

# Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Ю.А. Котова<sup>✉</sup>, А.А. Зуйкова, Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, Е.Ю. Есина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда (ИМ) у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 336 пациентов с диагнозом ИБС. Наличие ИБС подтверждалось проведением диагностической коронароангиографии с расчетом индекса Gensini. Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – 288 пациента без ИМ в анамнезе, 2-я группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе. Всем пациентам определяли уровень окисленных модифицированных белков, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), гомоцистеина, белка теплового шока 70 (БТШ70), активности супероксиддисмутазы.

**Результаты.** Все пациенты сопоставимы по возрасту. По другим клиничко-антропометрическим характеристикам мы увидели достоверные различия (по критерию Манна–Уитни): у пациентов с перенесенным ИМ в прошлом оказались выше показатели индекса массы тела, окружности талии, цифр артериального давления. При проведении корреляционного анализа установлены положительные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и индексом Gensini, уровнем липопротеинов низкой плотности, уровнем общего холестерина, уровнем гомоцистеина, уровнем вЧСРБ, уровнем окисленных модифицированных белков; отрицательные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и уровнем активности супероксиддисмутазы, уровнем БТШ70. При проведении ROC-анализа установлено, что не все маркеры оказались значимыми в прогнозировании риска развития ИМ. Показано, что наиболее ожидаемые характеристики показал вЧСРБ. Однако при дальнейшем анализе прогностической значимости маркеров продемонстрировано, что добавление к вЧСРБ БТШ70 увеличивает прогностическую значимость вЧСРБ в отношении риска развития ИМ.

**Заключение.** Мы продемонстрировали, что стратегия, использующая совокупную оценку риска, состоящую из 2 биомаркеров (индивидуально участвующих в воспалении и вызванных стрессом клеточных реакциях), позволяет идентифицировать пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые имеют повышенный риск развития острого ИМ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, белки теплового шока, коронарный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, окислительная модификация белков, гомоцистеин, высокочувствительный С-реактивный белок

**Для цитирования:** Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н., Есина Е.Ю. Роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании инфаркта миокарда у коморбидных больных со стабильной ишемической болезнью сердца. CardioСоматика. 2021; 12 (1): 23–27. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200768

В общей статистике Всемирной организации здравоохранения с начала третьего тысячелетия лидирующая позиция группы заболеваний сердечно-сосудистой системы заметно укрепилась [1, 2]: уже к 2030–2035 гг. смертность от них достигнет 23,6 млн человек в год [3]. В Российской Федерации, несмотря на работу системы здравоохранения, направленную на повышение ка-

чества оказания медицинской помощи и кажущееся улучшение общих и специальных профилактических мероприятий, общая тенденция заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии не снижается, общее число больных достигает 31,8 млн человек (по данным на 2016 г.), причем доля имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС) составляет около 7,4 млн пациентов

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Котова Юлия Александровна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». E-mail: kotova\_u@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0236-2411

**Зуйкова Анна Александровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-2392-3134

**Страхова Наталия Викторовна** – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-2454-0397

**Красноруцкая Ольга Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0003-4796-7334

**Есина Елена Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-7048-9428

✉ **Yuliya A. Kotova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. E-mail: kotova\_u@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-0236-2411

**Anna A. Zuykova** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-2392-3134

**Natalia V. Strahova** – Cand. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-2454-0397

**Olga N. Krasnorutskaya** – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0003-4796-7334

**Elena Yu. Esina** – D. Sci. (Med.), Burdenko Voronezh State Medical University. ORCID: 0000-0001-7048-9428

# The role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction in comorbid patients with stable coronary heart disease

Yuliya A. Kotova , Anna A. Zuikova, Natalia V. Strahova, Olga N. Krasnorutskaya, Elena Yu. Esina

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction (MI) in comorbid patients with stable coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** The study involved 336 patients with a diagnosis of CHD. The presence of CHD was confirmed by diagnostic coronary angiography with the calculation of the Gensini index. All patients were divided into 2 groups: group 1—288 patients without a history of MI, group 2—48 patients with a history of MI. All patients were assessed for the levels of oxidized modified proteins, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), homocysteine, heat shock protein (HSP70), and superoxide dismutase activity.

**Results.** All patients were comparable in age. For other clinical and anthropometric characteristics, we saw significant differences (according to the Mann–Whitney criterion): patients with previous MI had higher BMI, waist circumference, and blood pressure. The correlation analysis revealed positive significant average strength relationships between past MI and the Gensini index, low-density lipoprotein level, total cholesterol level, homocysteine level, hs-CRP level, and the level of oxidized modified proteins; and negative significant average strength relationships between past MI and SOD activity level ( $r=-0.374$ ,  $p=6.4 \times 10^{-7}$ ) and HSP70 level ( $r=-0.563$ ,  $p=2.6 \times 10^{-15}$ ). The ROC analysis revealed that not all markers were significant in predicting the risk of MI. It is shown that the most expected characteristics were shown by the hs-CRP. However, further analysis of the predictive significance of the markers demonstrated that the addition of HSP70 to hs-CRP increases the predictive significance of hs-CRP in relation to the risk of developing MI.

**Conclusion.** We have demonstrated that a strategy using a cumulative risk assessment consisting of 2 biomarkers (individually involved in inflammation and stress-induced cellular responses) can identify patients with an established diagnosis of CHD who have an increased risk of acute MI.

**Keywords:** myocardial infarction, heat shock proteins, coronary atherosclerosis, coronary heart disease, oxidizing protein modification, homocysteine, high-sensitivity C-reactive protein

**For citation:** Kotova Yu, Zuikova AA, Strahova NV, Krasnorutskaya ON, Esina EYu. The role of markers of endothelial dysfunction, oxidative and cellular stress in the prediction of myocardial infarction in comorbid patients with stable coronary heart disease. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (1): 23–27. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200768

в год [4], а летальность от инфаркта миокарда (ИМ) в нашей стране достигает 13,2%, тогда как аналогичный показатель в развитых странах Европы и в США значительно ниже и находится на уровне 6–8%.

Определенную тревогу вызывает и нарастающая закономерность в вариабельности ИМ: летальность от него в течение последних лет у мужчин, особенно трудоспособного возраста, значительно выше, чем у женщин аналогичной возрастной группы [5]. Сохранение высокого уровня популяционной составляющей патологии в мире и особенно в нашей стране в основном связано с недостаточным влиянием на основные факторы риска, их изучением, учетом возрастных особенностей и самое важное – осознанием разновекторности и полиэтиологичности патологии. Определенные сдвиги в заблаговременном прогнозе и диагностике ИБС и ИМ возможны только при комплексном подходе к выявлению провоцирующих факторов, установлению достоверных корреляционных взаимосвязей между ними, что, в свою очередь, повлечет за собой создание дифференциального и индивидуального подхода к выбору тактики лечения. Ряд зарубежных авторов придерживаются особого мнения: только проанализировав весь спектр маркеров этиологии, патогенеза и исходов ИМ, можно выявить *primus inter pares* («первый среди равных») [6, 7]. Разнообразие алгоритмов и подходов в анализе патологий в организме человека, в том числе и различных вариантов течения и исходов сердечно-сосудистых заболеваний, не позволяет прогнозировать риски их развития и осложнений у здоровых и не всегда достоверно оценивать риск развития осложнений у больных с уже установленными диагнозом.

**Цель исследования** – оценить роль маркеров эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса в прогнозировании ИМ у коморбидных больных со стабильной ИБС.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 336 пациентов с диагнозом ИБС, верифицированной стандартизированными валидизированными критериями и клинико-функциональными методами, в том числе 178 женщин и 158 мужчин в возрасте от 47 до 75 лет, средний возраст  $61,8 \pm 8,1$  года, находившихся на лечении в кардиологическом отделении №2 БУЗ ВО ВГКБСМП №1.

Наличие ИБС подтверждалось проведением диагностической коронароангиографии с расчетом индекса Gensini [8].

Всем пациентам в стационаре проводился полный спектр обследования с проведением антропометрии и расчетом индекса массы тела (ИМТ), определением показателей липидного профиля: общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – 288 пациентов без ИМ в анамнезе, 2-я группа – 48 пациентов с ИМ в анамнезе.

Определение окислительной модификации белков в сыворотке крови проводили по методике Дубининой [9]. Оптическую плотность 2,4-динитрофенилгидразонов регистрировали на приборе спектрофотометр СФ-36: при длине волны 356 и 370 нм

определялось содержание альдегидо- (АДФГн) и кетонпроизводных динитрофенилгидразонов нейтрального характера (КДФГн), при длине волны 430 и 530 нм – альдегидо- (АДФГо) и кетонпроизводных основного характера (КДФГо). Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли спектрофотометрическим методом. Для определения уровня гомоцистеина использовали тест-систему для количественного определения общего L-гомоцистеина в человеческой сыворотке или плазме (фирма-производитель Axis-Shield, фирма-поставщик «БиоХимМак», Россия). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) определялся с помощью набора High sensitive Elisa Kit for C reactive protein (производитель Cloud-Clone Corp.). Уровень белка теплового шока 70 (БТШ70) определяли с помощью набора ELISA (SEA873Hu – 96 определений, фирма-производитель Cloud-Clone Corp.).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ SPSS Statistics 20. Различия между группами определялись с помощью критерия Манна–Уитни (достоверные различия при  $p < 0,05$ ). Описание признаков с распределением, отличным от нормального, представлено в виде  $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ , где  $Me$  – медиана,  $Q_{25}$  и  $Q_{75}$  – 25 и 75-й квартили. Для сравнения качественных признаков использовался  $\chi_2$ -критерий Пирсона. Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Спирмена. Коэффициент корреляции считался значимым при  $p < 0,05$ . При проведении ROC-анализа учитывается площадь под кривой (AUC). Модель считалась удовлетворительной, если площадь под кривой  $> 0,7$ .

### Результаты

Все пациенты сопоставимы по возрасту ( $p = 0,507$  по критерию Манна–Уитни). По другим клинико-антропометрическим характеристикам мы увидели достоверные различия (по критерию Манна–Уитни): у пациентов с перенесенным ИМ в прошлом оказались выше показатели ИМТ, окружности талии, цифр артериального давления (табл. 1). Наиболее достоверные различия получены по тяжести коронарного атеросклероза, рассчитанного по индексу Gensini.

При оценке показателей липидного профиля выявлены достоверные различия ( $p < 0,05$  по критерию Манна–Уитни) по всем его показателям (рис. 1).

При сравнении показателей маркеров между группами определены достоверные различия (по критерию Манна–Уитни); табл. 2.

Уровень гомоцистеина в группе больных без ИМ оказался на 17,5% меньше, чем в группе больных с ИМ. Уровень активности СОД оказался ниже на 15,7% в группе больных с ИМ в анамнезе. Уровень БТШ70 в группе больных с ИМ ниже на 52,4%, а шаперонная активность БТШ70 – на 31,4%.

Показатель	1-я группа (n=288)	2-я группа (n=48)	p
Возраст, лет	58,9±6,1	59,8±5,9	0,454
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5 [25,6; 27,8]	29,6 [26,6; 32,2]	0,01
Окружность талии, см	90 [80; 97]	101 [92; 112,5]	2,1E-06
САД, мм рт. ст.	140 [140; 160]	170 [140; 180]	0,002
ДАД, мм рт. ст.	90 [80; 90]	100 [90; 100]	1,9E-08
Индекс Gensini, баллы	0 [0; 11]	30 [12,5; 32]	3,8E-08
<i>Примечание.</i> САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.			

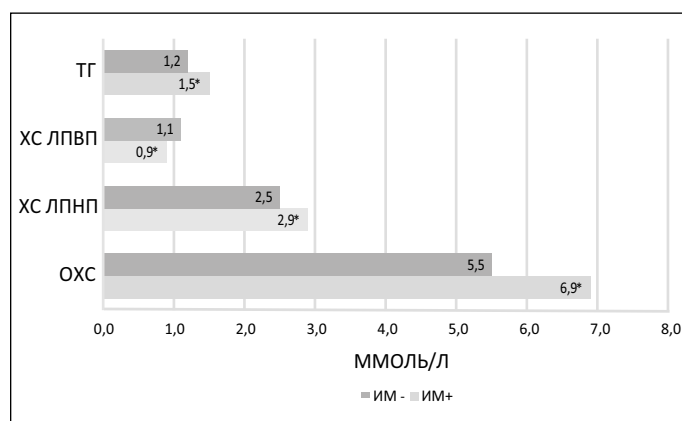


Рис. 1. Показатели липидного профиля в зависимости от перенесенного ИМ.

При оценке маркеров окислительной модификации белков также между группами определены достоверные различия по всем показателям: в группе больных без ИМ уровень АДФГн ниже на 20%, уровень КДФГн – на 14,3%, уровень АДФГо – на 3,6%, уровень КДФГо – на 28,4%.

При проведении корреляционного анализа установлены положительные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и индексом Gensini ( $r = 0,427$ ,  $p = 8,7E-09$ ), уровнем ХС ЛПНП ( $r = 0,211$ ,  $p = 0,006$ ), уровнем ОХС ( $r = 0,340$ ,  $p = 6,8E-06$ ), уровнем гомоцистеина ( $r = 0,507$ ,  $p = 1,6E-06$ ), уровнем вчСРБ ( $r = 0,463$ ,  $p = 2,9E-10$ ), уровнем АДФГн ( $r = 0,496$ ,  $p = 8,9E-12$ ), уровнем КДФГн ( $r = 0,412$ ,  $p = 3,2E-08$ ), уровнем АДФГо ( $r = 0,336$ ,  $p = 9,1E-06$ ), уровнем КДФГо ( $r = 0,420$ ,  $p = 1,5E-08$ ); и отрицательные достоверные средней силы взаимосвязи между перенесенным в прошлом ИМ и уровнем активности СОД ( $r = -0,374$ ,  $p = 6,4E-07$ ), уровнем БТШ70 ( $r = -0,563$ ,  $p = 2,6E-15$ ).

При проведении ROC-анализа (рис. 2) установлено, что не все маркеры оказались значимыми в прогнозировании риска развития ИМ. Показано, что наиболее ожидаемые характеристики показал вчСРБ: площадь под ROC-кривой (AUC) данного маркера составила  $0,877 \pm 0,041$ , 95% доверительный интервал  $0,818-0,923$  при  $z = 9,042$ ,  $p < 0,0001$ .

Однако при дальнейшем анализе прогностической значимости маркеров продемонстрировано, что добавление к вчСРБ БТШ70 увеличивает прогностическую значимость вчСРБ в отношении риска развития ИМ (рис. 3). Показатель AUC для получен-

Показатель	1-я группа (n=288)	2-я группа (n=48)	p
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,9 [9,2; 10,9]	12,0 [11,7; 12,3]	6,5E-11
вчСРБ, мг/л	0,1 [0,1; 2,1]	7,6 [3,2; 8,7]	2,4E-09
СОД, %	38,1 [35,2; 39,1]	32,1 [32,0; 33,9]	1,4E-06
БТШ70, нг/мл	2,1 [1,5; 2,9]	1,0 [0,8; 1,1]	2,6E-12
АДФГн усл. Ед/мг	22,8 [21,9; 25,4]	28,5 [26,5; 29,5]	1,6E-10
КДФГн усл. Ед/мг	20,3 [19,9; 21,4]	23,8 [22,1; 24,4]	1,1E-07
АДФГо усл. Ед/мг	10,7 [10,5; 11,3]	11,1 [10,9; 13,3]	0,00001
КДФГо усл. Ед/мг	6,3 [2,4; 8,4]	8,8 [6,9; 9,8]	6,1E-08

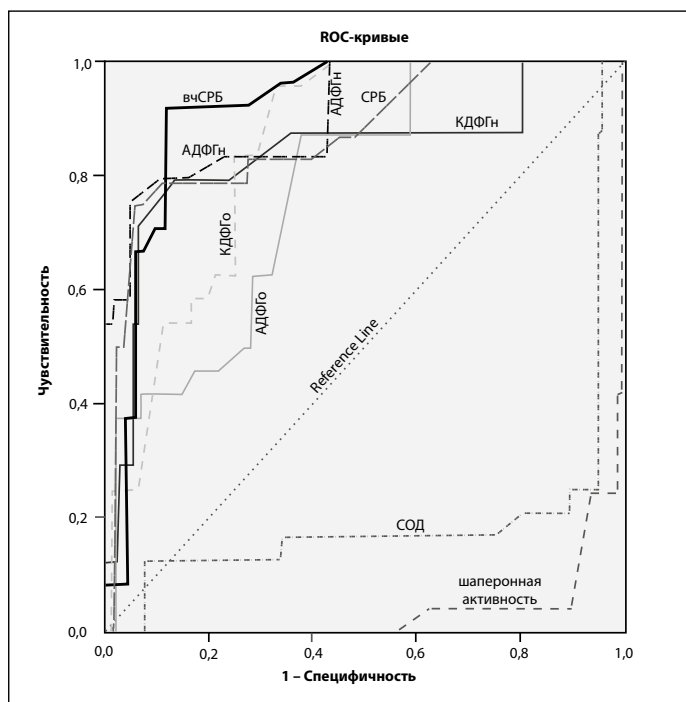


Рис. 2. ROC-кривая диагностической значимости изучаемых маркеров в прогнозировании ИМ.

ной прогностической модели составляет 0,961 (при  $p < 0,0001$ ), что подтверждает отличную прогностическую способность.

Предыдущие исследования, изучающие роль биомаркеров в популяции больных с ИБС, продемонстрировали лишь незначительное улучшение предсказательной способности при добавлении изучаемых биомаркеров в стандартные клинические модели [10]. Напротив, в нашем исследовании показано значение совокупной оценки по мультимаркерам в популяции больных с установленным диагнозом ИБС, в группе, в которой обычные оценки риска, такие как оценка риска Фрамингема, не смогли определить риск повторных сердечных событий.

Клинические сердечные события, которые включают смерть, ИМ и реваскуляризацию, потенциально являются результатом сложных кинетических взаимодействий между величиной стенозов сосудов и факторами, которые характеризуют нестабильность бляшки [11]. Тяжесть стеноза, отраженная шкалой Gensini, определяет симптомы и некоторые процедуры реваскуляризации, тогда как нестабильность бляшки приводит к смерти и событиям ИМ. Наши результаты согласуются с этой концепцией, потому что шкала Gensini и биомаркеры – независимые предикторы результата.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФГн – альдегидпроизводные динитрофенилгидразоны нейтрального характера  
 АДФГо – альдегидпроизводные основного характера  
 БТШ70 – белок теплового шока 70  
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМ – инфаркт миокарда

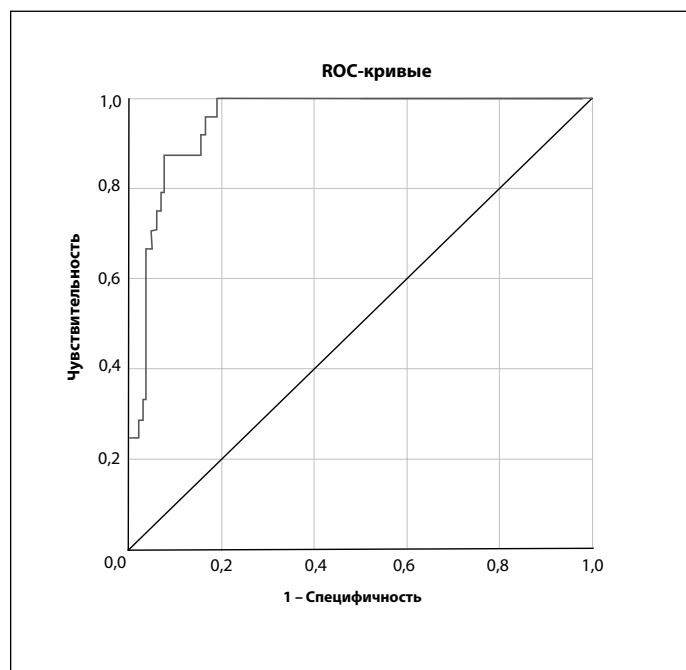


Рис. 3. ROC-кривая оценка эффективности разработанной диагностической модели.

#### Заключение

Мы продемонстрировали, что стратегия, использующая совокупную оценку риска, состоящую из 2 биомаркеров (индивидуально участвующих в воспалении и вызванных стрессом клеточных реакциях), позволяет идентифицировать пациентов с установленным диагнозом ИБС, которые имеют повышенный риск развития острого ИМ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

#### Литература/References

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheets. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Accessed: 12.10.2020
2. Исаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина и экология. 2017; 2: 19–28 [Isakov EB. Epidemiologiia serdechno-sosudistykh zabolovaniy. Meditsina

- i ekologija. 2017; 2: 19–28 (in Russian)].
- Lawrence J, Laslett MD, Alagona PJr. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues: A Report From the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (Suppl. 25): S1–49.
  - Суслицына Н.И., Сукманова И.А. Факторы риска и прогнозирование развития инфаркта миокарда у мужчин различных возрастных групп. *Рос. кардиол. журн.* 2016; 8 (136): 58–63 [Suslitsyna NI, Sukmanova IA. Faktory riska i prognozirovanie razvitiia infarkta miokarda u muzhchin razlichnykh vozrastnykh grupp. *Ros. kardiol. zhurn.* 2016; 8 (136): 58–63 (in Russian)].
  - Aydin S, Ugur K, Aydin S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2019; 15: 1–10. DOI: 10.2147/VHRM.S166157
  - De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Study Eur Heart J* 2020; 41 (22): 2083–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa409.
  - Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Драпкина О.М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 219–26 [Kontsevaia AV, Myrzammatova AO, Drapkina OM. Biomarkery v prognozirovanii serdechno-sosudistogo riska: novye vozmozhnosti troponina. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika.* 2020; 19 (3): 219–26 (in Russian)].
  - Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 51 (3): 606.
  - Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. *Вопросы медицинской химии.* 1995; 1: 24–6 [Dubinina EE, Burmistrov SO, Khodov DA, et al. Okislitel'naia modifikatsiia belkov syvorotki krovi cheloveka, metod ee opredeleniia. *Voprosy meditsinskoi khimii.* 1995; 1: 24–6 (in Russian)].
  - Eapen DJ, Manocha P, Patel RS, et al. Aggregate risk score based on markers of inflammation, cell stress, and coagulation is an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 329–37.
  - Diamond GA, Kaul S. From here to eternity: a unified kinetic model for the pathophysiology of atherosclerotic events. *Am J Med* 2007; 120: 5–11.

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2021

Статья опубликована / Article published: 31.03.2021

---



OMNIDOCTOR.RU