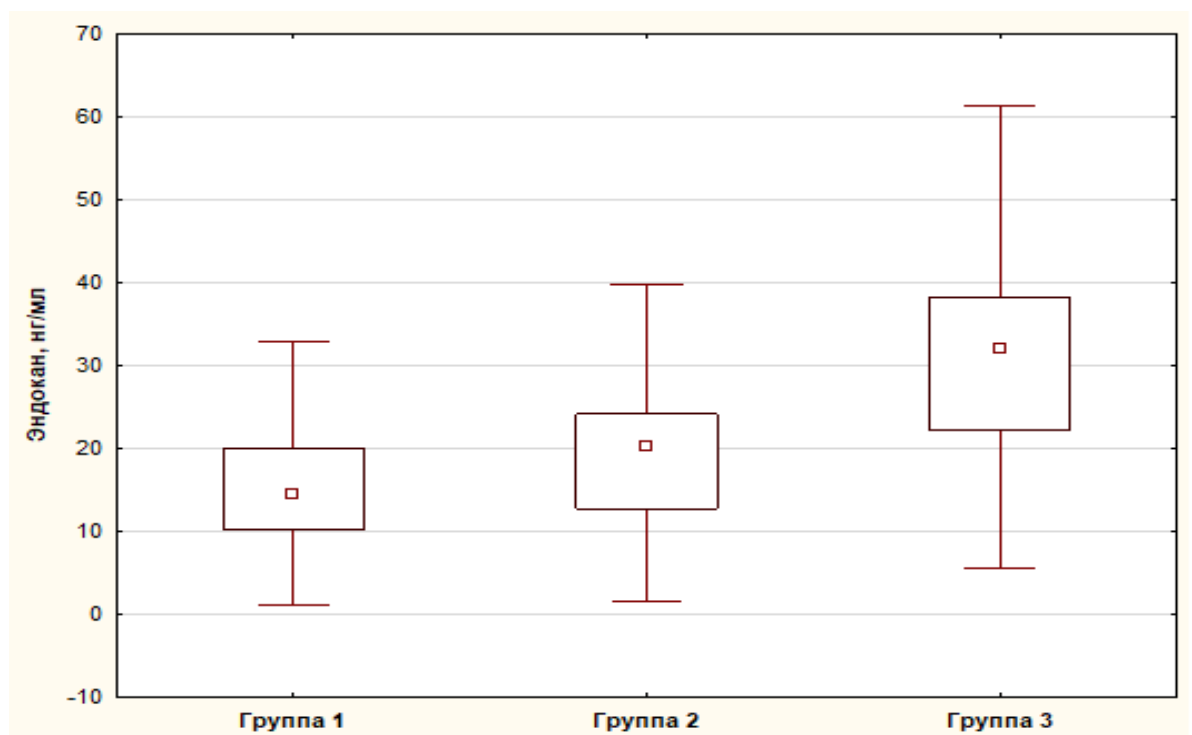


Рисунок 23. Концентрация эндокана в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX

При изучении концентрации сывороточного sEng не выявлено статистически значимой корреляционной связи между его значениями и баллами по шкале SYNTAX ($p>0,05$). Отличия его концентрации между группами 1-3 так же не показали статистической значимости: 5,39 [4,9; 6,72], 5,35 [4,38; 6,73], 5,73 [5,21; 7,19] ($p>0,05$).

Необходимо отметить полученную статистическую значимость различий концентрации ESM-1 в сыворотке крови между группой пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов и без такового ($p<0,01$), наличием ИМ – и без ОКС в анамнезе ($p<0,0001$), со стенокардией – и без ангинозных приступов ($p=0,0001$), а также между группами пациентов с ожирением и без метаболических нарушений ($p<0,05$) (таблица 17).

При этом из 45 пациентов, ранее перенесших ЧКВ (стентирование), у 29 развились рестенозы КА: медиана уровня эндокана у пациентов с рестенозами составила 24,75 [18,23; 31,91], а в группе без рестенозов – 19,28 нг/мл [13,76; 30,92], что, однако, не показало статистически значимых различий между указанными группами ($p>0,05$) (таблица 19).

При изучении концентрации sEng в сыворотке крови отмечена статистическая значимость различий его концентрации между группой пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов и без такового ($p<0,0001$), а также между больными с постоянной формой ФП – и пациентами с синусовым ритмом ($p=0,0126$) (таблица 19).

Схожая с ESM-1 картина наблюдалась при изучении концентрации сывороточного sEng в зависимости от развития рестенозов КА: 6,01 нг/мл [4,94; 7,32] в группе с рестенозами, 5,14 нг/мл [4,18; 5,98] в группе без рестенозов ($p=0,1213$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Значения эндокана и эндоглина у пациентов в зависимости от наличия некоторых клинических признаков

Показатель	Ме для ESM-1 [Q25; Q75]	p	Ме для sEng [Q25; Q75]	p
Пациенты со значимым атеросклерозом нескольких сосудистых бассейнов (n=46)	21,725 [15,32; 32,53]	0,0026	7,27 [6,80; 7,93]	0,0000
Пациенты без значимого атеросклероза нескольких сосудистых бассейнов (n=174)	17,005 [11,05; 24,1]		5,324 [4,57; 5,88]	
Пациенты с рестенозом КА (n=29)	25,15 [18,96; 32,12]	0,3023	6,008 [4,94; 7,32]	0,1213
Пациенты без рестенозов КА (n=16)	19,28 [13,76; 30,92]		5,142 [4,18; 5,98]	
Пациенты с ИМ в анамнезе (n=110)	20,605 [14,78; 30,10]	0,0002	5,394 [4,62; 6,80]	0,2111
Пациенты без ИМ в анамнезе (n=150)	12,105 [6,78; 19,21]		5,759 [5,0; 6,94]	
Пациенты со стенокардией (n=152)	20,05 [13,38; 29,57]	0,0001	5,438 [4,81; 6,94]	0,4605
Пациенты без стенокардии (n=68)	13,29 [9,23; 20,05]		5,348 [4,93; 6,64]	
Пациенты с постоянной формой ФП (n=14)	20,84 [10,75; 27,62]	0,8131	6,835 [5,28; 7,93]	0,0126
Пациенты с синусовым ритмом (n=206)	18,825 [11,83; 25,91]		5,393 [4,81; 6,80]	
Пациенты с ожирением (n=14)	22,825 [17,12; 31,72]	0,0464	5,925 [4,96; 8,92]	0,2227
Пациенты без ожирения (n=206)	18,41 [11,07; 25,15]		5,398 [4,88; 6,84]	

Также выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между показателями эндокана и эндоглина – и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов с ИБС (Таблица 18). Так, обнаружены связи между концентрацией ESM-1 и возрастом пациентов, ТИМ, ФК стенокардии, ФВ ЛЖ и уровнем глюкозы сыворотки крови; также обнаружена связь между растворимой формой сывороточного эндоглина и показателями ТИМ, МЖП ЛЖ, ЗС ЛЖ, ЛП, ММЛЖ и степенью АГ.

Таблица 18 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями эндокана и эндоглина с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	г ESM-1	р	г sEng	р
Возраст	0,2299	0,0003	0,009	0,8885
Количество баллов SYNTAX	0,4738	0,0000	0,07	0,3041
ТИМ	0,4362	0,0007	0,3776	0,0038
ФК стенокардии	0,4426	0,00001	-0,037	0,5511
ФВ ЛЖ	-0,1969	0,0034	-0,0909	0,1799
МЖП	-0,0754	0,2653	0,1555	0,0211
ЗСЛЖ	0,0179	0,7913	0,1738	0,0098
ЛП	0,0043	0,9498	0,1627	0,0157
ММЛЖ	0,0014	0,9849	0,1727	0,016
Степень АГ	-0,0096	0,93509	0,2756	0,00006

Обнаружены взаимосвязи ряда лабораторных показателей с концентрацией ESM-1 в сыворотке крови. При этом не обнаружено статистически значимых связей между концентрацией сывороточного эндоглина и другими лабораторными маркерами (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями ESM-1 с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r ESM-1	p	r sEng-1	p
NRG-1	-0,3957	0,0000	0,0583	0,3459
p53	0,5602	0,0000	-0,0281	0,6494
TRAIL	-0,5236	0,0000	0,0403	0,5140
Bax	0,5714	0,0000	-0,0488	0,4298
Bcl2	-0,5582	0,0000	0,0641	0,2994
Bcl2/Bax	-0,5995	0,0000	-0,0280	0,6510
СРБ	0,4283	0,0000	-0,0344	0,5780
ФНО- α	0,3344	0,0000	0,0277	0,6554
GDF-15	0,5309	0,0000	-0,0379	0,5403
Глюкоза	0,173	0,0127	0,068	0,3276
НЛС	0,1320	0,0800	-0,0045	0,9528

3.2.5 Взаимосвязь показателей нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с лабораторными и функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

При анализе НЛС с рядом клинико-инструментальных показателей, выявлена обратная слабая высоко значимая корреляционная связь с показателями ФВ ЛЖ ($r=-0,2347$; $p=0,0011$).

Также были обнаружены взаимосвязи НЛС с рядом лабораторных показателей (Таблица 20).

Таблица 20 – Оценка статистической связи между нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением и некоторыми лабораторными показателями с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
NRG-1	-0,1881	0,0122
ESM-1	0,1320	0,0800
p53	0,2160	0,0039
TRAIL	-0,1381	0,0669
Bax	0,2630	0,0004
Bcl2	-0,2160	0,0039
Bcl2/Bax	-0,2338	0,0017
СРБ	0,1193	0,1116
ФНО- α	0,0967	0,1991
GDF-15	0,1192	0,1119
Глюкоза	0,0812	0,2720

3.2.6 Взаимосвязь уровня С-реактивного белка с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация СРБ в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,0001$). Так, в группе с ИБС медиана уровня СРБ составила 7,73 мг/л [6,29; 9,21], в то время как в группе контроля – 3,22 мг/л [2,15; 3,76] (Рисунок 24).

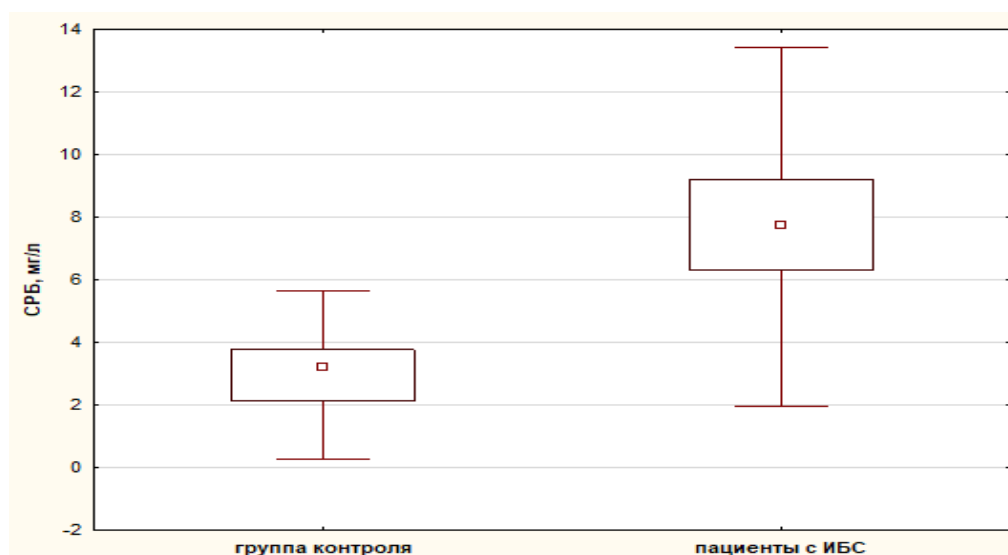


Рисунок 24. Концентрация СРБ в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации СРБ в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена статистически значимая умеренная корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ($r=0,5186$; $p<0,0001$). При этом в группе 1 медиана уровня СРБ составила 7,23 мг/л [5,64; 7,86], в группе 2 – 8,49 мг/л [7,99; 9,15], а в группе 3 – 9,99 мг/л [9,32; 11,63] ($p<0,0001$) (Рисунок 25).

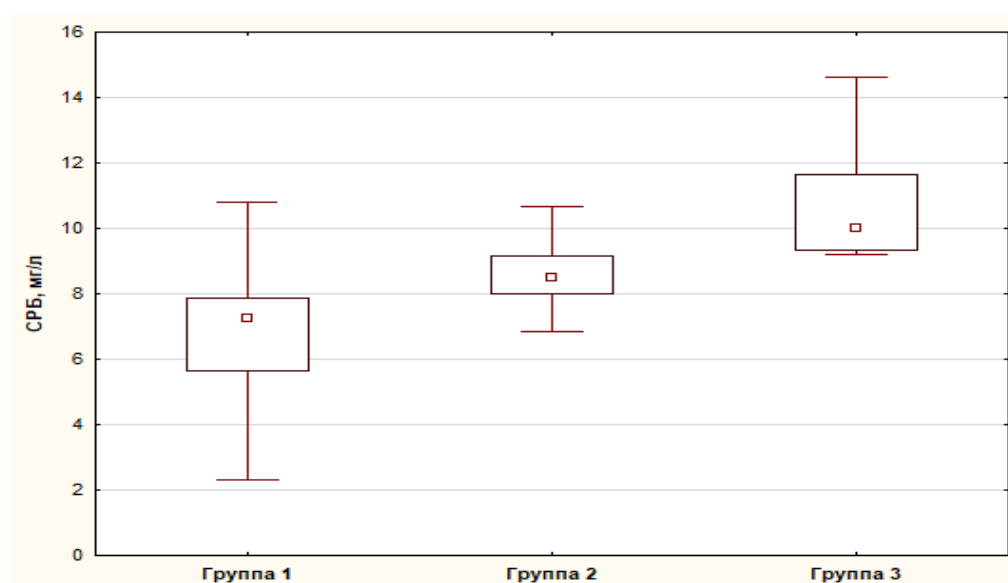


Рисунок 25. Концентрация СРБ в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX

Отмечено нарастание показателей СРБ по мере увеличения возраста пациентов ($r=0,201$; $p<0,01$).

При обследовании пациентов с ИБС, отмечена прямая корреляционная связь между показателем ФК СН и уровнем СРБ ($r=0,153$; $p<0,05$).

Также обращает на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией СРБ в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей (Таблица 21). Обнаружена прямая корреляционная связь между СРБ и ФК стенокардии и количеством баллов по шкале SYNTAX.

Таблица 21 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями СРБ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
Баллы по SYNTAX	0,487	0,000000
ФК стенокардии	0,236	0,000375
ФК СН по NYHA	0,153	0,022703

Выявлена статистическая значимость различий показателей СРБ между группой пациентов с наличием ИМ в анамнезе и пациентов без ОКС в прошлом ($p<0,05$).

Так, у пациентов с наличием ИМ медиана уровня СРБ составила 8,33 мг/л [6,89; 9,32], что статистически значимо выше показателей СРБ у пациентов без ИМ в анамнезе, у которых медиана данного маркера равнялась 7,44 мг/л [6,21; 8,45] (Рисунок 26).

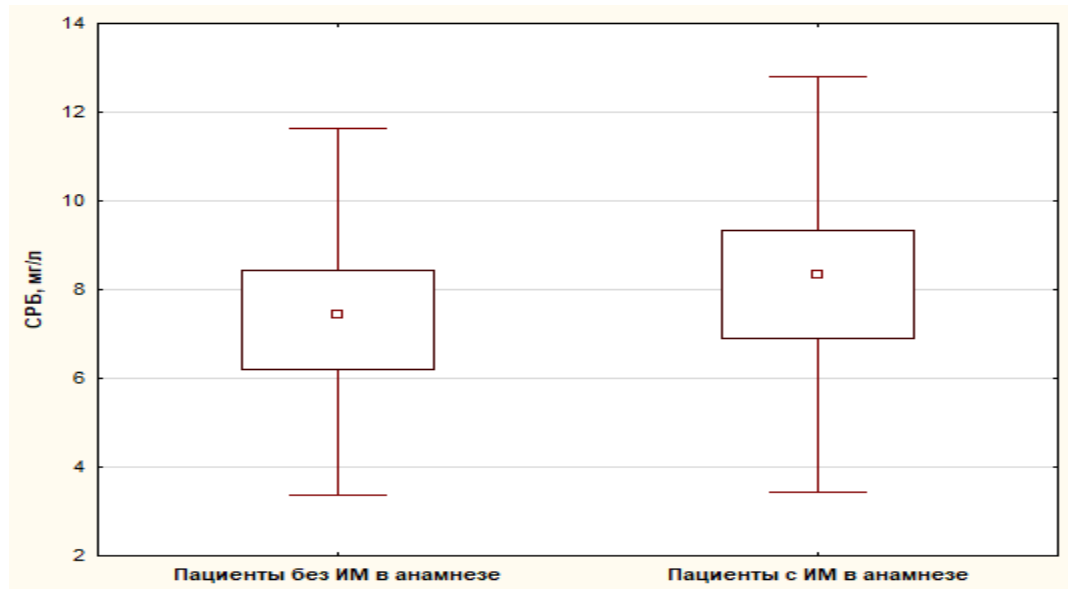


Рисунок 26. Концентрация СРБ в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Наряду с этим, обнаружены различия в значениях СРБ у пациентов с ангинозными приступами в сравнении с исследуемыми без указанных событий в анамнезе. Так, медиана уровня СРБ у пациентов без стенокардии составила 7,44 мг/л [5,24; 8,12], в то время как у пациентов со стенокардией – 8,15 мг/л [6,84; 9,56] ($p < 0,01$) (Рисунок 27).

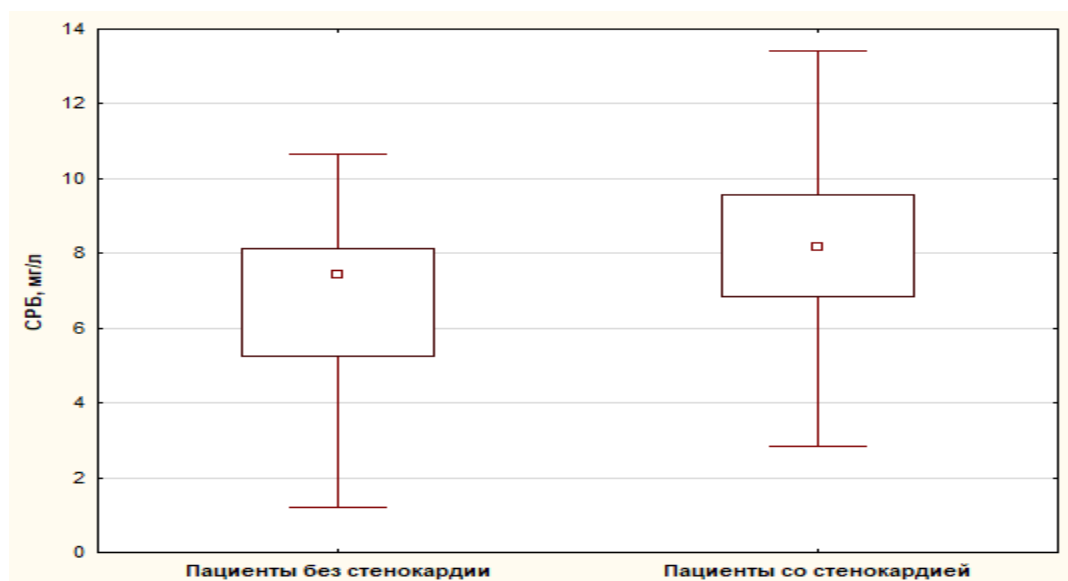


Рисунок 27. Концентрация СРБ в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия стенокардии

Представляют интерес обнаруженные взаимосвязи других лабораторных показателей с концентрацией СРБ в сыворотке крови (Таблица 22).

Таблица 22 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями СРБ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
ESM-1	0,428	0,000000
sEng	-0,034	0,577965
p53	0,525	0,000000
TRAIL	-0,506	0,000000
Bax	0,482	0,000000
Bcl2	-0,426	0,000000
Bcl2/Bax	-0,468	0,000000
GDF-15	0,481	0,000000
ФНО- α	0,329	0,000000
NRG1	-0,343	0,000000
Глюкоза	-0,001	0,9946
НЛС	0,119	0,1116

3.2.7 Взаимосвязь уровня фактора некроза опухоли альфа с лабораторными и клинико-функциональными показателями пациентов с ишемической болезнью сердца

В результате проведенного исследования выявлена значимо большая концентрация ФНО- α в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,0001$). Так, в группе с ИБС медиана уровня ФНО- α составила 4,6 пг/мл [3,6; 5,8], в то время как в группе контроля – 1,4 пг/мл [1,1; 2,7] (Рисунок 28).

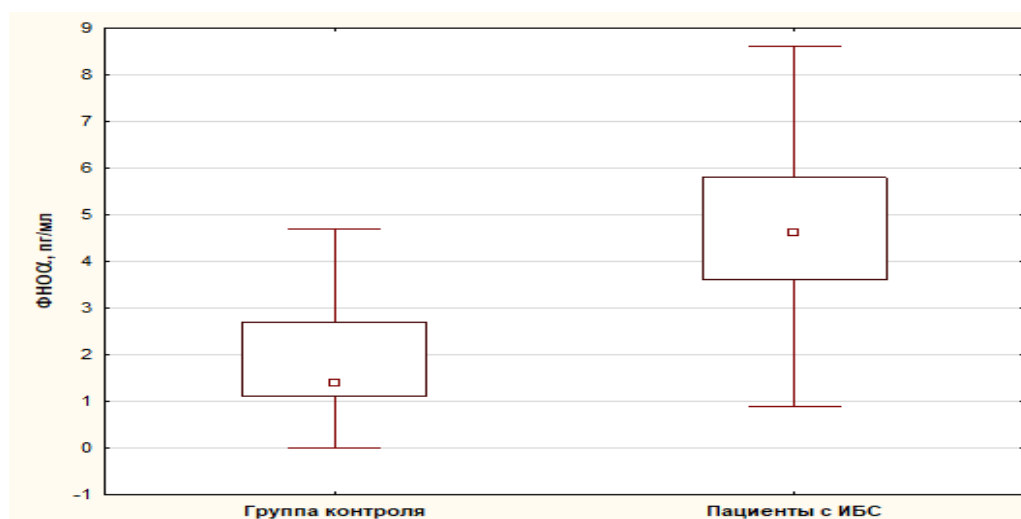


Рисунок 28. Концентрация ФНО-α в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца

При изучении концентрации ФНО-α в сыворотке крови у пациентов трех групп согласно баллам по шкале SYNTAX, обнаружена статистически значимая средняя корреляционная связь между его значениями и выраженностью поражения КА ($r=0,6023$; $p<0,0001$). При этом в группе 1 медиана уровня ФНО-α составила 4,0 пг/мл [3,2; 4,8], в группе 2 – 5,5 пг/мл [4,7; 5,9], а в группе 3 – 7,05 пг/мл [5,2; 7,8] ($p<0,001$) (Рисунок 29).

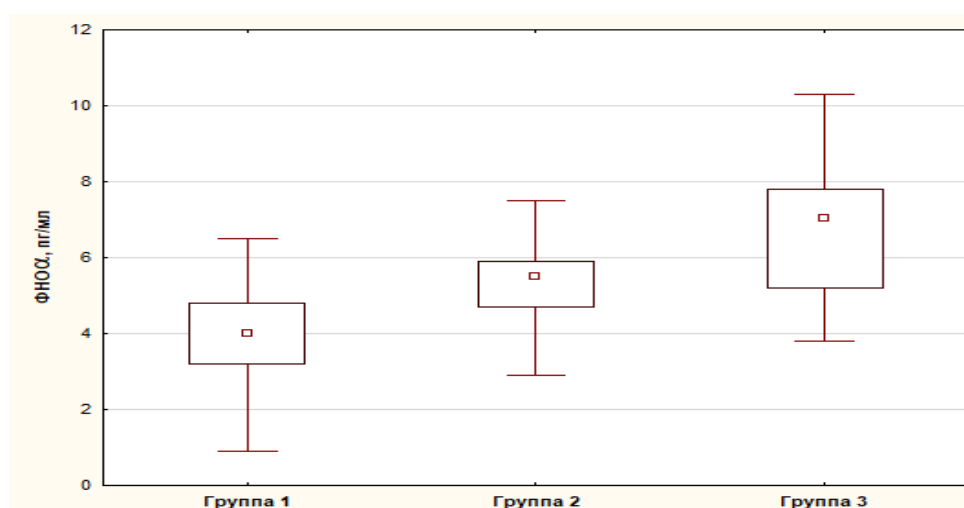


Рисунок 29. Концентрация ФНО-α в сыворотке крови в группах согласно шкале SYNTAX

Отмечено нарастание показателей ФНО- α по мере увеличения возраста пациентов ($r=0,1735$; $p<0,01$).

При обследовании пациентов с ИБС, отмечена прямая корреляционная связь между показателем ФК СН и уровнем ФНО- α ($r=0,220$; $p<0,001$).

Также обращает на себя внимание обнаруженные связи между концентрацией ФНО- α в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей (Таблица 23). Обнаружена прямая корреляционная связь между ТИМ по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий и ФК стенокардии.

Таблица 23 – Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями ФНО- α с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
Возраст	0,174	0,006269
Баллы по SYNTAX	0,573	0,000000
ТИМ	0,288	0,029883
ФК стенокардии	0,233	0,000468
ФК СН по NYHA	0,220	0,000992

Также отмечена достоверность различий показателей ФНО- α между группой пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов и без такового ($p<0,05$). Так, у пациентов с гемодинамически значимым атеросклерозом медиана уровня ФНО- α составила 5,1 пг/мл [4,2; 7,0], что статистически значимо выше показателей ФНО- α у пациентов без значимого атеросклероза нескольких магистральных сосудистых бассейнов, у которых медиана данного маркера равнялась 4,3 пг/мл [3,6; 5,6] (Рисунок 30).

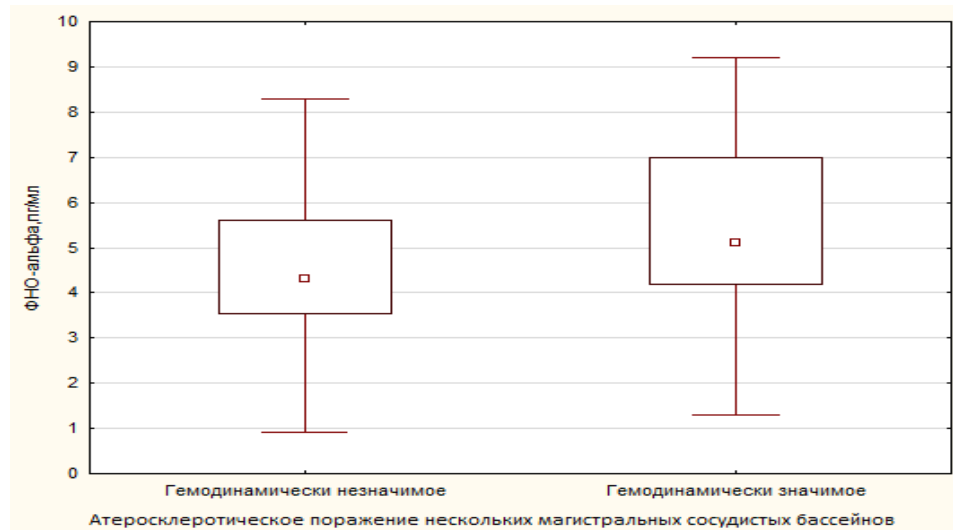


Рисунок 30. Концентрация ФНО-α в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов

Выявлена достоверность различий показателей ФНО-α между группой пациентов с наличием ИМ в анамнезе и пациентов без ОКС в прошлом ($p < 0,01$). Так, у пациентов с наличием ИМ медиана уровня ФНО-α составила 5,1 пг/мл [3,9; 6,1], что статистически значимо выше показателей ФНО-α у пациентов без ИМ в анамнезе, у которых медиана данного маркера равнялась 4,3 пг/мл [3,3; 5,4] (Рисунок 31).

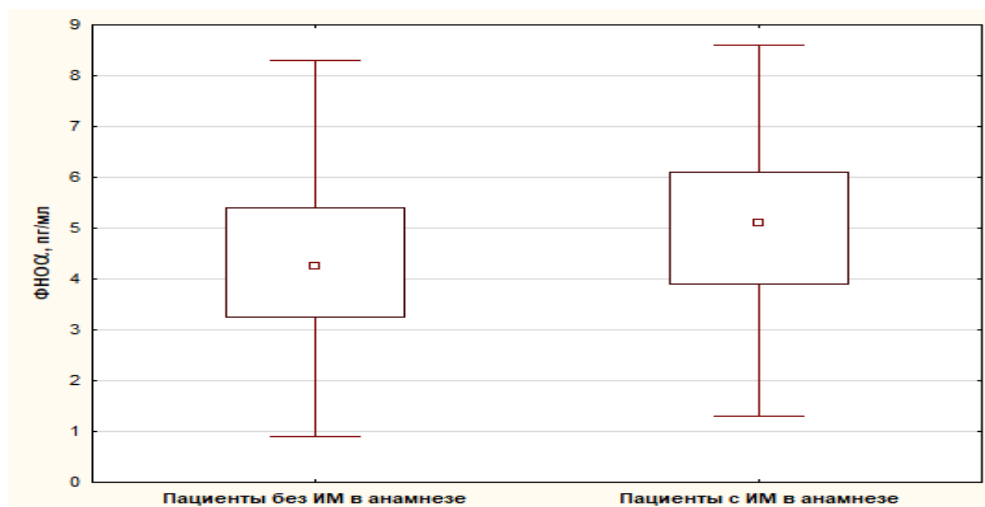


Рисунок 31. Концентрация ФНО-α в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия инфаркта миокарда в анамнезе

Наряду с этим, обнаружены различия в значениях ФНО- α у пациентов с ангинозными приступами в сравнении с исследуемыми без указанных событий в анамнезе. Так, медиана уровня ФНО- α у пациентов без стенокардии составила 4,2 пг/мл [3,4; 5,4], в то время как у пациентов со стенокардией – 5,0 пг/мл [3,8; 6,1] ($p < 0,01$) (Рисунок 32).

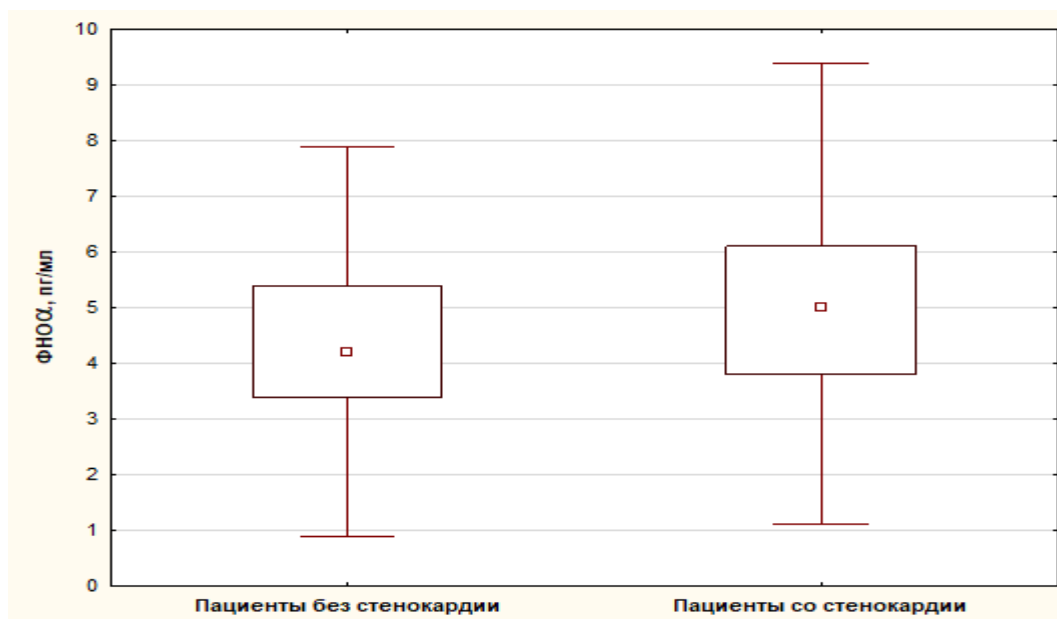


Рисунок 32. Концентрация ФНО- α в сыворотке крови в группах пациентов в зависимости от наличия стенокардии

Представляют интерес обнаруженные взаимосвязи других лабораторных показателей с концентрацией ФНО- α в сыворотке крови (Таблица 24).

Таблица 24 – Оценка статистической связи между лабораторными показателями и значениями ФНО- α с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
ESM-1	0,334	0,000000
sEng	0,028	0,655367
p53	0,495	0,000000
TRAIL	-0,532	0,000000

Продолжение таблицы 24

Вах	0,489	0,000000
Bcl2	-0,468	0,000000
Bcl2/Bax	-0,490	0,000000
СРБ	0,329	0,000000
NRG1	-0,366	0,000000
Глюкоза	0,144	0,037488
НЛС	0,097	0,199089

3.2.8 Зависимость выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий от показателей воспаления

Для оценки зависимости атеросклеротического поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX от лабораторных показателей субклинического воспаления был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ. Данная модель является приемлемой для прогнозирования. Об этом свидетельствуют: высоко значимое значение критерия Фишера: $F=76,138$, $p<0,00001$; множественный коэффициент корреляции составил 0,7686, а скорректированный коэффициент детерминации 0,5830; коэффициент Дарбина-Уотсона составил 1,9168, что близко к 2, что говорит об отсутствии автокорреляции в остатках и об адекватности построенной модели.

Анализируя результаты регрессии, следует отметить, что из оцениваемых лабораторных маркеров статистически значимая связь баллов по шкале SYNTAX была выявлена только с GDF-15 и, в меньшей степени, с ESM-1 (Таблица 25), в отличие от СРБ и ФНО- α .

Таблица 25 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи лабораторных показателей с баллами по шкале SYNTAX

Показатели	b*	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	-	-	-6,00057	1,694136	0,00049
GDF-15, пг/мл	0,650666	0,051819	0,02600	0,002070	0,00000
Эндокан, нг/мл	0,136217	0,049111	0,15113	0,054489	0,00604
СРБ, мг/л	0,075386	0,045461	0,20774	0,125274	0,09875
ФНО- α , пг/мл	0,071769	0,046442	0,23795	0,153976	0,12376

По результатам регрессионного анализа было получено уравнение расчета баллов по шкале SYNTAX: $4F = -6,001 + 0,026 \cdot \text{GDF-15, пг/мл} + 0,151 \cdot \text{ESM-1, нг/мл} + 0,208 \cdot \text{СРБ, мг/мл} + 0,238 \cdot \text{ФНО-}\alpha$.

В дальнейшем, при пересчете модели с включением только этих двух показателей (GDF-15 и ESM-1), она оставалась приемлемой для прогнозирования: значение критерия Фишера $F=126,30$, $p<0,00001$; коэффициент множественной корреляции 0,7358; скорректированный коэффициент детерминации 0,5371; коэффициент Дарбина-Уотсона составил 1,9605 (Таблица 26).

Таблица 26 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи показателей GDF-15 и эндокана с баллами по шкале SYNTAX

Показатели	b*	Стандартная ошибка β	b	Стандартная ошибка b	p
Свободный коэффициент	-	-	-2,35452	1,546611	0,12939
GDF-15, пг/мл	0,652809	0,051894	0,02430	0,001932	0,00000
Эндокан, нг/мл	0,154705	0,051894	0,17061	0,057228	0,00320

По результатам регрессионного анализа с включением указанных двух показателей также было получено уравнение расчета баллов по шкале SYNTAX, которое оказалось приемлемым для прогнозирования даже при исключении из модели СРБ и ФНО- α : $2F = -2,355 + 0,024 * GDF-15, \text{ пг/мл} + 0,171 * ESM-1, \text{ нг/мл}$.

Представленные данные позволяют с помощью двух лабораторных маркеров оценить выраженность атеросклеротического поражения КА у пациентов с ИБС, что создает предпосылки для диспансерного наблюдения и назначения персонализированного лечения.

3.3 Исследование полиморфизма генов факторов воспаления и функционирования эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца

Результаты определения состояния полиморфных локусов C(-511)T и C(+3953)T гена IL1 β , C(-786)T гена eNOS, G(198)T гена END-1, а также частот встречаемости полиморфных аллелей и аллельных сочетаний VNTR-маркеров гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN) у пациентов с ИБС (n=230) и представителей группы контроля (n=40) позволяют рассматривать их значение в развитии кардиопатологических процессов у пациентов с ИБС.

3.3.1 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена IL1 у пациентов ишемической болезнью сердца

При изучении однонуклеотидного полиморфизма промоторной области гена IL1 β C(-511)T, выявлены достоверные различия в частоте встречаемости мутантного варианта аллели в промоторной области гена IL1 β между группой контроля и у пациентов с ИБС (Таблица 27).

Таблица 27 – Частоты аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма C(-511)T гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель	Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/ группа контроля	p
	Случаи	Частота аллели	Случаи	Частота аллели		
С	200	0,4348	48	0,6000	0,0455	<0,05
Т	260	0,5652	32	0,4000	0,0682	<0,05
Всего	460	1,0000	80	1,0000	0,1137	-

В группе контроля основным вариантом является аллельный вариант С, в то время как в группе пациентов более чем в половине случаев – аллель Т.

Анализ встречаемости аллельных сочетаний гомо- и гетерозигот в группах контроля и у пациентов с ИБС, приведенные в таблице 28, также демонстрируют, что носительство аллели Т, особенно в случае гомозиготного сочетания ТТ, является фактором, ассоциированным с атеросклеротическим процессом – величина относительного риска для носителей аллельного сочетания ТТ при сравнении частот встречаемости данного сочетания групп контроля и пациентов составляет 2,9. При этом внутри каждой из групп распределение частот встречаемости аллельных вариантов не говорят о преимущественном преобладании какого-либо сочетания – равновесие Харди-Вайнберга внутри групп не нарушено, но различия регистрируются при сравнении самих групп пациентов и контроля.

Таблица 28 – Частоты аллельных сочетаний однонуклеотидного полиморфизма С(-511)Т гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллельное сочетание	Пациенты (n=230)				Группы контроля (n=40)				χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Частота			χ^2 набл./ ожд.	Частота		χ^2 набл./ ожд.			
	Наблюдаем.		Ожидаем.		Наблюдаем.					
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
СС	56	0,2435	0,1891	0,0156	14	0,3500	0,3600	0,0003	0,0324	0,81
СТ	88	0,3826	0,4914	0,0241	20	0,5000	0,4800	0,0008	0,0276	0,76
ТТ	86	0,3739	0,3195	0,0093	6	0,1500	0,1600	0,0006	0,3342**	2,90
Всего	230	1,0000	1,0000	0,0490	40	1,0000	1,0000	0,0017	0,3942	-

Примечание: различия статистически значимы при **p<0,01

В отличие от полиморфизма промоторной зоны гена IL1 β со значительными различиями в частотах исходной и мутантной форм гена, частоты аллелей С и Т в кодирующей части гена С(+3953)Т (rs 1143634) в экзоне 5 в группах контроля и пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно не различались (Таблица 29).

Таблица 29 – Частоты аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма С(3953)Т гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель	Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/ группа контроля	р
	Случаи	Частота аллели	Случаи	Частота аллели		
С	277	0,6075	52	0,6500	0,0028	>0,05
Т	179	0,3925	28	0,3500	0,0052	>0,05
Всего	456	1,0000	80	1,0000	0,0080	-

Однако частоты аллельных сочетаний, как видно из данных таблицы 30, в группе пациентов статистически значимо отличались от группы контроля. В группе пациентов чаще встречалось аллельное гомозиготное сочетание ТТ, которое крайне редко выявлялось в группе контроля. Частота гетерозиготного носительства СТ при этом в группе пациентов была статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля.

Таблица 30 – Частоты аллельных сочетаний однонуклеотидного полиморфизма С(3953)Т гена IL1 β в группе пациентов с ишемической болезнью сердца

Аллельное сочетание	Пациенты (n=230)				Группа контроля (n=40)				χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Частота			χ^2 набл./ ожд.	Частота		χ^2 набл./ ожд.			
	Наблюдаем.		Ожидаем.		Наблюдаем.					
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
СС	94	0,4123	0,3691	0,0051	13	0,3250	0,4225	0,0225	0,0235	1,1946
СТ	89	0,3904	0,4769	0,0157	26	0,6500	0,4550	0,0836*	0,1037**	0,5931
ТТ	45	0,1973	0,1540	0,0122	1	0,0250	0,1225	0,0776*	1,1875**	1,5039
Всего	228	1,0000	1,0000	0,0329	40	1,0000	1,0000	0,1837	1,3147	-

Примечание: различия статистически значимы при *p<0,05; ** p<0,01

3.3.2 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена эндотелина-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца

Частоты аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма гена эндотелина 1 в положении +5665 (rs5370), с заменой G (гуанин) на T (тиамин), приводящей к замене лизина на аспарагин в положении 198 (лиз198асн) аминокислотной последовательности из 212 аминокислот в группе контроля и у пациентов с ИБС были различны (Таблица 31). В то время как в группе контроля, в основном, регистрировалась аллель дикого типа G, в группе пациентов более чем в половине случаев регистрировалась мутантная аллель T.

Таблица 31 – Частоты аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма мутации Lys(198)Asn гена EDN1 в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель	Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/ группа контроля	p
	Случаи	Частота аллели	Случаи	Частота аллели		
G	190	0,4299	53	0,6795	0,0917	<0,05
T	252	0,5701	25	0,3205	0,1944	<0,01
Всего	442	1,0000	78	1,0000	0,2851	-

Частоты аллельных сочетаний в двух сравниваемых группах также продемонстрировали значимые различия (Таблица 32). Во-первых, в обеих группах не соблюдалось равновесие Харди-Вайнберга: в группе пациентов гетерозиготное сочетание GT регистрировалось реже ожидаемого ($p < 0,01$), в то время как в группе контроля частота встречаемости данного аллельного сочетания была выше ($p < 0,05$). Кроме того, гомозиготный вариант TT в группе контроля встретился только один раз - доля 0,0257 при ожидаемой доле 0,1027, а в группе пациентов данное гомозиготное сочетание встречалось наиболее часто, значимо превышая ожидаемые значения (0,448 против 0,325).

Таблица 32 – Частоты аллельных сочетаний однонуклеотидного полиморфизма мутации Lys(198)Asn гена EDN1 в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллельное сочетание	Пациенты				Группа контроля				χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Частота			χ^2 набл./ ожд.	Частота			χ^2 набл./ ожд.		
	Наблюдаем.		Ожидаем.		Наблюдаем.		Ожидаем.			
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
GG	68	0,3077	0,1848	0,0817*	15	0,3846	0,4617	0,0129	0,0154	0,8542
GT	54	0,2443	0,4902	0,1234**	23	0,5897	0,4356	0,0545*	0,2023**	0,4951
TT	99	0,4480	0,3250	0,0466*	1	0,0257	0,1027	0,0577*	6,9392**	2,5272
Всего	221	1,0000	1,0000	0,2517	39	1,0000	1,0000	0,1251	7,1569	-

Примечание: различия статистически значимы при * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

3.3.3 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена эндотелиальной синтазы окиси азота у пациентов с ишемической болезнью сердца

Частоты аллелей исследованного полиморфизма промоторной области гена эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) C(-786)T (rs 2070744) в положении дикого типа (С) и мутантной (Т), приведенные в таблице 33, статистически значимо различны. Частота основного варианта аллели С (цитозин), составляющая в группе контроля 0,675, в группе пациентов, страдающих ИБС, резко снижена и равна лишь 0,3813 ($p<0,01$).

Таблица 33 – Частоты аллельных вариантов однонуклеотидного полиморфизма C(786)T гена eNOS в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель	Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/ группа контроля	р
	Случаи	Частота аллели	Случаи	Частота аллели		
Т	271	0,6187	26	0,3250	0,2654	<0,01
С	167	0,3813	54	0,6750	0,1278	<0,01
Всего	438	1,0000	80	1,0000	0,3932	

Частоты аллельных сочетаний для данной мутации в группах контроля и пациентов, приведенные в таблице 34, также демонстрируют выраженные различия. Регистрируются значительные отклонения от равновесия Харди-Вайнберга как в группе контроля, так и в группе пациентов: увеличение частот гомозиготных сочетаний как ТТ, так и СС, при сниженной доле гетерозигот СТ. При этом в группе пациентов значительно увеличена частота гомозиготного сочетания ТТ ($p<0,01$) и гетерозиготного ТС ($p<0,05$) при значительном снижении гомозиготного сочетания СС по сравнению с группой контроля ($p<0,01$).

Таблица 34 – Частоты аллельных сочетаний однонуклеотидного полиморфизма C(786)T гена eNOS в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллельное сочетание	Пациенты				Группа контроля				χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Частота			χ^2 набл./ ожд.	Частота		χ^2 набл./ ожд.			
	Наблюдаем.		Ожидаем.		Наблюдаем.					
	Абс.	Доля			Абс.	Доля				
ТТ	109	0,4977	0,3828	0,0345	10	0,2500	0,1056	0,1975**	0,2454**	1,6590
ТС	53	0,2420	0,4718	0,1119**	6	0,1500	0,4388	0,1901**	0,0564*	1,2250
СС	57	0,2603	0,1454	0,0908*	24	0,6000	0,4556	0,0458*	0,1923**	0,5018
Всего	219	1,0000	1,0000	0,2372	40	1,0000	1,0000	0,4334	0,4941	

Примечание: различия статистически значимы при *p<0,05; **p<0,01

3.3.4 Исследование однонуклеотидных полиморфизмов гена антагониста рецепторов интерлейкина 1 у пациентов с ишемической болезнью сердца

Ген IL1RN расположен во 2-й хромосоме и содержит в 2-м интроне переменное количество – от одного до шести – 86-олигонуклеотидных повторов, количество которых может быть ассоциировано с функциональной активностью белкового продукта-ингибитора IL1 альфа и IL1 бета.

В таблицах 35-36 приведены результаты исследований частот встречаемости полиморфных аллелей и аллельных сочетаний VNTR-маркеров гена антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1RN) в группе пациентов с ИБС при сравнении с группой контроля.

Таблица 35 – Сравнительный анализ частот полиморфных вариантов аллелей гена IL1RN в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллель		Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/ группа контроля	p
Номер	Длина, п.о.	Случаи	Частота аллели	Случаи	Частота аллели		
1	156	127	0,3191	46	0,5610	0,1043	<0,001
2	242	36	0,0905	7	0,0854	0,0001	>0,05
3	328	63	0,1583	9	0,1098	0,0214	>0,05
4	414	141	0,3543	19	0,2317	0,0649	<0,05
5	500	16	0,0402	0	0,0000	0,0016	>0,05
6	586	15	0,0377	1	0,0121	0,0542	>0,05
Всего	2226	398	1,0000	82	1,0000	0,2465	-

Таблица 36 – Сравнительный анализ частот аллельных сочетаний гена IL1RN в группе пациентов с ишемической болезнью сердца и в группе контроля

Аллельное сочетание	Пациенты		Группа контроля		χ^2 пациенты/ группа контроля	Отн. риск (RR)
	Абс.	Доля	Абс.	Доля		
1/1	27	0,1357	15	0,3658	0,1447***	0,6104
1/2	12	0,0603	5	0,1220	0,0312	0,8622
1/3	35	0,1759	5	0,1220	0,0238	1,1309
1/4	24	0,1206	5	0,1220	0,0001	0,9967
1/5	1	0,0050	0	0,0000	0,0001	1,0151
1/6	1	0,0050	1	0,0244	0,0154	0,9505
2/2	4	0,0201	0	0,0000	0,0004	1,0543
2/3	4	0,0201	0	0,0000	0,0004	1,0543
2/4	10	0,0503	2	0,0488	0,0005	1,0038
2/5	2	0,0101	0	0,0000	0,0001	1,0271
2/6	0	0,0000	0	0,0000	0,0000	1,0000
3/3	5	0,0251	2	0,0488	0,0115	0,9414
3/4	6	0,0302	0	0,0000	0,0009	1,0822
3/5	5	0,0251	0	0,0000	0,0006	1,1309
3/6	3	0,0151	0	0,0000	0,0002	1,0407
4/4	48	0,2412	6	0,1462	0,0617	1,2336
4/5	2	0,0101	0	0,0000	0,0001	1,0271
4/6	3	0,0151	0	0,0000	0,0002	1,0407
5/5	3	0,0151	0	0,0000	0,0002	1,0407
5/6	0	0,0000	0	0,0000	0,0000	1,0000
6/6	4	0,0201	0	0,0000	0,0004	1,0543
Всего	199	1,0000	41	1,0000	0,2925	-

Примечание: различия статистически значимы при ***p<0,001

3.4 Изучение психологических особенностей пациентов с ишемической болезнью сердца

Исследовательская выборка 2 этапа включала 242 пациентов с верифицированной ИБС и 44 представителей группы контроля (здоровые добровольцы). Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 37.

Таблица 37 – Клинико-anamнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов 2 этапа исследования

Показатели	Пациенты с ИБС (n=242)
Возраст (годы), (Me [Q25; Q75])	65,0 [59,0; 69,0]
Мужчины/женщины, n (%)	150,0/92,0 (62,0/38,0)
Госпитализированные на консервативное лечение, n (%)	151 (62,4)
Госпитализированные для проведения стентирования КА, n (%)	40 (16,5)
Госпитализированные для проведения АКШ, n (%)	51 (21,1)
SYNTAX, (баллы) (Me [Q25; Q75])	19,0 [12,0; 29,0]
Гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, n (%)	50 (20,7)
ФВ ЛЖ, % (Me [Q25; Q75])	55,0 [48,0; 62,0]
Стенокардия, n (%)	161 (66,5)
ИМ в анамнезе, n (%)	116 (47,9)
Давность перенесенного ИМ, мес. (Me [Q25; Q75])	24,0 [6,0; 96,0;]
Повторный ИМ в анамнезе, n (%)	5 (2,1)
Хроническая аневризма ЛЖ, n (%)	16 (6,6)

Продолжение таблицы 37

Постоянная форма ФП, n (%)	15 (6,2)
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	24 (9,9)
ТИМ сонных артерий, см (Me [Q25; Q75])	0,9 [0,8; 1,0]
Ранее перенесенное ЧКВ, n (%)	45 (18,6)
Рестенозы после реваскуляризации, n (%)	16,0 (6,6)

3.4.1 Изучение отношения к болезни у пациентов с ишемической болезнью сердца

Согласно результатам, полученным при помощи личностного опросника Бехтеревского института, чаще всего пациенты с ИБС, в сравнении с группой контроля, выбирали утверждения, характерные для сенситивного (35,5%), неврастенического (28,5%), тревожного (25,6%) и паранойяльного (24,4%) ТОБ. У представителей группы контроля в 70,5% преобладал эйфорический, в 61,4% - анозогнозический ТОБ (Таблица 35).

Таблица 35 – Распределение типов отношения к болезни согласно личностному опроснику Бехтеревского института у пациентов с ИБС и представителей группы контроля

Тип отношения к болезни, n (%)	Пациенты с ИБС (n=242)	Группа контроля (n=44)	p
Гармоничный	14 (5,8)	17 (38,6)	<0,0001
Тревожный	62 (25,6)	5 (11,4)	0,0628
Ипохондрический	23 (9,5)	7 (15,9)	0,3135
Меланхолический	4 (1,7)	0	0,8721
Апатический	12 (5,0)	4 (9,1)	0,4590

Продолжение таблицы 35

Неврастенический	69 (28,5)	7 (15,9)	0,1199
Обсессивно-фобический	21 (8,7)	5 (11,4)	0,7756
Сенситивный	86 (35,5)	18 (40,9)	0,6093
Эгоцентрический	16 (6,6)	2 (4,6)	0,8558
Эйфорический	21 (8,7)	31 (70,5)	<0,0001
Анозогнозический	17 (7,0)	27 (61,4)	<0,0001
Эргопатический	23 (9,5)	7 (15,9)	0,3135
Паранойяльный	59 (24,4)	4 (9,1)	0,0401

При этом статистическая значимость различий выявлена в частоте встречаемости гармоничного, эйфорического и анозогнозического ТОб, преобладавших среди здоровых добровольцев ($p < 0,0001$), в то время как у пациентов с ИБС преобладали паранойяльный ($p < 0,05$) и тревожный ТОб, последний из которых выявлен на уровне тенденции ($p = 0,0628$) (Таблица 35).

Также продемонстрирована прямая корреляционная зависимость между возрастом пациентов и выявляемостью ипохондрического ($r = 0,150$; $p = 0,03$), апатического ($r = 0,20$; $p = 0,004$) и паранойяльного ($r = 0,171$; $p = 0,014$) типов, а также обратная корреляционная связь с эйфорическим ($r = -0,151$; $p = 0,029$) и анозогнозическим ($r = -0,155$; $p = 0,025$) типами отношения к болезни.

Представляет интерес обнаруженная корреляционная связь между количеством баллов по шкале SYNTAX и баллами, полученными пациентами по шкале паранойяльной реакции на болезнь ($r = 0,231$; $p = 0,0004$).

Также показана обратная корреляционная связь между значением ФВ ЛЖ и баллами по шкалам обсессивно-фобического ($r = -0,1412$; $p = 0,0305$), сенситивного ($r = -0,1921$; $p = 0,0031$) и эгоцентрического ($r = -0,1294$; $p = 0,0476$) реагирования на

болезнь. При дальнейшем анализе эхокардиографических показателей, выявлена обратная корреляционная связь между значениями ЗСЛЖ ($r=-0,1676$; $p=0,009$), ММЛЖ ($r=-0,2354$; $p=0,0009$) – и баллами по шкале гармоничного ТОБ. Более того, отмечена положительная корреляционная связь между количеством баллов по эргопатической шкале и давностью перенесенного ОКС ($r=0,1359$; $p=0,0487$).

Обращают на себя внимание более высокие баллы, набранные пациентами, госпитализированными для проведения АКШ, по тревожному ($p=0,0003$), неврастеническому ($p=0,0120$), сенситивному ($p=0,0130$) и паранойяльному ($p=0,0014$) ТОБ в сравнении с группой больных, госпитализированных для консервативного лечения. При этом у пациентов, госпитализированных для проведения стентирования КА, выявлены более высокие баллы по шкалам тревожного ($p=0,0038$), неврастенического ($p=0,0120$) и паранойяльного ($p=0,0161$) ТОБ при отсутствии статистически значимых различий по сенситивной реакции на болезнь ($p=0,1123$).

Также необходимо отметить, что у пациентов с наличием ангинозных приступов значимо реже встречался гармоничный ТОБ (3,13% против 11%, $p=0,0289$), однако чаще имел место паранойяльный ТОБ (28,75% против 15,85%, $p=0,04$).

У пациентов со сформировавшейся хронической аневризмой ЛЖ после перенесенного ИМ чаще встречался эгоцентрический ($p=0,00199$) и реже – эйфорический ($p=0,02905$) ТОБ. При этом при наличии нескольких ИМ в анамнезе у пациентов чаще обнаруживался неврастенический ТОБ ($p=0,04632$). Выявлена большая встречаемость эгоцентрического ТОБ у пациентов с наличием пароксизмов ФП ($p=0,028045$).

3.4.2 Изучение стратегий совладающего поведения у пациентов с ишемической болезнью сердца

При анализе результатов, полученных при помощи опросника «Способы совладающего поведения» Р. Лазаруса, С. Фолкман в адаптации и стандартизации

НИПНИ им. Бехтерева, реже всего пациенты с ИБС, в сравнении с группой контроля, выбирали утверждения, характерные для конфронтационного копинга ($p=0,01145$), поиск социальной поддержки ($p=0,011498$), планирование решения проблемы ($p=0,01016$) и положительная переоценка ($p=0,04347$) (Таблица 36).

Таблица 36 – Распределение копинг-стратегий у пациентов с ИБС и представителей группы контроля

Копинг-стратегии, баллы (Me [Q25; Q75])	Пациенты с ИБС (n=242)	Группа контроля (n=44)	p
Конфронтация	46,0 [38,0; 53,0]	52,5 [48,0; 57,0]	0,011446
Дистанцирование	51,5 [42,0; 58,0]	51,0 [42,0; 55,0]	0,639703
Самоконтроль	45,0 [36,0; 54,0]	49,0 [42,0; 55,0]	0,183473
Поиск социальной поддержки	50,0 [40,0; 57,0]	57,0 [50,0; 60,0]	0,011498
Принятие ответственности	47,0 [39,5; 55,0]	46,0 [46,0; 54,0]	0,421663
Бегство-избегание	49,0 [40,0; 61,0]	53,5 [51,0; 61,0]	0,064805
Планирование решения проблемы	48,0 [37,0; 56,0]	53,0 [48,0; 63,0]	0,010155
Положительная переоценка	50,0 [42,0; 58,0]	56,0 [51,0; 57,0]	0,043466

Отмечена обратная корреляционная связь между ФК СН и баллами по шкале принятия ответственности ($r=-0,155629$; $p=0,035403$), а также прямая корреляционная связь между давностью перенесенного ИМ и баллами по шкале положительная переоценка ($r=0,270238$; $p=0,015337$).

Выявлена статистическая значимость различий в частоте встречаемости ряда копинг-стратегий у пациентов с некоторыми клиническими особенностями течения ИБС (Таблица 37, Таблица 38).

Таблица 37 – Распределение копинг-стратегий у пациентов с ИБС в зависимости от кинических особенностей течения заболевания

Копинг-стратегии, баллы (Me [Q25; Q75])	Пациенты с гемодин. знач. атероскл. неск. сосуд. бассейнов (n=50)	Пациенты без гемодин. знач. атероскл. неск. сосуд. бассейнов (n=192)	p	Пациенты с ФП (n=15)	Пациенты без ФП (n=227)	p
Конфронтация	50,0 [42,0; 60,0]	46,0 [38,0; 53,0]	0,14278	33,0 [22,0; 53,0]	48,0 [40,0; 57,0]	0,01730
Дистанцирование	54,0 [48,0; 59,0]	51,0 [41,0; 58,0]	0,11356	49,0 [38,0; 58,0]	52,0 [42,0; 58,0]	0,47349
Самоконтроль	48,0 [42,0; 57,0]	45,0 [35,0; 52,0]	0,04588	42,0 [30,0; 48,0]	45,0 [36,0; 54,0]	0,09872
Поиск социальной поддержки	51,0 [46,0; 60,0]	49,0 [39,0; 57,0]	0,13264	44,0 [37,0; 49,0]	51,0 [40,0; 57,0]	0,05449
Принятие ответственности	51,0 [44,0; 58,0]	47,0 [36,0; 55,0]	0,00249	39,0 [29,0; 51,0]	47,0 [40,0; 55,0]	0,12736
Бегство- избегание	51,0 [43,0; 62,0]	49,0 [40,0; 60,0]	0,155064	47,0 [42,0; 57,0]	49,0 [40,0; 61,0]	0,76897

Продолжение таблицы 37

План. решения проблемы	51,0 [43,0; 62,0]	46,0 [35,0; 55,0]	0,003460	35,0 [28,0; 49,0]	48,0 [38,0; 56,0]	0,01956
Положительная переоценка	53,0 [45,0; 63,0]	48,0 [40,0; 55,0]	0,00485	40,0 [35,0; 48,0]	50,0 [42,0; 58,0]	0,06972

Таблица 38 – Оценка статистической связи между копинг-стратегиями и количеством шунтов при проведении АКШ с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Копинг-стратегии	Количество шунтов при АКШ	
	г	р
Конфронтация	-0,47664	0,00093
Дистанцирование	-0,34635	0,01977
Самоконтроль	-0,30725	0,04007
Поиск социальной поддержки	-0,18959	0,01016
Принятие ответственности	-0,17883	0,23983
Бегство-избегание	-0,39156	0,00782
Планирование решения проблемы	-0,18089	0,23439
Положительная переоценка	-0,20037	0,19219

Выявлена статистическая значимость различий в частоте встречаемости копинг-стратегий самоконтроль ($p < 0,05$), принятие ответственности ($p < 0,01$), планирование решения проблемы ($p < 0,01$) и положительная переоценка ($p < 0,01$) между группой пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов и без такового. Также отмечено, что такие варианты совладающего поведения, как конфронтация ($p < 0,05$) и планирование решения проблемы ($p < 0,05$) реже встречались среди пациентов с постоянной формой ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом (Таблица 37).

При анализе взаимосвязей между количеством шунтов при проведении АКШ и преобладающими копинг-стратегиями, обнаружена обратная умеренная корреляционная связь со стратегиями конфронтации, дистанцирования, самоконтроля и бегства-избегания, обратная очень слабая – со стратегией поиска социальной поддержки (Таблица 38).

3.4.3 Изучение смысложизненных ориентаций у пациентов с ишемической болезнью сердца

Согласно данным, полученным в результате использования теста смысложизненных ориентаций (СЖО) (Purpose-in-Life Test, PIL) в адаптации Д. А. Леонтьева (1988), не было обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС и здоровыми представителями группы контроля ($p > 0,05$) (Таблица 39).

Однако, отмечена статистическая значимость различий общего показателя осмысленности жизни, а также баллов по шкалам «цели в жизни» и «локус контроля – жизнь» между группами пациентов, госпитализированных с целью консервативного лечения, и больных, поступивших для проведения планового хирургического вмешательства (стентирования КА либо АКШ). Различия по остальным шкалам не были статистически значимы и выявлялись на уровне тенденции (Таблица 40).

Таблица 39 – Распределение показателей осмысленности жизни у пациентов с ИБС и представителей группы контроля

Показатели (Me [Q25; Q75])	Пациенты с ИБС (n=242)	Группа контроля (n=44)	p
Общий показатель осмысленности жизни	94 [84,0; 113,0]	108,0 [95,0; 121,0]	0,095996
Цели в жизни	31,0 [26,0; 36,0]	35,0 [29,0; 39,0]	0,198081
Процесс жизни	28,0 [24,0; 32,0]	30,0 [27,0; 35,0]	0,143570
Результативность жизни	25,0 [20,0; 30,0]	27,0 [24,0; 29,0]	0,190550
Локус контроля - Я	20,0 [16,0; 24,0]	22,0 [20,0; 24,0]	0,114102
Локус контроля - жизнь	28,0 [24,0; 35,0]	30,0 [26,0; 35,0]	0,570361

Таблица 40 – Распределение показателей осмысленности жизни у пациентов с ИБС, госпитализированных для консервативного и хирургического лечения

Показатели (Me [Q25; Q75])	Консервативное лечение (n=151)	Хирургическое лечение (n=91)	p
Общий показатель осмысленности жизни	100,5 [86,0; 114,0]	90,0 [80,0; 109,0]	0,01366
Цели в жизни	32,0 [26,0; 36,0]	29,0 [25,0; 36,0]	0,044040
Процесс жизни	29,0 [24,0; 34,0]	27,0 [24,0; 30,0]	0,069169
Результативность жизни	26,0 [20,0; 31,0]	24,0 [20,0; 28,0]	0,061159
Локус контроля - Я	20,0 [16,0; 24,0]	19,0 [17,0; 23,0]	0,369526
Локус контроля - жизнь	29,5 [26,0; 35,0]	27,0 [22,0; 34,0]	0,018561

Отмечена обратная корреляционная связь между возрастом испытуемых и большинством показателей СЖО (Таблица 41).

Таблица 41 – Оценка статистической связи между показателями осмысленности жизни и возрастом обследуемых с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатели СЖО	Возраст r	p
Общий показатель осмысленности жизни	-0,218490	0,001522
Цели в жизни	-0,211122	0,002205
Процесс жизни	-0,221730	0,001287
Результативность жизни	-0,157567	0,023027
Локус контроля - Я	-0,186558	0,006974
Локус контроля - жизнь	-0,126779	0,068034

При анализе баллов по шкалам СЖО отмечены меньшие значения баллов общего показателя осмысленности жизни, «целей в жизни» и «процесса жизни» у пациентов с постоянной формой ФП ($p < 0,05$), а также баллов по шкалам «локус контроля – Я» и «локус контроля – жизнь» у пациентов с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,05$) в сравнении с больными без нарушений ритма (Таблица 42).

При наличии у пациентов хронической аневризмы ЛЖ также отмечены меньшие значения общего показателя осмысленности жизни, чем в группе больных без указанного осложнения: 84,0 [79,0; 98,0] против 98,5 [84,0; 113,0] баллов ($p < 0,05$).

Продемонстрирована прямая корреляционная связь между общим показателем осмысленности жизни ($r = 0,159835$; $p = 0,029762$), а также баллами по шкале «процесс жизни» ($r = 0,148775$; $p = 0,043269$) – и значением ФВ ЛЖ (Рисунок 33-34).

Таблица 42 – Распределение показателей осмысленности жизни у пациентов с ИБС в зависимости от наличия нарушений ритма

Показатели СЖО, баллы (Me [Q25; Q75])	Пациенты с постоянной ФП (n=15)	Пациенты без постоянной ФП (n=227)	p	Пациенты с пароксизмальной ФП (n=24)	Пациенты без пароксизмальной ФП (n=218)	p
Общий показатель осмысленности жизни	84,0 [81,0; 91,0]	99,161 [84,0; 113,0]	0,03228	89,0 [80,0; 99,0]	98,5 [84,0; 113,0]	0,14153
Цели в жизни	25,0 [24,0; 31,0]	31,667 [26,0; 36,0]	0,02361	28,0 [25,0; 34,0]	31,0 [26,0; 36,0]	0,31372
Процесс жизни	24,0 [22,0; 28,0]	30,506 [24,0; 33,0]	0,01184	26,0 [23,0; 30,0]	28,0 [24,0; 32,5]	0,21480
Результативность жизни	23,0 [20,0; 27,0]	25,195 [20,0; 30,0]	0,27845	24,0 [20,0; 28,0]	25,0 [20,0; 30,0]	0,40974
Локус контроля - Я	19,0 [18,0; 21,0]	20,368 [16,0; 24,0]	0,34162	17,0 [16,0; 20,0]	20,0 [18,0; 24,0]	0,01664
Локус контроля - жизнь	27,0 [20,0; 30,0]	29,058 [24,0; 35,0]	0,17672	26,0 [22,0; 30,0]	29,0 [24,0; 35,0]	0,03349

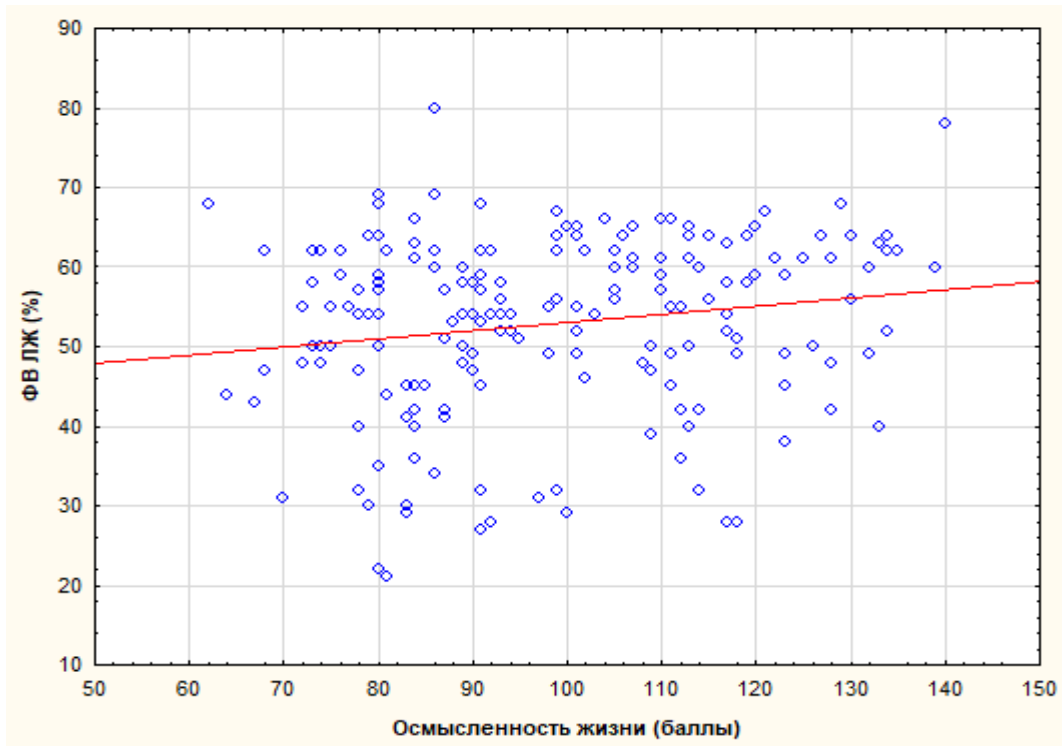


Рисунок 33. Показатель осмысленности жизни у пациентов в зависимости от фракции выброса левого желудочка

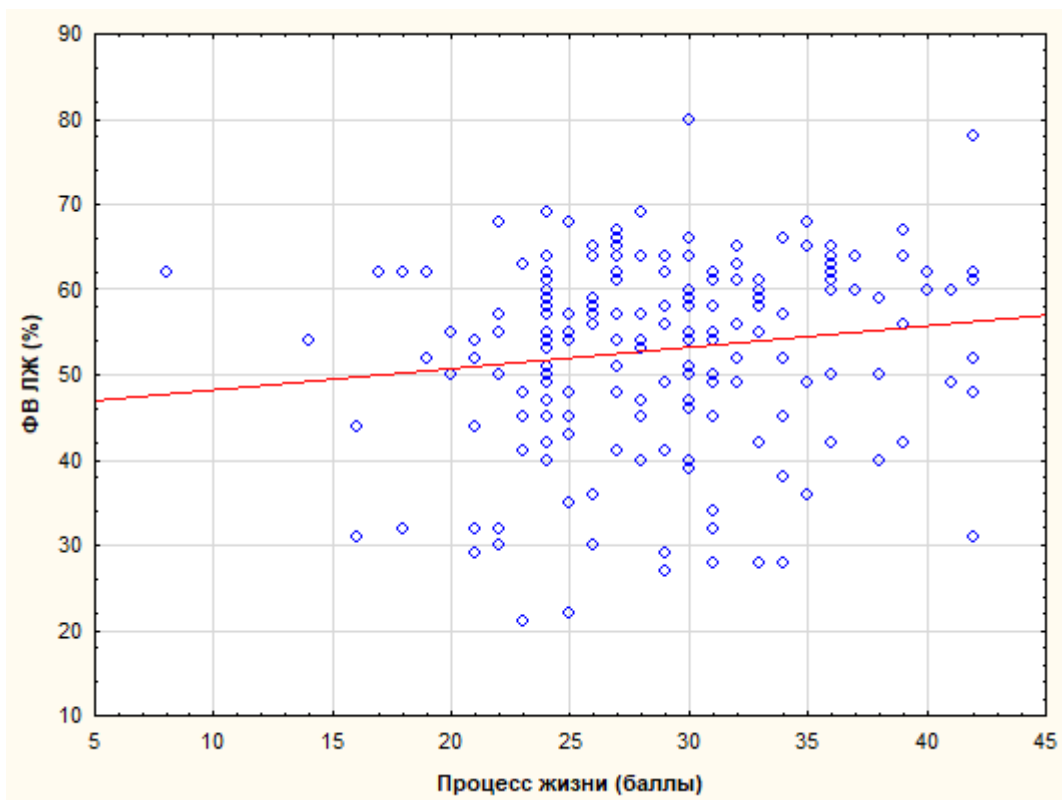


Рисунок 34. Значение показателя «процесс жизни» у пациентов в зависимости от фракции выброса левого желудочка

3.4.4 Изучение жизнестойкости у пациентов с ишемической болезнью сердца

Согласно данным, полученным в результате использования теста жизнестойкости С. Мадди в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. И. Рассказовой, не было обнаружено статистически значимых различий между группами пациентов с ИБС и здоровыми представителями группы контроля ($p>0,05$) (Таблица 43).

Таблица 43 – Распределение показателей жизнестойкости у пациентов с ИБС и представителей группы контроля

Показатели (Me [Q25; Q75])	Пациенты с ИБС (n=242)	Группа контроля (n=44)	p
Общий показатель жизнестойкости	46,0 [38,0; 52,0]	47 [41,0; 53,0]	0,766662
Вовлеченность	20,0 [16,0; 24,0]	20,5 [17,5; 24,5]	0,659340
Контроль	15,0 [12,0; 18,0]	14,0 [12,5; 16,5]	0,386017
Принятие риска	11,0 [8,0; 13,0]	11,5 [9,0; 13,0]	0,539761

Однако, обнаружена обратная корреляционная связь общего балла, характеризующего уровень жизнестойкости ($r=-0,160516$; $p=0,019948$), и балла по шкале «вовлеченность» ($r=-0,202731$; $p=0,003167$) с возрастом испытуемых.

При анализе эхокардиографических показателей, продемонстрирована обратная корреляционная связь ММЛЖ с баллами общей жизнестойкости ($r=-0,168537$; $p=0,033139$), а также баллами по шкалам «вовлеченность» ($r=-0,181206$; $p=0,021840$) и «контроль» ($r=-0,183595$; $p=0,020131$).

3.4.5 Изучение толерантности к неопределенности у пациентов с ишемической болезнью сердца

При анализе результатов тестирования по шкале толерантности к неопределенности МакЛейна (Multiple Stimulus Types Ambiguity Tolerance Scale-I, MSTAT-I) в адаптации Леонтьева Д. А., Осина Е. Н., Луковицкой Е. Г. (2016) в группах больных ИБС и здоровых добровольцев, выявлены статистически значимые различия в отношении к сложным задачам ($p < 0,01$) (Таблица 44).

Таблица 44 – Распределение показателей толерантности к неопределенности у пациентов с ИБС и представителей группы контроля

Показатели (Me [Q25; Q75])	Пациенты с ИБС (n=242)	Группа контроля (n=44)	p
Общий показатель толерантности к неопределенности	88,0 [79,0; 93,5]	93,0 [83,0; 107,0]	0,068301
Предпочтение неопределенности	44,0 [35,0; 51,0]	48,0 [40,0; 55,0]	0,094406
Толерантность к неопределенности	41,0 [33,0; 50,5]	46,0 [38,0; 50,0]	0,110542
Отношение к новизне	12,0 [9,0; 13,0]	11,0 [7,0; 13,0]	0,363264
Отношение к сложным задачам	28,0 [24,0; 32,0]	31,0 [28,0; 37,0]	0,004484
Отношение к неопределенным ситуациям	36,0 [31,0; 39,0]	37,0 [33,0; 42,0]	0,092972

Отмечена обратная корреляционная связь между возрастом испытуемых и большинством показателей толерантности к неопределенности со статистической значимостью различий также по шкале «отношение к сложным задачам» (Таблица 45).

Таблица 45 – Оценка статистической связи между показателями толерантности к неопределенности и возрастом обследуемых с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатели толерантности к неопределенности	Возраст r	p
Общий показатель толерантности к неопределенности	-0,131132	0,058416
Предпочтение неопределенности	-0,088286	0,203672
Толерантность к неопределенности	-0,097468	0,160327
Отношение к новизне	-0,041269	0,552988
Отношение к сложным задачам	-0,181552	0,008518
Отношение к неопределенным ситуациям	-0,080777	0,244958

Продемонстрирована обратная корреляционная связь толерантности к неопределенности с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС ($r=-0,158917$; $p=0,03213$) (Рисунок 35).

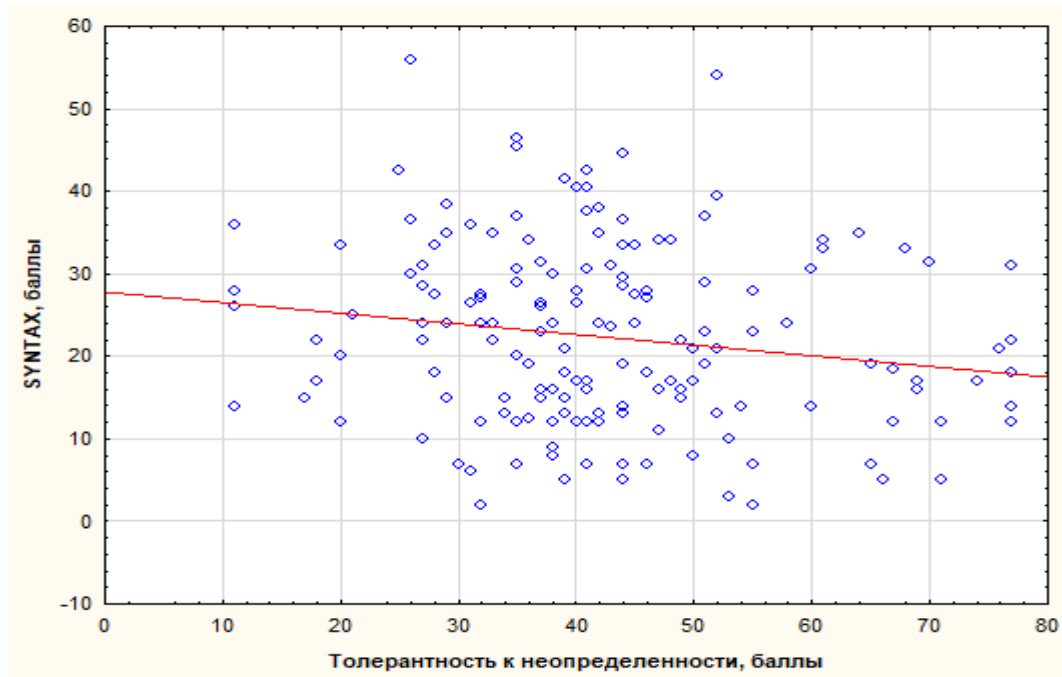


Рисунок 35. Значение толерантности к неопределенности у пациентов в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза согласно шкале SYNTAX

Выявлен ряд значимых различий показателей толерантности к неопределенности среди пациентов с рестенозами после перенесенного ранее ЧКВ, а именно общей выраженности толерантности, отношении к новизне и к неопределенным ситуациям (Таблица 46). В целом, уровень толерантности к неопределенности у данной категории больных был ниже, чем у пациентов без рестенозов.

Отмечена статистическая значимость различий толерантности к неопределенности между группами пациентов, госпитализированных с целью консервативного лечения, и больных, поступивших для проведения планового хирургического вмешательства (стентирования КА либо АКШ) (Таблица 47).

Таблица 46 – Распределение показателей толерантности к неопределенности у пациентов в зависимости от наличия рестенозов после чрескожного коронарного вмешательства

Показатели толерантности к неопределенности, баллы (Me [Q25; Q75])	Пациенты с рестенозами после ЧКВ (n=32)	Пациенты без рестенозов после ЧКВ (n=45)	p
Общий показатель толерантности к неопределенности	86,0 [81,0; 94,0]	95,0 [88,0; 102,0]	0,019553
Предпочтение неопределенности	45,0 [41,0; 53,0]	48,0 [42,0; 68,0]	0,465342
Толерантность к неопределенности	37,0 [35,0; 41,0]	45,0 [28,0; 61,0]	0,299806
Отношение к новизне	12,0 [10,0; 12,0]	15,0 [12,0; 15,0]	0,044447
Отношение к сложным задачам	30,0 [24,0; 32,0]	28,0 [28,0; 34,0]	0,393929
Отношение к неопределенным ситуациям	35,0 [32,0; 39,0]	40,0 [36,0; 45,0]	0,038052

Таблица 47 – Распределение показателей толерантности к неопределенности у пациентов с ИБС, госпитализированных для консервативного и хирургического лечения

Показатели (Me [Q25; Q75])	Консервативное лечение (n=151)	Хирургическое лечение (n=91)	p
Общий показатель толерантности к неопределенности	88,0 [80,0; 94,0]	87,0 [78,0; 93,0]	0,261963
Предпочтение неопределенности	43,5 [33,0; 50,0]	44,0 [39,0; 51,0]	0,126955
Толерантность к неопределенности	44,0 [35,0; 54,0]	38,0 [32,0; 45,0]	0,004846
Отношение к новизне	11,5 [9,0; 13,0]	12,0 [9,0; 14,0]	0,483073
Отношение к сложным задачам	29,5 [24,0; 33,0]	28,0 [24,0; 31,0]	0,117046
Отношение к неопределенным ситуациям	36,0 [31,0; 39,0]	35,0 [31,0; 38,0]	0,494880

3.4.6 Изучение взаимосвязей между различными психологическими характеристиками у пациентов с ишемической болезнью сердца

Анализ соотношения значений шкал в профиле типов отношения к болезни и копинг-механизмов позволил выявить ряд значимых взаимосвязей (таблица 48). Продемонстрирована обратная корреляционная связь между ипохондрическим ТОБ и копинг-стратегией «поиск социальной поддержки», прямая корреляционная связь между обсессивно-фобическим и эргопатическим ТОБ и стратегией «бегство/избегание»; эйфорическим и анозогнозическим – и стратегией «положительная переоценка» (Таблица 48).

Таблица 48 – Оценка статистической связи между показателями ЛОБИ и копинг-стратегиями с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Т О Б	Конфр.	р	Дист.	р	Самок.	р	Поиск соц. подд.	р	Прин. отв.	р	б/и	р	План. реш. пр.	р	Пол. пер.	р
Г	-0,057	0,415	0,057	0,414	0,040	0,568	-0,017	0,815	0,045	0,521	-0,090	0,198	0,067	0,338	0,110	0,118
Т	0,123	0,081	0,020	0,779	0,073	0,301	-0,013	0,852	0,020	0,781	-0,010	0,887	0,047	0,501	0,101	0,149
И	0,014	0,841	0,003	0,970	0,043	0,538	-0,141	0,044	-0,075	0,289	0,068	0,332	-0,117	0,096	-0,084	0,235
М	0,032	0,358	0,018	0,812	0,053	0,615	0,031	0,572	-0,048	0,327	0,045	0,518	-0,035	0,427	-0,055	0,489
А	0,004	0,956	-0,015	0,833	0,038	0,588	-0,094	0,180	-0,036	0,606	0,037	0,603	-0,131	0,061	-0,070	0,323
Н	0,049	0,491	0,020	0,775	0,045	0,527	-0,042	0,551	-0,058	0,402	-0,005	0,941	-0,065	0,352	-0,044	0,528
О	0,089	0,207	0,084	0,229	0,127	0,069	-0,014	0,840	0,045	0,520	0,148	0,035	-0,001	0,991	0,023	0,747
С	0,047	0,501	-0,006	0,935	0,106	0,132	0,025	0,720	0,110	0,116	0,038	0,594	0,088	0,210	0,087	0,218
Я	0,034	0,630	-0,023	0,740	0,033	0,644	-0,118	0,092	0,035	0,615	0,015	0,830	-0,080	0,225	-0,030	0,668
Ф	0,003	0,966	0,010	0,886	0,005	0,944	0,036	0,614	0,051	0,472	-0,096	0,172	0,121	0,085	0,181	0,010
З	0,019	0,787	0,006	0,932	0,076	0,280	0,109	0,121	0,127	0,069	-0,037	0,599	0,107	0,126	0,187	0,007
Р	-0,074	0,293	0,053	0,450	0,096	0,169	-0,050	0,480	0,041	0,564	-0,140	0,046	0,051	0,464	0,097	0,166
П	-0,038	0,592	0,067	0,340	0,002	0,974	0,056	0,426	0,106	0,132	-0,006	0,933	0,003	0,970	0,060	0,394

При анализе соотношения ТОВ и показателей шкал СЖО, обнаружена статистически значимая прямая корреляционная связь эйфорического, анозогнозического, эргопатического ТОВ со всеми шкалами СОЖ; гармоничного – со всеми, за исключением шкалы «процесс жизни». В свою очередь, такие ТОВ, как тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, обсессивно-фобический, эгоцентрический обратно коррелировали с большинством шкал СОЖ. При этом сенситивный и паранойяльный ТОВ не показали значимых связей ни с одной из шкал СОЖ (Таблица 49).

Схожая картина наблюдалась при анализе соотношения ТОВ и показателей жизнестойкости. Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь гармонического, эйфорического и анозогнозического ТОВ с большинством шкал жизнестойкости; эргопатического ТОВ – по шкале «вовлеченность». При этом, такие ТОВ, как меланхолический, апатический, неврастенический, обсессивно-фобический, эгоцентрический обратно коррелировали со всеми шкалами жизнестойкости; тревожный и ипохондрический – с некоторыми из них. Сенситивный и паранойяльный ТОВ не показали значимых связей ни с одной из шкал жизнестойкости (Таблица 50).

Рассматривая соотношение ТОВ и показателей толерантности к неопределенности, обнаружено, что восемь из тринадцати ТОВ имели корреляционные связи со шкалой «отношение к новизне»: тревожный, ипохондрический, меланхолический, апатический, неврастенический, сенситивный и эгоцентрический – отрицательную, эйфорический ТОВ – положительную корреляционную связь. Помимо этого, эйфорический ТОВ оказался связан с общим баллом толерантности к неопределенности, а также с баллами по шкалам «отношение к сложным задачам» и «отношение к неопределенным ситуациям» (Таблица 51). При изучении стратегий стрессовладающего поведения, обнаружена прямая корреляционная связь таких стратегий, как «поиск социальной поддержки», «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» как с общим баллом осмысленности жизни, так и с баллами по всем шкалам данного опросника (Таблица 52).

Таблица 49 – Оценка статистической связи между показателями ЛОБИ и показателями осмысленности жизни с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

ТОБ	Общий показатель осмысл. жизни	р	Цели в жизни	р	Процесс жизни	р	Результат. жизни	р	Локус контроля - Я	р	Локус контроля - жизнь	р
Г	0,190	0,006	0,0,280	0,0001	0,085	0,223	0,149	0,031	0,191	0,006	0,151	0,030
Т	-0,208	0,003	-0,145	0,036	-0,163	0,018	-0,204	0,003	-0,147	0,033	-0,189	0,006
И	-0,175	0,011	-0,154	0,026	-0,085	0,219	-0,179	0,010	-0,120	0,083	-0,149	0,032
М	-0,235	0,003	-0,211	0,004	-0,152	0,033	-0,231	0,001	-0,133	0,042	-0,177	0,041
А	-0,219	0,002	-0,226	0,001	-0,164	0,017	-0,222	0,001	-0,161	0,020	-0,156	0,024
Н	-0,223	0,001	-0,192	0,005	-0,149	0,032	-0,218	0,002	-0,157	0,024	-0,123	0,076
О	-0,181	0,009	-0,172	0,013	-0,102	0,141	-0,202	0,003	-0,137	0,048	-0,150	0,030
С	0,043	0,533	0,017	0,806	0,075	0,281	0,027	0,701	0,113	0,104	-0,002	0,976
Я	-0,188	0,006	-0,142	0,040	-0,148	0,033	-0,162	0,019	-0,057	0,415	-0,164	0,018
Ф	0,393	0,000	0,351	0,000	0,284	0,000	0,333	0,000	0,384	0,000	0,368	0,000
З	0,252	0,0002	0,263	0,0001	0,178	0,010	0,273	0,0001	0,202	0,003	0,220	0,001
Р	0,189	0,006	0,200	0,004	0,142	0,041	0,164	0,025	0,193	0,005	0,153	0,036
П	-0,042	0,548	-0,038	0,583	-0,017	0,811	0,004	0,957	-0,027	0,699	-0,068	0,328

Таблица 50 – Оценка статистической связи между показателями ЛОБИ и показателями жизнестойкости с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

ТОБ	Общий показатель жизнестойкости	р	Вовлеченность	р	Контроль	р	Принятие риска	р
Г	0,166	0,016	0,205	0,003	0,187	0,010	0,080	0,246
Т	-0,158	0,022	-0,042	0,542	-0,168	0,015	-0,214	0,002
И	-0,154	0,035	-0,104	0,131	-0,064	0,436	-0,091	0,190
М	-0,231	0,002	-0,243	0,002	-0,237	0,037	-0,291	0,021
А	-0,235	0,001	-0,202	0,003	-0,157	0,023	-0,169	0,014
Н	-0,321	0,000	-0,228	0,001	-0,268	0,0001	-0,279	0,000
О	-0,193	0,005	-0,164	0,024	-0,212	0,002	-0,167	0,015
С	-0,075	0,280	-0,004	0,952	-0,065	0,351	-0,123	0,076
Я	-0,261	0,0001	-0,156	0,023	-0,246	0,0003	-0,234	0,001
Ф	0,285	0,000	0,275	0,0001	0,203	0,003	0,213	0,002
З	0,193	0,005	0,202	0,003	0,155	0,025	0,097	0,162
Р	0,118	0,108	0,148	0,043	0,102	0,162	0,061	0,409
П	-0,030	0,670	-0,032	0,646	0,008	0,906	0,015	0,834

Таблица 51 – Оценка статистической связи между показателями ЛОБИ и показателями толерантности к неопределенности с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

ТОБ	Общий показатель толер. к неопр.	р	Предп. неопред.	р	Толерантн. к неопр.	р	Отношение к новизне	р	Отношение к сложным задачам	р	Отношение к неопред. ситуациям	р
Г	-0,030	0,663	0,109	0,116	0,047	0,498	-0,139	0,056	-0,077	0,268	-0,022	0,750
Т	-0,015	0,831	0,128	0,081	0,050	0,472	-0,192	0,005	-0,026	0,709	-0,019	0,787
И	-0,014	0,845	0,128	0,065	0,039	0,574	-0,184	0,007	-0,097	0,163	0,063	0,367
М	-0,017	0,935	0,158	0,075	0,032	0,539	-0,149	0,009	-0,078	0,183	0,053	0,452
А	-0,023	0,744	0,087	0,210	0,032	0,641	-0,147	0,033	0,002	0,979	-0,026	0,711
Н	-0,067	0,362	0,046	0,531	0,027	0,713	-0,149	0,042	-0,007	0,920	-0,127	0,083
О	-0,016	0,818	0,040	0,564	0,035	0,610	-0,099	0,152	0,001	0,984	-0,013	0,855
С	-0,107	0,122	0,095	0,173	-0,008	0,904	-0,210	0,002	-0,092	0,186	-0,095	0,172
Я	-0,080	0,274	0,045	0,543	-0,016	0,827	-0,161	0,027	-0,026	0,719	-0,087	0,236
Ф	0,176	0,011	0,098	0,158	0,103	0,136	0,146	0,034	0,156	0,024	0,164	0,018
З	0,091	0,189	0,091	0,188	0,026	0,713	0,004	0,952	0,095	0,170	0,049	0,478
Р	-0,010	0,890	0,077	0,265	0,012	0,858	-0,125	0,070	-0,075	0,279	-0,002	0,981
П	-0,017	0,812	-0,049	0,485	-0,053	0,449	0,012	0,863	-0,021	0,769	-0,022	0,757

Таблица 52 – Оценка статистической связи между копинг-стратегиями и показателями осмысленности жизни с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Копинг	Общ. показатель осмысл. жизни	р	Цели в жизни	р	Процесс жизни	р	Результ. жизни	р	Локус контр. - Я	р	Локус контр. - жизнь	р
Конфр.	-0,013	0,855	-0,024	0,731	-0,013	0,857	-0,014	0,839	0,026	0,718	-0,015	0,832
Дист.	0,081	0,249	0,084	0,230	0,083	0,235	0,088	0,209	0,090	0,200	0,070	0,320
Самок.	0,142	0,042	0,112	0,111	0,175	0,012	0,119	0,090	0,107	0,127	0,089	0,206
Поиск соц. подд.	0,250	0,0003	0,260	0,0002	0,201	0,004	0,236	0,001	0,251	0,0002	0,159	0,023
Прин. ответств.	0,158	0,024	0,117	0,096	0,137	0,050	0,124	0,077	0,172	0,013	0,116	0,098
Б/И	-0,055	0,436	-0,049	0,483	0,009	0,898	-0,024	0,737	-0,011	0,878	-0,124	0,076
План. реш. пр.	0,316	0,0000	0,301	0,0000	0,286	0,0000	0,219	0,002	0,335	0,0000	0,233	0,001
Полож. переоц.	0,304	0,0000	0,282	0,0000	0,309	0,0000	0,249	0,0003	0,326	0,0000	0,216	0,002

При этом стратегии «самоконтроль» и «принятие ответственности» продемонстрировали прямую корреляционную связь с общим баллом осмысленности жизни и баллом по шкале «процесс жизни», а копинг «принятие ответственности» - и со шкалой «локус контроля – Я» (Таблица 52). Анализируя связь стратегий стресс-совладающего поведения с показателями жизнестойкости, показано, стратегии «конфронтация» и «бегство/избегание» имели обратную корреляционную связь, а «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка» - прямую корреляционную связь с большинством шкал жизнестойкости (Таблица 53). При анализе взаимосвязей стресс-совладающего поведения с показателями толерантности к неопределенности, обнаружена прямая корреляционная связь копинг-стратегий «поиск социальной поддержки» и «принятие ответственности» со шкалой «предпочтение неопределенности»; стратегии «планирование решения проблемы» - со шкалами «предпочтение неопределенности», «отношение к сложным задачам», «отношение к неопределенным ситуациям» и общим баллом опросника толерантности к неопределенности; стратегии «положительная переоценка» - со шкалами «предпочтение неопределенности», «толерантность к неопределенности», «отношение к сложным задачам», «отношение к неопределенным ситуациям» и общим баллом опросника толерантности к неопределенности. При этом стратегия «самоконтроль» показала прямую корреляционную связь с баллами по шкале «предпочтение неопределенности» и обратную – со шкалой «отношение к новизне» (Таблица 54). Продemonстрирована прямая корреляционная связь между всеми шкалами осмысленности жизни и всеми показателями жизнестойкости (Таблица 55). Также обнаружена прямая корреляционная связь общего балла осмысленности жизни и баллов по шкале «процесс жизни» со шкалой «отношение к сложным задачам»; баллов «локус контроля – Я» - общим баллом и такими шкалами опросника, как «предпочтение неопределенности» и «отношение к сложным задачам» (таблица 56). Продemonстрированы статистически значимые прямые корреляционные связи всех показателей жизнестойкости с рядом шкал опросника толерантности к неопределенности (Таблица 57).

Таблица 53 – Оценка статистической связи между копинг-стратегиями и показателями жизнестойкости с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Копинг	Общий показатель жизнестойкости	р	Вовлеченность	р	Контроль	р	Принятие риска	р
Конфр.	-0,211	0,002	-0,182	0,009	-0,159	0,023	-0,212	0,002
Дист.	0,041	0,562	0,047	0,507	-0,005	0,941	0,034	0,633
Самок.	0,076	0,276	0,115	0,100	0,032	0,648	-0,014	0,842
Поиск соц. подд.	0,083	0,238	0,072	0,305	0,071	0,308	0,045	0,522
Прин. ответств.	0,054	0,439	0,119	0,088	-0,010	0,891	-0,021	0,761
Б\И	-0,176	0,011	-0,138	0,049	-0,178	0,011	-0,127	0,069
План. реш. пр.	0,233	0,001	0,245	0,0003	0,172	0,013	0,101	0,151
Полож. переоц.	0,219	0,002	0,204	0,003	0,166	0,017	0,151	0,031

Таблица 54 – Оценка статистической связи между копинг-стратегиями и показателями толерантности к неопределенности с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Копинг	Общ. показ. толер. к неопр.	р	Предп. неопр.	р	Толер. к неопред.	р	Отн. к новизне	р	Отн. к сложн. задачам	р	Отн. к неопр. сит.	р
Конфр.	-0,015	0,832	0,127	0,071	0,061	0,388	-0,123	0,079	0,010	0,887	-0,016	0,820
Дист.	-0,016	0,826	0,067	0,336	-0,003	0,970	-0,039	0,575	0,016	0,818	0,042	0,545
Самок.	0,040	0,571	0,246	0,0004	0,049	0,483	-0,139	0,047	0,026	0,710	0,113	0,107
Поиск соц. подд.	0,067	0,338	0,176	0,011	0,094	0,178	-0,046	0,509	0,119	0,089	0,039	0,580
Прин. ответств.	0,048	0,495	0,147	0,035	0,034	0,630	-0,104	0,136	0,042	0,553	0,019	0,791
Б\И	0,051	0,464	0,098	0,162	0,121	0,085	-0,035	0,615	-0,014	0,837	0,089	0,204
План. реш. пр.	0,145	0,038	0,235	0,001	0,070	0,317	-0,011	0,871	0,132	0,059	0,158	0,023
Полож. переоц.	0,194	0,005	0,297	0,0000	0,177	0,011	-0,014	0,847	0,174	0,013	0,153	0,028

Таблица 55 – Оценка статистической связи между смысловыми ориентациями и показателями жизнестойкости с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

СЖО	Общий показатель жизнестойк.	р	Вовлеченность	р	Контроль	р	Принятие риска	р
Общий показ. осмысл. жизни	0,565	0,0000	0,499	0,0000	0,464	0,0000	0,414	0,0000
Цели в жизни	0,493	0,0000	0,458	0,0000	0,412	0,0000	0,338	0,0000
Процесс жизни	0,496	0,0000	0,439	0,0000	0,407	0,0000	0,366	0,0000
Результ. жизни	0,535	0,0000	0,456	0,0000	0,435	0,0000	0,383	0,0000
Локус контроля - Я	0,463	0,0000	0,458	0,0000	0,347	0,0000	0,314	0,0000
Локус контроля - жизнь	0,435	0,0000	0,375	0,0000	0,385	0,0000	0,327	0,0000

Таблица 56 – Оценка статистической связи между смысловыми ориентациями и показателями толерантности к неопределенности с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

СЖО	Общ. показатель толер. к неопр.	р	Предп. неопр.	р	Толер. к неопред.	р	Отношение к новизне	р	Отношение к сложным задачам	р	Отношение к неопр. ситуациям	р
Общий показ. осмысл. жизни	0,115	0,098	0,081	0,241	-0,028	0,685	0,086	0,215	0,181	0,009	0,046	0,507
Цели в жизни	0,078	0,259	0,088	0,205	0,019	0,780	0,021	0,761	0,116	0,095	0,024	0,727
Процесс жизни	0,105	0,128	0,134	0,053	0,041	0,550	0,017	0,811	0,164	0,018	0,037	0,599
Результ. жизни	0,066	0,339	0,051	0,464	-0,101	0,144	0,064	0,356	0,114	0,100	0,023	0,741
Локус контр. - Я	0,138	0,046	0,140	0,044	0,008	0,907	0,041	0,550	0,185	0,007	0,073	0,291
Локус контр. - жизнь	0,041	0,553	-0,029	0,677	-0,037	0,595	0,121	0,080	0,126	0,068	-0,020	0,772

Таблица 57 – Оценка статистической связи между жизнестойкостью и показателями толерантности к неопределенности с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

СЖО	Общ. показ.т олер. к неопр.	р	Предп. неопр.	р	Толер. к неопред.	р	Отношение к новизне	р	Отношение к сложным задачам	р	Отношение к неопр. ситуациям	р
Общ. показ. жизнест.	0,134	0,052	0,090	0,192	0,071	0,305	-0,067	0,330	0,171	0,013	0,114	0,098
Вовлеченность	0,028	0,688	0,147	0,033	-0,125	0,071	-0,083	0,228	0,036	0,599	0,066	0,341
Контроль	0,156	0,023	0,063	0,365	0,132	0,056	-0,067	0,332	0,178	0,010	0,126	0,067
Принятие риска	0,215	0,002	-0,021	0,762	0,280	0,0000	-0,007	0,918	0,294	0,0000	0,113	0,102

3.4.7 Изучение вклада психологических и молекулярных факторов в выраженность атеросклеротического процесса в коронарных артериях у пациентов с ишемической болезнью сердца

Для оценки зависимости атеросклеротического поражения КА согласно баллам по шкале SYNTAX от клинико-лабораторных и психологических показателей был выполнен линейный многофакторный регрессионный анализ с включением в модуле «множественная регрессия» программы Statistica StatSoft 12. Данная модель является приемлемой для прогнозирования. Об этом свидетельствуют: высоко значимое значение критерия Фишера: $F=18,92379$; $p<0,00001$; множественный коэффициент корреляции составил 0,8544, а скорректированный коэффициент детерминации 0,6914.

Анализируя результаты регрессии, следует отметить, что из оцениваемых 30 показателей, показавших наибольшую значимость у пациентов с ИБС, связь с баллами по шкале SYNTAX была выявлена только у 11, из которых 8 оказались психологическими характеристиками (Таблица 58).

Таблица 58 – Результаты многофакторного линейного регрессионного анализа связи клинико-лабораторных и психологических показателей с баллами по шкале SYNTAX

Показатели	β	Стандартн. ошибка β	b	Стандартн. ошибка b	p
Свободный коэффициент	-	-	-5,72946	5,798071	0,32487
GDF-15, пг/мл	0,644564	0,062260	0,02104	0,002033	0,00000
p53, нг/мл	0,215489	0,059303	1,52300	0,419129	0,00040
Паранойяльный ТОБ, баллы	0,151476	0,048231	1,38865	0,442155	0,00208

Продолжение таблицы 58

Тревожный ТОБ, баллы	-0,216056	0,062670	-1,22972	0,356699	0,00076
Обсессивно- фобический ТОБ, баллы	0,149744	0,062090	0,95833	0,397362	0,01724
Эндокан, нг/мл	0,111383	0,053632	0,10551	0,050804	0,03974
Копинг-страт. «дистанциров.», баллы	0,011289	0,085596	0,01041	0,078930	0,89527
Отношение к сложным задачам, баллы	-0,165969	0,063959	-0,26836	0,103417	0,01052
Жизнестойкость, баллы	0,109640	0,058545	0,11691	0,062424	0,06330
Процесс жизни, баллы	0,073779	0,092446	0,14302	0,179200	0,42625
Отн. к неопр. ситуациям, баллы	0,015840	0,057800	0,02741	0,100007	0,78447
Общий показатель осмысленности жизни, баллы	-0,760866	0,268609	-0,46235	0,163224	0,00534
Копинг-страт. «самоконтроль», баллы	0,204118	0,089103	0,17061	0,074477	0,02355
Локус контроля – Я, баллы	0,122449	0,084655	0,29719	0,205463	0,15040

Продолжение таблицы 58

Копинг-страт. «положительная переоценка», баллы	-0,436553	0,183551	-0,49793	0,209355	0,01881
Копинг-страт. «конфронтация», баллы	0,192298	0,091009	0,16086	0,076132	0,03647

С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа с включением была предпринята попытка изучения значимости клинико-лабораторных и психологических показателей в оценке выраженности атеросклероза коронарных артерий. Выраженность атеросклеротических процессов коронарного русла существенным образом зависела от показателей GDF-15, p53, эндокана, паранойяльного, тревожного, обсессивно-фобического типов отношения к болезни, баллов по шкале «отношение к сложным задачам» опросника толерантности к неопределенности, общего показателя осмысленности жизни теста СЖО и копинг-стратегий «самоконтроль», «положительная переоценка» и «конфронтация». При этом наиболее значимыми в данной модели оказались GDF-15 ($\beta=0,645$; $b=0,021$; $p<0,00001$) и p53 ($\beta=0,216$; $b=1,523$; $p<0,001$) как маркеры имеющих место процессов низкоинтенсивного воспаления и апоптоза, лежащих в основе атерогенеза. Также из лабораторных маркеров был показателем эндокан, отражающий процессы воспаления и эндотелиальной дисфункции.

Все выше сказанное демонстрирует, что помимо патогенетических молекулярных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования атеросклероза, крайне значима роль психологических факторов, которые оказывают влияние на течение ИБС опосредованно, в основном, через эмоциональную реакцию личности (чувства, переживания, настроение) и отрицательно сказываются на течении заболевания.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В основу представленной работы положены анализ, обобщение данных современной литературы, а также результаты собственных исследований изучения комплекса клинических, функциональных, молекулярно-генетических и психосоматических показателей у лиц с ишемической болезнью сердца. Объектом изучения явились 242 пациента со стабильной ИБС с верифицированным поражением коронарных артерий, госпитализированные в Многопрофильный республиканский медицинский центр ГБУЗ РК «Республиканской клинической больницы имени Н.А. Семашко» в отделения кардиохирургии и хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, а также 44 здоровых добровольца.

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) является одним из наиболее активно обсуждаемых лабораторных маркеров современной кардиологии. Выявленные нами более высокие концентрации GDF-15 в группах пациентов с хроническими формами ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,0001$), нарастание значений показателя по мере увеличения выраженности коронарного атеросклероза ($p < 0,0001$), как и наличие прямой корреляционной связи между значениями GDF-15 и количеством баллов по шкале SYNTAX ($p < 0,0001$), согласуется с данными, полученными рядом авторов при изучении больных с острыми формами ИБС (ОКС, ИМ) [132, 155, 163, 164, 318, 330, 452] и ФП [134]. Кривошеева Е. Н. и др. (2021) у пациентов с ФП продемонстрировали связь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического процесса с более высокими значениями маркера среди пациентов с 3-сосудистым поражением коронарного русла в сравнении с изолированными стенозами КА [134].

Традиционно GDF-15, наравне с Эотаксином-1 (C-C motif chemokine ligand 11, CCL11) и адгезивной молекулой JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A), относят к классу так называемых "белков старости" [29, 133, 139]. В настоящем

исследовании у пациентов с ИБС обнаружена ассоциация уровня GDF-15 с возрастом пациентов ($r=0,26$; $p<0,0001$). В работе Гизатулиной Т. П. и др. (2020) при обследовании пациентов с неклапанной ФП наиболее значимым и независимым предиктором уровня GDF-15 оказался именно возраст [133]. Имеются литературные данные, свидетельствующие о диагностической значимости GDF-15 для выявления митохондриальной дисфункции как одного из признаков старения, связанного с генезом различных возрастных изменений и патологических состояний [174].

В последние годы предметом для активного обсуждения является изучение роли GDF-15 при ХСН. Необходимо отметить большой спектр исследований, в которых оценивали влияние данного биологического маркера в связи с другими биохимическими показателями, сократительной способностью ЛЖ и параметрами диастолической дисфункции, ФК и стадией ХСН, эффективностью проводимой лекарственной и ресинхронизирующей терапии, развитием будущих сердечно-сосудистых событий, риском госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, вероятностью наступления летальных исходов [133, 139, 154, 155, 219, 220, 318, 330, 359]. По данным Драпкиной О. М. и др. (2014) выявлена прямая корреляционная связь уровня GDF-15 со стадией ХСН по классификации Н.Д. Стражеско-В.Х. Василенко в группах ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса ЛЖ [43]. Витт К. Н. и соавт. (2024) в своей работе показали связь низкоинтенсивного субклинического воспаления с более высокими значениями GDF-15 у больных с СНсФВ [95]. Этими же авторами в исследовании у больных с ХСН и стенозирующим КА продемонстрирована роль GDF-15 как маркера прогнозирования сердечно-сосудистой смерти в отдаленном периоде после хирургической реваскуляризации миокарда [20]. Li J., et al (2018) обнаружено экспоненциальное увеличение значений GDF-15 по мере повышения ФК СН, а также повышение уровня данного биомаркера в доклинической стадии СН [184]. В нашей работе при изучении показателей GDF-15 у пациентов с ИБС, отмечена прямая корреляционная связь между ФК СН и уровнем GDF-15 ($r=0,307$; $p<0,0001$), а также обратная – между значениями ФВ ЛЖ и концентрацией данного маркера в

сыворотке крови ($r=-0,210$; $p<0,01$), что подтверждает роль указанного цитокина как маркера СН.

Несмотря на то, что роль GDF-15 как члена суперсемейства трансформирующего фактора бета – многофункционального регулятора клеточной пролиферации и дифференцировки, в данном случае играющего особую роль в функционировании клеток сосудистого русла и влияющего на ангиогенез, репарацию и рост клеток многих органов, – описана достаточно широко, но исследования связи его концентрации с выраженностью атеросклеротических процессов, в том числе в КА, на сегодняшний день по-прежнему остаются немногочисленными. Более того, часть из них носит экспериментальный характер. В настоящем исследовании по данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий обнаружена прямая корреляционная связь значений GDF-15 с ТИМ ($r=0,499$, $p<0,0001$), что подтверждается работой Lind L, et al (2009). При этом впервые продемонстрирована прямая высокосignимая корреляционная связь между концентрацией GDF-15 и ФК стенокардии ($0,434$, $p<0,0001$), а также давностью перенесенного ОКС ($0,367$, $p<0,0001$). Впервые обнаружено, что пациенты с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов имели более высокие значения медианы GDF-15 ($898,5$ пг/мл [723 ; 1215]) в сравнении с 686 пг/мл [542 ; 899] у пациентов с поражением исключительно коронарного русла. Также впервые показано, что само по себе наличие у пациентов стенокардии ($p=0,0002$), ОКС в анамнезе ($p<0,0001$), а также сформировавшейся после ИМ хронической аневризмы ЛЖ ($p=0,0222$) приводило к более высоким концентрациям GDF-15 в сравнении с пациентами без указанных признаков. При этом наибольшие значения медианы GDF-15 (912 пг/мл [815 ; 1245]) обнаружены у пациентов, перенесших несколько ИМ в прошлом ($p=0,0347$). Также обнаружена тенденция к повышению его концентрации у пациентов с рестенозами после ранее перенесенного ЧКВ ($p>0,05$).

Все вышесказанное дает возможность рассматривать GDF-15 как потенциальный диагностический биомаркер ассоциированных с возрастом

атеросклеротических процессов и тяжести СН, неоспоримым преимуществом которого является его стабильность в динамике и легкость внедрения в клиническую практику.

Следующим лабораторным маркером, продемонстрировавшим взаимосвязь с большим рядом клинико-инструментальных показателей течения ИБС, является нейрегулин-1 (NRG-1). Особое внимание обращает на себя обнаруженная в нашем исследовании умеренная обратная корреляционная связь сывороточной концентрации NRG-1 с выраженностью коронарного атеросклероза ($p < 0,001$).

Крайне важно отметить меньшие значения NRG-1 у пациентов с наличием стенокардии ($p < 0,01$), постоянной формы ФП ($p < 0,01$) и ИМ в анамнезе ($p < 0,001$), а также наличие обратной корреляционной связи с ФК стенокардии ($p < 0,001$). При этом среди пациентов с несколькими ОКС в прошлом ($p < 0,05$) либо с наличием сформировавшейся после перенесенного ИМ хронической аневризмы ЛЖ ($p < 0,01$) концентрация NRG-1 была ниже в сравнении с группами без данных патологий. Более того, само наличие ИБС ассоциировалось с более низким уровнем NRG-1 ($p < 0,001$). Также отмечены высоко значимые обратные корреляционные связи концентрации NRG-1 с баллами по шкале SYNTAX и количеством месяцев, прошедших после перенесенного ОКС ($p < 0,001$).

Полученные данные согласуются с результатами исследований Tian QP, et al. (2019) и Huang M, et al. (2020), в которых было показано, что концентрации NRG-1 и NRG-4 в плазме крови отрицательно коррелировали с тяжестью ИБС и развитием коллатерального кровотока, а также оказались надежными независимыми предикторами хорошего его развития [200, 505]. Rahimzadeh M, et al. (2020) продемонстрирована связь NRG-4 с низким риском развития ОКС [230, 233] оценена концентрация NRG-1 в крови пациентов в зависимости от выраженности стенотического поражения КА, определяемого с помощью ангиографических критериев Дюка. Авторами не обнаружено статистически значимых различий в концентрации NRG-1 между контрольной группой и больными с минимальным поражением КА, однако отмечена обратная корреляционная связь уровня NRG-1 с тяжестью атеросклеротического поражения КА. Можно предположить, что

снижение концентрации NRG-1 по мере усиления выраженности коронарного атеросклероза связано с нарастанием выраженности ЭД, приводящей к угнетению синтеза и секреции данного фактора эндотелиальными клетками [294]. При этом уменьшение концентрации NRG-1 по мере увеличения давности последнего перенесенного ОКС может быть связано с ослаблением процессов миокардиального и сосудистого ремоделирования, а также со снижением интенсивности субклинического воспаления и повреждающего действия активных форм кислорода, которые ранее являлись индукторами его синтеза с целью активации компенсаторных механизмов [410].

Известно, что NRG-1, член семейства эпидермальных факторов роста, участвуя в процессах эмбриогенеза, дифференцировки и пролиферации клеток, играет важную роль и в адаптационных процессах, в том числе в сердечной мышце, во время воздействия на сердце как физиологических, так и патологических стрессовых факторов, препятствуя развитию патологического ремоделирования миокарда [379]. Вероятно, обнаруженные нами статистически значимо меньшие концентрации NRG-1 в настоящем исследовании у пациентов с хронической аневризмой ЛЖ могут свидетельствовать об истощении адаптационных резервов при далеко зашедших необратимых изменениях в миокарде на фоне критических нарушений геометрии ЛЖ. Схожими механизмами можно объяснить более низкие показатели NRG-1 у пациентов с наличием постоянной формы ФП в сравнении с больными с синусовым ритмом. Известно, что кардиомиоциты, лишенные передачи сигналов NRG-1, неспособны адекватно сбалансировать β -адренергическую активацию путем ингибирования парасимпатической активности [410]. При этом необходимо упомянуть результаты исследования Shao Q, et al. [231], которые продемонстрировали повышение уровня NRG-1 у больных с пароксизмальной формой ФП. Возможно, данный факт объясняется тем, что при пароксизмальных формах данной аритмии повышение концентрации NRG-1 является одним из адаптивных механизмов, направленных на кардиопротекцию и предотвращение развития дезадаптивного ремоделирования. При постоянных формах ФП указанный механизм, вероятно, истощается [322].

Необходимо отметить ряд работ по изучению уровня NRG-1 у пациентов с ХСН в зависимости от ее генеза, а также тяжести клинических проявлений [93, 116, 229, 289, 404]. В исследовании Ку В., et al. [404] обнаружено значимое повышение уровня NRG-1 β у пациентов с IV ФК СН согласно классификации NYHA в сравнении с I ФК, и выявлена независимая связь с повышенным риском смертельных исходов или трансплантации сердца. По данным Miao J, et al. [289], у больных с хронической СН (ХСН) ишемического генеза не было обнаружено статистически значимых различий в концентрации NRG-1 в зависимости от ФК по NYHA. Жбанов К. А. и соавт. (2022) отмечают более высокую концентрацию NRG-1 у больных СНсФВ в плазме крови в сравнении с его уровнем у здоровых добровольцев при отсутствии статистически значимых различий с группой СНнФВ. При этом высокие показатели NRG-1 у больных СНсФВ были связаны с маркерами субклинического воспаления и фиброза, а также риском госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН [93]. В более ранних исследованиях Hage C, et al. (2020) также продемонстрировали бóльшие значения NRG-1 у пациентов с СНсФВ в сравнении с СНнФВ [229]. В нашем исследовании обнаружена высоко значимая положительная корреляционная связь средней силы между концентрацией NRG-1 и значениями ФВ ЛЖ. Также отмечена более высокая концентрация NRG-1 в группе с СНсФВ, статистически значимо меньшая в группе СНунФВ с минимальными его значениями в группе СНнФВ ($p < 0,001$). При этом нами обнаружены статистически значимые различия между II и III-IV ФК СН ($p < 0,01$). На наш взгляд, низкие значения NRG-1 у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ могут свидетельствовать о сокращении его синтеза эндотелием в результате истощения адаптивных механизмов устойчивости кардиомиоцитов к воздействию окислительного стресса и апоптоза, а также выраженной дисфункций коронарных микрососудов [221, 323, 336, 382], что, по данным литературы, подтверждается снижением экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты, регулирующей синтез NRG-1 [340].

Ранее в работе Dugaucquier L., et al. (2020) [516] продемонстрирована роль эндотелиальной аутокринной передачи сигналов NRG1/ERBB4 в модуляции

гипертрофических и фиброзных процессов на ранних стадиях ремоделирования сердца. Shakeri H, и соавт. (2021) в своем эксперименте показали, что дефицит эндотелиальной синтазы оксида азота приводил к повышению АД, развитию гипертрофии и фиброза миокарда. При этом введение NRG-1 предотвращало как гипертрофию миокарда, так и развитие фибротических процессов в сердце и почках [447].

Более того, показано, что уровень экспрессии гена *NRG-1* в миокарде регулируется микроРНК miR-134 [405]. Данные литературы о влиянии NRG1 на состояние сердечно-сосудистой системы, однако, противоречивы. Zurek M, et al. (2020) [407] в исследовании на лабораторных крысах отметили усиление гипертрофических реакций на фоне введения rhNRG-1 после ИМ. Нами впервые отмечена обратная корреляционная связь сывороточной концентрации NRG-1 с такими показателями гипертрофии ЛЖ, как ММЛЖ ($p < 0,01$), КДР ($p < 0,01$) и КСР ($p < 0,001$) у пациентов с верифицированной ИБС.

Представленные данные демонстрируют кардиопротективную роль NRG-1 в атерогенезе, процессах гипертрофии миокарда и прогрессировании ХСН. Однако, путь NRG1/ErbB все еще нуждается в дальнейшем изучении, поскольку большинство современных экспериментальных работ ограничены животными либо клеточными моделями *in vitro*, что создает трудности проецирования результатов на человека, но, бесспорно, задает направление для будущих исследований.

В последние годы внимание исследователей привлекает вопрос о роли апоптоза при различных заболеваниях ССС в связи с потенциальной возможностью его контроля. Важное значение в понимании процессов апоптоза при ИБС имеют проапоптотические и антиапоптотические белки. Известно, что отношение факторов Bcl-2/Bax является своего рода "реостатом", регулирующим гибель клеток в зависимости от баланса между Bcl-2 и Bax. Апоптоз кардиомиоцитов является известным ведущим процессом при развитии ишемии. При ингибировании апоптоза соотношение Bcl-2/Bax увеличивается, что способствует выживанию кардиомиоцитов в перинфарктной области. Предыдущие

исследования выявили значительную роль аномальной экспрессии Bcl-2 в модуляции апоптоза кардиомиоцитов при реперфузионном повреждении [59, 214].

Наши исследования показали обратную высоко значимую корреляционную связь между концентрацией антиапоптотического маркера Bcl-2 ($r=-0,587$; $p<0,0001$), соотношением Bcl-2/Bax ($r=-0,611$; $p<0,0001$) и выраженностью атеросклеротического поражения КА в группах 1-3. Также показана положительная высоко значимая корреляционная связь со значением проапоптотического показателя Bax ($r=0,602$; $p<0,0001$). Более того, выявлены статистически значимые различия данных показателей в группах пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p<0,0001$), стенокардией ($p<0,0001$) и ИМ в анамнезе ($p<0,0001$) в сравнении с пациентами без указанных признаков. Схожие тенденции наблюдаются при рассмотрении значений ТИМ ($p<0,0001$), баллов по шкале SYNTAX ($p<0,0001$), количеством шунтов при проведении АКШ ($p<0,05$ для Bax), давностью перенесенного ОКС ($p<0,0001$), ФК стенокардии ($p<0,0001$), ФК СН ($p<0,0001$) и ФВ ЛЖ ($p<0,0001$): нами выявлена корреляционная связь различной силы и значимости между уровнем Bcl-2, Bax, Bcl-2/Bax и указанными клинико-инструментальными показателями. Полученные данные свидетельствуют о значимости процессов апоптоза в процессах атеросклеротического поражения коронарного сосудистого русла, что, вероятно, может быть обусловлено действием провоспалительных цитокинов, гипоксии и явлений окислительного стресса у данных категорий пациентов.

Существует ряд исследований, подтверждающих роль апоптоза в развитии ремоделирования ЛЖ и СН после ИМ [391, 214]. Более того, апоптоз коррелирует с прогрессированием параметров ремоделирования, что сопровождается увеличением Bax в месте инфаркта [214].

Но при этом индуцированный ИМ апоптоз кардиомиоцитов, благодаря взаимосвязи с CHIP-Hsp системой белков теплового шока (от англ. CHIP - C-terminal of Hsp70 interacting protein) со свойствами E3-убиквитин-лигазой

системы, ведет в результате к подавлению функции p53, приводя к снижению апоптоза миокарда и процессам ремоделирования желудочков [511].

Аномальный апоптоз сосудистых эндотелиальных клеток, макрофагов и гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов является распространенным патогенетическим этапом атерогенеза, в том числе способствующим нестабильности атеросклеротических бляшек. Так, апоптоз эндотелиальных клеток КА вызывает повреждения самого эндотелия, что лежит в основе развития атеросклероза. Апоптоз макрофагов опосредуется через путь CHOP-Bax (CHOP – транскрипционный фактор, гомологичный ССААТ-энхансер-связывающему белку) во время стресса эндоплазматического ретикулума, что приводит к разрыву атеросклеротической бляшки и, таким образом, повышает риск развития ОКС. Наряду с гибелью макрофагов имеет место апоптоз ГМК сосудов, вероятно, индуцируемый макрофагами посредством взаимодействий лиганда смерти с соответствующими рецепторами смерти, что может быть центральным событием в разрыве бляшки. Апоптоз ГМК приводит к прогрессированию атерогенеза: способствует кальцификации, вызывает признаки медиальной дегенерации, включая атрофию, фрагментацию эластина [391, 532].

Одним из центральных факторов контроля состояния жизненно важных внутриклеточных систем является белок p53. Среди результатов его активации в случае возникновения неблагоприятных условий показана и способность дифференцированно регулировать пролиферацию и апоптоз макрофагов и ГМК [511, 532]. Результаты наших исследований демонстрируют вовлеченность p53 в процесс атерогенеза. Так, обнаружено повышение концентрации p53 в сыворотке крови при увеличении выраженности атеросклеротического поражения КА ($r=0,656$; $p<0,0001$), а также статистически значимо более высокие его значения в группах пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p<0,0001$), стенокардией ($p<0,0001$) и ИМ в анамнезе ($p<0,0001$) в сравнении с пациентами без указанных признаков. Обнаружена прямая сильная корреляционная связь с количеством баллов по шкале SYNTAX ($p<0,0001$), средняя – со значениями ТИМ

($p < 0,0001$), умеренная – с ФК стенокардии ($p < 0,0001$), количеством шунтов при АКШ ($p < 0,01$) и давностью перенесенного ОКС ($p < 0,0001$), слабая – с ФК СН ($p < 0,01$); обнаружена обратная умеренная корреляционная связь показателей $p53$ с ФВ ЛЖ ($p < 0,0001$). Выявленные закономерности подтверждают усиление апоптотических процессов у пациентов при прогрессировании атеросклероза и подчеркивают роль $p53$ как одного из маркеров неблагоприятного течения ИБС.

Поскольку атеросклеротическая бляшка представлена гетерогенными популяциями клеток, стоит отметить, что их изменения не всегда носят однонаправленный характер. Индуцирует ли апоптоз воспаление, зависит от происхождения клеток: например, ГМК-подобные клетки, имеющие костномозговое происхождение, уже имеют провоспалительный фенотип, и их апоптоз уменьшает воспаление [216].

В связи с вышеописанным, особенный интерес в качестве потенциальных мишеней терапевтического воздействия и диагностического поиска имеют некоторые сигнальные молекулы, которые принимают участие в регуляции процессов воспаления и апоптоза. Так, исследования предполагают, что ФНО- α также имеет прогностическое значение у пациентов с острым ИМ. Однако клиническое исследование с применением антагониста ФНО- α у данной категории больных не продемонстрировало положительного терапевтического эффекта, что свидетельствует о неоднозначности роли ФНО- α в развитии ИБС – его участие представляется сложным и включает в себя широкий спектр биологических процессов. Эта концепция подтверждается противоречивостью роли TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand, или CD253 в развитии атеросклероза и прогрессировании ИБС). Связывание с рецепторами TRAIL-R1 и TRAIL-R2 приводит к активации апоптоза по механизму реализации внеклеточного сигнала, однако эффективность влияния TRAIL на клетки оказывается более многозначной, оставаясь предметом обсуждения. В ряде экспериментальных работ показана протекторная активность TRAIL. Так, у мышей с СД прямое введение TRAIL снижало развитие кардиомиопатии и имело антиатеросклеротическую активность. В нескольких клинических исследованиях сообщалось, что уровни TRAIL

оказались обратно пропорциональны тяжести ИБС, ОКС и частоте сердечно-сосудистых осложнений после острого ИМ. По данным авторов, сывороточные уровни TRAIL были значительно снижены у пациентов с острым ИМ исходно (по сравнению с контрольной группой) и были связаны с увеличением частоты сердечной смерти и СН в течение 12 месяцев наблюдения, даже после корректировки демографических и клинических параметров риска, а также оказались наиболее значимым и независимым предиктором комбинированной конечной точки смерти и госпитализации по поводу СН в течение 6 месяцев после ОКС [391, 490, 538]. Низкие уровни TRAIL могут предсказывать худший прогноз также у пациентов с хронической СН и у пожилых пациентов с ССЗ [490].

Эти данные согласуются с результатами и наших исследований. Так, в сыворотках крови групп пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов, стенокардией и ИМ в анамнезе регистрировались статистически значимо меньшие концентрации TRAIL в сравнении с пациентами без данных признаков ($p < 0,0001$). Также обнаружена обратная очень высоко значимая корреляционная связь с выраженностью атеросклеротического поражения КА согласно группам 1-3 ($r = -0,637$; $p < 0,0001$) и баллами по шкале SYNTAX ($r = -0,68$; $p < 0,0001$), обратной связью умеренной силы с ФК стенокардии ($r = -0,35$; $p < 0,0001$), ТИМ ($p < 0,001$), количеством шунтов при АКШ ($p < 0,05$) и давностью перенесенного ОКС ($p < 0,0001$), обратной слабой высоко значимой корреляционной связью с ФК СН ($r = -0,26$; $p < 0,001$), прямой слабой корреляционной связью с ФВ ЛЖ ($r = 0,28$; $p < 0,0001$).

Необходимо отметить, что остается неясным, является ли снижение уровня TRAIL результатом уменьшения продукции, либо отражает увеличение его потребления: так, в исследовании *in vitro* было показано, что металлопротеиназа 2 типа, уровень которой повышен у пациентов с ОКС, способна расщеплять TRAIL [415]. Лучшее понимание точного молекулярного механизма TRAIL может стать новой мишенью для разработки новых терапевтических стратегий.

Ранее была продемонстрирована активация различных путей апоптоза при гипертрофии и процессах ремоделирования в миокарде ЛЖ: показано, что степень апоптоза линейно связана с выраженностью гипертрофии ЛЖ. В эксперименте выявлено повышение индекса апоптоза кардиомиоцитов при наличии генетически обусловленной АГ у крыс, описана связь между апоптозом и активацией пути p38-MARK при гипертрофии миокарда, вызванной гипоксией, что свидетельствует об их важной роли в этом патологическом процессе. Мухамбетовой Г. Н. и соавт. описаны взаимосвязи структурно-функциональных показателей миокарда с уровнем маркеров апоптоза при ишемической кардиомиопатии [91]. В настоящем исследовании показана прямая корреляционная связь маркеров апоптоза Вах и p53, а также обратная отношения Bcl2/Vax с КДР ЛЖ ($p < 0,05$). В свою очередь, обратную связь с КСР ЛЖ продемонстрировали такие маркеры, как Bcl2 ($p < 0,05$), Bcl2/Vax ($p < 0,01$), прямую корреляционную связь – p53 ($p < 0,01$) и Вах ($p < 0,01$).

Необходимо отметить группу пациентов с рестенозами КА после ранее проведенного ЧКВ, у которых также наблюдалась тенденция к активации процессов апоптоза, наиболее ярко прослеживаемая с TRAIL ($p = 0,09$).

Известно, что с возрастом ряд клеток, в том числе, кардиомиоциты, становятся более чувствительны к индукции апоптоза [91]. В данной работе продемонстрирована прямая связь проапоптотических и обратная – антиапоптотических маркеров с возрастом пациентов ($p < 0,0001$).

Изучение маркеров апоптоза в сыворотке крови является многообещающим направлением в исследованиях атерогенеза и ИБС в связи с технической простотой получения материала и высокой информативностью результатов. Однако, при изучении данных показателей отсутствует единое мнение: ряд исследователей рассматривают их с точки зрения возможной кардиопротекции, другие – как одни из звеньев патогенетического механизма. В нашей работе при изучении комплекса про- и антиапоптотических факторов продемонстрировано статистически значимое увеличение уровня Вах, p53 и снижение Bcl-2, Bcl-2/Vax и TRAIL в сыворотке крови по мере нарастания выраженности атеросклеротического поражения КА, а также выявлены корреляционные связи различной силы между

лабораторными маркерами и рядом клинико-инструментальных показателей у пациентов с ИБС. Полученные данные позволяют предположить возможное использование показателей апоптоза в качестве маркеров выраженности атеросклеротических процессов, а также могут явиться плацдармом для разработки новых лечебно-диагностических подходов.

Интенсивность процесса атерогенеза как воспалительного процесса сосудистой стенки в значительной мере зависит от регуляторных факторов, влияющих на взаимоотношение клеток в очаге воспаления. Как было упомянуто ранее, эндокан (ESM-1), являясь является суррогатным маркером воспаления и ЭД, лежащих в основе многих заболеваний ССС, и принимает участие в регуляции процессов пролиферации и неоваскулогенеза [414]. Многочисленными исследованиями описана роль ЭД как основы патогенеза АГ. При этом нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации было продемонстрировано как при эссенциальной, так и при вторичной АГ [212, 298, 385, 414].

Важно отметить работы Balta S., et al. (2014) и Otkar S. F., et al. (2019), в которых у пациентов, находящихся на ранних стадиях АГ, выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией ESM-1 в крови и ТИМ сонных артерий, а также значениями высокочувствительного С-реактивного белка [211, 462]. В настоящем исследовании не обнаружено взаимосвязи между сывороточной концентрацией ESM-1 и уровнем АД, однако показана умеренная прямая высоко значимая корреляционная связь между его значениями и ТИМ сонных артерий ($r=0,45$; $p<0,01$).

Известно, что ЭД не только играет роль в патогенезе атеросклероза, но и влияет на исход пациентов с ИБС. Пациенты с нарушенной вазомоторной реакцией эндотелия, включая аномальную констриктивную реакцию на ацетилхолин в КА, подвержены повышенному риску развития коронарных осложнений. Кроме того, улучшение функции эндотелия у пациентов с ИБС улучшает их общие исходы за счет усиления перфузии миокарда и сокращения продолжительности и тяжести его транзиторной ишемии, уменьшая выраженность ангинозных приступов и снижая риск сердечно-сосудистых осложнений [212, 414].

В нескольких исследованиях изучалась роль эндокана в качестве потенциального биомаркера при ИБС. Так, были отмечены более высокие концентрации эндокана в сыворотке крови у пациентов с хроническими формами ИБС в сравнении со здоровыми представителями контрольных групп [187, 497], в том числе при наличии АГ [285], СД [275, 372] и синдрома ночного апноэ [254, 261]. Также выявлено повышение его значений в группе пациентов с рестенозом коронарного стента [461].

В нашей работе выявлен более высокий уровень ESM-1 в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Более того, отмечена прямая умеренная корреляционная связь значений ESM-1 с ФК стенокардии ($r = 0,4426$; $p < 0,0001$). Также продемонстрировано, что высокие сывороточные концентрации ESM-1 ассоциированы с наличием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p < 0,01$), ожирения ($p = 0,05$), стенокардии ($p < 0,0001$), ИМ в анамнезе ($p < 0,0001$).

В ряде исследований также изучалась роль ESM-1 в качестве биомаркера прогнозирования тяжести ИБС с помощью шкал Gensini и SYNTAX, оценивающих анатомию, морфологию и тяжесть стеноза КА и широко используемых в клинической практике для выбора оптимального вида лечения и оценки общего сердечно-сосудистого риска. Были получены противоречивые результаты в отношении корреляции ESM-1 с обеими шкалами: в некоторых исследованиях сообщалось о значительных, независимых и положительных корреляциях [187, 339], в других – не было обнаружено каких-либо значимых ассоциаций [458, 463]. При этом нами обнаружена прямая умеренная высоко значимая корреляционная связь концентрации ESM-1 в сыворотке крови с количеством баллов по шкале SYNTAX ($r = 0,4738$; $p < 0,0001$), что позволяет рассматривать данный показатель как возможный лабораторный маркер выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла.

Работы по изучению взаимосвязи ESM-1 и особенностей течения СН в настоящее время крайне малочисленны, и имеющиеся данные противоречивы. Так,

Kosir G, et al. (2019) показали, что повышение уровня циркулирующего ESM-1 на 1 нг/мл ассоциируется со значительным увеличением риска госпитализаций, требующих инотропной поддержки, и летальных исходов, связанных с СН [277]. Reina-Couto M., et al. (2022) при изучении пациентов с острой СН и кардиогенным шоком отметили отрицательную связь концентрации ESM-1 и значений фракции выброса (ФВ) ЛЖ [302]. Ahmed S., et al. (2020) обнаружили, что значения ESM-1 были повышены у пациентов с терминальной стадией СН и снижались после трансплантации сердца [262]. В нашем исследовании обнаружена отрицательная корреляционная связь между сывороточной концентрацией ESM-1 и ФВ ЛЖ ($r=0,1969$; $p<0,01$).

Поскольку ожирение считается состоянием, связанным с низкоинтенсивным персистирующим воспалением, которое лежит в основе атерогенеза [203], ожидается, что уровень ESM-1 в сыворотке крови как провоспалительного медиатора будет повышен у данной категории лиц. Это подтверждается полученными нами данными, демонстрирующими статистическую значимость различий его концентрации между группами пациентов с ожирением и без метаболических нарушений ($p<0,05$). Однако существующие в литературе данные о характере указанной связи весьма неоднозначны: в то время как некоторые исследования также показали более высокие уровни ESM-1 при ожирении и положительную корреляцию между антропометрическими измерениями как общего, так и абдоминального ожирения [463], другие сообщили о более низких уровнях эндокана при данной патологии и отрицательной связи с антропометрическими показателями [250]. Такие противоречия могут быть объяснены различными фенотипами, продолжительностью и степенью ожирения, размером выборки, этнической принадлежностью, а также различиями по возрасту и полу [460].

Сахарный диабет 2 типа как одна из нозологий, ассоциированных с нарушением обмена веществ, также предполагает участие ESM-1 в развитии данной патологии. В обсервационном исследовании Klisic A., et al. (2019) показано, что уровни ESM-1 в сыворотке крови были значительно выше в когорте пациентов

с СД 2 типа в сравнении с группами с преддиабетом и контрольной группой [266]. Примечательно, что многомерный логистический порядковый регрессионный анализ показал, что увеличение уровня ESM-1 в сыворотке крови на одну единицу приводило к двукратному увеличению вероятности повышения уровня гликированного гемоглобина [266], что позволяет предположить взаимосвязь между этим биомаркером ЭД и плохим гликемическим контролем. В другом исследовании показано, что ESM-1 может явиться прогностическим маркером снижения функции β -клеток и развития нарушенной толерантности к глюкозе и СД 2 типа [343]. Результаты наших исследований демонстрируют статистически значимую прямую корреляционную связь уровня эндокана с концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r=0,173$; $p<0,05$) у обследуемых пациентов.

Эндоглин, корецептор TGF- β , ассоциированный с мембраной эндотелиоцитов и представленный двумя формами – L- и S-эндоглином, обладает способностью модулировать различные сигнальные пути данного ростового фактора, регулируя баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF- β , с проангиогенной для L-эндоглина, и антиангиогенной для S-эндоглина активностью [414]. Влияние L-эндоглина приводит к увеличению синтеза белка Smad2, улучшая вазодилатацию; в свою очередь, S-эндоглин ухудшает NO-зависимую вазодилатацию, хотя молекулярные механизмы, участвующие в этом, изучены недостаточно. Растворимая форма сывороточного эндоглина, аналогично S-эндоглину, усиливает атерогенез за счет ингибирования экспрессии eNOS и сигнализации TGF- β [414].

Содержание в крови растворимой формы эндоглина (sEng) повышено у пациентов с атеросклерозом, и этот показатель положительно коррелировал с уровнем общего холестерина: авторы показали, что снижение активного TGF- β происходит за счет образования комплексов с sEng, который ингибирует связывание и передачу сигналов эндотелиальным клеткам [399, 470]. Stefoni S., et al. показали, что снижение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови является фактором риска развития атеросклероза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [383]. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали,

что sEng способствует воспалительной реакции в эндотелиальных клетках и нарушению NO-зависимой вазодилатации в присутствии такого фактора риска ССЗ, как гиперхолестеринемия [469].

Однако важно подчеркнуть, что в разных исследованиях полученные результаты не были согласованы и интерпретировались различным образом. Так, Li CG, et al. (2000) предположили, что sEng является ранним показателем сосудистых изменений, который уменьшается по мере развития заболевания [519]. Авторы обнаружили более высокие уровни sEng у пациентов со стенокардией и положительными пробами с физической нагрузкой, но с нормальными данными КАГ в сравнении с пациентами с ИБС и положительной коронарографией. Более того, в данной группе концентрация sEng была ниже, чем в группе контроля. Считается, что это снижение частично вызвано повышенным образованием комплексов sEng/TGF- β 1, что угнетает функции TGF- β 1 и способствует прогрессированию атеросклероза [519]. Кроме того, в поперечном исследовании с участием подростков с СД 1 типа наблюдалось относительное снижение уровня sEng с развитием микроальбуминурии, являющейся показателем генерализованной ЭД, свидетельствующие в пользу гипотезы о том, что повышение sEng может быть ранним маркером сосудистых изменений [472]. Другое исследование показало, что у пациентов с острым ИМ уровни sEng были ниже, чем у здоровых людей, что может быть связано с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек, склонных к разрыву и образованию тромбов, а также выявило ассоциацию снижения уровней sEng с более высокой смертностью от ССЗ [344].

В то же время, у взрослых пациентов со стабильной ИБС было установлено, что sEng является независимым предиктором будущих сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных с хронической СН [426]. Так, у пациентов со сниженной фракцией выброса была обнаружена сильная корреляционная связь между более высокими уровнями sEng и такими предикторами смертности, как высокое конечное диастолическое давление в ЛЖ, низкая ФВ ЛЖ и высокий ФК СН [426]. В нашем исследовании не обнаружено статистически значимых различий концентрации sEng между пациентами трех групп согласно полученным баллам по

шкале SYNTAX, однако у пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких магистральных сосудистых бассейнов его концентрация регистрировалась на значительно более высоком уровне по сравнению с группой пациентов без указанного признака ($p < 0,0001$).

Как упоминалось выше, уровни sEng повышаются при гиперхолестеринемии и гипергликемии, которые являются факторами риска развития системной АГ. В литературе имеется ряд работ по изучению концентрации sEng и выраженности ЛГ либо тяжести преэклампсии у беременных. Однако, нами обнаружены единичные работы, описывающие взаимосвязь уровня sEng и системной АГ, гипертрофии ЛЖ и ЭД [387]. В работе Zhang Q., et al. отмечена положительная корреляционная связь уровня sEng с ТИМ сонных артерий [290].

В нашем исследовании обращает на себя внимание наличие прямой статистически значимой корреляционной связи между концентрацией сывороточного эндоглина и степенью АГ ($r = 0,2756$; $p < 0,0001$), значениями МЖП ($r = 0,1555$; $p < 0,05$), ЗСЛЖ ($r = 0,1738$; $p < 0,01$), ЛП ($r = 0,1627$; $p < 0,05$), ММЛЖ ($r = 0,1727$; $p < 0,05$), а также ТИМ сонных артерий ($r = 0,3776$; $p < 0,01$). Более того, нами впервые показана статистическая значимость различий уровня данного лабораторного показателя между группами с постоянной формой ФП и синусовым ритмом с более высокими значениями в группе с нарушением ритма ($p < 0,05$).

Продемонстрированные в настоящей работе корреляционные связи различной силы между значениями эндокана и растворимого эндоглина и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей позволяют предположить возможное их использование в качестве диагностических маркеров выраженности ЭД у пациентов с ИБС.

Анализируя такие показатели субклинического воспаления, как НЛС, СРБ и ФНО- α , стоит отметить ассоциативную связь двух последних с наличием ИБС, выраженностью атеросклеротического поражения КА, возрастом пациентов, наличием и давностью перенесенного ОКС, ангинозными приступами и высоким ФК как стенокардии, так и ХСН, наличием гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых

бассейнов (для ФНО- α) и отрицательную корреляционную связь с ФВ ЛЖ (для НЛС).

Важно подчеркнуть взаимосвязь воспалительных и апоптотических механизмов формирования и эволюции атеросклеротической бляшки, поскольку есть доказательства задержки, дефектного фагоцитоза и активного выделения провоспалительных медиаторов, сигнальных молекул при гиперлипидемии. По-видимому, при атеросклерозе имеет место «порочный круг», включающий в себя первичное воспаление, активацию проапоптотических сигнальных путей, чрезмерный апоптоз эндотелиальных клеток, макрофагов и ГМК, который, в свою очередь, сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-1 β), что, в конечном итоге, приводит к прогрессированию воспаления, апоптоза и атеросклеротического повреждения [532]. В качестве доказательства от противного можно привести исследование, которое продемонстрировало ингибирующий апоптоз ГМК сосудов по пути протенкиназ – транскрипционных регуляторов-JAK2-STAT3 эффект (JAK – от англ. Janus Kinase – семейство ассоциированных с рецепторами киназ; STAT – от англ. Signal Transducer and Activator of Transcription – активатор транскрипции, участвующий в передаче сигнала) как результат действия противовоспалительного интерлейкина-10 [391].

В настоящей работе выявлены прямые корреляционные связи различной силы и значимости между такими показателями, как GDF-15, ESM-1, p53, Bax, СРБ и ФНО, которые, в свою очередь, были отрицательно связаны с NRG-1, TRAIL, Bcl2 и Bcl2/Bax.

Патогенетическая схема участия процессов воспаления и апоптоза в атерогенезе представлена на Рисунке 36.

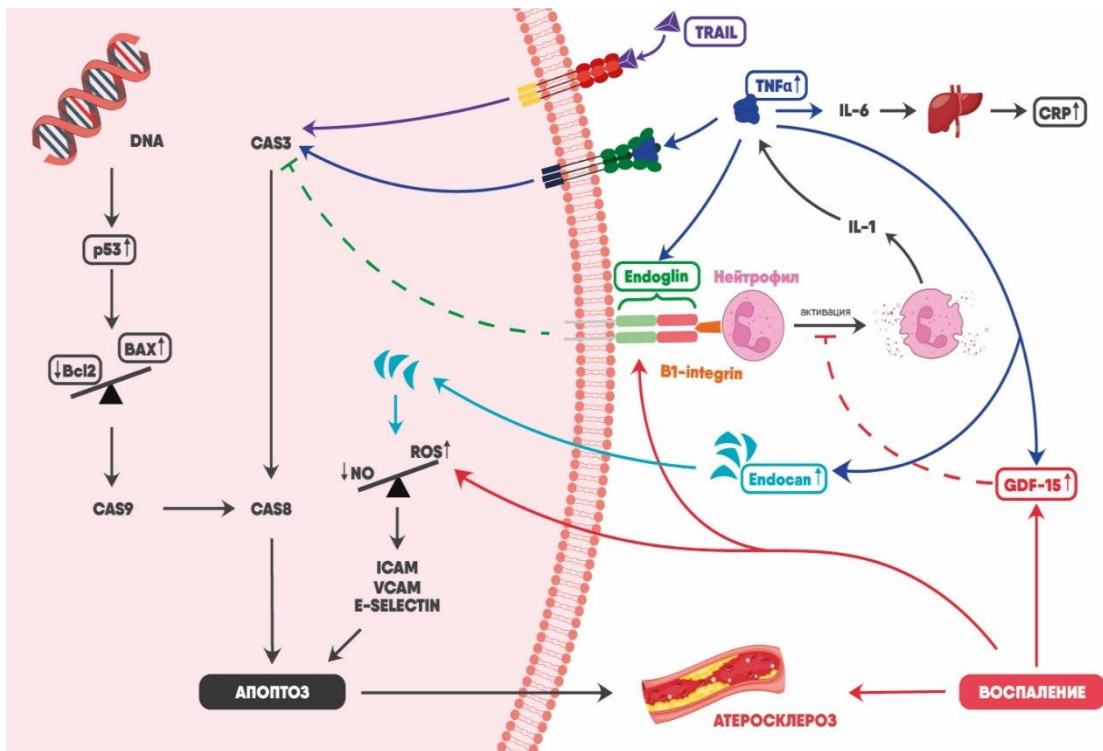


Рисунок 36. Патогенетическая схема участия процессов воспаления и апоптоза в формировании атеросклеротических изменений

В проведенном исследовании подтверждена тесная взаимосвязь активации процессов апоптоза и воспаления в процессах формирования атеросклероза и развития ИБС. Показано, что ключевыми триггерами взаимосвязи этих процессов могут быть GDF-15 и эндокан. Так, GDF-15 активирует TGF- β -рецепторы и инициирует SMAD-путь. Причем в качестве корецептора TGF- β , ассоциированного с мембраной эндотелиоцитов, может выступать уровень эндоглина, который способен модулировать и регулировать баланс между про- и антиангиогенными реакциями TGF- β . Растворимая форма сывороточного эндоглина, аналогично S-эндоглину, усиливает атерогенез за счет ингибирования экспрессии eNOS и сигнализации TGF- β . С другой стороны, GDF-15, будучи стресс-индуцированным белком, экспрессируется в ответ на различные цитокины и факторы роста, такие как интерлейкин-1 β , ФНО- α , ангиотензин II, колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF) и проапоптотический белок p53. Апоптоз считается одним из ключевых звеньев процессов атерогенеза, а морфологические признаки апоптоза обнаруживаются во всех клетках атеромы. Причем активация апоптоза может идти

как по внешнему пути, через активацию рецепторов TRAIL-R1 и TRAIL-R2, а также ФНО- α , так и по внутреннему пути апоптоза, где соотношение Bcl-2/Bax является своего рода "реостатом", регулирующим гибель клеток в зависимости от баланса между про- и антиапоптотическими факторами (Рисунок 36).

Следует отметить, что показанная в работе повышенная экспрессия эндокана, происходящая параллельно с увеличением экспрессии GDF-15, происходит в ответ на воспалительные триггеры. Исходя из того, что эндокан усиливает выработку провоспалительных цитокинов, экспрессию молекул адгезии и увеличивает адгезию между моноцитами и эндотелиальными клетками, его рост может лежать в основе развития эндотелиальной дисфункции и являться одним из патогенетических механизмов атерогенеза, связанного с развитием воспалительных изменений. Причем уровень эндокана и GDF-15 в сыворотке крови может использоваться для малоинвазивной диагностики степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, что было показано с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа с выведением уравнения расчета.

Предлагаемый нами способ может являться скрининговым; его использование позволяет за счет анализа в сыворотке крови уровней концентраций двух прогностических биомаркеров оценить выраженность раннего атеросклеротического поражения КА у пациентов с ИБС, что создает предпосылки для диспансерного наблюдения и назначения оптимально персонифицированного лечения, направленного на восстановление коронарного кровотока и метаболизма миокарда, а также позволяет неинвазивно, точно и информативно, без госпитализации больного, оценивать выраженность атеросклеротического поражения КА в амбулаторных условиях.

Таким образом, нами показано, что совместное определение комплекса биомаркеров усиливает их прогностическую ценность, а их включение в мультимаркерные шкалы стратификации риска у пациентов с ИБС является перспективным направлением для дальнейших исследований.

В 1985 году March C. J., et al. описали семейство интерлейкинов 1 (IL-1), в числе которых был представлен IL-1 β , являющийся провоспалительным цитокином и принимающий участие в поддержании воспалительного процесса [234]. Воспаление является неотъемлемой частью атерогенеза: результаты исследований, проведенных как отечественными, так и зарубежными учеными, демонстрируют убедительные данные о наличии указанных связей, и роль IL-1 β в этом процессе существенна [205, 364, 499]. При этом на функциональную активность этого фактора влияет наличие генных точечных мутаций. Так, функционально значимы такие однонуклеотидные полиморфные маркеры, как T(-511)C (rs16944) и C(3953)T (rs1143634), с разнонаправленными последствиями их наличия при различных видах патологии.

Нами были исследованы однонуклеотидные полиморфизмы гена IL1 β генных маркеров T(-511)C (некодирующая промоторная область) и C(3953)T (5-й экзон). По полиморфизму T(-511)C обнаружено, что аллельный вариант T и, в особенности, гомозиготное носительство TT являются факторами предрасположенности к развитию ИБС. Так, в группе контроля аллель T встречается в 40%, аллельное сочетание TT – в 15% случаев, а в группе пациентов аллель T составляет 56%, аллельное сочетание TT – 37% при достоверности различий более 95%.

В 5-м экзоне гена IL1 β зарегистрированы различия между группами контроля и пациентами в частотах встречаемости аллельных сочетаний – чаще у пациентов с ИБС встречалось гомозиготное сочетание TT (37,4% против 15% в группе контроля, $p < 0,01$). Эти данные говорят о том, что у носителей аллели C меньшая вероятность развития атеросклеротического поражения коронарных сосудов. По данным литературы, носительство аллели T также ассоциировалось с более интенсивным развитием воспалительного процесса [421].

Функциональная активность IL1 β проявляется в результате связывания с соответствующими клеточными рецепторами IL1R1 с активацией последующих внутриклеточных событий. Однако при этом взаимодействие цитокина с рецептором может ингибироваться его антагонистом из того же семейства

интерлейкинов – рецептором-антагонистом IL1RN, модулирующим множество иммунных и воспалительных функций, связанных с семейством IL-1 [366]. Молекула этого белка-антагониста представлена несколькими изоформами вследствие различного числа повторов 86-нуклеотидной последовательности (от двух до шести) во втором интроне гена *IL1RN*. Количество повторов ассоциируется с различиями в его функциональной активности [346]. Наиболее распространенные полиморфные варианты данного гена при этом имеют два или четыре повтора, и их количество может быть ассоциировано с патологическими проявлениями [484]. Наше исследование данного полиморфизма показало, что и в группе контроля, и в группе пациентов с ИБС наиболее часто встречающимися аллелями были 1-я (2 повтора) и 4-я (4 повтора), однако частоты их встречаемости в сравниваемых группах достоверно различались. Так, 1-я аллель встречалась в группе пациентов значимо реже, чем в группе контроля (32,4% против 56,1%, $p < 0,01$), а 4-я, напротив, значимо чаще (35,4% против 23,2%, $p < 0,05$). Дальнейший анализ аллельных сочетаний также свидетельствует о том, что в группе пациентов наблюдается преобладание сочетаний более длинных аллелей: так, показана тенденция к увеличению частоты встречаемости сочетания 4/4 у пациентов с ИБС (24,1% при 14,6% в группе контроля ($p > 0,05$)) в отличие от сочетаний коротких аллелей (сочетание 1/1 в 13,6% случаев у пациентов при 36,6% в группе контроля, ($p < 0,001$)). Таким образом, носительство и сочетание более коротких аллелей ассоциируется со снижением вероятности развития атеросклеротического процесса и наоборот, гомозиготное носительство 4-й аллели (4/4) представляется предрасполагающим фактором к развитию ИБС.

Еще одним фактором, оказывающим значительное влияние на сосудистый тонус, оказывает белковый фактор группы эндотелинов – эндотелин-1, продукт экспрессии гена *EDN1*. Для него ранее была показана ассоциативная связь активности с атеросклерозом, острыми и хроническими формами ИБС, нарушениями ритма и др. [180].

Также из литературы известно о взаимосвязи мутаций в гене *EDN1* с развитием ЭД, в частности о наиболее часто встречающейся генной мутации в

положении +5665 (rs5370), с заменой G на T, приводящей к конверсии лизина на аспарагин в кодоне 198 (лиз198асн) экзона 5 [30, 130, 150]. В нашем исследовании однонуклеотидного полиморфизма данного генетического маркера (rs5370) в группе пациентов с ИБС более, чем в половине случаев (57,0%) регистрировалась мутантная аллель T, в то время как в группе контроля этот показатель встречался лишь в 32,1% ($p < 0,01$). Еще более значительные различия регистрировались в частотах аллельных сочетаний: гомозиготный вариант TT в группе пациентов встречался наиболее часто (44,8%), значимо превышая результаты в группе контроля (2,6%) ($p < 0,01$).

Суммируя эти данные, можно утверждать, что как носительство аллели T, так и аллельные сочетания GT и TT ассоциированы с развитием ИБС.

Еще один фактор, влияющий на состояние сосудистой стенки, от изменчивости которого зависит ее функционирование – эндотелиальная синтаза окиси азота (eNOS), образующая окись азота – сильный вазодилататор, снижающий агрегацию тромбоцитов, тормозящий экспрессию эндотелина-1, провоспалительных генов и молекул адгезии. Функциональная роль эндотелиальной NO-синтазы зависит от количества молекул в клетке (уровня экспрессии гена eNOS) и от ее активности. Мутации гена *eNOS* способны приводить к изменению состояния сосудистой стенки, влияя, в том числе, на атероматоз. Среди функционально значимых мутаций eNOS важной является мутация C(-786)T (rs 2070744), сопровождающаяся снижением экспрессии гена, уменьшением синтеза и, соответственно, активности фермента, приводя к развитию ЭД и влияя на атеросклеротический процесс. Мета-анализ большого количества работ подтверждает связь данного полиморфного маркера с предрасположенностью к ИБС [443].

В нашем исследовании встречаемости мутации C(-786)T (rs 2070744) промоторной зоны гена *eNOS* обнаружены статистически значимые различия в частотах дикой (C) и мутантной (T) аллелей. В группе пациентов с атеросклерозом мутантная аллель T составляла 61,9% при ее встречаемости в группе контроля 32,5% ($p < 0,01$). Анализ частот аллельных сочетаний для данной мутации в группах

контроля и пациентов также выявил значительное увеличение частоты гомозиготного сочетания ТТ у пациентов с ИБС (19,7% против 2,5% в группе контроля, $p < 0,01$) и гетерозиготного СТ в группе контроля (39,0% у пациентов и 65,0% в группе контроля, $p < 0,01$).

Приведенные результаты говорят о значительном влиянии данной мутации на развитие атеросклеротического процесса при ИБС, что может отражать влияние данного состояния промотора на уровень синтеза белкового продукта гена – эндотелиальной синтазы окиси азота.

Изучение индивидуального генотипа человека на сегодняшний день становится основой персонализированной медицины. Представленные данные позволяют количественно оценивать вовлеченность генетических особенностей в развитие патологического процесса в сосудистой стенке и могут лечь в основу разработки методов превентивной медицины.

Анализируя психологические особенности личности пациентов с ИБС, нами продемонстрирована необходимость индивидуального подхода к построению реабилитации и психологического сопровождения больных с ИБС.

Так, представляется совершенно понятным, что у разных пациентов имеет место различный жизненный опыт, разный опыт переживания болезни, различная степень выраженности заболевания, различные, уже сформировавшиеся до болезни, черты личности, что в результате и формирует разные ТОБ.

Пациенты с ИБС наиболее часто выбирали утверждения, отражающие сенситивный (35,5%), неврастенический (28,5%), тревожный (25,6%) и паранойяльный (24,4%) ТОБ. Отметим, что эти типы отношения к болезни наблюдались и в группе здоровых испытуемых. При этом утверждения, характерные для паранойяльного отношения к болезни, здоровыми испытуемыми выбирались значимо реже. Необходимо отметить, что чистые ТОБ у наших пациентов встречались редко, чаще присутствовали смешанные. Однако преобладание выборов определенных утверждений позволяет нам говорить о содержательном наполнении отношения к болезни. Тревожное и неврастеническое отношение к болезни связано с интрапсихической реакцией на болезнь,

сопровождающейся угнетенностью, подавленностью, раздражительной слабостью, возможным «уходом в болезнь». Эти типы представляют собой дезадаптивное поведение в ситуации болезни. И очень показательна отрицательная корреляция этих ТОВ с большинством шкал опросника СОЖ, а также отрицательная корреляция неврастенического типа со всеми, а тревожного с некоторыми шкалами жизнестойкости. Соответственно, чем больше выражено у пациентов с ИБС тревожное и неврастеническое отношение к болезни, тем ниже показатели жизнестойкости и осмысленности жизни. Ранее было показано, чем выше жизнестойкость и осмысленность жизни, тем успешнее пациент справляется с ситуацией болезни [124]. При этом диагностика толерантности к неопределенности позволила выявить отрицательное отношение к новизне у пациентов с указанными ТОВ.

Сенситивное и паранойяльное отношение к болезни, в отличие от типов отношения, описанных выше, обладает интерпсихической направленностью реакции на болезнь. Здесь также наблюдается дезадаптивное поведение, но иного рода. При сенситивном отношении к болезни пациенты озабочены реакцией окружающих. При паранойяльном характере склонны к обвинению окружающих в возникновении болезни, ухудшении состояния и т.п. В нашем исследовании значимых связей между паранойяльным ТОВ и показателями жизнестойкости, осмысленности жизни, толерантности к неопределенности выявлено не было. Для сенситивного ТОВ характерно отрицательное «отношение к новизне».

Также необходимо отметить, что наиболее часто присутствующие у пациентов типы отношения к болезни (сенситивный, неврастенический, тревожный, паранойяльный) достоверно не коррелируют с теми или иными копинг-стратегиями (Таблица 48). Стало быть, нельзя говорить о преобладании определенных копинг-стратегий при преодолении сложных жизненных ситуаций, в том числе, и в ситуации болезни. Однако, если говорить о пациентах с ИБС в целом, они реже, чем здоровые испытуемые, выбирают утверждения, связанные с такими стратегиями, как конфронтация, поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы, положительная переоценка, т.е. больные

меньше используют стратегии совладающего поведения, требующие большей активности во взаимодействии с социальным миром и с собой.

Тип отношения к болезни представляет собой довольно устойчивое образование, во многом определяемое преморбидными особенностями личности; по мере течения болезни, появлении осложнений, скорее меняется не тип, а выраженность данного отношения к болезни.

Существует два пути негативного влияния хронического соматического заболевания на психику, приводящие к изменениям психической деятельности, а затем и личности [96]. Первый путь – изменение условий функционирования ЦНС (в результате имеющих место атеросклеротических процессов в сосудах брахиоцефального бассейна, энцефалопатии и т.д.), что на уровне психики, в первую очередь, приводит к снижению умственной работоспособности, неустойчивости внимания, утомляемости, ухудшению памяти и т.д.

Второй путь влияния хронической соматической болезни на психику – это реакция личности на болезнь и ее последствия. Последнее ярко проявляется при заболеваниях ССС [44].

На отношение к болезни, изменение поведения, перестройку личности пациента влияют особенности течения болезни, проявления болезни, переживания, связанные с ее последствиями, которые осознаются, осмысливаются пациентом [8, 85, 152]. Личность реагирует на ограничения, связанные с болезнью, на ситуацию лечения и сложного медицинского вмешательства, на новые, неприятные ощущения.

Важным элементом ВКБ является чувственность, интрацептивное ощущение. При ИБС многие симптомы осознаются пациентом и могут восприниматься как настораживающие, тревожные. Отметим, что интрацептивные ощущения не всегда точно, и не всегда адекватно отражают изменения в организме [8, 152]. В нашем исследовании достаточно ярко проявилось влияние интрацептивных ощущений на ВКБ, на отношение к болезни.

Так, интересны особенности личностного реагирования при нарушениях сердечного ритма. Ритм – это то, что ощущается пациентом: нарушение ритма

беспокоит, пугает, сообщает о плохом состоянии и, как результат, – пациент теряет уверенность в себе, в управляемости жизнью. Закономерно, что пациенты с постоянной формой ФП достоверно реже используют такие копинг-стратегии как «конфронтация» и «планирование решения проблемы». Таким образом, они реже используют активные действия для преодоления сложных ситуаций, уходят от активных действий в противостоянии трудностям, не выбирают путь планомерного разрешения ситуации. Более того, у пациентов с постоянной формой ФП осмысленность жизни в целом, наличие жизненных целей в будущем, интерес к жизни и ее эмоциональная насыщенность снижаются, теряется уверенность в возможности управления собственной жизнью.

В свою очередь, у пациентов с пароксизмальной формой ФП существенно не снижается осмысленность жизни, интерес к жизни, жизненные цели (различия не достигают статистически значимой величины – Таблица 42). Однако, для пациентов с пароксизмальной формой ФП оказалось характерно статистически значимое уменьшение баллов по шкалам «локус контроля – я» и «локус контроля – жизнь». Вероятно, непредсказуемость и спонтанность возможных «срывов» синусового ритма приводит к тому, что пациент не чувствует себя способным управлять собственной жизнью и контролировать события, в ней происходящие.

Показателен пример пациентов с рестенозами после ранее проведенной реваскуляризации: снижается общая толерантность к неопределенности, отношение к новизне, отношение к неопределенным ситуациям становится негативным. Показательно, что сам факт рецидива стенотического поражения ранее стентированного сосуда, возвращающаяся симптоматика ангинозных приступов, риск необходимости повторного хирургического вмешательства приводят к тому, что пациент начинает избегать неожиданных, неопределенных, непредсказуемых ситуаций (Таблица 46).

Необходимо отметить, что наличие у пациентов такого серьезного осложнения перенесенного ранее ИМ, как сформировавшая хроническая аневризма ЛЖ, сопровождаемая частым нарушением сократительной функции сердца, развитием СН, а также осознанием больным необходимости проведения

«большого» хирургического вмешательства, сопровождалось более частым выбором утверждений, характерных для эгоцентрического и, несколько реже – для эйфорического ТОБ. Также у данной категории больных отмечены меньшие значения общей осмысленности жизни, чем в группе больных без аневризмы ЛЖ. Интересно, что наличие нескольких ИМ в анамнезе приводило к более частому выбору утверждений неврастенического ТОБ.

Ярко переживается пациентами и ситуация, предшествующая оперативному вмешательству, что нашло отражение в результатах нашего исследования. Так, ТОБ, наиболее характерные для наших пациентов, - тревожный, неврастенический, сенситивный, паранойяльный, - в ситуации госпитализации для проведения АКШ, становятся более выраженными по сравнению с пациентами, направленными для консервативного лечения. Таким образом, формы дезадаптивного поведения, характерные для этих ТОБ, в ситуации перед операцией могут проявляться ярче. У пациентов, госпитализированных для проведения стентирования КА, также были выявлены более высокие баллы по шкалам тревожного, неврастенического и паранойяльного ТОБ.

Также нами показано, что у пациентов, поступивших для проведения планового хирургического вмешательства, в сравнении с пациентами, поступившими для консервативного лечения, оказалась значимо ниже уверенность в управляемости собственной жизнью, количество жизненных намерений и целей (Таблица 40). Более того, снижается и толерантность к неопределенности: больные стремятся избегать неопределенных ситуаций. Другими словами, у пациентов в ситуации предстоящего оперативного вмешательства снижается уверенность в завтрашнем дне, временная перспектива становится менее определенной.

Изменялось психологическое переживание ситуации болезни и в зависимости от объективного ухудшения состояния здоровья в виде прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов сердца. Продемонстрирована обратная корреляционная связь толерантности к неопределенности с выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС (рисунок 35). Отмечено увеличение выраженности таких ТОБ как

паранойяльный, неврастенический, тревожный при переходе от группы с умеренным атеросклеротическим поражением КА к группе с выраженным атеросклерозом и, особенно, к группе с крайне тяжелым поражением КА в соответствии со шкалой SYNTAX.

Одним из факторов, с которым связаны изменения личности и поведения пациентов в ситуации болезни, является возраст. В нашем исследовании отмечена обратная корреляционная связь между возрастом испытуемых и большинством показателей СЖО (Таблица 41). Так, с возрастом у больных с ИБС снижается осмысленность жизни, теряется интерес к жизни, ее эмоциональная насыщенность, больной не верит в свои силы, цели в будущем теряют свою значимость, сокращается временная перспектива.

Схожая картина продемонстрирована при анализе результатов теста жизнестойкости. Обнаружена обратная корреляционная связь общего балла, характеризующего уровень жизнестойкости ($r=-0,160516$; $p=0,019948$), и балла по шкале «вовлеченность» ($r=-0,202731$; $p=0,003167$) с возрастом испытуемых. Полученные нами данные говорят о том, что пациенты не принимают активного участия в происходящих событиях, они не направлены на совладание со стрессом, в данном случае, с болезнью. Полученные результаты согласуются со снижением толерантности к неопределенности, уходу от решения сложных жизненных задач по мере увеличения возраста (Таблица 45).

Снижение осмысленности жизни, жизнестойкости связаны не только с личностными изменениями, но и с возможностями когнитивной сферы. Учитывая, что пациенты, входящие в исследование, были преимущественно пожилого возраста (Me 65,0 [59,0; 69,0]), ухудшение возможностей познавательной сферы (памяти, внимания, умственной работоспособности и прочее) было обусловлено не только имеющей место соматической патологией, но и возрастными изменениями.

В дальнейшем с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа с включением была показана зависимость выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий от 11 показателей, из которых 8 являлись психологическими характеристиками: GDF-15, p53, эндокан,

паранойяльный, тревожный и обсессивно-фобический типы отношения к болезни, баллы по шкалам «отношение к сложным задачам» опросника толерантности к неопределенности, показатель осмысленности жизни теста СЖО и копинг-стратегии «самоконтроль», «положительная переоценка» и «конфронтация».

Так, паранойяльный и обсессивно-фобический типы отношения к болезни были прямо связаны с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий, в то время как тревожная реакция на болезнь имела обратную зависимость. Вероятно, крайняя подозрительность пациентов к врачебным назначениям и их мнительность, как и импульсивность, враждебность, конфликтность, свойственные конфронтационной копинг-стратегии, могут явиться одним из возможных препятствий на пути пациента к выздоровлению. При этом тревожность больных с ИБС может послужить толчком к более полному обследованию, поиску объективных данных о своем заболевании, настойчивости и высокой приверженности пациентов к лечению. Показательна также отрицательная связь атеросклероза КА с баллами по шкале «отношение к сложным задачам» опросника толерантности к неопределенности, общим показателем осмысленности жизни и копинг-стратегией «положительная переоценка»: продемонстрировано, что снижение интереса и эмоциональной насыщенности жизни, пессимистичный настрой на будущее, склонность к рефлексии, недооценивание человеком возможностей действенного разрешения проблемной ситуации ассоциированы с более выраженным атеросклерозом венечных артерий. В свою очередь, положительная связь тяжести коронарного атеросклероза со стратегией совладания со стрессом «самоконтроль» может проявляться чрезмерной требовательностью к себе, сложностями в выражении собственных переживаний.

Итак, психологическое исследование отношения к болезни и различных аспектов личностного реагирования на болезнь показывает у пациентов с ИБС:

- значимость субъективного переживания симптомов заболевания;
- сложность предоперационной ситуации, даже когда это плановое оперативное вмешательство;

- снижение личностных ресурсов по преодолению ситуации болезни по мере ухудшения объективного состояния здоровья;

- большую роль фактора возраста. С возрастом, и не только у пациентов с ИБС, изменения когнитивной и личностной сферы снижают возможности преодоления ситуации болезни, приспособления к ней. В нашем исследовании ярко проявилось изменение личности у пациентов с ИБС, связанные с увеличением возраста: снижение осмысленности жизни, жизнестойкости, толерантности к неопределенности.

Использование психологического тестирования продемонстрировало преобладание дезадаптивных ТОБ в группе пациентов с ИБС.

Полученные нами данные можно использовать при составлении реабилитационных программ и рекомендаций для пациентов с ИБС.

Стоит обратить внимание на субъективное переживание симптомов заболевания. То, что отражается в сознании, а стало быть, осмысляется, переживается, осознается, - влияет на формирование ВКБ и может либо способствовать, либо препятствовать лечению.

Очевидно, что пациент должен быть информирован о своем заболевании. В случае беспокойства пациента по поводу своих ощущений, острого их переживания, врач должен объяснять «ожидаемость» и «обычность» таких ощущений при данном заболевании у данного конкретного пациента. Однако необходимо избегать предупреждения пациента о возможных ощущениях заранее: интрацептивные ощущения могут рождаться не только на основе изменений в организме, но на основе идеи, представления, уверенности пациента; идея болезненного ощущения легко рождает истинное ощущение [152]. Также представляется целесообразным использование методов биологической обратной связи (БОС) для формирования приемов саморегуляции ощущений, в том числе, для работы с тревожностью пациента [86, 87].

Для снижения сосредоточенности пациента на сегодняшнем дне, фиксированности на ситуации болезни, во взаимодействии с пациентом лучше опираться не на внутреннюю картину болезни, а на внутреннюю картину здоровья.

Необходим акцент не на особенностях течения болезни либо лечении, а на действиях, которые помогут пациенту чувствовать себя хорошо, более комфортно, несмотря на ситуацию болезни. Таким образом, создается установка на завтрашний день [54, 55].

Работа психолога с пациентами ИБС должна включать в себя диагностику ВКБ, личностных реакций на ситуацию заболевания, особенностей переживания симптомов, связанных с заболеванием. В рамках индивидуальной консультации психолог, с учетом возраста больного, принимает его позицию относительно членов семьи, медицинского мира, социального окружения, и предлагает пациенту выработать план, действия, приемы, которые позволили бы ему спокойнее, комфортнее переживать те или иные жизненные ситуации – используется «понимающая» позиция психолога.

С учетом возраста и физического здоровья психолог может работать и со смысловой сферой пациента [96]. Эта работа направлена на более развернутое осмысление симптомов, совладание с ситуацией болезни, актуализацию целей в будущем, смягчение негативных аспектов дезадаптивного ТОВ, снижение тревоги.

Являются возможными и групповые формы работы психолога с пациентами с ИБС: беседы, дискуссии с привлечением пациентов, которые успешно перенесли операцию, либо длительно болеют, но их жизнь осмыслена и заполнена событиями, посильными делами и т.д. Групповые занятия способствуют социальному активированию пациентов, помогают преодолевать «уход в болезнь», помогают снизить тревожность, чувство беспомощности. Наиболее важно психологическое сопровождение пациента в предоперационный период, которое подразумевает тесное партнерство психолога и врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ факторов, ассоциированных с наличием ИБС, показал значимость одновременного количественного определения ряда биомаркеров, характеризующих различные этапы атерогенеза, как и выявления личностных характеристик пациентов. Проведенное исследование позволило определить наиболее значимые лабораторные показатели в оценке выраженности коронарного атеросклероза, в результате чего нами было выведено уравнение расчета, которое может быть использовано в качестве скринингового метода ранней неинвазивной лабораторной диагностики, в том числе, в амбулаторных условиях. Также в результате генетического исследования были выявлены генотипы и аллельные сочетания в генах IL1 β , eNOS, EDN1, а также частота вариабельных tandemных повторов гена IL1RN, ассоциированные с ИБС. Представленные данные позволяют оценивать вовлеченность генетических особенностей в развитие патологического процесса в сосудистой стенке и могут лечь в основу разработки методов превентивной медицины.

Анализируя психологические особенности личности пациентов с ИБС, нами продемонстрирована необходимость индивидуального подхода к построению реабилитации и психологического сопровождения данной категории больных. При проведении психологического тестирования с помощью пяти тест-опросников у пациентов с ИБС выявлена значимость субъективного переживания симптомов заболевания. Показано, что нарушения ритма, клинические проявления сердечной недостаточности, факт предстоящего оперативного вмешательства, наличие постинфарктных осложнений приводят к истощению личностных ресурсов по преодолению болезни, что может стать безусловным препятствием на пути к выздоровлению, отразиться на приверженности к лечению, что в результате приведет к негативным последствиям, более тяжелому течению заболевания и отягощенному прогнозу.

Полученные в результате данные позволяют эффективно использовать описанный комплекс молекулярно-генетических и психологических методик с целью персонифицированного скрининга пациентов с ИБС для выявления показаний как для своевременного клинического обследования, так и проведения психокоррекционных мероприятий, что будет способствовать оптимизации оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения и сократит экономические затраты системы здравоохранения.

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца в сравнении со здоровыми добровольцами выявлены большие концентрации фактора дифференцировки роста 15, эндокана, фактора некроза опухоли альфа и С-реактивного белка ($p < 0,0001$). Высокие концентрации данных маркеров ассоциируются с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX ($p < 0,0001$). Отмечается нарастание показателей по мере прогрессирования сердечной дисфункции ($p < 0,05$), увеличения функционального класса стенокардии ($p < 0,01$), толщины комплекса интима-медиа ($p < 0,05$), возраста пациентов ($p < 0,01$). Наличие у пациентов гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p < 0,05$), инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,05$), стенокардии ($p < 0,01$) хронической аневризмы левого желудочка ($p < 0,05$ для фактора дифференцировки роста 15) и ожирения ($p < 0,05$ для эндокана) ассоциируется с более высокими сывороточными концентрациями данных лабораторных маркеров.

2. В группе контроля обнаружена большая концентрация нейрегулина-1 в сравнении с пациентами с ишемической болезнью сердца ($p < 0,001$). Низкие концентрации нейрегулина-1 ассоциируются с большей выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX ($p < 0,001$). Наличие у пациентов инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,0001$), стенокардии ($p < 0,01$), хронической аневризмы левого желудочка ($p < 0,05$) и постоянной формы фибрилляции предсердий ($p < 0,05$) ассоциируется с более низкими сывороточными концентрациями нейрегулина-1, причем уменьшение его показателей происходит пропорционально увеличению функционального класса стенокардии ($p < 0,001$), увеличения объема левого желудочка ($p < 0,01$) и тяжести сердечной дисфункции ($p < 0,01$).

3. При наличии ишемической болезнью сердца большая выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий согласно шкале SYNTAX ассоциируется со снижением концентрации Bcl-2 ($p<0,0001$), Bcl-2/Bax ($p<0,0001$) и TRAIL ($p<0,0001$) и повышением – Bax ($p<0,0001$) и p53 ($p<0,0001$). Выявлено, что большая толщина комплекса интима-медиа ($p<0,001$), высокие функциональные классы стенокардии ($p<0,0001$) и сердечной недостаточности ($p<0,01$), а также наличие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p<0,001$) и постинфарктного кардиосклероза ($p<0,0001$) ассоциируются с увеличением в крови апоптотических факторов и снижением антиапоптотических, что свидетельствует о состоянии внутриклеточного метаболизма в клетках, участвующих в патологическом процессе.

4. Наличие у пациентов гемодинамически значимого атеросклеротического поражения нескольких магистральных сосудистых бассейнов ($p<0,0001$) и постоянной формы фибрилляции предсердий ($p<0,05$) ассоциируется с более высокими сывороточными концентрациями эндоглина. Отмечается увеличение показателей данного маркера по мере нарастания гипертрофии левого желудочка ($p<0,05$), размеров левого предсердия ($p<0,05$), толщины комплекса интима-медиа ($p<0,01$) и степени артериальной гипертензии ($p<0,0001$).

5. При оценке предиктивной значимости сывороточных концентраций маркеров низкоинтенсивного воспаления с помощью линейного регрессионного анализа у пациентов с ишемической болезнью сердца, только уровни фактора дифференцировки роста 15 ($\beta=0,651$; $b=0,026$; $p<0,0001$) и эндокана ($\beta=0,155$; $b=0,171$; $p<0,01$) были независимо связаны с выраженностью атеросклеротических процессов коронарного русла, что легло в основу разработанного метода малоинвазивной диагностики выраженности коронарного атеросклероза.

6. Наличие аллельного варианта T ($p<0,05$) и гомозиготное носительство TT ($p<0,01$) однонуклеотидного полиморфизма rs16944 гена IL1 β , а также гомозиготное сочетание TT ($p<0,01$) нуклеотидного полиморфизма rs1143634 в 5-

м экзоне гена IL1 β ассоциируются с ишемической болезнью сердца. Носительство и сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров гена IL1RN ассоциируется со снижением вероятности ($p<0,01$), а гомозиготное носительство и сочетание более длинных аллелей (4 и 4/4) – фактором, предрасполагающим к развитию ишемической болезни сердца ($p<0,01$). Наличие аллельного варианта T ($p<0,01$) и носительство генотипов GT ($p<0,01$) и TT ($p<0,01$) гена EDN1 в положении +5665 (rs5370), а также мутантная аллель T и гомозиготное сочетание TT в гене eNOS ($p<0,01$) ассоциированы с ИБС. Наличие гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs2070744 гена eNOS обладает протективным эффектом в отношении развития ИБС (39,0% у пациентов и 65,0% в группе контроля, $p<0,01$).

7. У пациентов с ишемической болезнью сердца чаще встречаются дезадаптивные типы отношения к болезни ($p<0,05$) в сравнении с группой контроля, в которой преобладают гармоничная, эйфорическая и анозогностическая реакции на болезнь ($p<0,0001$). Пациенты с ишемической болезнью сердца редко используют такие стратегии совладания со стрессом, как конфронтация, поиск социальной поддержки, планирование решения проблемы и положительная переоценка ($p<0,05$). Паранойяльный и обсессивно-фобический типы отношения к болезни, снижение интереса и эмоциональной насыщенности жизни, пессимистичный настрой и склонность к рефлексии были прямо связаны с выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий ($p<0,05$). Нарушения ритма, клинические проявления сердечной недостаточности, факт предстоящего оперативного вмешательства, наличие постинфарктных осложнений приводят к истощению личностных ресурсов по преодолению болезни.

8. Определение патогенетически значимых биомаркеров, выявление генотипов и аллельных сочетаний генов, а также оценка личностных характеристик пациентов позволило расширить понимание роли ряда молекулярных и психологических факторов в формировании и выраженности клинических проявлений ишемической болезни сердца. Установленные в работе патогенетические звенья и психологические особенности пациентов при данной

нозологрии являются основой для совершенствования лечебных подходов в рамках развития персонализированной медицины.

Практические рекомендации

1. С целью повышения объективности и информативности оценки выраженности коронарного атеросклероза, рекомендуется определение биомаркеров, отражающих такие различные звенья атерогенеза, как низкоинтенсивное воспаление (ФНО- α , СРБ, GDF-15), эндотелиальная дисфункция (ESM-1, sEng, NRG-1), апоптоз (Bcl2, Bax, p53, TRAIL).

2. Для стратификации риска развития ИБС рекомендуется определение генетических факторов (однонуклеотидных полиморфизмов rs16944 и rs1143634 гена IL1 β ; rs5370 гена EDN1; rs2070744 гена eNOS; VNTR-маркеров гена IL1RN). Гомозиготное носительство ТТ однонуклеотидных полиморфизмов rs16944 и rs1143634 гена IL1 β , а также наличие аллельного варианта Т и носительство генотипов GT и TT в гене EDN1 (rs5370) и аллельное сочетание TT в гене eNOS ассоциированы с ИБС. Наличие гетерозиготного генотипа СТ однонуклеотидного полиморфизма rs2070744 гена eNOS, а также носительство и сочетание более коротких аллелей (1 и 1/1) VNTR-маркеров гена IL1RN обладают протективным эффектом в отношении развития ИБС.

3. Рекомендован к использованию «Способ неинвазивной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий» с уравнением расчета как метод ранней лабораторной диагностики выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий, в том числе, в амбулаторных условиях. Способ включает расчет по уравнению, выведенному на основании регрессионного анализа с включением в него показателей фактора дифференцировки роста 15 и эндокана ($2F = -2,355 + 0,024 * \text{GDF-15, пг/мл} + 0,171 * \text{ESM-1, нг/мл}$), что позволяет оценить выраженность атеросклероза КА у пациентов с ИБС в рамках диспансерного наблюдения и назначения персонифицированного лечения.

4. Учитывая ассоциацию конвенционных и неконвенционных факторов риска в развитии ИБС, обосновано проведение психометрического тестирования с

использованием валидизированных тест-опросников с количественной оценкой результатов в качестве скрининга с целью выявления показаний для проведения своевременной психокоррекции и методов когнитивно-поведенческой психотерапии. Работа психолога с пациентами ИБС должна включать в себя диагностику внутренней картины болезни, личностных реакций на ситуацию заболевания, особенностей переживания симптомов, связанных с заболеванием.

5. Психологическое консультирование и сопровождение пациентов с ИБС, которое подразумевает тесное партнерство психолога и врача, рекомендовано для снижения уровня тревожности и нивелирования чувства беспомощности в предоперационном периоде.

6. В программы непрерывного медицинского образования для врачей терапевтических специальностей рекомендуется включение изучения особенностей личностных характеристик пациентов с ИБС для оптимизации оказания медико-социальной помощи данному контингенту населения.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Результаты проведенного исследования, продемонстрировавшего роль биомаркеров, характеризующих различные этапы атеросклеротического процесса, генотипов и аллельных сочетаний в генах, ассоциированных с ИБС, а также выявление личностных характеристик больных могут рассматриваться как фундамент для разработки и оптимизации диагностических и терапевтических подходов к пациентам с ИБС в рамках персонализированной медицины.

В частности, с целью совершенствования диагностики и прогнозирования развития атеросклеротического процесса на основе созданной модели целесообразно продолжить разработку программного приложения автоматизированной системы с использованием моделей машинного обучения и искусственного интеллекта для раннего прогнозирования атеросклеротического поражения коронарных артерий, доступное для практического здравоохранения.

Основой для совершенствования лечебных стратегий должны стать поиск и создание новых таргетных препаратов, оказывающих воздействие на показанные в проведенном исследовании ключевые точки патогенеза атеросклероза с последующей оценкой эффективности их применения. Кроме того, новым направлением для улучшения лечебных стратегий может стать разработка подходов к коррекции психологического статуса с последующей оценкой эффективности проводимого лечения в зависимости от методик психологической коррекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АКШ – аортокоронарное шунтирование
БОС – биологическая обратная связь
БСК – болезни системы кровообращения
ВВП – внутренний валовый продукт
ВКБ – внутренняя картина болезни
вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КА – коронарная артерия
КАГ - коронароангиография
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-систолический размер
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКА – левая коронарная артерия
ЛОБИ – личностный опросник Бехтеревского Института
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХ – общий холестерин
 ПЖ – правый желудочек
 ПКА – правая коронарная артерия
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 СД – сахарный диабет
 СЖО – смысловые ориентации
 СН – сердечная недостаточность
 СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
 СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 СНунФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
 СРБ – С-реактивный белок
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ТЗСд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу
 ТИМ – толщина комплекса интима-медиа
 ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу
 ТОБ – тип отношения к болезни
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа
 ФП – фибрилляция предсердий
 ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭД – эндотелиальная дисфункция
 ЭК – эндотелиальные клетки
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 Ang-1 – ангиопоэтин-1
 Араф-1 – фактор апоптотической протеазы 1 (apoptotic protease activating factor 1)
 Bcl-2 – белки семейства В-клеточной лимфомы 2

BNP – натрийуретический пептид В-типа

DR – рецепторы клеточной смерти (death receptors)

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

ErbB – эпидермальный фактор роста (Epidermal growth factor)

ESM-1 – специфическая молекула эндотелиальных клеток 1, эндокан (endothelial cell specific molecule 1)

GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15)

ICAM-1 – молекула клеточной адгезии (Intercellular Adhesion Molecule 1)

IL1RN – антагонист рецептора интерлейкина 1 (interleukin-1 receptor antagonist)

JAK-STAT – janus kinases (JAK), signal transducer and activator of transcription proteins (STAT)

JAM-A – junctional Adhesion Molecule-A

LFA-1 – антиген 1, связанный с функцией лимфоцитов (lymphocyte function-associated antigen 1),

M-CSF – колониестимулирующий фактор макрофагов (macrophage colony-stimulating factor)

NF-κB – ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NRG – нейрегулин

NT-proBNP – N –концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца (New York Heart Association)

rhNRG-1 – рекомбинантная форма нейрегулина-1

SCF – slow coronary flow

sEng – растворимая форма эндоглина

TGF-β – трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta)

TRAIL – лиганд, связанный с фактором некроза опухоли, индуцирующий апоптоз (TNF-related apoptosis-inducing ligand)

VCAM-1 – молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 (vascular cell adhesion protein 1)

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

VNTR – переменные тандемные повторы

ZRP-1 – связанный с зиксином белок 1 (zyxin-related protein 1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов, З. М. Современные биомаркеры эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях / З. М. Абдурахманов, Б. Я. Умаров, М. М. Абдурахманов. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17, N 4. – С. 612–618.
2. Абульханова-Славская, К. А. Стратегии жизни / К. А. Абульханова-Славская. – Москва : Мысль, 1991. – 299 с. – Текст : непосредственный.
3. Аверьянова, И. В. Полиморфизм -786T>C (rs2070744) гена NOS 3 как фактор риска формирования гемодинамических нарушений жителей-северян / И. В. Аверьянова, И. Н. Безменова. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2023. – Т. 29, N 4. – С. 411–418.
4. Акимов, А. Г. Особенности совладающего поведения больных соматоформными расстройствами / А. Г. Акимов. – Текст : непосредственный // Психология здоровья и болезни: клиничко-психологический подход : материалы VII Всероссийской конференции с международным участием (Курск, 23 ноября 2017 г. – 25 ноября 2018 г.) / под ред. П. В. Ткаченко. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2017. – Часть II. – С. 8–14.
5. Александер, Ф. Психосоматическая медицина: принципы и применения / Ф. Александер ; пер. с англ. А. М. Боковой, В. В. Старовойтова, под научн. ред. С. Л. Шишкина. – Москва : Институт Общегуманитарных Исследований, 2006. – 187 с. – Текст : непосредственный.
6. Алехин, А. Н. Отношение к болезни у пациентов, перенесших неотложные кардиологические состояния / А. Н. Алехин, Е. А. Трифонова, А. В. Чернорай. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, N 4. – С. 317–324.
7. Алфимова, К. А. Особенности копинг-стратегий больных ИБС с различными типами внутренней картины болезни / К. А. Алфимова. – Текст :

- непосредственный // Научная инициатива в психологии : межвузовский сборник научных трудов студентов и молодых ученых / под ред. В. П. Гаврилюка. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2020. – С. 8–14.
8. Арина, Г. А. Внутренняя картина болезни и образ мира / Г. А. Арина. – Текст : непосредственный // Психосоматика: телесность и культура / Г. А. Арина, А. Ш. Тхостов. – Москва : Академический Проект, 2009. – С. 115–123.
 9. Архинчеева, Г. С. Значение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса при гипертонических кризах / Г. С. Архинчеева. – Текст : непосредственный // Медицина завтрашнего дня : материалы XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 65-летию Читинской государственной медицинской академии : сборник научных трудов (Чита, 17–20 апреля 2018 г.) / Читинская государственная медицинская академия. – Чита : Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2018. – С. 4–5.
 10. Ассоциации полиморфных маркеров генов факторов воспаления с инфарктом миокарда / Т. Р. Насибуллин, Р. И. Садикова, Я. Р. Тимашева [и др.]. – Текст : непосредственный // Генетика. – 2014. – Т. 50, N 2. – С. 236.
 11. Ассоциация генных полиморфизмов некоторых эндотелиальных факторов с процессами резэндоотелизации стентов после плановой реваскуляризации коронарных артерий / К. Б. Тимижева, М. М. Азова, А. Аит Аисса [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 171, N 2. – С. 155–158.
 12. Ассоциация между смертностью от болезней системы кровообращения и депривацией у взрослого населения России / А. А. Зеленина, С. А. Шальнова, Г. А. Муромцева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 3. – С. 59–69.
 13. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Т. П. Гизатулина, Л. У. Мартьянова, Т. И.

- Петелина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, N 9. – С. 22–29.
14. Астапенко, Е. В. Нечетко-множественный анализ зависимости между психологическими особенностями человека и его предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям / Е. В. Астапенко, А. А. Максименко. – Текст : непосредственный // WORLD SCIENCE: PROBLEMS AND INNOVATIONS : сборник статей XXVIII Международной научно-практической конференции : в 2 ч. (Пенза, 30 января 2019 г.). – Пенза : "Наука и Просвещение" (ИП Гуляев Г. Ю.), 2019. – Часть 2. – С. 154–161.
 15. Астения в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра (концепция астенического дефекта в аспекте современных моделей негативных расстройств) / А. Б. Смулевич, Г. С. Харькова, В. М. Лобанова, Е. И. Воронова. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, N 5. – С. 7–14.
 16. Афанасьева, Ю. А. Кросс-культурные и Этнопсихологические особенности смысложизненных ориентаций подростков. – Текст : непосредственный / Ю. А. Афанасьева // Живая психология. – 2022. – Т. 9, N 6(38). – С. 26–31.
 17. Баль, А. Внутренняя картина болезни у людей с психосоматическими нарушениями / А. Баль. – Текст : непосредственный // Психология когнитивных процессов. – 2020. – N 9. – С. 62–71.
 18. Барашкова, Е. И. Биомаркеры фиброза и воспаления и риск рецидива аритмии после плановой электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / Е. И. Барашкова, В. А. Ионин, Е. И. Баранова. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, N 5. – С. 16–23.
 19. Биомаркеры апоптоза и пролиферации клеток в диагностике прогрессирования атеросклероза в различных сосудистых бассейнах / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Э. А. Климентова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П.

Павлова. – 2022. – Т. 30, N 2. – С. 243–252.

20. Биомаркеры воспаления в прогнозировании исходов хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии: результаты факторного анализа / А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2024. – Т. 64, N 2. – С. 18–26.
21. Бобченко, Т. Г. Возрастные различия и взаимосвязь типа отношения к болезни и способов совладания с ней пациентов с нарушениями мозгового кровообращения / Т. Г. Бобченко. – Текст : непосредственный // Новый взгляд. Международный научный вестник. – 2015. – N 7. – С. 92–101.
22. Вайсман, Д. Ш. Показатели смертности от ишемической болезни сердца в Российской Федерации и ряде регионов: особенности динамики и структуры / Д. Ш. Вайсман, Е. Н. Енина. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 7. – С. 23–30.
23. Василенко, Т. Д. Жизнестойкость как адаптационный ресурс при нарушении соматического и психосоматического здоровья / Т. Д. Василенко, И. А. Селина, А. В. Селин. – Текст : непосредственный // Медицинская психология в России. – 2019. – Т. 11, N 3(56). – С. 2–9.
24. Василенко, Т. Д. Особенности внутреннего телесного опыта при соматоформных расстройствах / Т. Д. Василенко, Ф. Ю. Мангушев. – Текст : непосредственный // Медицинская психология в России. – 2018. – Т. 10, N 1(48). – С. 7.
25. Вассерман, Л. И. Соотношение субъективных и объективных факторов в процессе формирования внутренней картины болезни и совладающего поведения / Л. И. Вассерман, Д. Н. Чугунов, О. Ю. Щелкова. – Текст : непосредственный // Консультативная психология и психотерапия. – 2019. – Т. 27, N 2(104). – С. 82–94.
26. Взаимосвязь основных параметров качества жизни и психологических характеристик пациентов с опухолевым поражением позвоночника / О. Ю. Щелкова, А. К. Валиев, О. А. Обухова [и др.]. – Текст : непосредственный // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2021. – Т. 13, N 2. – С. 44–

- 54.
27. Взаимосвязь психологических характеристик внутренней картины болезни и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца с параметрами их когнитивного статуса / А. В. Солодухин, В. А. Беззубова, И. Н. Кухарева [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия. Психология и педагогика. – 2017. – Т. 14, N 2. – С. 178–189.
28. Взаимосвязь психологических характеристик внутренней картины болезни и копинг-поведения пациентов с ишемической болезнью сердца с показателями их смысло-жизненных ориентаций / А. В. Солодухин, О. А. Трубникова, А. В. Серый [и др.]. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, N 2. – С. 214–220.
29. Влияние "белка молодости" GDF11 и "белков старости" CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью / Б. И. Кузник, Е. С. Гусева, С. О. Давыдов [и др.]. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2019. – Т. 25, N 5. – С. 527–539.
30. Влияние генетических полиморфизмов на функционирование постоянного сосудистого доступа у пациентов на диализе / Р. Е. Калинин, А. А. Егоров, И. А. Сучков, Н. Д. Мжаванадзе. – Текст : непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, N 1. – С. 40–44.
31. Влияние генетического полиморфизма эндотелиновой системы и дисфункции эндотелия на течение атеросклероза и результаты чрескожных коронарных вмешательств / Ю. И. Бузиашвили, И. В. Кокшенева, И. А. Инаури, И. П. Шуваев // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2019. – Т. 20, N 7–8. – С. 582–593.
32. Влияние различных оперативных вмешательств на показатели апоптоза сосудистой стенки у пациентов с атеросклерозом периферических артерий / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. В. Щулькин [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2021. – Т. 29, N 4. – С. 420–425.

33. Гематологические индексы – возможный маркер субклинического воспаления у больных ишемической болезнью сердца старческого возраста и долгожителей / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, О. И. Турна [и др.]. – Текст : непосредственный // Клинический разбор в общей медицине. – 2022. – N 6. – С. 6–13.
34. Генкина, Л. Г. Преобладание способов совладающего поведения у пациентов с онкологическими заболеваниями / Л. Г. Генкина. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2019. – N 51(289). – С. 457–458.
35. Глузман, А. В. Смыслжизненные ориентации людей пожилого возраста как психолого-педагогическая проблема / А. В. Глузман, Е. И. Поротникова. – Текст : непосредственный // Гуманитарные науки (г. Ялта). – 2023. – N 1(61). – С. 164–174.
36. Гольдшейдер, А. Боевые вопросы врачевания / А. Гольдшейдер. – Москва: Гос. изд-во, 1929. – 95 с.
37. Григорьев, В. С. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств / В. С. Григорьев, К. В. Петросян, А. В. Абросимов. – Текст : непосредственный // Креативная кардиология. – 2019. – Т. 13, N 2. – С. 159–172.
38. Диагностические и терапевтические аспекты нейрегулина-1: обзор литературы / А. М. Алиева, Н. В. Теплова, Е. В. Резник [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медицинский журнал. – 2023. – Т. 29, N 2. – С. 127–140.
39. Длужневская, Л. А. Влияние смысложизненных ориентаций на удовлетворенность жизнью / Л. А. Длужневская, И. Г. Длужневский. – Текст : непосредственный // Ярославский педагогический вестник. – 2022. – N 2(125). – С. 106–114.
40. Долгова, Ю. Н. Связь смысложизненных ориентаций с копингами в стрессовой ситуации / Ю. Н. Долгова, Э. В. Лихачева, А. С. Огнев. – Текст: непосредственный // Актуальные проблемы общества, экономики и права в

контексте глобальных вызовов : сборник материалов XVIII Международной научно-практической конференции (Москва, 02 марта 2023 г.). – Санкт-Петербург : Печатный цех, 2023. – С. 54–61.

41. Драпкина, О. М. Динамика региональных показателей смертности от кардиологических причин в России в 2019–2020 гг. / О. М. Драпкина, И. В. Самородская. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, N 10. – С. 16–25.
42. Драпкина, О. М. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью / О. М. Драпкина, Л. О. Палаткина. – Текст : непосредственный // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, N 6(80). – С. 341–346.
43. Драпкина, О. М. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления / О. М. Драпкина, Л. О. Палаткина. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, N 3. – С. 317–321.
44. Дубинина, Е. А. Психологические аспекты реабилитации пациентов, перенёвших инфаркт миокарда / Е. А. Дубинина. – Текст : непосредственный // Медицинская психология в России. – 2018. – Т. 10, N 2(49). – С. 3.
45. Женихов, В. А. Ассоциация полиморфизма T(-786)C гена NOS3 с развитием сердечно-сосудистой патологии у пожилых людей разных этнических групп / В. А. Женихов, С. П. Корунная, В. Э. Хватаев. – Текст : непосредственный // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – N 97–9. – С. 136–139.
46. Жизнестойкость и способы совладания со стрессом у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Овчинников, А. Н. Султанова, А. А. Коваленко, Т. Ю. Сычева. – Текст : непосредственный // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – N 2. – С. 72–77.
47. Зайцева, А. Э. Способы совладающего поведения у подростков с хронической соматической патологией / А. Э. Зайцева. – Текст : непосредственный // Психология – наука будущего : материалы VII

- Международной конференции молодых ученых «Психология – наука будущего» (Москва, 14–15 ноября 2017 г.) / под ред. А. Л. Журавлева, Е. А. Сергиенко. – Москва : Институт психологии РАН, 2017. – С. 285–289.
48. Заришняк, Н. В. Госпитализированные пациенты терапевтического профиля: взаимосвязь типа отношения к болезни и качества жизни / Н. В. Заришняк, А. М. Кулбаисов, Е. В. Гаврилова. – Текст : непосредственный // Клиническая и специальная психология. – 2020. – Т. 9, N 4. – С. 36–56.
49. Злобина, М. В. Многомерность психологических характеристик феномена «толерантность/интолерантность к неопределенности» / М. В. Злобина, О. М. Краснорядцева. – Текст : непосредственный // Системная психология и социология. – 2023. – N 3(47). – С. 32–44.
50. Злобина, М. В. Психологические маркеры устойчивости жизненного мира молодых людей с разным уровнем толерантности к неопределенности / М. В. Злобина, О. М. Краснорядцева. – Текст : непосредственный // Вестник Омского университета. Серия: Психология. – 2023. – N 4. – С. 17–27.
51. Значение биологических маркеров в оценке эндотелиальной дисфункции / Ю. С. Тимофеев, М. А. Михайлова, О. Н. Джиева, О. М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 9. – С. 113–119.
52. Зубарева, О. А. Взаимосвязь совладающего поведения с типами отношения к болезни у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца / О. А. Зубарева. – Текст : непосредственный // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2014. – Т. 21, N 4. – С. 32–35.
53. Зубарева, О. А. Типы отношения к болезни у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца в остром периоде / О. А. Зубарева. – Текст : непосредственный // В мире научных открытий. – 2015. – N 1(61). – С. 396–404.
54. Зябкина, И. В. Внутренняя картина болезни и внутренняя картина здоровья: на что опираться при психологическом сопровождении пациента / И. В. Зябкина. – Текст : непосредственный // ДНИ НАУКИ КФУ им. В. И.

- Вернадского : сборник тезисов участников III научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава, аспирантов, студентов и молодых ученых (Симферополь, 01–03 ноября 2017 г.). – Симферополь : Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, 2017. – Т. 7. – С. 641–642.
- 55.Зябкина, И. В. Внутренняя картина здоровья и внутренняя картина болезни / И. В. Зябкина. – Текст : непосредственный // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. – 2021. – Т. 7 (73), № 1. – С. 126–137.
- 56.Иерусалимцева, О. В. Психологические аспекты феноменов здоровья и отношения к здоровью / О. В. Иерусалимцева. – Текст : непосредственный // Психологические науки: теория и практика : материалы Международной научной конференции (Москва, 20–23 февраля 2012 г.). – Москва : КТ "Буки-Веди", 2012. – С. 76–78.
- 57.Ильмузина, А. В. Влияние комплаентности на поведение в болезни при хроническом панкреатите / А. В. Ильмузина, О. Ю. Мерзлая. – Текст : непосредственный // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. В 2-х томах (Курск, 07 февраля 2020 г.) / под ред. В. А. Лазаренко. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2020. – Т. II. – С. 510–513.
- 58.Ипохондрия и соматоморфные расстройства / А. Б. Смулевич, А. С. Тиганов, Э. Б. Дубницкая [и др.]; под ред. А. Б. Смулевича. – Москва: ИПТК "Логос", 1992. – 175 с. – Текст : непосредственный.
- 59.К вопросу о роли апоптоза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Э. А. Климентова, А. А. Егоров. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, N 4. – С. 418–427.
- 60.Качество жизни и смысложизненные ориентации у ликвидаторов

- последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде / С. С. Алексанин, В. Ю. Рыбников, М. В. Санников, М. В. Савельева. – Текст : непосредственный // Вестник психотерапии. – 2020. – N 73(78). – С. 59–66.
- 61.Квашнина, М. М. Неопределенность в контексте психологии: теоретический обзор толерантности к неопределенности / М. М. Квашнина. – Текст : непосредственный // Человек, общество, технологии: вопросы взаимодействия в современном мире : сборник статей III Международной научно-практической конференции (Петрозаводск, 08 января 2024 г.). – Петрозаводск : Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И. И.), 2024. – С. 37–40.
- 62.Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. Евразийское руководство / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 3. – С. 113–418.
- 63.Копинг-поведение в системе психосоциальной оценки пациентов, ожидающих трансплантации сердца / Р. Ю. Шиндриков, О. Ю. Щелкова, Е. А. Демченко, Ю. М. Миланич. – Текст : непосредственный // Консультативная психология и психотерапия. – 2020. – Т. 28, N 2(108). – С. 170–189.
- 64.Коршак, А. А. Взаимосвязь толерантности к неопределенности и смысло-жизненных ориентаций как личностных компонентов мотивационно-нравственной сферы / А. А. Коршак. – Текст : непосредственный // Вестник Южно-Уральского государственного гуманитарно-педагогического университета. – 2023. – N 3(175). – С. 235–254.
- 65.Краснушкин, Е. К. Психиатрия на службе у соматической медицины / Е. К. Краснушкин. – Текст : непосредственный // Врачебное дело. – 1947. – N 8. – С. 351.
- 66.Крюкова, Т. Л. Опросник способов совладания (адаптация методики WCQ) / Т. Л. Крюкова, Е. В. Куфтяк. – Текст : непосредственный // Журнал

- практического психолога. – 2007. – N 3. – С. 93–112.
- 67.Лакомская, А. В. Жизнестойкость больных перенесших разные виды операций на сосудах сердца / А. В. Лакомская. – Текст : непосредственный // Вестник психотерапии. – 2015. – N 56(61). – С. 111–120.
- 68.Лакомская, А. В. Исследование взаимосвязей жизнестойкости и психологического благополучия больных зрелого возраста с кардиопатологией / А. В. Лакомская. – Текст : непосредственный // Смоленский медицинский альманах. – 2015. – N 3. – С. 26–29.
- 69.Лакомская, А. В. Психологическое благополучие у больных, перенесших операцию на сосудах сердца / А. В. Лакомская. – Текст : непосредственный // Вестник психотерапии. – 2017. – N 62(67). – С. 87–98.
- 70.Лакосина, Н. Д. Медицинская психология / Н. Д. Лакосина, Г. К. Ушаков. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва : Медицина, 1984. – 272 с. – Текст : непосредственный.
- 71.Ларионов, П. М. Психосоматические отношения при артериальной гипертензии / П. М. Ларионов. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, N 3. – С. 121–128.
- 72.Леонтьев, Д. А. Вызов неопределенности как центральная проблема психологии личности / Д. А. Леонтьев. – Текст : непосредственный // Психологические исследования. – 2015. – Т. 8, N 40. – С. 2.
- 73.Леонтьев, Д. А. Диагностика толерантности к неопределённости. Шкала Маклейна / Д. А. Леонтьев, Е. Н. Осин, Е. Г. Луковицкая. – Москва : Смысл, 2019. – 60 с. – Текст : непосредственный.
- 74.Леонтьев, Д. А. Психология смысла. Природа, строение и динамика смысловой реальности / Д. А. Леонтьев. – 2-е изд., испр. – Москва : Смысл, 2003. – 488 с. – Текст : непосредственный.
- 75.Леонтьев, Д. А. Тест смысложизненных ориентации (СЖО) / Д. А. Леонтьев. – 2-е изд. – Москва : Смысл, 2000. – 18 с. – Текст : непосредственный.
- 76.Литвинова, Н. Ю. Смысложизненные ориентации личности при тенденциях нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы как предмет

- психологического сопровождения / Н. Ю. Литвинова. – Текст: непосредственный // Мир науки, культуры, образования. – 2019. – N 5(78). – С. 272–274.
- 77.Лифинцева, А. А. Феномен неопределенности как субъективный опыт пациента в ситуации болезни / А. А. Лифинцева, Т. Д. Деркач, Н. Штолде. – Текст : непосредственный // Клиническая и специальная психология. – 2018. – Т. 7, N 1. – С. 1–12.
- 78.Личко, А. Е. Личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ). Методы психологической диагностики и коррекции в клинике / А. Е. Личко. – Ленинград : Медицина, 1983. – 312 с. – Текст : непосредственный.
- 79.Лурия, Р. А. Внутренняя картина болезней и язтрогенные заболевания / Р. А. Лурия. – 4-е изд. – Москва : Медицина, 1977. – 52 с. – Текст : непосредственный.
- 80.Максимов, В. Н. Современные подходы к оценке индивидуального риска развития ИБС: состояние, проблемы, перспективы / В. Н. Максимов, С. В. Минних, А. А. Иванова. – Текст : непосредственный // Атеросклероз. – 2024. – Т. 20, N 2. – С. 154–161.
- 81.Мальцева, О. Е. Особенности отношения к болезни пациентов с артериальной гипертензией / О. Е. Мальцева, Е. Г. Гурская. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (Гродно, 26–27 января 2017 г.). – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2017. – С. 590–594.
- 82.Манюгина, Е. А. Роль стресс-совладающего поведения в формировании отношения к болезни у курящих пациентов с артериальной гипертензией / Е. А. Манюгина, А. В. Бурсиков, О. В. Швагер. – Текст : непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, N 4. – С. 280–287.
- 83.Маркеры воспаления у больных хронической ишемической болезнью сердца со стенозом аортального клапана / О. И. Афанасьева, Н. А. Тмоян, Е. А. Клесарева [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский

- кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, N 9. – С. 17–22.
84. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности / Ю. А. Федоткина, А. Л. Комаров, А. Б. Добровольский [и др.]. – Текст : непосредственный // Атеротромбоз. – 2022. – N 2. – С. 64–78.
85. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями : пособие для врачей и медицинских психологов / Л. И. Вассерман, Б. В. Иовлев, Е. Р. Исаева [и др.]. – Санкт -Петербург : НИПНИ им. Бехтерева, 2009. – 38 с. – Текст : непосредственный.
86. Минко, Э. А. БОС-тренинг по variability ритма сердца в кардиореабилитации после аортокоронарного шунтирования / Э. А. Минко. – Текст : непосредственный // Психология. Психофизиология. – 2022. – Т. 15, N 2. – С. 133–141.
87. Минко, Э. А. Оценка эффективности психофизиологической саморегуляции в кардиореабилитации по показателям variability ритма сердца / Э. А. Минко. – Текст : непосредственный // Психология. Психофизиология. – 2021. – Т. 14, N 2. – С. 123–132.
88. Мирболок, А. К понятию копинг-стратегии поведения / А. Мирболок. – Текст : непосредственный // Вестник Ереванского университета. Философия, Психология. – 2013. – Т. 139, N 4. – С. 70–77.
89. Морозов, А. А. 70 лет диагностики толерантности к неопределенности: проблемы и перспективы / А. А. Морозов. – Текст : непосредственный // Вестник Белорусского государственного педагогического университета. Серия 1. Педагогика. Психология. Филология. – 2023. – N 2(116). – С. 71–74.
90. Мотовилин, О. Г. Стратегии совладания (копинг-стратегии) у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа на инсулинотерапии: связь с эмоциональным благополучием и уровнем гликемического контроля / О. Г. Мотовилин, Ю. А. Шишкова, Е. В. Суркова. – Текст : непосредственный // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, N 4. – С. 41–47.

91. Мухамбетова, Г. Н. Прогностическое значение маркеров апоптоза при хронической ишемической болезни сердца : специальность 14.01.04 "Внутренние болезни" : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Мухамбетова Гульназ Насихатовна ; Астраханский государственный медицинский университет. – Астрахань, 2019. – 132 с. – Текст : непосредственный.
92. Мясищев, В. Н. Психология отношений: избранные психологические труды / В. Н. Мясищев. – 4-е изд. – Москва : МПСИ, 2011. – 398 с. – Текст: непосредственный.
93. Нейрегулин-1 β , биомаркеры системного воспаления и миокардиального фиброза у больных с хронической сердечной недостаточностью / К. А. Жбанов, Е. Ю. Салахеева, И. Я. Соколова [и др.]. – Текст : непосредственный // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2022. – Т. 18, N 5. – С. 522–529.
94. Непосредственные результаты апоптоза тромбоцитов у пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда / А. А. Соколовская, М. А. Попов, Е. А. Сергеева [и др.]. – Текст : непосредственный // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 64, N 6. – С. 663–672.
95. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / К. Н. Витт, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 2. – С. 35–43.
96. Николаева, В. В. Влияние хронической болезни на психику: Психологическое исследование / В. В. Николаева. – Москва : МГУ, 1987. – 168 с. – Текст : непосредственный.
97. Николаева, В. В. От традиционной психосоматики к психологии телесности / В. В. Николаева, Г. А. Арина. – Текст : непосредственный // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 1996. – N 2. – С. 8–17.
98. Новикова, А. С. Выраженность тревоги и депрессии, отношение к болезни

- пациентов с полипами желудка / А. С. Новикова, И. Ю. Колесникова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – N 1. – С. 27.
99. Овчинников, А. А. Особенности механизмов психологической защиты и копинг-стратегий у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. А. Овчинников, А. Н. Султанова. – Текст : непосредственный // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – N 3. – С. 36.
100. Оленева, Т. А. Отношение к болезни у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, в поликлинике и стационаре / Т. А. Оленева, И. В. Субботина, А. С. Ушакова. – Текст : непосредственный // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – N 1–1. – С. 33–34.
101. Особенности ассоциации ультразвуковых, гемодинамических и биохимических показателей атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца / В. Я. Поляков, А. А. Старичкова, Ю. А. Николаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский научный медицинский журнал. – 2021. – Т. 41, N 5. – С. 83–88.
102. Особенности внутренней картины болезни пациентов с артериальной гипертензией / И. В. Григорьева, В. В. Евсеенко, В. И. Григорьев, С. А. Игумнов. – Текст : непосредственный // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2011. – N 2. – С. 35–43.
103. Особенности липидемии и атеросклеротического поражения коронарного русла у лиц с острым коронарным синдромом и субклиническим гипотиреозом / Е. Б. Петрова, О. Н. Шишко, Т. В. Статкевич [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Авиценны. – 2022. – Т. 24, N 3. – С. 306–316.
104. Особенности личностно-адаптационного потенциала у женщин молодого и среднего возраста с острым инфарктом миокарда / Н. С. Третьякова, И. А. Леонова, С. А. Болдуева, С. Л. Соловьева. – Текст : непосредственный // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – N

1(78). – С. 38–45.

105. Особенности психологического статуса при остром инфаркте миокарда у женщин и мужчин / Т. О. Николаева, В. В. Аникин, О. А. Изварина, А. А. Седова. – Текст : непосредственный // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2020. – N 4. – С. 54–62.
106. Особенности совладающего поведения (копинг-стратегий) у больных рассеянным склерозом (обзор) / К. А. Дибривная, Е. В. Ениколопова, Ю. В. Зубкова, А. Н. Бойко. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, N 2–2. – С. 48–52.
107. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении дапаглифлозина в составе различных схем терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка / М. В. Журавлева, С. В. Недогода, Ю. В. Гагарина, Т. В. Марин. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, N 7. – С. 45–53.
108. Параметры, связанные с наличием значимого коронарного атеросклероза / Ю. А. Котова, А. А. Зуйкова, Н. В. Страхова [и др.]. – Текст : непосредственный // Терапия. – 2021. – Т. 7, N 5(47). – С. 33–38.
109. Пенявская, А. В. Типология отношения к болезни и общественно опасному деянию больных шизофренией во взаимосвязи с психологическими характеристиками / А. В. Пенявская, Э. И. Мещерякова, И. Я. Стоянова. – Текст : непосредственный // Сибирский психологический журнал. – 2020. – N 77. – С. 111–129.
110. Первушина, О. Н. Переживание пандемии COVID-19 и толерантность к неопределенности / О. Н. Первушина, А. А. Федоров, Е. А. Дорошева. – Текст : непосредственный // Reflexio. – 2020. – Т. 13, N 1. – С. 5–20.
111. Погосова, Н. В. Профилактическая кардиология 2024: состояние проблемы и перспективы развития / Н. В. Погосова, С. А. Бойцов. – Текст:

непосредственный // Кардиология. – 2024. – Т. 64, N 1. – С. 4–13.

112. Пономарев, В. И. Особенности внутренней картины болезни у пациентов с артериальной гипертензией / В. И. Пономарев, М. Н. Дарижапова. – Текст : непосредственный // Научные исследования: векторы развития : сборник материалов Международной научно-практической конференции (Чебоксары, 07 мая 2018 г.) / редкол.: О. Н. Широков [и др.]. – Чебоксары : Общество с ограниченной ответственностью "Центр научного сотрудничества "Интерактив плюс", 2018. – С. 84–86.
113. Поселюгина, О. Б. Клинико-психологические особенности больных артериальной гипертензией, потребляющих повышенное количество поваренной соли / О. Б. Поселюгина. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – N 5(25). – С. 32–36.
114. Походзилова, В. В. Теоретический обзор значимости жизнестойкости в условиях современного мира / В. В. Походзилова. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы педагогики и психологии. – 2023. – Т. 4, N 6. – С. 44–49.
115. Применение популяционного биобанка для анализа частот клинически значимых ДНК-маркеров у населения России: биоинформатические аспекты / И. О. Горин, В. С. Петрушенко, Ю. С. Записецкая [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, N 6. – С. 168–178.
116. Прогностическая роль нейрегулина-1 β у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка / К. А. Жбанов, А. А. Щендрыгина, Е. Ю. Салахеева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2022. – Т. 62, N 9. – С. 3–8.
117. Психологическая адаптация и качество жизни пациентов, перенесших ампутацию нижней конечности в связи с онкологическим заболеванием / О. Ю. Щелкова, М. В. Яковлева, Е. Б. Усманова [и др.]. – Текст : непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, N 1. – С. 79–94.

118. Психологические основы повышения эффективности восстановительного лечения больных ИБС после коронарного шунтирования / Д. А. Еремина, Н. Е. Круглова, О. Ю. Щелкова, М. В. Яковлева. – Текст : непосредственный // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика. – 2014. – N 1. – С. 54–68.
119. Психосоматические синдромы у больных хронической ишемической болезнью сердца и их влияние на ее течение / А. Л. Сыркин, А. Б. Смулевич, Е. А. Сыркина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 12, N 5. – С. 395–401.
120. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: жизненное истощение и его ассоциации с биохимическими маркерами воспаления среди лиц 25–44 лет / В. В. Гафаров, Е. А. Громова, Е. В. Каштанова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, N 2. – С. 73–78.
121. Психофизиологические корреляты параметров внутренней картины болезни и стресс-преодолевающего поведения пациентов с ишемической болезнью сердца на этапе подготовки к операции коронарного шунтирования / А. В. Солодухин, О. А. Трубникова, М. С. Яницкий [и др.]. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2020. – N 8. – С. 83–87.
122. Психоэмоциональный стресс у лиц с хроническими неинфекционными заболеваниями: данные ЭССЕ-РФ и ЭССЕ-РФ2 / Л. И. Гоманова, Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 10. – С. 53–63.
123. Размер адипоцитов эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным атеросклерозом: связь с показателями липидтранспортной функции крови, углеводного обмена и содержанием маркеров воспаления / О. А. Кошельская, Е. С. Кравченко, Н. В. Нарыжная [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2024. – Т. 64, N 9. – С. 48–57.

124. Рассказова, Е. И. Жизнестойкость и ее диагностика / Е. И. Рассказова, Д. А. Леонтьев. – Москва : Смысл, 2019. – 159 с. – Текст : непосредственный.
125. Рассказова, Е. И. Саморегуляция в психологии здоровья и клинической психологии / Е. И. Рассказова. – Текст : непосредственный // Вопросы психологии. – 2012. – N 1. – С. 75–82.
126. Региональная вариабельность мужской и женской смертности от трех форм ишемической болезни сердца (сравнение двух периодов 2017–2019 и 2020–2022 гг.) / И. В. Самородская, И. В. Ключников, Р. Н. Шепель [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 4. – С. 52–63.
127. Резникова, Т. В. О моделировании внутренней картины болезни / Т. В. Резникова, В. М. Смирнов. – Ленинград : Медицина, 1976. – 124 с. – Текст : непосредственный.
128. Роль воспаления, аутотаксина и липопротеида(а) при дегенеративном стенозе аортального клапана у пациентов с ишемической болезнью сердца / А. Л. Бурдейная, О. И. Афанасьева, Е. А. Клесарева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, N 2. – С. 12–18.
129. Роль гематологических индексов в прогнозировании исходов у больных с острым коронарным синдромом / Л. В. Борисова, А. С. Пушкин, С. В. Ким [и др.]. – Текст : непосредственный // Лабораторная служба. – 2018. – Т. 7, N 2. – С. 49–55.
130. Роль полиморфизма генов, задействованных в атерогенезе, в формировании стабильной ишемической болезни сердца / А. В. Понасенко, М. В. Хуторная, А. В. Цепкина [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т. 15, N 3. – С. 221–227.
131. Роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в регуляции и развитии осложнений беременности / О. Г. Тишкова, Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, Ю. Ю. Уханова. – Текст : непосредственный // Астраханский

медицинский журнал. – 2022. – Т. 17, N 1. – С. 14–22.

132. Роль фактора дифференцировки роста-15 в оценке прогноза пациентов после неосложненного инфаркта миокарда / А. С. Галявич, А. А. Сабирзянова, Л. В. Балеева, З. М. Галеева. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2023. – Т. 63, N 2. – С. 40–45.
133. Ростовый фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий / Т. П. Гизатулина, Л. У. Мартыанова, Т. И. Петелина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник аритмологии. – 2020. – Т. 27, N 3(101). – С. 25–33.
134. Ростовый фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства / Е. Н. Кривошеева, Е. С. Кропачева, А. Б. Добровольский [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, N 7. – С. 24–30.
135. Саенко, Л. А. Компетентностный подход при развитии смысловых ориентаций у студентов педагогического профиля / Л. А. Саенко. – Текст : непосредственный // Научные исследования и образование. – 2017. – N 4(28). – С. 100–102.
136. Салихова, А. Б. Личностные ценности и изменения ценностных приоритетов в ситуации неопределенности (на примере пандемии COVID-19) / А. Б. Салихова, М. В. Алашеева, Н. Р. Салихова. – Текст : непосредственный // Психология. Психофизиология. – 2021. – Т. 14, N 3. – С. 69–79.
137. Самолук, М. О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. О. Самолук, Н. Ю. Григорьева. – Текст: непосредственный // Кардиология. – 2019. – Т. 59, N 3S. – С. 4–9.
138. Свердел, А. А. Связь лейкоцитарных индексов и характера течения ИБС / А. А. Свердел, З. М. Тав. – Текст : непосредственный // Современная

медицина новые подходы и актуальные исследования: сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 30-летнему юбилею Медицинского института ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет» (Грозный, 22 октября 2020 г.). – Грозный : Чеченский государственный университет, 2020. – С. 93–98.

139. Сережина, Е. К. Новые биомаркеры повреждения, воспаления и ремоделирования в дифференциальной диагностике типов сердечной недостаточности / Е. К. Сережина, А. Г. Обрезан. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, N 1. – С. 166–171.
140. Смулевич, А. Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи) / А. Б. Смулевич. – Текст : непосредственный // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т. 2, N 2. – С. 36–40.
141. Смысловая обусловленность внутренней картины болезни пациентов кардиологического профиля / А. В. Серый, М. С. Яницкий, А. В. Солодухин, М. А. Наплавкова. – Текст : непосредственный // Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности. – 2021. – N 11. – С. 179–188.
142. Соболева, А. Е. Взаимосвязь жизнестойкости и отношения к работе у медицинских работников / А. Е. Соболева. – Текст : непосредственный // Устойчивое развитие науки и образования. – 2018. – N 8. – С. 46–50.
143. Сорокин, И. Д. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции / И. Д. Сорокин, А. А. Афанасьев, Д. А. Малинина. – Текст : непосредственный // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, N 3. – С. 91–92.
144. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024 / О. Л. Барбараш, Ю. А. Карпов, А. В. Панов [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, N 9. – С. 166–229.
145. Стратегии совладания со стрессом – новые маркеры в диагностике

- скрытой артериальной гипертонии у лиц молодого возраста / А. О. Шевченко, Ю. М. Юферева, Ю. А. Герасимова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 1. – С. 6–15.
146. Стрюкова, Е. В. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и гемостаза при атеросклерозе и гены, ответственные за их регуляцию / Е. В. Стрюкова, Ю. И. Рагино, В. Н. Максимов. – Текст : непосредственный // Атеросклероз. – 2017. – Т. 13, N 1. – С. 49–56.
147. Сывороточные биомаркеры у пациентов с псориазом и ишемической болезнью сердца и их влияние на госпитализацию в проспективном 4-летнем одноцентровом неконтролируемом исследовании / А. М. Аминева, И. А. Лакман, Е. А. Бадыкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, N S1. – С. 25–31.
148. Ткаченко, В. В. Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс и липидный профиль у пациентов с инфарктом миокарда без обструкции коронарных артерий / В. В. Ткаченко, Н. С. Карпунина. – Текст : непосредственный // Кардиологический вестник. – 2022. – Т. 17, N 2–2. – С. 68–69.
149. Тревожно-депрессивные расстройства у больных ишемической болезнью сердца с пограничными стенозами коронарных артерий и висцеральным ожирением / Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина, О. В. Дуничева [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, N 4. – С. 26–32.
150. Троицкая, Н. И. Молекулярно-генетические полиморфизмы C786T гена eNOS и LYS198ASN гена END1 при синдроме диабетической стопы / Н. И. Троицкая, К. Г. Шаповалов, В. А. Мудров. – Текст : непосредственный // Трансляционная медицина. – 2022. – Т. 9, N 4. – С. 13–19.
151. Тхостов, А. Ш. Болезнь как семиотическая система / А. Ш. Тхостов. – Текст : непосредственный // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. – 1993. – N 1. – С. 3–16.
152. Тхостов, А. Ш. Психология телесности / А. Ш. Тхостов. – Москва:

Смысл, 2002. – 287 с. – Текст : непосредственный.

153. Тхостов, А. Ш. Теоретические проблемы исследования внутренней картины болезни. Психологическая диагностика отношения к болезни при нервно-психической и соматической патологии / А. Ш. Тхостов, Г. А. Арина, Ф. И. Фурдуй. – Кишинев : Штиинца, 1990. – 240 с. – Текст : непосредственный.
154. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности / А. М. Алиева, Е. В. Резник, Т. В. Пинчук [и др.]. – Текст : непосредственный // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, N 1(69). – С. 14–23.
155. Фактор дифференцировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда / А. А. Сабирзянова, А. С. Галявич, Л. В. Балеева, З. М. Галеева. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, N 11. – С. 42–48.
156. Фактор некроза опухоли-альфа у больных ишемической болезнью сердца в старческом возрасте / С. В. Тополянская, Т. А. Елисеева, О. Н. Вакуленко, Л. И. Дворецкий. – Текст : непосредственный // Успехи геронтологии. – 2021. – Т. 34, N 1. – С. 64–70.
157. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" : от 21.11.2011 № 323-ФЗ (действует с 22.11.2011 г., за исключением отдельных положений). – Москва : КноРус, 2012. – 95 с. – Текст : непосредственный.
158. Фомин, И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать / И. В. Фомин. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т. 21, N 8. – С. 7–13.
159. Франкл, В. Сказать жизни «Да!»: Психолог в концлагере / В. Франкл; пер. с нем. – 9-е изд. – Москва : Альпина нонфикшн, 2019. – 239 с. – Текст : непосредственный .
160. Хазова, Е. В. Полиморфизм rs1143634 гена интерлейкина-1 β и

- кардиоваскулярные осложнения у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, Е. В. Валеева. – Текст: непосредственный // Евразийский кардиологический журнал. – 2023. – N 4(45). – С. 64–68.
161. Характер питания и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Результаты 6–летнего проспективного наблюдения за когортой исследования ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, А. В. Капустина, В. А. Куценко [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29, N 9. – С. 8–19.
162. Хлынова, О. В. Цитокиновый статус пациента с инфарктом миокарда как возможный предиктор степени коронарного атеросклероза / О. В. Хлынова, Е. А. Шишкина, Н. И. Абгарян. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, N 3. – С. 155–160.
163. Хоролец, Е. В. Возрастные аспекты острого инфаркта миокарда / Е. В. Хоролец, С. В. Шлык, О. И. Бычкова. – Текст : непосредственный // Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21, N 1. – С. 31–35.
164. Хоролец, Е. В. Маркеры прогноза сердечной недостаточности у пациентов с острым инфарктом миокарда / Е. В. Хоролец, С. В. Шлык, Л. А. Хаишева. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – N 4 (76). – С. 56–61.
165. Хромцова, О. М. Качество жизни и типы отношения к болезни у пожилых пациентов с артериальной гипертензией / О. М. Хромцова, И. Е. Оранский. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2010. – N 10(75). – С. 117–122.
166. Церковский, А. Л. Современные взгляды на копинг-проблему / А. Л. Церковский. – Текст : непосредственный // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2006. – Т. 5, N 3. – С. 112–121.
167. Циркулирующий нейрегулин-1 и хроническая сердечная

- недостаточность с сохранной фракцией выброса / А. А. Щендрыгина, К. А. Жбанов, Е. В. Привалова [и др.]. – Текст : непосредственный // Кардиология. – 2020. – Т. 60, N 11. – С. 128–136.
168. Чупряева, Н. П. Толерантность к неопределенности: краткий теоретический обзор / Н. П. Чупряева, С. Р. Зенина. – Текст : непосредственный // Психологическое здоровье и развитие личности в современном мире : материалы Международной научно-практической конференции (Благовещенск, 23–25 октября 2019 г.). – Благовещенск : Амурский государственный университет, 2019. – С. 96–102.
169. Шалберкина, М. Н. К вопросу о формировании системы общественного здоровья. Правовой фокус проблемы / М. Н. Шалберкина. – Текст : непосредственный // Юридическая наука и практика. – 2024. – N 2. – С. 122–127.
170. Шаленкова, М. А. Перспективы использования маркера системного воспаления GDF-15 в кардиоонкологии / М. А. Шаленкова, А. В. Иванов, П. Ф. Климкин. – Текст : непосредственный // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, N 1(20). – С. 51–59.
171. Шишкина, Е. А. Возможности использования полиморфизма rs2070744 гена эндотелиальной синтазы оксида азота для идентификации тяжелого коронарного атеросклероза у больных инфарктом миокарда молодого и среднего возраста / Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. В. Туев. – Текст : непосредственный // Врач. – 2020. – Т. 31, N 9. – С. 35–40.
172. Шишкина, Е. А. Прогностическая значимость нейтрофильно-лимфоцитарного индекса у больных инфарктом миокарда / Е. А. Шишкина, О. В. Хлынова, А. В. Туев. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2020. – N 7(190). – С. 26–31.
173. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз / Ю. П. Никитин, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино [и др.]. – Новосибирск : Издательство Сибирского отделения РАН, 2014. – 132 с. – Текст : непосредственный.

174. Эффективность новых плазменных биомаркеров FGF-21 и GDF-15 в дифференциальной диагностике митохондриальных заболеваний / П. Г. Цыганкова, Ю. С. Иткис, Т. Д. Крылова, Е. Ю. Захарова. – Текст : непосредственный // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17, N 5. – С. 13–18.
175. Яковлева, М. В. Отношение к болезни и лечению больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования / М. В. Яковлева, О. Ю. Щелкова. – Текст : непосредственный // Научные исследования выпускников факультета психологии СПбГУ. – 2014. – Т. 2. – С. 349–355.
176. Ялтонский, В. М. Совладающее с болезнью поведение взрослых с муковисцидозом / В. М. Ялтонский, И. Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Национальный психологический журнал. – 2014. – N 3(15). – С. 56–61.
177. Ярошук, И. В. Психология жизнестойкости: обзор теоретических концепций, эмпирических исследований и методик диагностики / И. В. Ярошук. – Текст : непосредственный // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного института психологии и социальной работы. – 2020. – Т. 33, N 1. – С. 50–60.
178. Яхонтов, Д. А. Особенности течения стабильной ишемической болезни сердца с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от толщины эпикардальной жировой ткани / Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина, В. Л. Лукинов. – Текст : непосредственный // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2024. – Т. 13, N 1. – С. 6–15.
179. Яхонтов, Д. А. Стабильная стенокардия у больных с пограничными стенозами коронарных артерий и высоким биологическим возрастом. Резидуальный кардиоваскулярный риск / Д. А. Яхонтов, Ю. О. Останина. – Текст : непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2022. – N 3. – С. 250–255.
180. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial

- cells / M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nature*. – 1988. – Vol. 31. – P. 411–416.
181. A phase I, single ascending dose study of cimaglermin alfa (neuregulin 1 β 3) in patients with systolic dysfunction and heart failure / D. J. Lenihan, S. A. Anderson, C. G. Lenneman [et al.]. – Текст : непосредственный // *JACC Basic Transl Sci*. – 2016. – Vol. 1, N 7. – P. 576–586.
182. A phase II, randomized, doubleblind, multicenter, based on standard therapy, placebo-controlled study of the efficacy and safety of recombinant human neuregulin-1 in patients with chronic heart failure / R. Gao, J. Zhang, L. Cheng [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol*. – 2010. – Vol. 55, N 18. – P. 1907–1914.
183. A simple and readily available inflammation-based risk scoring system on admission predicts the need for mechanical ventilation in patients with COVID-19 / L. M. Amezcua-Guerra, K. Audelo, J. Guzmán [et al.]. – Текст : непосредственный // *Inflamm Res*. – 2021. – Vol. 70, N 6. – P. 731–742.
184. Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure / J. Li, Y. Cui, A. Huang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Med Sci Monit*. – 2018. – Vol. 18, N 24. – P. 4992– 4999.
185. Adipose Tissue and Circulating Endothelial Cell Specific Molecule-1 in Human Obesity / J. Janke, S. Engeli, K. Gorzelniak [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hormone and Metabolic Research*. – 2006. – Vol. 38, N 1. – P. 28–33.
186. ADMA: A Key Player in the Relationship between Vascular Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis / L. Dowsett, E. Higgins, S. Alanazi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, N 9. – P. 3026.
187. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / H. Kundi, A. Balun, H. Cicekcioglu [et al.]. – Текст :

- непосредственный // *Angiology*. – 2017. – Vol. 68, N 1. – P. 46–51.
188. Aggarwal, B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B. B. Aggarwal. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Immunol*. – 2003. – Vol. 3, N 9. – P. 745–756.
 189. Alem, M. M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Targets / M. M. Alem. – Текст : непосредственный // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, N 13. – P. 3198.
 190. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors / E. A. Carswell, L. J. Old, R. L. Kassel [et al.]. – Текст : непосредственный // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1975. – Vol. 72, N 9. – P. 3666–3670.
 191. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, inhibits apoptosis in experimental acute myocardial infarction / A. Abbate, F. N. Salloum, E. Vecile [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117, N 20. – P. 2670–2683.
 192. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study / Z. Hijazi, J. Oldgren, J. Lindbäck [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, N 10035. – P. 2302–2311.
 193. Association between circulating cell adhesion molecules and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis / S. Qiu, X. Cai, J. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 287. – P. 147–154.
 194. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults / H. Kou, X. Jin, D. Gao [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Hypertens*. – 2018. – Vol. 40, N 1. – P. 8–15.
 195. Association between growth differentiation factor-15 and adverse outcomes among patients with heart failure: A systematic literature review / A. Javaheri, M. Ozcan, L. Moubarak [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heliyon*. – 2024. –

Vol. 10, N 16. – P. 35916.

196. Association between IL-1B (-511)/IL-1RN (VNTR) polymorphisms and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / J. Jiao, Z. Wang, Y. Guo [et al.]. – Текст : непосредственный // Peer J. – 2021. – Vol. 25, N 9. – P. 12384.
197. Association of Alk1 and Endoglin Polymorphisms with Cardiovascular Damage / M. Garzon-Martinez, N. Perretta-Tejedor, L. Garcia-Ortiz [et al.]. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 9383.
198. Association of beta2-adrenergic receptor and insulin receptor substrate-1 polymorphisms with obesity in a Northern Indian population / N. Srivastava, B. R. Achyut, J. Prakash [et al.]. – Текст : непосредственный // Indian J Hum Genet. – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 48–54.
199. Association of Biomarker Level with Cardiovascular Events: Results of a 4-Year Follow-Up Study / L. Turgunova, B. Baidildina, Y. Laryushina [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiol Res Pract. – 2020. – Vol. 23. – P. 8020674.
200. Association of Circulating Neuregulin-4 with Presence and Severity of Coronary Artery Disease / Q. P. Tian, M. L. Liu, C. S. Tang [et al.]. – Текст : непосредственный // Int Heart J. – 2019. – Vol. 60, N 1. – P. 45–54.
201. Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study / A. Rohatgi, P. Patel, S. R. Das [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Chem. – 2012. – Vol. 58, N 1. – P. 172–182.
202. Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels with Adverse Cardiovascular Events and Death after Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial / P. Mani, R. Puri, G. G. Schwartz [et al.]. – Текст : непосредственный // JAMA Cardiol. – 2019. – N 4. – P. 314–320.
203. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases / M. Maksimovic, H. Vlajinac, D. Radak [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Medical Biochemistry. – 2019. – Vol. 39, N 2. – P. 215–223.
204. Association of serum TRAIL level with coronary artery disease / K. Mori,

- Y. Ikari, S. Jono [et al.]. – Текст : непосредственный // *Thromb Res.* –2010. – Vol. 125, N 4. – P. 322–327.
205. Association of six CpG-SNPs in the inflammation-related genes with coronary heart disease / X. Chen, X. Chen, Y. Xu [et al.] – Текст : непосредственный // *Hum Genomics.* – 2016. – Vol. 25, N 2. – P. 21.
206. Association of the IL1RN gene VNTR polymorphism with human male infertility / D. Jaiswal, S. Trivedi, R. Singh [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, N 12. – P. 51899.
207. Association of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand with total and cardiovascular mortality in older adults / S. Volpato, L. Ferrucci, P. Secchiero [et al.]. – Текст : непосредственный // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215, N 2. – P. 452–460.
208. Astronaut Cardiovascular Health and Risk Modification (Astro-CHARM) Coronary Calcium Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Calculator / A. Khera, M. J. Budoff, C. J. O'Donnell [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation.* – 2018. – Vol. 23, N 17. – P. 1819– 1827.
209. Atherosclerosis: The Involvement of Immunity, Cytokines and Cells in Pathogenesis, and Potential Novel Therapeutics / C. Su, Y. Lu, Z. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Aging Dis.* – 2023. – Vol. 14, N 4. – P. 1214–1242.
210. Bagnato, A. The endothelin axis in cancer / A. Bagnato, L. Rosanò. – Текст : непосредственный // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2008. – Vol. 40, N 8. – P. 1443–1451.
211. Balta, S. Endocan. A new marker of endothelial function / S. Balta, I. Balta, D. P. Mikhailidis. – Текст : непосредственный // *Current Opinion in Cardiology.* – 2021. – Vol. 36, N 4. – P. 462–468.
212. Balta, S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease / S. Balta. – Текст : непосредственный // *Current Vascular Pharmacology.* – 2021. – Vol. 19, N 3. – P. 243–249.
213. Banecki, K. M. R. M. Endothelin-1 in Health and Disease / K. M. R. M. Banecki, K. A. Dora. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol.

- 24, N 14. – P. 11295.
214. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) / A. Y. Korshunova, M. L. Blagonravov, E. V. Neborak [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Med*. – 2021. – Vol. 47, N 1. – P. 23– 36.
 215. Boncler, M. The Multiple Faces of C-Reactive Protein-Physiological and Pathophysiological Implications in Cardiovascular Disease / M. Boncler, Y. Wu, C. Watala. – Текст : непосредственный // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24, N 11. – P. 2062.
 216. Bone Marrow-Derived Smooth Muscle-Like Cells Are Infrequent in Advanced Primary Atherosclerotic Plaques but Promote Atherosclerosis / H. Yu, V. Stoneman, M. Clarke [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2011. – Vol. 31, N 6. – P. 1291–1300.
 217. Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-I in slow coronary flow phenomenon / S. Sığircı, R. Sarıkaya, K. Keskin [et al.]. – Текст : непосредственный // *Turk Kardiyol Dern Ars*. – 2019. – Vol. 47, N 4. – P. 251–258 (in Turkish).
 218. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure / H. L. Hillege, D. Nitsch, M. A. Pfeffer [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, N 5. – P. 671– 679.
 219. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE - LY Trial / Z. Hijazi, P. Verdecchia, J. Oldgren [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – Vol. 22, N 2. – P. 010107.
 220. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease / X. Han, S. Zhang, Z. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Chim Acta*. – 2020. – Vol. 510. – P. 298–310.
 221. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction / D. Westermann, D.

- Lindner, M. Kasner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circ Heart Fail.* – 2011. – Vol. 4, N 1. – P. 44–52.
222. Cardiac inflammatory CD11b/c cells exert a protective role in hypertrophied cardiomyocyte by promoting TNFR2- and Orai3- dependent signaling / M. Keck, M. Flamant, N. Mougenot [et al.]. – Текст : непосредственный // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9, N 1. – P. 6047.
223. Cardiovascular effects of tumor necrosis factor α antagonism in patients with acute myocardial infarction: a first in human study / G. J. Padfield, J. N. Din, E. Koushiappi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart.* – 2013. – Vol. 99, N 18. – P. 1330– 1335.
224. Cell death in atherosclerosis / D. Ni, C. Lei, M. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell Cycle.* – 2024. – Vol. 23, N 5. – P. 495– 518.
225. Changes in Endocan and Dermatan Sulfate Are Associated with Biomechanical Properties of Abdominal Aortic Wall during Aneurysm Expansion and Rupture / S. Metschl, L. Bruder, V. Paloschi [et al.]. – Текст : непосредственный // *Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 122, N 9. – P. 1513– 1523.
226. Characterization of atherosclerotic plaques in blood vessels with low oxygenated blood and blood pressure (Pulmonary trunk): role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) / G. A. Bonaterra, N. Struck, S. Zuegel [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 601.
227. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support / S. I. Lok, B. Winkens, R. Goldschmeding [et al.]. – Текст : непосредственный // *European journal of heart failure.* – 2012. – Vol. 14, N 11. – P. 1249–1256.
228. Circulating levels of cell adhesion molecules and risk of cardiovascular events in obstructive sleep apnea / B. U. Peres, A. J. Hirsch Allen, P. Daniele [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, N 7. – P. 0255306.

229. Circulating neuregulin1- β in heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction / C. Hage, E. Wårdell, C. Linde [et al.]. – Текст : непосредственный // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7, N 2. – P. 445–455.
230. Circulating neuregulin-1 β levels vary according to the angiographic severity of coronary artery disease and ischemia / C. A. Geisberg, G. Wang, R. N. Safa [et al.]. – Текст : непосредственный // Coron Artery Dis. – 2011. – Vol. 22, N 8. – P. 577–582.
231. Circulating serum levels of growth differentiation factor-15 and neuregulin-1 in patients with paroxysmal non-valvular atrial fibrillation / Q. Shao, H. Liu, C. Y. Ng [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2014. – Vol. 172, N 2. – P. 311–314.
232. Clinical impact of circulating biomarkers in prediction of adverse cardiac events in patients with congenital heart disease. A systematic review / W. J. van Genuchten, H. Aversch, Q. M. van Dieren [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2024. – Vol. 10. – P. 132723.
233. Clinical significance of serum concentrations of neuregulin-4, in acute coronary syndrome / M. Rahimzadeh, N. Farshidi, N. Naderi [et al.]. – Текст : непосредственный // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10, N 1. – P. 5797.
234. Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs / C. J. March, B. Mosley, A. Larsen [et al.]. – Текст : непосредственный // Nature. – 1985. – Vol. 315. – P. 641–647.
235. Combination of Endoglin and ASCVD Risk Assessment Improves Carotid Subclinical Atherosclerosis Recognition / Q. Li, F. Lin, D. Ke [et al.]. – Текст : непосредственный // J Atheroscler Thromb. – 2020. – Vol. 27, N 4. – P. 331–341.
236. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P. M. Ridker, N. Rifai, L. Rose [et al.]. – Текст : непосредственный // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 347, N 20. – P. 1557–1565.
237. Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe

- sepsis / S. Y. Hsiao, C. T. Kung, N. W. Tsai [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Chim Acta. – 2018. – Vol. 483. – P. 275–280.
238. Coping strategies among caregivers of people with Alzheimer disease: a systematic review / A. M. F. Monteiro, R. L. Santos, N. Kimura [et al.]. – Текст : непосредственный // Trends Psychiatry Psychother. – 2018. – Vol. 40, N 3. – P. 258–268.
239. Coping strategies observed in women with rheumatoid arthritis / M. Janiszewska, A. Barańska, K. Kanecki [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann Agric Environ Med. – 2020. – Vol. 27, N 3. – P. 401–406.
240. COVID-19 and Risk of Acute Ischemic Stroke and Acute Lung Injury in Patients With Type II Diabetes Mellitus: The Anti-inflammatory Role of Metformin / H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, M. Alblihed [et al.]. – Текст: непосредственный // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 19, N 8. – P. 644295.
241. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men / P. M. Ridker, N. P. Paynter, N. Rifai [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2008. – Vol. 118, N 22. – P. 2243–2251.
242. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease-Advancing toward Precision Medicine / E. Amezcua-Castillo, H. González-Pacheco, A. Sáenz-San Martín [et al.]. – Текст : непосредственный // Biomedicines. – 2023. – Vol. 9, N 11. – P. 2444.
243. CRP-Induced NLRP3 Inflammasome Activation Increases LDL Transcytosis Across Endothelial Cells / F. Bian, X. Y. Yang, G. Xu [et al.]. – Текст : непосредственный // Front Pharmacol. – 2019. – N 10. – P. 40.
244. Crumbaugh, J. C. Manual of instructions for the Purpose-in-Life-Test // J. C. Crumbaugh, L. T. Maholick. – Munster In : Psychometric Affiliates, 1969. – 8 p. – Текст : непосредственный.
245. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA / J. L. Nam, K. L.

- Winthrop, R. F. van Vollenhoven [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69, N 6. – P. 976–986.
246. da Silva, R. M. F. L. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width in Patients with Atrial Fibrillation and Rheumatic Valve Disease / R. M. F. L. da Silva, L. E. Borges. – Текст : непосредственный // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2023. – Vol. 21, N 6. – P. 367–377.
247. Davies, Chris. Immunoassay Performance Measures / Chris Davies. – Текст : непосредственный. – New York : Elsevier Science, 2013. – P. 989–1013.
248. Defective angiogenesis in mice lacking endoglin / D. Y. Li, L. K. Sorensen, B. S. Brooke [et al.]. – Текст : непосредственный // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1534–1541.
249. Delcea, C. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review / C. Delcea, C. A. Buzea, G. A. Dan. – Текст : непосредственный // *Rom J Intern Med.* – 2019. – Vol. 57, N 4. – P. 296–314.
250. Delibas, I. B. Does endocan level increase in women with polycystic ovary syndrome? A case – control study / I. B. Delibas, O. E. Yarca, E. Laloglu. – Текст : непосредственный // *Ginekologia Polska.* – 2018. – Vol. 89, N 9. – P. 500–505.
251. Derivation and validation of a simple inflammation-based risk score system for predicting in-hospital mortality in acute coronary syndrome patients / H. González-Pacheco, R. Bojalil, L. M. Amezcua-Guerra [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Cardiology.* – 2019. – Vol. 73, N 5. – P. 416–424.
252. Derynck, R. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling / R. Derynck, Y. E. Zhang. – Текст : непосредственный // *Nature.* – 2003. – Vol. 425, N 6958. – P. 577–584.
253. Devaraj, S. C-reactive protein induces release of both endothelial microparticles and circulating endothelial cells in vitro and in vivo: further evidence of endothelial dysfunction / S. Devaraj, P. R. Kumaresan, I. Jialal. – Текст : непосредственный // *Clin Chem.* – 2011. – Vol. 57, N 12. – P. 1757.
254. Diagnostic Role of Circulating Endocan Levels in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. H. Behnoush, A. Khalaji, N.

- Amirkhani, P. S. Pezeshki. – Текст : непосредственный // *Angiology*. – 2024. – Vol. 75, N 6. – P. 505–516.
255. Early interleukin-1 receptor antagonist elevation in patients with acute myocardial infarction / G. Patti, A. D'Ambrosio, S. Mega [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol*. – 2004. – Vol. 43, N 1. – P. 35–43.
256. Eddy, A. C. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease / A. C. Eddy, A. J. Trask. – Текст : непосредственный // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2021. – Vol. 57, N 11. – P. 8.
257. Effects and mechanism of arachidonic acid against TNF- α induced apoptosis of endothelial cells / J. X. Chen, X. Y. Huang, P. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Hemorheol Microcirc*. – 2021. – Vol. 77, N 3. – P. 259–265.
258. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling / H. Mollnau, M. Wendt, K. Szöcs [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circ Res*. – 2002. – Vol. 90, N 4. – P. 58–65.
259. Effects of endogenous serum neuregulin-1 β on morbidity and mortality in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction / J. Miao, S. Huang, Y. R. Su [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biomarkers*. – 2018. – Vol. 23, N 7. – P. 704–712.
260. Elevated endocan concentration is associated with coronary slow flow / M. Ye, Z. Zhao, Y. Luo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Scand J Clin Lab Invest*. – 2016. – Vol. 76, N 5. – P. 345–353.
261. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association with Coronary Artery Disease in Patients with Hypertension / C. Xiong, Z. Zhao, Z. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Investigative Medicine*. – 2015. – Vol. 63, N 7. – P. 867–870.
262. Elevated plasma endocan and BOC in heart failure patients decrease after heart transplantation in association with improved hemodynamics / S. Ahmed, A. Ahmed, H. Bouzina [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Vessels*. – 2020.

- Vol. 35, N 11. – P. 1614–1628.
263. Elevated serum levels of endocan in patients with psoriasis vulgaris: correlations with cardiovascular risk and activity of disease / I. Balta, S. Balta, S. Demirkol [et al.]. – Текст : непосредственный // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 169, N 5. – P. 1066–1070.
 264. Endemann, D. H. Endothelial dysfunction / D. H. Endemann, E. L. Schiffrin. – Текст : непосредственный // Journal of the American Society of Nephrology. – 2004. – Vol. 15, N 8. – P. 1983– 1992.
 265. Endocan – a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study / S. Balta, D. P. Mikhailidis, S. Demirkol [et al.]. – Текст : непосредственный // Angiology. – 2014. – Vol. 65. – P. 773–790.
 266. Endocan and a novel score for dyslipidemia, oxidative stress and inflammation (DOI score) are independently correlated with glycated hemoglobin (HbA1c) in patients with prediabetes and type 2 diabetes / A. Klisic, N. Kavacic, V. Stanisic, S. Vujcic [et al.]. – Текст : непосредственный // Archives of Medical Science. – 2020. – Vol. 16, N 1. – P. 42–50.
 267. Endocan and advanced oxidation protein products in adult population with hypertension / A. Klisic, N. Kavacic, S. Vujcic [et al.]. – Текст : непосредственный // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2020. – Vol. 24, N 12. – P. 7131–7138.
 268. Endocan and endothelial dysfunction / M. Aparci, Z. Isilak, O. Uz [et al.]. – Текст : непосредственный // Angiology. – 2015. – Vol. 66, N 5. – P. 488–497.
 269. Endocan and Non-Dipping Circadian Pattern in Newly Diagnosed Essential Hypertension / T. Çimen, M. Bilgin, A. Akyel [et al.]. – Текст : непосредственный // Korean Circ J. – 2016. – Vol. 46, N 6. – P. 827–833.
 270. Endocan Concentration in Patients With Primary Hypertension / D. Musialowska, E. Zbroch, E. Koc-Zorawska [et al.]. – Текст : непосредственный // Angiology. – 2018. – Vol. 69, N 6. – P. 483– 489.
 271. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo / W. Lee, S. K. Ku, S. W. Kim, J. S. Bae. – Текст : непосредственный // J Cell

Physiol. – 2014. – Vol. 229. – P. 620– 630.

272. Endocan expression correlated with total volume of coronary artery dilation in patients with coronary artery ectasia / I. Sylwia, A. Araszkievicz, M. Borger [et al.]. – Текст : непосредственный // Postepy Kardiol Interwencyjnej. – 2020. – Vol. 16, N 3. – P. 294–299.
273. Endocan expression is increased in the placenta from obese women with gestational diabetes mellitus / P. Murthi, R. Sarkis, R. Lim [et al.]. – Текст : непосредственный // Placenta. – 2016. – Vol. 48. – P. 38– 48.
274. Endocan in Acute Leukemia: Current Knowledge and Future Perspectives / H. Reikvam, K. J. Hatfield, Ø. Wendelbo [et al.]. – Текст : непосредственный // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12, N 4. – P. 492.
275. Endocan in prediabetes, diabetes, and diabetes-related complications: a systematic review and meta-analysis / A. Khalaji, A. H. Behnoush, B. Saeedian [et al.]. – Текст : непосредственный // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2023. – Vol. 15, N 1. – P. 102.
276. Endocan is a predictor of increased cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome / M. Bicer, A. Guler, G. Unal Kocabas [et al.]. – Текст : непосредственный // Endocrine Research. – 2017. – Vol. 42, N 2. – P. 145–153.
277. Endocan Is an Independent Predictor of Heart Failure-Related Mortality and Hospitalizations in Patients with Chronic Stable Heart Failure / G. Kosir, B. Jug, M. Novakovic [et al.]. – Текст : непосредственный // Disease Markers. – 2019. – N 4. – P. 1–7.
278. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis / D. M. Mihajlovic, D. F. Lendak, S. V. Brkic [et al.]. – Текст : непосредственный // Microvasc Res. – 2014. – Vol. 93. – P. 92– 99.
279. Endocan Levels and Coronary Collateral Circulation in Stable Angina Pectoris: A Pilot Study / M. Gök, H. Kundi, E. Kiziltunç [et al.]. – Текст : непосредственный // Angiology. – 2018. – Vol. 69, N 1. – P. 43– 48.
280. Endocan Levels and Subclinical Atherosclerosis in Patients With Systemic Lupus Erythematosus / A. Icli, E. Cure, M. C. Cure [et al.]. – Текст :

- непосредственный // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67, N 8. – P. 749–755.
281. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis / A. Scherpereel, F. Depontieu, B. Grigoriu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 34, N 2. – P. 532–539.
 282. Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta / M. Scuruchi, A. D'Ascola, A. Avenoso [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Cell Biochem*. – 2021. – Vol. 476, N 3. – P. 1589–1597.
 283. Endocan, Novel Potential Biomarker for Systemic Sclerosis: Results of a Pilot Study / P. Bălănescu, A. Lădaru, E. Bălănescu [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Clin Lab Anal*. – 2016. – Vol. 30, N 5. – P. 368–373.
 284. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome / N. De Freitas Caires, A. Gaudet, L. Portier [et al.]. – Текст : непосредственный // *Crit Care*. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 280.
 285. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease / J. Chen, L. Jiang, X.-H. Yu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – N 8. – P. 798699.
 286. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy / J. Yang, Q. Yang, S. Yu, X. Zhang. – Текст : непосредственный // *Biomed Rep*. – 2015. – Vol. 3, N 3. – P. 279–283.
 287. Endocan: a novel biomarker associated with well-developed coronary collateral circulation in patients with stable angina and chronic total occlusion / S. Emet, A. Elitok, I. Onur [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Thromb Thrombolysis*. – 2017. – Vol. 43, N 1. – P. 60–67.
 288. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases / J. Bessa, A. Albino-Teixeira, M. Reina-Couto, T. Sousa. – Текст : непосредственный // *Clinica Chimica Acta*. – 2020. – Vol. 509. – P. 310–335.
 289. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? / S. Balta, D. P. Mikhailidis, S. Demirkol [et al.]. – Текст : непосредственный //

- Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 243, N 1. – P. 339–343.
290. Endoglin deficiency impairs VEGFR2 but not FGFR1 or TIE2 activation and alters VEGF-mediated cellular responses in human primary endothelial cells / Q. Zhang, C. Wang, A. Cannavicci [et al.]. – Текст : непосредственный // Transl Res. – 2021. – Vol. 235. – P. 129–143.
 291. Endoglin Targeting: Lessons Learned and Questions That Remain / Y. Liu, M. Paauwe, A. B. Nixon, L. J. A. C. Hawinkels. – Текст : непосредственный // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 147.
 292. Endoglin/CD105-Based Imaging of Cancer and Cardiovascular Diseases: A Systematic Review / V. Q. Sier, J. R. van der Vorst, P. H. A. Quax [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22, N 9. – P. 4804.
 293. Endothelial cell specific molecule-1--a newly identified protein in adipocytes / M. Wellner, F. Herse, J. Janke [et al.]. – Текст : непосредственный // Horm Metab Res. – 2003. – Vol. 35, N 4. – P. 217–221.
 294. Endothelial Cells Regulate Physiological Cardiomyocyte Growth via VEGFR2-Mediated Paracrine Signaling / R. Kivelä, K. A. Hemanthakumar, K. Vaparanta [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2019. – Vol. 139, N 22. – P. 2570–2584.
 295. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies / S. Xu, I. Ilyas, P. J. Little [et al.]. – Текст : непосредственный // Pharmacol Reviews. – 2021. – Vol. 73, N 3. – P. 924–967.
 296. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Heart J. – 2005. – Vol. 26, N 1. – P. 486–541.
 297. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / C. N. Marti, M. Gheorghiade, A. P. Kalogeropoulos [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60, N 16. – P. 1455–1469.
 298. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease:

- Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / D. J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22, N 8. – P. 3850.
299. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovasc Res. – 2021. – Vol. 117, N 1. – P. 29–42.
300. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.]. – Текст : непосредственный // Pharmacol Rev. – 2016. – Vol. 68, N 2. – P. 357–418.
301. Endothelin-1 gene regulation / L. R. Stow, M. E. Jacobs, C. S. Wingo, B. D. Cain. – Текст : непосредственный // FASEB J. – 2011. – Vol. 25, N 1. – P. 16–28.
302. Endothelitis profile in acute heart failure and cardiogenic shock patients: Endocan as a potential novel biomarker and putative therapeutic target / M. Reina-Couto, C. Silva-Pereira, P. Pereira-Terra [et al.]. – Текст : непосредственный // Front Physiol. – 2022. – Vol. 13. – P. 965611.
303. Eşlik, M. Self-Efficacy Perceptions in Coping of the Patients' Post-Coronary Artery Bypass Graft Surgery / M. Eşlik, A. C. Çetinkaya. – Текст : непосредственный // Turkish Journal of Cardiovascular Nursing. – 2019. – Vol. 10, N 22. – P. 41–49.
304. ESM-1 promotes adhesion between monocytes and endothelial cells under intermittent hypoxia / H. Sun, H. Zhang, K. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // J Cell Physiol. – 2019. – Vol. 234, N 2. – P. 1512–1521.
305. ESM-1: A Novel Tumor Biomaker and its Research Advances / C. Li, H. Geng, L. Ji [et al.]. – Текст : непосредственный // Anticancer Agents Med Chem. – 2019. – Vol. 19, N 14. – P. 1687–1694.
306. Evaluation of the Effect Derived from Silybin with Vitamin D and Vitamin

- E Administration on Clinical, Metabolic, Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress Parameters, and Serological Worsening Markers in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients / A. Federico, M. Dallio, M. Masarone [et al.]. – Текст : непосредственный // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 8742075.
307. Evers, A.W. Beyond unfavorable thinking: the illness cognition questionnaire for chronic diseases / A. W. Evers, F. W. Kraaimaat, W. van Lankveld. – Текст : непосредственный // *J Consul Clin Psychol*. – 2001. – Vol. 69. – P. 1026– 1036.
308. Expression and secretion of neuregulin-1 in cardiac microvascular endothelial cells treated with angiogenic factors / C. Wu, C. Gui, L. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // *Exp Ther Med*. – 2018. – Vol. 15, N 4. – P. 3577– 3581.
309. Expression of heregulin in human coronary atherosclerotic lesions / D. Panutsopulos, D. L. Arvanitis, C. Tsatsanis [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Vasc Res*. – 2005. – Vol. 42, N 6. – P. 463–474.
310. Extremely elevated C-reactive protein / S. Vanderschueren, D. Deeren, D. C. Knockaert [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Intern Med*. – 2006. – Vol. 17, N 6. – P. 430–433.
311. Folkman, S. Manual for Ways of Coping Questionnaire / S. Folkman, R. S. Lazarus. – Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press, 1988. – 33 p. – Текст: непосредственный.
312. Frangogiannis, N. G. Interleukin-1 in cardiac injury, repair, and remodeling: pathophysiologic and translational concepts / N. G. Frangogiannis. – Текст : непосредственный // *Discoveries (Craiova)*. – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 41.
313. Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease / D. P. Del Re, D. Amgalan, A. Linkermann [et al.]. – Текст : непосредственный // *Physiol Rev*. – 2019. – Vol. 99, N 4. – P. 1765– 1817.
314. Galindo, C. L. Neuregulin as a heart failure therapy and mediator of reverse remodeling / C. L. Galindo, S. Ryzhov, D. B. Sawyer. – Текст :

- непосредственный // *Curr Heart Fail Rep.* – 2014. – Vol. 11, N 1. – P. 40–49.
315. Gao, Y. Exploring the role of endothelial cell resilience in cardiovascular health and disease / Y. Gao, Z. S. Galis. – Текст : непосредственный // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* – 2021. – Vol. 41, N 1. – P. 179–185.
 316. GBD 2021 Causes of Death Collaborators. Global burden of 288 causes of death and life expectancy decomposition in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet.* – 2024. – Vol. 18. – P. 2100–2132.
 317. GDF15 and Cardiac Cells: Current Concepts and New Insights / L. Rochette, G. Dogon, M. Zeller [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, N 16. – P. 8889.
 318. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease / B. M. May, M. Pimentel, L. I. Zimmerman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arq Bras Cardiol.* – 2021. – Vol. 116, N 3. – P. 494–500.
 319. GDF15 is an inflammation-induced central mediator of tissue tolerance / H. H. Luan, A. Wang, B. K. Hilliard [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell.* – 2019. – Vol. 178, N 5. – P. 1231–1244.
 320. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice / T. Kempf, A. Zarbock, C. Widera [et al.]. – Текст : непосредственный // *Nat Med.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 581–589.
 321. GDF-15, Galectin 3, Soluble ST2, and Risk of Mortality and Cardiovascular Events in CKD / C. Tuegel, R. Katz, M. Alam [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 72, N 4. – P. 519–528.
 322. Geissler, A. Neuregulins: protective and reparative growth factors in multiple forms of cardiovascular disease / A. Geissler, S. Ryzhov, D. B. Sawyer. – Текст : непосредственный // *Clin Sci (Lond).* – 2020. – Vol. 134, N 19. – P. 2623–2643.
 323. Griendling, K. K. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease / K. K. Griendling, D. Sorescu, M. Ushio-Fukai. – Текст :

непосредственный // *Circ Res.* – 2000. – Vol. 86, N 5. – P. 494– 501.

324. Growth and differentiation factor-15: A link between inflammaging and cardiovascular disease / B. B. Nyárády, L. Z. Kiss, Z. Bagyura [et al.]. – Текст: непосредственный // *Biomed Pharmacother.* – 2024. – Vol. 174. – P. 116475.
325. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study / G. Cotter, A. A. Voors, M. F. Prescott [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17, N 11. – P. 1133–1143.
326. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) is a potential biomarker of both diabetic kidney disease and future cardiovascular events in cohorts of individuals with type 2 diabetes: a proteomics approach / A. C. Carlsson, C. Nowak, L. Lind [et al.]. – Текст : непосредственный // *Ups J Med Sci.* – 2020. – Vol. 125, N 1. – P. 37–43.
327. Growth differentiation factor 15 predicts poor prognosis in patients with heart failure and reduced ejection fraction and anemia: results from RED-HF / T. Ueland, L. Gullestad, L. Kou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clinical Research in Cardiology.* – 2022. – Vol. 111, N 4. – P. 440–450.
328. Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy / P. W. Foley, B. Stegeman, K. Ng [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N 22. – P. 2749–2757.
329. Growth-differentiation factor 15 as a predictor of mortality in patients with heart failure: a metaanalysis / X. Zeng, L. Li, H. Wen, Q. Bi. – Текст : непосредственный // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2017. – Vol. 18, N 2. – P. 53–59.
330. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study / L. Lind, L. Wallentin, T. Kempf [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol. 30, N 19. – P. 2346– 2353.

331. Guideline No. 426: Hypertensive Disorders of Pregnancy: Diagnosis, Prediction, Prevention, and Management / L. A. Magee, G. N. Smith, C. Bloch [et al.]. – Текст : непосредственный // J Obstet Gynaecol Can. – 2022. – Vol. 44, N 5. – P. 547–571.
332. Heart Failure Risk Assessment Using Biomarkers in Patients With Atrial Fibrillation: Analysis From COMBINE-AF / P. M. Haller, P. Jarolim, M. G. Palazzolo [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2024. – Vol. 84, N 16. – P. 1528–1540.
333. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease / A. Attiq, S. Afzal, W. Ahmad, M. Kandeel. – Текст : непосредственный // Eur J Pharmacol. – 2024. – Vol. 966, N 5. – P. 176338.
334. Hickey, P. M. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data / P. M. Hickey, A. Lawrie, R. Condliffe. – Текст : непосредственный // Front Med (Lausanne). – 2018. – N 5. – P. 1–7.
335. High glucose-induced apoptosis in human vascular endothelial cells is mediated through NF-kappaB and c-Jun NH2-terminal kinase pathway and prevented by PI3K/Akt/eNOS pathway / F. M. Ho, W. W. Lin, B. C. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Cell Signal. – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 391–400.
336. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction / C. Tschöpe, C. T. Bock, M. Kasner [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111, N 7. – P. 879–886.
337. HIX003209 promotes vascular smooth muscle cell migration and proliferation through modulating miR-6089 / X. Shi, S. Pan, L. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12, N 10. – P. 8913–8922.
338. Homoarginine/ADMA ratio and homoarginine/SDMA ratio as independent predictors of cardiovascular mortality and cardiovascular events in lower extremity arterial disease / P. Jud, F. Hafner, N. Verheyen [et al.]. – Текст : непосредственный // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 14197.

339. Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina / T. Çimen, T. H. Efe, A. Akyel [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiology*. – 2016. – Vol. 67, N 9. – P. 846–853.
340. Hypoxia changes the expression of the epidermal growth factor (EGF) system in human hearts and cultured cardiomyocytes / M. Munk, A. A. Memon, J. P. Goetze [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 7. – P. 40243.
341. Ideal Cardiovascular Health Associations With Biomarkers and Subclinical Disease and Impact on Incidence of Cardiovascular Disease in the Framingham Offspring Study / V. Xanthakis, D. Enserro, J. Murabito [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130, N 19. – P. 1676–1683.
342. Identification of Endothelial Proteins in Plasma Associated With Cardiovascular Risk Factors / M. J. Iglesias, L. D. Kruse, L. Sanchez-Rivera [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2021. – Vol. 41, N 12. – P. 2990–3004.
343. Identification of novel biomarkers to monitor β -cell function and enable early detection of type 2 diabetes risk / K. J. Belongie, E. Ferrannini, K. Johnson [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, N 8. – P. 0182932.
344. Identification of serum endoglin as a novel prognostic marker after acute myocardial infarction / I. Cruz-Gonzalez, P. Pabón, A. Rodríguez-Barbero [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Cell Mol Med*. – 2008. – Vol. 12, N 3. – P. 955–961.
345. Iglesias, P. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in endocrinology / P. Iglesias, R. A. Silvestre, J. J. Díez. – Текст : непосредственный // *Endocrine*. – 2023. – Vol. 81. – P. 419–431.
346. IL-1RN VNTR Polymorphism in Adult Dermatomyositis and Systemic Lupus Erythematosus / Z. Kamenarska, G. Dzhebir, M. Hristova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Dermatol Res Pract*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 953597.
347. Illness representations: theoretical foundations // Petrie K.J. & Weinman J.A.

- (Eds.), Perceptions of health and ill-ness / H. Leventhal, Y. Benyamini, S. Brownlee [et al.]. – Текст : непосредственный. – Australia : Harwood Academic Publishers, 1997. – P. 19–46.
348. Illness uncertainty, coping, and quality of life among patients with prostate cancer / T. Guan, S. J. Santacroce, D. G. Chen, L. Song. – Текст : непосредственный // *Psychooncology*. – 2020. – Vol. 29, N 6. – P. 1019– 1025.
349. Impact of offspring endothelial function from de novo hypertensive disorders during pregnancy: An evidence-based review / A. Abdull Sukor, S. Ankasha, A. Ugusman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Surg*. – 2022. – Vol. 9. – P. 967785.
350. Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure / S. D. Katz, L. Biasucci, C. Sabba [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Coll Cardiol*. – 1992. – Vol. 19, N 5. – P. 918– 925.
351. Importance of so called "novel cardiovascular risk factors" in severity of coronary artery calcification; how serious they should be taken: a systematic review and metaanalysis / A. Naghedi, H. Varastehrahan, H. Haghaninejad [et al.]. – Текст : непосредственный // *Arch Cardiol Mex*. – 2023. – Vol. 93, N 2. – P. 212– 222.
352. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) Levels in Obese Children / A. Nalbantoğlu, Ö. Kızılca, S. Güzel [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, N 7. – P. 633– 639.
353. Increased interleukin-1 β levels are associated with left ventricular hypertrophy and remodelling following acute ST segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention / S. Ørn, T. Ueland, C. Manhenke [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Intern Med*. – 2012. – Vol. 272, N 3. – P. 267– 76.
354. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low-calorie

- diet / I. Dostálová, T. Roubícek, M. Bártlová [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Endocrinol. – 2009. – Vol. 161, N 3. – P. 397–404.
355. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction / E. Akiyama, S. Sugiyama, Y. Matsuzawa [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol. 60, N 18. – P. 1778–1786.
356. Inflammageing and Cardiovascular System: Focus on Cardiokines and Cardiac-Specific Biomarkers / M. A. Perrone, A. Aimo, S. Bernardini, A. Clerico. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24, N 1. – P. 844.
357. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines / M. G. Netea, F. L. van de Veerdonk, J. W. van der Meer [et al.]. – Текст : непосредственный // Annu Rev Immunol. – 2015. – Vol. 33. – P. 49–77.
358. Inflammation in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review of Biomarkers and Therapeutic Targets / L. Gupta, J. Thomas, R. Ravichandran [et al.]. – Текст : непосредственный // Cureus. – 2023. – Vol. 15, N 9. – P. 45483.
359. Inflammation, Aging, and Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week / L. Libérale, L. Badimon, F. Montecucco [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 79, N 8. – P. 837–847.
360. Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study / M. M. Norde, E. Oki, A. A. F. Carioca [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Nutr. – 2018. – Vol. 37, N 2. – P. 659–666.
361. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung / Z. Vermeulen, A.-S. Hervent, L. Dugaucquier [et al.]. – Текст : непосредственный // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2017. – Vol. 313, N 5. – P. H934–H945.
362. Insulin resistance, endothelial function, angiogenic factors and clinical outcome in non-diabetic patients with chest pain without myocardial perfusion defects / H. U. Westergren, S. Svedlund, R. A. Momo [et al.]. – Текст : непосредственный // Cardiovasc Diabetol. – 2016. – Vol. 19. – P. 15–36.

363. Interferon-gamma increases the ratio of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease / R. Springall, L. M. Amezcua-Guerra, H. Gonzalez-Pacheco [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2013. – Vol. 12, N 8. – P. 72291.
364. Interleukin-1 Gene Cluster Polymorphisms and Their Association with Coronary Artery Disease: Separate Evidences from the Largest CaseControl Study amongst North Indians and an Updated Meta-Analysis / H. Rai, N. Sinha, S. Kumar [et al.]. – Текст : непосредственный // PLOS One. – 2016. – Vol. 11, N 4. – P. 0153480.
365. Interleukin-1 receptor antagonist levels correlate with extent of myocardial loss in patients with acute myocardial infarction / G. Patti, S. Mega, V. Pasceri [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Cardiol. – 2005. – Vol. 28, N 4. – P. 193–199.
366. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology / W. P. Arend, M. Malyak, C. J. Guthridge, C. Gabay. – Текст : непосредственный // Annu Rev Immunol. – 1998. – Vol. 16. – P. 27–55.
367. Interleukin-1Ra rs2234663 and Interleukin-4 rs79071878 Polymorphisms in Familial Mediterranean Fever / A. F. Nursal, A. Tekcan, S. U. Kaya [et al.]. – Текст : непосредственный // Gene. – 2016. – Vol. 582, N 2. – P. 173–180.
368. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets / M. Zhang, Q. Liu, H. Meng [et al.]. – Текст : непосредственный // Signal Transduct Target Ther. – 2024. – Vol. 8, N 9. – P. 12.
369. Jankowich, M. Endothelin-1 levels and cardiovascular events / M. Jankowich, G. Choudhary. – Текст : непосредственный // Trends Cardiovasc Med. – 2020. – Vol. 30, N 1. – P. 1–8.
370. Karantalis, V. Nitroso-redox imbalance affects cardiac structure and function / V. Karantalis, I. H. Schulman, J. M. Hare. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 61, N 9. – P. 933–938.
371. Kerr, J. F. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging

- implications in tissue kinetics / J. F. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie. – Текст : непосредственный // *Br J Cancer*. – 1972. – Vol. 26, N 4. – P. 239–257.
372. Klisic, A. The Role of Endocan in Cardiometabolic Disorders / A. Klisic, D. Patoulis. – Текст : непосредственный // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13, N 5. – P. 640.
373. Kushner, I. What does minor elevation of C-reactive protein signify? / I. Kushner, D. Rzewnicki, D. Samols. – Текст : непосредственный // *Am J Med*. – 2006. – Vol. 119, N 2. – P. 17–28.
374. Kushner, I. What should we regard as an "elevated" C-reactive protein level? / I. Kushner, M. J. Antonelli. – Текст : непосредственный // *Ann Intern Med*. – 2015. – Vol. 163, N 4. – P. 326.
375. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism / A. Gungor, S. S. Palabiyik, Z. Bayraktutan [et al.]. – Текст : непосредственный // *Endocr Res*. – 2016. – Vol. 41, N 4. – P. 275–280.
376. Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol are Associated With Biomarkers of Inflammation in Patients With Acute Coronary Syndrome / H. González-Pacheco, L. M. Amezcua-Guerra, A. Vazquez-Rangel [et al.]. – Текст : непосредственный // *The American Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 116, N 11. – P. 1651–1657.
377. Lewis, G. A. Characteristics Associated With Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Pirfenidone / G. A. Lewis, A. Rosala-Hallas, S. Dodd. – Текст : непосредственный // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11, N 14. – P. 024668.
378. Liang, Y. Shared polymorphisms and modifiable behavior factors for myocardial infarction and high cholesterol in a retrospective population study / Y. Liang, A. Kelemen. – Текст : непосредственный // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, N 37. – P. 7683.
379. Lin, Y. Neuregulin-1, a microvascular endothelial-derived protein, protects against myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) / Y. Lin, H. Liu, X. Wang. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Med*. – 2020. – Vol. 46, N 3. – P.

925– 935.

380. Lindblom, J. Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in systemic lupus erythematosus: current insights / J. Lindblom, C. Mohan, I. Parodis. – Текст : непосредственный // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2022. – Vol. 34, N 2. – P. 139– 149.
381. López-Novoa, J. M. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system / J. M. López-Novoa, C. Bernabeu. – Текст : непосредственный // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2010. – Vol. 299, N 4. – P. 959– 974.
382. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction / L. van Heerebeek, N. Hamdani, I. Falcão-Pires [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, N 7. – P. 830–839.
383. Low TGF-beta1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients / S. Stefoni, G. Cianciolo, G. Donati [et al.]. – Текст : непосредственный // *Kidney Int*. – 2002. – Vol. 61, N 1. – P. 324–335.
384. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study / M. Carstensen, C. Herder, E. J. Brunner [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Endocrinol*. – 2010. – Vol. 162, N 5. – P. 913–920.
385. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension / P. Ambrosino, T. Bachetti, S. E. D’Anna [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2022. – Vol. 9, N 5. – P. 136.
386. Mechanisms of plaque formation and rupture / J. F. Bentzon, F. Otsuka, R. Virmani, E. Falk. – Текст : непосредственный // *Circ Res*. – 2014. – Vol. 114, N 12. – P. 1852–1866.
387. Membrane and soluble endoglin role in cardiovascular and metabolic disorders related to metabolic syndrome / M. Vicen, I. C. Igreja Sá, K. Tripská [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2021. – Vol. 78, N 6. – P. 2405–2418.

388. Mentz, R. J. Pathophysiology and clinical evaluation of acute heart failure / R. J. Mentz, C. M. O'Connor. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Cardiol.* – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 28–35.
389. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily / M. R. Bootcov, A. R. Bauskin, S. M. Valenzuela [et al.]. – Текст : непосредственный // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1997. – Vol. 94, N 21. – P. 11514–11523.
390. MicroRNAs as regulators of VEGFA and NFE2L2 in cancer / C. I. Cuzziol, M. M. U. Castanhole-Nunes, É. C. Pavarino, E. M. Goloni-Bertollo. – Текст : непосредственный // *Gene.* – 2020. – Vol. 759. – P. 144994.
391. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease / Y. Dong, H. Chen, J. Gao [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2019. – Vol. 136. – P. 27–41.
392. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 / L. Galluzzi, I. Vitale, S. A. Aaronson [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell Death Differ.* – 2018. – Vol. 25, N 3. – P. 486–541.
393. Myocardial tumor necrosis factor-alpha expression in a sudden death due to dilated cardiomyopathy with endomyoelastofibrosis / I. Riezzo, C. Pomara, M. Neri [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Cardiol.* – 2009. – Vol. 134, N 2. – P. 62–67.
394. Nair, N. Correlations of GDF-15 with sST2, MMPs, and worsening functional capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Can we gain new insights into the pathophysiology? / N. Nair, E. Gongora. – Текст : непосредственный // *J Circ Biomark.* – 2018. – Vol. 7. – P. 1–8.
395. NALP3 forms an IL-1beta-processing inflammasome with increased activity in Muckle-Wells autoinflammatory disorder / L. Agostini, F. Martinon, K. Burns [et al.]. – Текст : непосредственный // *Immunity.* – 2004. – Vol. 20, N 3. – P. 319–325.
396. National Library of Medicine: National Center for Biotechnology

- Information: [website]. – 2024. – Текст : электронный. – Режим доступа : URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1906> (дата обращения 01.07.2024).
397. National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information : [website]. – 2024. – Текст : электронный. – Режим доступа : URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3553> (дата обращения 01.07.2024).
398. National Library of Medicine: National Center for Biotechnology Information : [website]. – 2024. – Текст : электронный. – Режим доступа : URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3557>. (дата обращения 01.07.2024).
399. Negative correlation between endoglin levels and coronary atherosclerosis / H. Chen, Y. Wang, B. Sun [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lipids Health Dis.* – 2021. – Vol. 20, N 1. – P. 127.
400. Negative Correlation between Placental Growth Factor and Endocan-1 in Women with Preeclampsia / M. Hentschke, E. da Cunha Filho, M. Vieira [et al.]. – Текст : непосредственный // *Rev Bras Ginecol Obstet.* – 2018. – Vol. 40, N 10. – P. 593– 601.
401. Neuregulin-1 alleviate oxidative stress and mitigate inflammation by suppressing NOX4 and NLRP3/caspase-1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury / F. Wang, H. Wang, X. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Cell Mol Med.* – 2021. – Vol. 25, N 3. – P. 1783–1795.
402. Neuregulin-1 and the P300 waveform--a preliminary association study using a psychosis endophenotype / E. Bramon, E. Dempster, S. Frangou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Schizophr Res.* – 2008. – Vol. 103, N 3. – P. 178–185.
403. Neuregulin-1 attenuates right ventricular diastolic stiffness in experimental pulmonary hypertension / R. Adão, P. Mendes-Ferreira, C. Maia-Rocha [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2019. – Vol. 46, N 3. – P. 255–265.
404. Neuregulin-1 beta is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, S. E. Kimmel, R. N. Safa [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120, N 4. – P. 310– 317.
405. Neuregulin-1 compensates for endothelial nitric oxide synthase deficiency /

- H. Shakeri, J. R. A. Boen, S. De Moudt [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2021. – Vol. 320, N 6. – P. H2416–H2428.
406. Neuregulin-1 improves right ventricular function and attenuates experimental pulmonary arterial hypertension / P. Mendes-Ferreira, C. Maia-Rocha, R. Adão [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovasc Res*. – 2016. – Vol. 109, N 1. – P. 44–54.
407. Neuregulin-1 induces cardiac hypertrophy and impairs cardiac performance in postmyocardial infarction rats / M. Zurek, E. Johansson, M. Palmer [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, N 13. – P. 1308–1311.
408. Neuregulin-1 promotes myocardial angiogenesis in the rat model of diabetic cardiomyopathy / C. Gui, Z. Y. Zeng, Q. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cell Physiol Biochem*. – 2018. – Vol. 46, N 6. – P. 2325–2334.
409. Neuregulin-1 protects cardiac function in septic rats through multiple targets based on endothelial cells / W. Kang, Y. Cheng, F. Zhou [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Med*. – 2019. – Vol. 44, N 4. – P. 1255–1266.
410. Neuregulin-1, a potential therapeutic target for cardiac repair / Y. Wang, J. Wei, P. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Front Pharmacol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 945206.
411. Neuregulin-1: An underlying protective force of cardiac dysfunction in sepsis (Review) / W. Kang, Y. Cheng, X. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Med Rep*. – 2020. – Vol. 21, N 6. – P. 2311–2320.
412. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Angkananard, T. Anothaisintawee, M. McEvoy [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biomed Res Int*. – 2018. – Vol. 11. – P. 2703518.
413. New Modifiable Risk Factors Influencing Coronary Artery Disease Severity / K. Florek, M. Kübler, M. Górka, P. Kübler. – Текст : непосредственный // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25, N 14. – P. 7766.

414. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction / A. R. Leite, M. Borges-Canha, R. Cardoso [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiology*. – 2020. – Vol. 71, N 5. – P. 397–410.
415. Obeng, E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals — A review / E. Obeng. – Текст : непосредственный // *Braz J Biol*. – 2021. – Vol. 81, N 4. – P. 1133– 1143.
416. Odiete, O. Neuregulin in cardiovascular development and disease / O. Odiete, M. F. Hill, D. B. Sawyer. – Текст : непосредственный // *Circ Res*. – 2012. – Vol. 111, N 10. – P. 1376– 1385.
417. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia-reperfusion injury associated with reduction in apoptosis / K. Suzuki, B. Murtuza, R. T. Smolenski [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2001. – Vol. 18, N 104. – P. 308–311.
418. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases / M. A. Incalza, R. D'Oria, A. Natalicchio [et al.]. – Текст : непосредственный // *Vascular pharmacology*. – 2018. – Vol. 100. – P. 1–19.
419. Ozturk, S. Molecular and cellular insights into the pathogenesis of coronary artery ectasia / S. Ozturk, E. Yetkin, J. Waltenberger. – Текст : непосредственный // *Cardiovasc Pathol*. – 2018. – Vol. 35. – P. 37– 47.
420. Pahlavani, H. A. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes / H. A. Pahlavani. – Текст : непосредственный // *Front Cell Dev Biol*. – 2022. – Vol. 10. – P. 950927.
421. Pan, Q. A Variant of IL1B Is Associated with the Risk and Blood Lipid Levels of Myocardial Infarction in Eastern Chinese Individuals / Q. Pan, D. Hui, C. Hu. – Текст : непосредственный // *Immunol Invest*. – 2022. – Vol. 51, N 5. – P. 1162– 1169.
422. Parenteral administration of recombinant human neuregulin-1 to patients with stable chronic heart failure produces favourable acute and chronic haemodynamic responses / A. Jabbour, C. S. Hayward, A. M. Keogh [et al.]. –

- Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 83–92.
423. Paulus, W. J. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation / W. J. Paulus, C. Tschöpe. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 62, N 4. – P. 263–271.
424. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI / D. D. Berg, C. T. Ruff, P. Jarolim [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2019. – Vol. 139, N 6. – P. 760–771.
425. Perioperative kinetics of endocan in patients undergoing cardiac surgery with and without cardiopulmonary bypass / P. R. Madhivathanan, N. Fletcher, D. Gaze [et al.]. – Текст : непосредственный // Cytokine. – 2016. – Vol. 83. – P. 8–12.
426. Plasma endoglin as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery diseases / T. Ikemoto, Y. Hojo, H. Kondo [et al.]. – Текст : непосредственный // Heart Vessels. – 2012. – Vol. 27, N 4. – P. 344–351.
427. Plasma levels of soluble tumor necrosis factor receptor type I during the acute phase following complicated myocardial infarction predicts survival in high-risk patients / T. Ueland, J. Kjekshus, S. S. Frøland. – Текст : непосредственный [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 46, N 11. – P. 2018–2021.
428. Polymorphisms of Inflammatory Cytokine Genes and Risk for Intracranial Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Hu, B. Li, X. Liao, J. Yan. – Текст : непосредственный // Yonsei Med J. – 2020. – Vol. 61, N 5. – P. 391–399.
429. Polymorphisms of inflammatory markers and risk of essential hypertension in Tatars from Russia / Y. R. Timasheva, T. R. Nasibullin, E. B. Imaeva [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Exp Hypertens. – 2015. – Vol. 37, N 5. – P. 398–403.
430. Poredos, P. Endothelial dysfunction and its clinical implications / P. Poredos,

- A. V. Poredos, I. Gregoric. – Текст : непосредственный // *Angiology*. – 2021. – Vol. 72, N 7. – P. 604– 615.
431. Potential prognostic significance of decreased serum levels of TRAIL after acute myocardial infarction / P. Secchiero, F. Corallini, C. Ceconi [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, N 2. – P. 4442.
432. Prasad, K. Role of C-Reactive Protein, An Inflammatory Biomarker in The Development of Atherosclerosis and Its Treatment / K. Prasad. – Текст : непосредственный // *Int J Angiol*. – 2024. – Vol. 33, N 4. – P. 271– 281.
433. Predictive Value of Endocan Based on TIMI Risk Score on Major Adverse Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndrome / M. Ziaee, S. Mashayekhi, S. Ghaffari [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiology*. – 2019. – Vol. 70, N 10. – P. 952–959.
434. Preventive effects of heregulinbeta1 on macrophage foam cell formation and atherosclerosis / G. Xu, T. Watanabe, Y. Iso [et al.]. – Текст : непосредственный // *CircRes*. – 2009. – Vol. 105, N 5. – P. 500–510.
435. Prognostic utility of biomarker growth differentiation factor- 15 in patients with acute decompensated heart failure / R. Jankovic-Tomasevic, S. U. Pavlovic, T. Jevtovic-Stoimenov [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Cardiol*. – 2016. – Vol. 71, N 5. – P. 587– 595.
436. Prognostic value of apoptosis markers in advanced heart failure patients / A. Niessner, P. J. Hohensinner, K. Rychli [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30, N 7. – P. 789– 796.
437. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: Systematic review and meta-analyses / Z. Zhao, X. Zhang, T. Sun [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Clin Invest*. – 2024. – Vol. 54, N 2. – P. 14100.
438. Prognostic value of TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) in acute coronary syndrome patients / P. Osmancik, E. Teringova, P. Tousek [et al.]. – Текст : непосредственный // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. 53860.
439. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction

- (SOLVD) / G. Torre-Amione, S. Kapadia, C. Benedict [et al.]. – Текст : непосредственный // J Am Coll Cardiol. – 1996. – Vol. 27, N 5. – P. 1201–1207.
440. Proteoglycan Endocan: A multifaceted therapeutic target in Cancer / K. F. Pan, Y. C. Yang, W. J. Lee [et al.]. – Текст : непосредственный // Biochim Biophys Acta Rev Cancer. – 2022. – Vol. 1877, N 1. – P. 188672.
441. Pyroptosis: A New Regulating Mechanism in Cardiovascular Disease / N. Ji, Z. Qi, Y. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // J Inflamm Res. – 2021. – Vol. 14. – P. 2647–2666.
442. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury / Q. Xiang, X. Yi, X. H. Zhu [et al.]. – Текст : непосредственный // Trends Endocrinol Metab. – 2024. – Vol. 35, N 3. – P. 219–234.
443. Relationship between common eNOS gene polymorphisms and predisposition to coronary artery disease: Evidence from a meta-analysis of 155 published association studies / J. Yu, X. Wu, J. Ni, J. Zhang. – Текст : непосредственный // Genomics. – 2020. – Vol. 112, N 3. – P. 2452–2458.
444. Relationship between Plasma Endocan Level and Clinical Outcome of Chinese Peritoneal Dialysis Patients / P. Poon, J. Ng, W. Fung [et al.]. – Текст: непосредственный // Kidney Blood Press Res. – 2019. – Vol. 44, N 5. – P. 1259–1270.
445. Relationship between plasma Neuregulin-1 and cardiac function in patients with ST-elevation myocardial infarction / P. M. Haller, I. F. Gonçalves, E. Acar [et al.]. – Текст : непосредственный // Rev Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 14, N 23. – P. 63.
446. Rethinking Endothelial Dysfunction as a Crucial Target in Fighting Heart Failure / C. Premer, A. J. Kanelidis, J. M. Hare, I. H. Schulman. – Текст: непосредственный // Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. – 2019. – Vol. 26, N 1. – P. 1–13.
447. Ridker, P. M. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction / P. M. Ridker, R. J. Glynn, C. H. Hennekens. – Текст : непосредственный // Circulation. – 1998.

- Vol. 97, N 20. – P. 2007–2011.
448. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / S. L. Chow, A. S. Maisel, I. Anand [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, N 22. – P. 1054–1091.
 449. Role of endothelial dysfunction in heart failure / C. Zuchi, I. Tritto, E. Carluccio [et al.]. – Текст : непосредственный // *Heart Fail Rev*. – 2020. – Vol. 25, N 1. – P. 21–30.
 450. Role of Microparticles in Cardiovascular Disease: Implications for Endothelial Dysfunction, Thrombosis, and Inflammation / L. M. Lugo-Gavidia, D. Burger, V. B. Matthews [et al.]. – Текст : непосредственный // *Hypertension*. – 2021. – Vol. 77, N 6. – P. 1825–1844.
 451. Role of neuregulin-1/ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk / K. Lemmens, V. F. M. Segers, M. Demolder, G. W. De Keulenaer. – Текст : непосредственный // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281, N 28. – P. 19469–19477.
 452. Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease / J. Wang, L. Wei, X. Yang [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Heart Assoc*. – 2019. – Vol. 8, N 17. – P. 1–10.
 453. Rossi, E. Endoglin as an Adhesion Molecule in Mature and Progenitor Endothelial Cells: A Function Beyond TGF- β / E. Rossi, C. Bernabeu, D. M. Smadja. – Текст : непосредственный // *Front Med (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 6. – P. 10.
 454. Rydén, M. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue – from signalling mechanisms to clinical implications / M. Rydén, P. Arner. – Текст : непосредственный // *J Intern Med*. – 2007. – Vol. 262, N 4. – P. 431–439.
 455. Schoonderwoerd, M. J. A. Endoglin: Beyond the endothelium / M. J. A. Schoonderwoerd, M. J. T. H. Goumans, L. J. A. C. Hawinkels. – Текст : непосредственный // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, N 2. – P. 289.
 456. Segers, V. F. M. Cardiac remodeling: Endothelial cells have more to say than just NO / V. F. M. Segers, D. L. Brutsaert, G. W. De Keulenaer. – Текст :

непосредственный // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 382.

457. Serum endocan concentration and its correlation with severity of hypertensive disorders in pregnancy / A. Szpera-Goździewicz, K. Kosicka, T. Goździewicz [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2020. – Vol. 33, N 14. – P. 2313–2322.
458. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study / M. Kose, S. Emet, T. S. Akpınar [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiology.* – 2015. – Vol. 66, N 8. – P. 727–731.
459. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension / X. S. Wang, W. Yang, T. Luo [et al.]. – Текст : непосредственный // *Genet Test Mol Biomarkers.* – 2015. – Vol. 19, N 3. – P. 124–131.
460. Serum endocan levels in relation to traditional and non-traditional anthropometric indices in adult population / A. Klisić, N. Kavarić, V. Spasojević-Kalimanovska [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Medical Biochemistry.* – 2021. – Vol. 40, N 1. – P. 41–49.
461. Serum Endocan Levels Predict Drug-Eluting Stent Restenosis in Patients with Stable Angina Pectoris / A. Küp, C. Toprak, E. Bayam, S. İzci [et al.]. – Текст : непосредственный // *Acta Cardiologica Sinica.* – 2020. – Vol. 36, N 2. – P. 111–118.
462. Serum endocan levels, carotid intima-media thickness and microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension / S. F. Oktar, I. Guney, S. A. Eren [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Exp Hypertens.* – 2019. – Vol. 41. – P. 787–794.
463. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance: A Pilot Study. *Angiology* / C.-R. Qiu, Q. Fu, J. Sui [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiology.* – 2017. – Vol. 68, N 4. – P. 354–363.
464. Serum neuregulin-1 β levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris / Z.

- Zeng, C. Gui, Q. Nong [et al.]. – Текст : непосредственный // *Int J Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, N 3. – P. 3077–3079.
465. Shimano, M. Cardiokines: recent progress in elucidating the cardiac secretome / M. Shimano, N. Ouchi, K. Walsh. – Текст : непосредственный // *Circulation.* – 2012. – Vol. 126, N 21. – P. 327–332.
466. Shiraishi, M. Nrg1/ErbB signalingmediated regulation of fibrosis after myocardial infarction / M. Shiraishi, A. Yamaguchi, K. Suzuki. – Текст : непосредственный // *FASEB J.* – 2022. – Vol. 36, N 2. – P. 22150.
467. Shyu, K.G. The Role of Endoglin in Myocardial Fibrosis / K. G. Shyu. – Текст : непосредственный // *Acta Cardiologica Sinica.* – 2017. – Vol. 33, N 5. – P. 461–467.
468. Singh, R. Regulation of apoptosis in health and disease: the balancing act of BCL-2 family proteins / R. Singh, A. Letai, K. Sarosiek. – Текст : непосредственный // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2019. – Vol. 20, N 3. – P. 175–193.
469. Soluble endoglin and hypercholesterolemia aggravate endothelial and vessel wall dysfunction in mouse aorta / B. Vitverova, K. Blazickova, I. Najmanova [et al.]. – Текст : непосредственный // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 271. – P. 15–25.
470. Soluble endoglin as a prognostic factor of the claudication distance improvement in patients with peripheral artery disease undergoing supervised treadmill training program / R. Januszek, P. Mika, R. Nowobilski [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Am Soc Hypertens.* – 2017. – Vol. 11, N 9. – P. 553–564.
471. Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / G. Margioulas-Siarkou, C. Margioulas-Siarkou, S. Petousis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2021. – Vol. 258. – P. 366–381.
472. Soluble Endoglin Level Increase Occurs Prior to Development of Subclinical Structural Vascular Alterations in Diabetic Adolescents / H. C. Emeksiz, A. Bideci,

- Ç. Damar [et al.]. – Текст : непосредственный // Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2016. – Vol. 8, N 3. – P. 313–320.
473. Soluble TNF receptors are associated with infarct size and ventricular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction / L. Nilsson, A. Szymanowski, E. Swahn, L. Jonasson. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 2. – P. 55477.
474. Stanislawski, K. The Coping Circumplex Model: An Integrative Model of the Structure of Coping With Stress / K. Stanislawski. – Текст : непосредственный // Front Psychol. – 2019. – Vol. 10. – P. 694.
475. Steyers, C. M. 3rd. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases / C. M. Steyers 3rd, F. J. Miller Jr. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2014. – Vol. 15, N 7. – P. 11324–11349.
476. Struck, J. Proteolytic processing pattern of the endothelin-1 precursor in vivo / J. Struck, N. G. Morgenthaler, A. Bergmann. – Текст : непосредственный // Peptides. – 2005. – Vol. 26, N 12. – P. 2482–2488.
477. Study the Effects of the IL-1 β -511 C>T Rs16944 SNP on the Incidence of Cardiomyopathy / H. Saed, E. F. Hamzah, A. N. AL-Mussawy [et al.]. – Текст : непосредственный // Clinical Medicine And Health Research Journal. – 2023. – Vol. 3, N 4. – P. 447–451.
478. Subclinical atherosclerosis in psoriatic disease: relation to endocan, TNF- α , age of onset, and body fat / A. M. Elkamshoushi, S. S. Omar, A. M. El Abd [et al.]. – Текст : непосредственный // International Journal of Dermatology. – 2019. – Vol. 58, N 4. – P. 456–464.
479. SUPPORT Trial Investigators. Growth differentiation factor-15 and metabolic features in chronic heart failure: Insights from the SUPPORT Trial - GDF15 across the BMI spectrum / K. Teramoto, K. Nochioka, Y. Sakata [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2024. – Vol. 15, N 407. – P. 132093.
480. Suppression of apoptosis in vascular endothelial cell, the promising way for natural medicines to treat atherosclerosis / H. Duan, Q. Zhang, J. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // Pharmacol Res. – 2021. – Vol. 168. – P. 105599.

481. Syntax Score: [website]. – 2022. – Текст : электронный. – Режим доступа : URL: <https://officialsyntaxscore.com/> (дата обращения 10.01.2022).
482. Systemic immune-inflammation index as a novel predictor of major adverse cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of cohort studies / C. Zhang, M. Li, L. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 189.
483. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis / Z. Ye, T. Hu, J. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // Front Cardiovasc Med. – 2022. – Vol. 9, N 9. – P. 933913.
484. Systemic lupus erythematosus and genetic variation in the interleukin 1 gene cluster: a population based study in the southeastern United States / C. G. Parks, G. S. Cooper, M. A. Dooley [et al.]. – Текст : непосредственный // Ann Rheum Dis. – 2004. – Vol. 63, N 1. – P. 91–95.
485. Szekely, Y. A Review of Interleukin-1 in Heart Disease: Where Do We Stand Today? / Y. Szekely, Y. Arbel. – Текст : непосредственный // Cardiol Ther. – 2018. – Vol. 7, N 1. – P. 25–44.
486. Tapia, J. C. Endothelin-converting enzyme-1 in cancer aggressiveness / J. C. Tapia, I. Niechi. – Текст : непосредственный // Cancer Lett. – 2019. – Vol. 28. – P. 152–157.
487. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) / D. L. Mann, J. J. McMurray, M. Packer [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2004. – Vol. 109, N 13. – P. 1594–1602.
488. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation / P. Marchio, S. Guerra-Ojeda, J. M. Vila [et al.]. – Текст : непосредственный // Oxid Med Cell Longev. – 2019. – Vol. 11. – P. 8563845.
489. ten Dijke, P. Endoglin in angiogenesis and vascular diseases / P. ten Dijke, M. J. Goumans, E. Pardali. – Текст : непосредственный // Angiogenesis. – 2008. – Vol. 11, N 1. – P. 79–89.

490. Teringova, E. Apoptosis in ischemic heart disease / E. Teringova, P. Tousek. – Текст : непосредственный // J Transl Med. – 2017. – Vol. 15, N 1. – P. 87.
491. The association between C-reactive protein and coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis / A. Tajani, M. Sadeghi, N. Omidkhoda [et al.]. – Текст : непосредственный // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 204.
492. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure / X. Y. Wang, F. Zhang, C. Zhang [et al.]. – Текст : непосредственный // Biomed Res Int. – 2020. – Vol. 17. – P. 2018035.
493. The critical role of endothelial function in fine particulate matter-induced atherosclerosis / S. Liang, J. Zhang, R. Ning [et al.]. – Текст : непосредственный // Particle and Fibre Toxicology. – 2020. – Vol. 17, N 1. – P. 61.
494. The effect of a supportive program on coping strategies and stress in women diagnosed with breast cancer: A randomized controlled clinical trial / E. Samami, F. Elyasi, S. N. Mousavinasab [et al.]. – Текст : непосредственный // Nurs Open. – 2021. – Vol. 8, N 3. – P. 1157–1167.
495. The Effect of TNF- α on CHD and the Relationship between TNF- α Antagonist and CHD in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review / Y. Qian, M. Mao, F. Nian. – Текст : непосредственный // Cardiol Res Pract. – 2022. – Vol. 24. – P. 6192053.
496. The endothelin axis in head and neck cancer: a promising therapeutic opportunity? / G. A. McKenzie, E. E. Hinsley, K. Hunter, D. W. Lambert. – Текст : непосредственный // J Oral Pathol Med. – 2014. – Vol. 43, N 6. – P. 395–404.
497. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis / T. Zhao, Y. Kecheng, X. Zhao [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicine. – 2018. – Vol. 97, N 49. – P. 13407.
498. The IL-1B Gene Polymorphisms rs16944 and rs1143627 Contribute to an Increased Risk of Coronary Artery Lesions in Southern Chinese Children with Kawasaki Disease / L. Y. Fu, X. Qiu, Q. L. Deng [et al.]. – Текст : непосредственный // Journal of Immunology Research. – 2019. – N 1. – P. 7.

499. The interleukin-1 β -511 T>C (rs16944) gene polymorphism is associated with risk of developing silent myocardial ischemia in diabetic patients / G. Vargas-Alarcón, M. Cruz-López, A. Valladares [et al.]. – Текст : непосредственный // Immunology Letters. – 2015. – Vol. 168, N 1. – P. 7–12.
500. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction / R. Stahrenberg, F. Edelmann, M. Mende [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 1309–1316.
501. The patient education - Learning and Coping Strategies - improves adherence in cardiac rehabilitation (LC-REHAB): A randomised controlled trial / V. Lynggaard, C. V. Nielsen, A. D. Zwisler [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Cardiol. – 2017. – Vol. 236. – P. 65–70.
502. The Potential Role of Growth Differentiation Factor 15 in COVID-19: A Corollary Subjective Effect or Not? / A. O. Babalghith, H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb [et al.]. – Текст : непосредственный // Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, N 9. – P. 2051.
503. The propeptide mediates formation of stromal stores of PROMIC-1: role in determining prostate cancer outcome / A. R. Bauskin, D. A. Brown, S. Junankar [et al.]. – Текст : непосредственный // Cancer Res. – 2005. – Vol. 65, N 6. – P. 2330–2336.
504. The protective role of neuregulin-1: a potential therapy for sepsis-induced cardiomyopathy / Q. Zhou, X. Pan, L. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur J Pharmacol. – 2016. – Vol. 788. – P. 234–240.
505. The Relationship Between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease / M. Huang, J. Zheng, Z. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // Int Heart J. – 2020. – Vol. 61, N 1. – P. 115–120.
506. The Relationship Between Serum Endocan Level and Aortic Elastic Properties in Patients With Newly Diagnosed Essential Hypertension / M. Çelik, E. Sökmen, S. Sivri [et al.]. – Текст : непосредственный // Angiology. – 2019. – Vol. 70, N 7. – P. 662–668.

507. The relationship between serum endocan levels and the presence/severity of isolated coronary artery ectasia / M. Gök, H. Kundi, E. Kiziltunç [et al.]. – Текст : непосредственный // *Cardiovasc Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 7, N 2. – P. 42– 48.
508. The Relationship Between Serum Endocan Levels with the Presence of Slow Coronary Flow: A Cross-Sectional Study / H. Kundi, M. Gok, E. Kiziltunc [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2017. – Vol. 23, N 5. – P. 472– 479.
509. The Relationship Between the Level of Serum ESM-1 and Lp-PLA2 in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / P. Wei, B. Zong, X. Liu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Transl Sci.* – 2021. – Vol. 14, N 1. – P. 179–183.
510. The Revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R) / R. Moss-Morris, J. Weinman, K. J. Petrie [et al.]. – Текст : непосредственный // *Psychology and Health.* – 2002. – Vol. 17, N 1. – P. 1– 16.
511. The Role of Apoptosis in the Pathogenic Mechanism of Critical States (Review) / A. I. Glukhov, G. K. Gryzunova, L. I. Usai [et al.]. – Текст : непосредственный // *General Reanimatology.* – 2019. – Vol. 15, N 2. – P. 79– 98.
512. The role of biomarkers in the prognosis and risk stratification in heart failure: A systematic review / G. Singh, H. Bamba, P. Inban [et al.]. – Текст: непосредственный // *Dis Mon.* – 2024. – Vol. 70, N 10. – P. 101782.
513. The role of endoglin and its soluble form in pathogenesis of preeclampsia / G. Margioulas-Siarkou, C. Margioulas-Siarkou, S. Petousis [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Cell Biochem.* – 2022. – Vol. 477, N 2. – P. 479– 491.
514. The role of endoglin in atherosclerosis / P. Nachtigal, L. Zemankova Vecerova, J. Rathouska, Z. Strasky. – Текст : непосредственный // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 224, N 1. – P. 4– 11.
515. The role of endoglin in post-ischemic revascularization / E. Núñez-Gómez, M. Pericacho, C. Ollauri-Ibáñez [et al.]. – Текст : непосредственный // *Angiogenesis.* – 2017. – Vol. 20, N 1. – P. 1– 24.

516. The role of endothelial autocrine NRG1/ERBB4 signaling in cardiac remodeling / L. Dugaucquier, E. Feyen, L. Mateiu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2020. – Vol. 319, N 2. – P. H443–H455.
517. The Role of Neuregulin and Stem Cells as Therapy Post-Myocardial Infarction / M. Cacciapuoti, B. Johnson, A. Kardia [et al.]. – Текст : непосредственный // *Stem Cells Dev*. – 2020. – Vol. 29, N 19. – P. 1266–1274.
518. The Role of Polymorphism in the Endothelial Homeostasis and Vitamin D Metabolism Genes in the Severity of Coronary Artery Disease / A. Ponasenko, A. Sinitskaya, M. Sinitsky [et al.]. – Текст : непосредственный // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, N 9. – P. 2382.
519. The significance of CD105, TGFbeta and CD105/TGFbeta complexes in coronary artery disease / C. G. Li, H. Bethell, P. B. Wilson [et al.]. – Текст : непосредственный // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 152, N 1. – P. 249– 256.
520. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury / T. Kempf, M. Eden, J. Strelau [et al.]. – Текст : непосредственный // *Circ Res*. – 2006. – Vol. 98, N 3. – P. 351– 360.
521. Therapeutic effects of neuregulin-1 gene transduction in rats with myocardial infarction / J. Xiao, B. Li, Z. Zheng [et al.]. – Текст : непосредственный // *Coron Artery Dis*. – 2012. – Vol. 23, N 7. – P. 460–468.
522. TNF-alpha increases angiogenic potential in a co-culture system of dental pulp cells and endothelial cells / L. An, S. Shen, L. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Braz Oral Res*. – 2019. – Vol. 28, N 33. – P. 059.
523. TNF- α , myocardial perfusion and function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention / E. S. Kehmeier, W. Lepper, M. Kropp [et al.]. – Текст : непосредственный // *Clin Res Cardiol*. – 2012. – Vol. 101, N 10. – P. 815– 827.
524. Tong, J. Key molecular pathways in the progression of non-alcoholic steatohepatitis / J. Tong, J. J. Guo. – Текст : непосредственный // *Eur Rev Med*

Pharmacol Sci. – 2019. – Vol. 23, N 19. – P. 8515–8522.

525. Transitional changes in the structure of C-reactive protein create highly pro-inflammatory molecules: Therapeutic implications for cardiovascular diseases / J. Zeller, B. Bogner, J. D. McFadyen [et al.]. – Текст : непосредственный // Pharmacol Ther. – 2022. – Vol. 235. – P. 108165.
526. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents / T. Horiuchi, H. Mitoma, S. Harashima [et al.]. – Текст : непосредственный // Rheumatology (Oxford). – 2010. – Vol. 49, N 7. – P. 1215–1228.
527. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms and susceptibility to ischemic heart disease: A systematic review and meta-analysis / P. Zhang, X. Wu, G. Li [et al.]. – Текст : непосредственный // Medicine (Baltimore). – 2017. – Vol. 96, N 14. – P. 6569.
528. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the cytokine-activation and long-term prognosis in myocardial infarction (C-ALPHA) study / M. Valgimigli, C. Ceconi, P. Malagutti [et al.]. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2005. – Vol. 111, N 7. – P. 863–870.
529. Udaya, R. Synopsis of Biomarkers of Atheromatous Plaque Formation, Rupture and Thrombosis in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes / R. Udaya, R. Sivakanesan. – Текст : непосредственный // Curr Cardiol Rev. – 2022. – Vol. 18, N 5. – P. 53–62.
530. Unsicker, K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth differentiation factor-15 (macrophage inhibitory cytokine-1) / K. Unsicker, B. Spittau, K. Krieglstein. – Текст : непосредственный // Cytokine & Growth Factor Reviews. – 2013. – Vol. 24, N 4. – P. 373–384.
531. Vasan, R. S. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations / R. S. Vasan. – Текст : непосредственный // Circulation. – 2006. – Vol. 113, N 19. – P. 2335–2362.
532. Vascular smooth muscle cell apoptosis induces interleukin-1-directed

- inflammation: effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis / M. C. Clarke, S. Talib, N. L. Figg, M. R. Bennett. – Текст : непосредственный // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 106, N 2. – P. 363–372.
533. Volanakis, J. E. Human C-reactive protein: expression, structure, and function / J. E. Volanakis. – Текст : непосредственный // *Mol Immunol.* – 2001. – Vol. 38, N 2. – P. 189–97.
534. Wang, C. Meta-analysis of the applied value of the growth differentiation factor 15 detection in HFpEF diagnosis / C. Wang, Z. Gu, Y. Guo. – Текст : непосредственный // *Acta Cardiol.* – 2023. – Vol. 78, N 10. – P. 1120–1128.
535. Wang, X. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications / X. Wang, S. P. Nie. – Текст : непосредственный // *Cardiovasc Diagn Ther.* – 2011. – Vol. 1, N 1. – P. 37–43.
536. Wesseling, M. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player / M. Wesseling, J. H. C. de Poel, S. C. A. de Jager. – Текст : непосредственный // *ESC Heart Fail.* – 2020. – Vol. 7, N 4. – P. 1488–1501.
537. Wischhusen, J. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint / J. Wischhusen, I. Melero, W. H. Fridman. – Текст : непосредственный // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 19, N 11. – P. 951.
538. Xu, X. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials / X. Xu, Y. Lai, Z. C. Hua. – Текст : непосредственный // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39, N 1. – P. BSR20180992.
539. Zahorec, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives / R. Zahorec. – Текст : непосредственный // *Bratisl Lek Listy.* – 2021. – Vol. 122, N 7. – P. 474–488.
540. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases / J. Zhang. – Текст : непосредственный // *Reviews in Cardiovascular Medicine.* – 2022. – Vol. 23, N 2. – P. 73.

Приложение А

Личностный Опросник Бехтеревского института (ЛОБИ)

Инструкция. НА КАЖДУЮ ТЕМУ МОЖНО ВЫБРАТЬ ДО 3 УТВЕРЖДЕНИЙ (НЕ БОЛЕЕ!) и номера сделанных выборов обвести кружком. Если ни одно из определений не подходит, обводится символ О. Число в сумме не должно превышать трех. Время заполнения регистрационного листа не ограничено. Консультироваться не разрешается.

№ выбора	Предлагаемые выборы	Баллы для раскоди- рования
	<u>Самочувствие</u>	
1	С тех пор, как я заболел, у меня почти всегда плохое самочувствие	Т
2	Я почти всегда чувствую себя бодрым и полным сил	З
3	Дурное самочувствие я стараюсь перебороть	Г
4	Плохое самочувствие я стараюсь не показывать другим	ПП
5	У меня почти всегда что-нибудь болит	И
6	Плохое самочувствие возникает у меня после огорчений	Н
7	Плохое самочувствие появляется у меня от ожидания неприятностей	Т
8	Я стараюсь терпеливо переносить боль и физические страдания	—
9	Мое самочувствие вполне удовлетворительно	
10	С тех пор, как я заболел, у меня бывает плохое самочувствие с приступами раздражительности и чувством тоски	ТН
11	Мое самочувствие очень зависит от того, как относятся ко мне окружающие	—
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Настроение</u>	

1	Как правило, настроение у меня очень хорошее	Ф
2	Из-за болезни я часто бываю нетерпеливым и раздражительным	ННТЯ
3	У меня настроение портится от ожидания возможных неприятностей, беспокойства за близких, неуверенности в будущем	ООС
4	Я не позволяю себе из-за болезни предаваться унынию и грусти	Г
5	Из-за болезни у меня почти всегда плохое настроение	ИЯ
6	Мое плохое настроение зависит от плохого самочувствия	ТН
7	У меня стало совершенно безразличное настроение	А
8	У меня бывают приступы мрачной раздражительности, во время которых достается окружающим	—
9	У меня не бывает уныния и грусти, но может быть ожесточение и гнев	—
10	Малейшие неприятности сильно задевают меня	П
11	Из-за болезни у меня всегда тревожное настроение	ТТО
12	Мое настроение обычно такое же, как у окружающих меня людей	—
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Сон и пробуждение ото сна</u>	
1	Проснувшись, я сразу заставляю себя встать	—
2	Утро для меня – самое тяжелое время суток	—
3	Если меня что-то расстроит, я долго не могу уснуть	ТНО
4	Я плохо сплю ночью и чувствую сонливость днем	А
5	Я сплю мало, но встаю бодрым, сны вижу редко	
6	С утра я более активен и мне легче работать, чем вечером	—
7	У меня плохой и беспокойный сон и часто бывают тоскливые сновидения	

8	Бессонница у меня наступает периодически без особых причин	—
9	Я не могу спокойно спать, если утром надо встать в определенный час	—
10	Утром я встаю бодрым и энергичным	
11	Я просыпаюсь с мыслью о том, что сегодня надо будет сделать	СС
12	По ночам у меня бывают приступы страха	О
13	С утра я чувствую потное безразличие ко всему	
14	Я могу свободно регулировать свой сон	
15	По ночам меня особенно преследуют мысли о моей болезни	О
16	Во сне мне видятся всякие болезни	
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Аппетит и отношение к еде</u>	
1	Нередко я стесняюсь, есть при посторонних людях	С
2	У меня хороший аппетит	ФП
3	У меня плохой аппетит	И
4	Я люблю сытно поесть	
5	Я ем с удовольствием и не люблю ограничивать себя в еде	З
6	Мне легко можно испортить аппетит	
7	Я боюсь испорченной пищи и всегда тщательно проверяю ее свежесть и доброкачественность	И
8	Еда меня интересует, прежде всего, как средство под держать здоровье	Р
9	Я стараюсь придерживаться диеты, которую сам разработал	И
10	Еда не доставляет мне никакого удовольствия	
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Отношение к болезни</u>	

1	Моя болезнь меня пугает	Т
2	Я так устал от болезни, что мне безразлично, что со мной будет	АА
3	Стараюсь не думать о своей болезни и жить беззаботной жизнью	ФФ
4	Моя болезнь больше всего угнетает меня тем, что люди стали сторониться меня	С
5	Без конца думаю обо всех возможных осложнениях, связанных с болезнью	ОО
6	Я думаю, что моя болезнь неизлечима и ничего хорошего меня не ждет	И
7	Считаю, что моя болезнь запущена из-за невнимания и неумения врачей	П
8	Считаю, что опасность моей болезни врачи преувеличивают	З
9	Стараюсь перебороть болезнь работать как прежде и даже еще больше	РР
10	Я чувствую, что моя болезнь гораздо тяжелее, чем это могут определить врачи	И
11	Я здоров, и болезни меня не беспокоят	З
12	Моя болезнь протекает совершенно необычно – не так как у других, и поэтому требует особого внимания	ЯЯ
13	Моя болезнь меня раздражает, делает нетерпеливым, вспыльчивым	НН
14	Я знаю, по чьей вине я заболел, и не прощу этого никогда	П
15	Я всеми силами стараюсь не поддаваться болезни	Г
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Отношение к лечению</u>	
1	Избегаю всякого лечения – надеюсь, что организм сам переборет болезнь, если о ней поменьше думать	—

2	Меня пугают трудности и опасности, связанные с предстоящим лечением	—
3	Я был бы готов на самое мучительное, и даже опасное лечение, только бы избавиться от болезни	—
4	Я не верю, в успех лечения и считаю его напрасным	—
5	Я ищу новые способы лечения, но, к сожалению, во всех них постепенно разочаровываюсь	—
6	Считаю, что мне назначают много ненужных лекарств, процедур, меня уговаривают на никчемную операцию	
7	Всякие новые лекарства, процедуры и операции вызывают у меня бесконечные мысли об осложнениях и опасностях, с ними связанных	
8	От лечения мне становится только хуже	—
9	Лекарства и процедуры нередко оказывают на меня такое необычное действие, что это изумляет врачей	
10	Считаю, что среди применяющихся способов лечения есть настолько вредные, что их следовало бы запретить	П
11	Считаю, что меня лечат неправильно	П
12	Я ни в каком лечении не нуждаюсь	—
13	Мне надоело бесконечное лечение хочу только, чтобы меня оставили в покое	—
14	Я избегаю говорить о лечении с другими людьми	Г
15	Меня раздражает и озлобляет, когда лечение не дает улучшения	—
0	Ни одно из определений ко мне не подходит (или ни одна из цифр не обведена)	ЗФР
	<u>Отношение к врачам и медперсоналу</u>	
1	Главным во всяком медицинском работнике я считаю внимание к больному	Г

2	Я хотел бы лечиться у такого врача, у которою большая известность	И
3	Считаю, что заболел я больше всею по вине врачей	П
4	Мне кажется, что врачи мало что понимают в моей болезни и только делают вид, что лечат	—
5	Мне все равно, кто и как меня лечит	
6	Я часто беспокоюсь о том, что не сказал врачу, что-то важное, что может повлиять на успех лечения	
7	Врачи и медперсонал нередко вызывают меня не приязнь	—
8	Я обращаюсь, то к одному, то к другому врачу, так как не уверен в успехе лечения	Я
9	С большим уважением я отношусь к медицинской профессии	Г
10	Я не раз убеждался, что врачи и медперсонал не внимательны и недобросовестно выполняют свои обязанности	НП
11	Я бываю нетерпеливым и раздражительным с врачами и персоналом и потом сожалею об этом	—
12	Я здоров и в помощи врачей не нуждаюсь	
13	Считаю, что врачи и персонал на меня попусту тратят время	—
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Отношение к родным и близким</u>	
1	Я настолько поглощен мыслями о моей болезни, что дела близких меня перестали волновать	—
2	Я стараюсь родным и близким не показывать виду, как я болен, чтобы не омрачать им настроения	СР
3	Близкие напрасно хотят сделать из меня тяжелобольного	—
4	Меня одолевают мысли, что из-за моей болезни моих близких ждут трудности и невзгоды	-

5	Мои родные не хотят понять тяжести моей болезни и не сочувствуют моим страданиям	И
6	Близкие не считаются с моей болезнью и хотят жить в свое удовольствие	—
7	Я стесняюсь своей болезни даже перед близкими	Я
8	Из-за болезни потерялся всякий интерес к делам и волнениям близких и родных	
9	Из-за болезни я стал в тягость близким	
10	Здоровый вид и беззаботная жизнь близких вызывают у меня неприязнь	—
11	Я считаю, что заболел из-за моих родных	
12	Я стараюсь поменьше доставлять тягот и забот моим близким из-за моей болезни	ГРР
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Отношение к работе (учебе)</u>	
1	Болезнь делает меня никуда не годным работником (неспособным учиться)	А
2	Я боюсь, что из-за болезни я лишусь хорошей работы (придется уйти из хорошего учебного заведения)	
3	Моя работа (учеба) стала для меня совершенно безразличной	—
4	Из-за болезни мне стало не до работы (не до учебы)	—
5	Все время беспокоюсь, что из-за болезни могу допустить оплошность на работе (не справиться с учебой)	С
6	Считаю, что болезнь моя из-за того, что работа (учеба) причинили вред моему здоровью	

7	На работе (по месту учебы) совершенно не считаются с моей болезнью и даже придираются ко мне	0
8	Не считаю, что болезнь может помешать моей работе (учебе)	Ф
9	Я стараюсь, чтобы на работе (по месту учебы) по меньше бы знали и говорили о моей болезни	Р
10	Я считаю, что, несмотря на болезнь, надо продолжать работу (учебу)	РР
11	Болезнь сделала меня на работе (учебе) неусидчивым и нетерпеливым	
12	На работе (за учебой) я стараюсь забыть о своей болезни	—
13	Все удивляются и восхищаются тем, что я успешно работаю (учусь), несмотря на болезнь	—
14	Мое здоровье не мешает мне работать (учиться) там, где я хочу	—
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Отношение к окружающим</u>	
1	Мне теперь все равно, кто меня окружает и, кто около меня	—
2	Мне хочется только, чтобы окружающие оставили меня в покое	—
3	Когда я заболел, все обо мне забыли	—
4	Здоровый вид и жизнерадостность окружающих вызывают у меня раздражение	
5	Я стараюсь, чтобы окружающие не замечали моей болезни	
6	Мое здоровье не мешает мне общаться с окружающими, сколько мне хочется	33
7	Мне бы хотелось, чтобы окружающие испытали на себе, как тяжело болеть	—
8	Мне кажется, что окружающие сторонятся меня из-за моей болезни	
9	Окружающие не понимают моей болезни и моих страданий	Я

10	Моя болезнь и то, как я ее переношу, удивляют и поражают окружающих	—
11	С окружающими я стараюсь не говорить о моей болезни	—
12	Мое окружение довело меня до болезни, и я этого не прощу	—
13	Среди окружающих я теперь вижу, как много людей страдает от болезней	
14	Общение с людьми мне теперь стало быстро надоедать и даже раздражает меня	И
15	Моя болезнь не мешает мне иметь друзей	Г
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—
	<u>Отношение к одиночеству</u>	
1	Предпочитаю одиночество, потому что одному мне становится лучше	АС
2	Я чувствую, что болезнь обрекает меня на полное одиночество	
3	В одиночестве я стараюсь найти какую-нибудь интересную и нужную работу	—
4	В одиночестве меня начинают особенно преследовать нерадостные мысли о болезни, осложнениях, предстоящих страданиях	
5	Часто, оставшись наедине, я скорее успокаиваюсь: люди меня стали сильно раздражать	НЯ
6	Стесняясь болезни, я стараюсь отдалиться от людей, а в одиночестве скучаю по людям	-
7	Избегаю одиночества, чтобы не думать о своей болезни	-
8	Мне стало все равно: что быть среди людей, что оставаться в одиночестве	—

9	Желание побыть одному зависит у меня от обстоятельств и настроения	ГФ
10	Я боюсь оставаться в одиночестве из-за опасений, связанных с болезнью	СЯ
0	Ни одно из определений ко мне не подходит (или ни одна из цифр не обведена)	Ф
	<u>Отношение к будущему</u>	
1	Болезнь делает мое будущее печальным и унылым	АА
2	Мое здоровье не дает пока никаких оснований беспокоиться за будущее	ЗФ
3	Я всегда надеюсь на счастливое будущее, даже в самых отчаянных положениях	—
4	Не считаю, что болезнь может существенно отразиться на моем будущем	ЗЗ
5	Аккуратным лечением и соблюдением режима я надеюсь добиться улучшения здоровья в будущем	ГТ
6	Свое будущее я целиком связываю с успехом в моей работе (учебе)	
7	Мне стало безразлично, что станет со мной в будущем	А
8	Из-за моей болезни я в постоянной тревоге за мое будущее	ИСЯЯ
9	Я уверен, что в будущем вскроются ошибки и халатность тех, из-за кого я заболел	П
10	Когда я думаю о своем будущем, меня охватывают тоска и раздражение на других людей	—
11	Из-за болезни я очень тревожусь за свое будущее	
0	Ни одно из определений ко мне не подходит	—

Приложение Б

Опросник Способы совладающего поведения (Ways of Coping Questionnaire, WCQ) Р. Лазаруса, С. Фолкман (R. Lazarus, S. Folkman, 1988) в адаптации и стандартизации НИПНИ им. Бехтерева (2009)

Инструкция. Данная методика направлена на выявление предпочитаемых Вами способов поведения в трудных жизненных ситуациях. Отметьте, пожалуйста, рядом с каждым из следующих утверждений, насколько часто Вы так действуете в трудных ситуациях. Для этого обведите цифру в соответствующем столбце.

ОКАЗАВШИСЬ В ТРУДНОЙ СИТУАЦИИ, Я...	никогда	редко	иногда	часто
1. Сосредотачивался на том, что мне нужно было делать дальше - на следующем шаге.	0	1	2	3
2. Начинал что-то делать, зная, что это все равно не будет работать: главное – делать хоть что-нибудь.	0	1	2	3
3. Пытался склонить вышестоящих к тому, чтобы они изменили свое мнение.	0	1	2	3
4. Говорил с другими, чтобы больше узнать о ситуации.	0	1	2	3
5. Критиковал и укорял себя.	0	1	2	3
6. Пытался не сжигать за собой мосты, оставляя все, как оно есть.	0	1	2	3
7. Надеялся на чудо.	0	1	2	3

8. Смирился с судьбой: бывает, что мне не везет.	0	1	2	3
9. Вел себя, как будто ничего не произошло.	0	1	2	3
10. Старался не показывать своих чувств.	0	1	2	3
11. Пытался увидеть в ситуации и что-то положительное.	0	1	2	3
12. Спал больше обычного.	0	1	2	3
13. Срывал свою досаду на тех, кто повлек на меня проблемы.	0	1	2	3
14. Искал сочувствия и понимания у кого-нибудь.	0	1	2	3
15. Во мне возникла потребность выразить себя творчески.	0	1	2	3
16. Пытался забыть все это.	0	1	2	3
17. Обращался за помощью к специалистам.	0	1	2	3
18. Менялся или рос как личность в положительную сторону.	0	1	2	3
19. Извинялся или старался все загладить.	0	1	2	3
20. Составлял план действий.	0	1	2	3
21. Старался дать какой-то выход своим чувствам.	0	1	2	3
22. Понимал, что я сам вызвал эту проблему.	0	1	2	3
23. Набирался опыта в этой ситуации.	0	1	2	3

24. Говорил с кем-либо, кто мог конкретно помочь в этой ситуации.	0	1	2	3
25. Пытался улучшить свое самочувствие едой, выпивкой, курением или лекарствами.	0	1	2	3
26. Рисковал напропалую.	0	1	2	3
27. Старался действовать не слишком поспешно, - доверяясь первому порыву.	0	1	2	3
28. Находил новую веру во что-то.	0	1	2	3
29. Вновь открывал для себя что-то важное.	0	1	2	3
30. Что-то менял так, что все улаживалось.	0	1	2	3
31. В целом избегал общения с людьми.	0	1	2	3
32. Не допускал это до себя, стараясь об этом особенно не задумываться.	0	1	2	3
33. Спрашивал совета у родственника или у друга, которого уважал.	0	1	2	3
34. Старался, чтобы другие не узнали, как плохо обстоят дела.	0	1	2	3
35. Отказывался воспринимать это слишком серьезно.	0	1	2	3
36. Говорил с кем-то о том, что я чувствую.	0	1	2	3
37. Стоял на своем и боролся за то, что хотел.	0	1	2	3
38. Вымещал это на других людях.	0	1	2	3

39. Пользовался прошлым опытом - мне приходилось уже попадать в такие ситуации.	0	1	2	3
40. Знал, что надо делать, и удваивал свои усилия, чтобы все наладить.	0	1	2	3
41. Отказывался верить, что это действительно произошло.	0	1	2	3
42. Я давал себе обещание, что в следующий раз все будет по-другому.	0	1	2	3
43. Находил пару других способов решения проблемы.	0	1	2	3
44. Старался, чтобы мои эмоции не слишком мешали мне в других делах.	0	1	2	3
45. Что-то менял в себе.	0	1	2	3
46. Хотел, чтобы все это скорее как-то образовалось или кончилось.	0	1	2	3
47. Представлял себе, фантазировал, как все это могло бы обернуться.	0	1	2	3
48. Молился.	0	1	2	3
49. Прокручивал в уме, что мне сказать или сделать.	0	1	2	3
50. Думал о том, как бы в данной ситуации действовал человек, которым я восхищаюсь, и старался подражать ему.	0	1	2	3

Тест смысловых ориентаций (СЖО), или Тест осмысленности жизни (Purpose-in-Life Test, PIL) Дж. Крамбо и Л. Махолик в адаптации Д.А. Леонтьева (2000)

Инструкция. Вам будут предложены пары противоположных утверждений. Ваша задача - выбрать одно из двух утверждений, которое, по Вашему мнению, больше соответствует действительности, и отметить одну из цифр 1, 2, 3, в зависимости от того насколько Вы уверены в выборе (или 0, если оба утверждения на Ваш взгляд одинаково верны).

1. Обычно мне очень скучно.	3	2	1	0	1	2	3	Обычно я полон энергии
2. Жизнь кажется мне всегда волнующей и захватывающей	3	2	1	0	1	2	3	Жизнь кажется мне совершенно спокойной и рутинной
3. В жизни я не имею определенных целей и намерений	3	2	1	0	1	2	3	В жизни я имею очень ясные цели и намерения
4. Моя жизнь представляется мне крайне бессмысленной и бесцельной	3	2	1	0	1	2	3	Моя жизнь представляется мне вполне осмысленной и целеустремленной.
5. Каждый день кажется мне всегда новым и непохожим на другие	3	2	1	0	1	2	3	Каждый день кажется мне совершенно похожим на все другие.
6. Когда я уйду на пенсию, я займусь интересными	3	2	1	0	1	2	3	Когда я уйду на пенсию, я постараюсь не обременять себя никакими заботами.

вещами, которыми всегда мечтал заняться								
7. Моя жизнь сложилась именно так, как я мечтал	3	2	1	0	1	2	3	Моя жизнь сложилась совсем не так, как я мечтал.
8. Я не добился успехов в осуществлении своих жизненных планов.	3	2	1	0	1	2	3	Я осуществил многое из того, что было мною запланировано в жизни.
9. Моя жизнь пуста и неинтересна.	3	2	1	0	1	2	3	Моя жизнь наполнена интересными делами
10. Если бы мне пришлось подводить сегодня итог моей жизни, то я бы сказал, что она была вполне осмысленной.	3	2	1	0	1	2	3	Если бы мне пришлось сегодня подводить итог моей жизни, то я бы сказал, что она не имела смысла.
11. Если бы я мог выбирать, то я бы построил свою жизнь совершенно иначе.	3	2	1	0	1	2	3	Если бы я мог выбирать, то я бы прожил жизнь еще раз так же, как живу сейчас.
12. Когда я смотрю на окружающий меня мир, он часто приводит меня в растерянность и беспокойство.	3	2	1	0	1	2	3	Когда я смотрю на окружающий меня мир, он совсем не вызывает у меня беспокойства и растерянности.
13. Я человек очень обязательный.	3	2	1	0	1	2	3	Я человек совсем не обязательный.
14. Я полагаю, что человек имеет возможность	3	2	1	0	1	2	3	Я полагаю, что человек лишен возможности выбирать из-за

осуществить свой жизненный выбор по своему желанию.								влияния природных способностей и обстоятельств.
15. Я определенно могу назвать себя целеустремленным человеком.	3	2	1	0	1	2	3	Я не могу назвать себя целеустремленным человеком.
16. В жизни, а еще не нашел своего призвания и ясных целей.	3	2	1	0	1	2	3	В жизни я нашел свое призвание и цели.
17. Мои жизненные взгляды еще не определились.	3	2	1	0	1	2	3	Мои жизненные взгляды вполне определились.
18. Я считаю, что мне удалось найти призвание и интересные цели в жизни.	3	2	1	0	1	2	3	Я едва ли способен найти призвание и интересные цели в жизни.
19. Моя жизнь в моих руках, и я сам управляю ею.	3	2	1	0	1	2	3	Моя жизнь не подвластна мне, и она управляется внешними событиями.
20. Мои повседневные дела приносят мне удовольствие и удовлетворение	3	2	1	0	1	2	3	Мои повседневные дела приносят мне сплошные неприятности и переживания.

Тест жизнестойкости С. Мадди (Personal Views Survey, PVS III-R)

в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. И. Рассказовой

Инструкция. Ответьте, пожалуйста, на несколько вопросов о себе. Выбирайте тот ответ, который наилучшим образом отражает Ваше мнение. Здесь нет правильных или неправильных ответов, так как важно только Ваше мнение. Просьба работать в темпе, подолгу не задумываясь над ответами. Работайте последовательно, не пропуская вопросов.

Утверждение	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
1. Я часто не уверен в собственных решениях	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
2. Иногда мне кажется, что никому нет до меня дела	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
3. Я постоянно занят, и мне это нравится	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
4. Порой все, что я делаю, кажется мне бесполезным	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
5. Вечером я часто чувствую себя совершенно разбитым	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
6. Иногда меня пугают мысли о будущем	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
7. Я всегда уверен, что смогу воплотить в жизнь то, что задумал	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
8. Мне кажется, я не живу полной жизнью, а только играю роль	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да

9. Мне кажется, если бы в прошлом у меня было меньше разочарований и невзгод, мне было бы сейчас легче жить на свете	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
10. Возникающие проблемы часто кажутся мне неразрешимыми	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
11. Когда кто-нибудь жалуется, что жизнь скучна, это значит, что он просто не умеет видеть интересное	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
12. Мне всегда есть чем заняться	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
13. Я часто сожалею о том, что уже сделано	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
14. Я довольно часто откладываю на завтра то, что трудноосуществимо, или то, в чем я не уверен	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
15. Мне кажется, жизнь проходит мимо меня	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
16. Мои мечты редко сбываются	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
17. Порой мне кажется, что все мои усилия тщетны	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
18. Мне не хватает упорства закончить начатое	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
19. Бывает, жизнь кажется мне скучной и бесцветной	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
20. Как правило, я работаю с удовольствием	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
21. Иногда я чувствую себя лишним даже в кругу друзей	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да

22. Бывает, на меня наваливается столько проблем, что просто руки опускаются	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
23. Друзья уважают меня за упорство и непреклонность	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да
24. Я охотно берусь воплощать новые идеи	Нет	Скорее нет	Скорее да	Да

**Шкала толерантности к неопределённости МакЛейна (Multiple Stimulus Types Ambiguity Tolerance Scale-I, MSTAT-I) в адаптации Леонтьева Д.А.,
Осина Е.Н., Луковицкой Е.Г. (2016)**

Инструкция. Оцените, насколько Вы считаете данные высказывания верными в отношении себя. При оценке используйте следующую шкалу:

1 _____ 4 _____ 7

совершенно не согласен || что-то среднее || полностью согласен

Утверждение	1	2	3	4	5	6	7
1. Я плохо выношу неопределенные ситуации							
2. Мне бывает трудно реагировать на неопределенные события							
3. Думаю, что новые ситуации более опасны, чем привычные							
4. Меня привлекают ситуации, которые можно по-разному истолковать							
5. Я бы предпочел избежать решения проблем, которые необходимо рассматривать с разных точек зрения							
6. Я пытаюсь избежать неопределенных событий							
7. Я хорошо справляюсь с неопределенными ситуациями							
8. Я предпочитаю привычные ситуации (новым)							
9. Вопросы, которые нельзя рассматривать только с одной точки зрения, несколько пугают меня							
10. Я избегаю ситуаций, которые слишком трудны для моего понимания							
11. Я терпим к неопределенным ситуациям							

12. Мне доставляет удовольствие решение проблем, которые довольно сложны и неопределенны							
13. Я пытаюсь избегать проблем, которые не имеют единственного «лучшего» решения							
14. Я часто ищу что-либо новое и не стараюсь сохранять все по-старому в своей жизни							
15. Я обычно предпочитаю новизну, нежели привычное							
16. Мне не нравятся неопределенные ситуации							
17. Некоторые проблемы так сложны, что попытка понять их доставляет удовольствие							
18. Я вовсе не переживаю, когда приходится искать выход в неожиданной ситуации							
19. Мне нравится заниматься проблемными ситуациями, которые своей сложностью ставят в тупик некоторых людей							
20. Мне трудно делать выбор, когда результат не ясен							
21. Мне доставляет удовольствие удивляться время от времени							
22. Я предпочитаю ситуацию, в которой есть некоторая неопределенность							