

## Влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при мультифокальном атеросклерозе у пожилых пациентов

© А.Х. ХАСАНОВ<sup>1,2</sup>, Б.А. БАКИРОВ<sup>1</sup>, Р.А. ДАВЛЕТШИН<sup>1</sup>, И.А. ШАРИПОВА<sup>1</sup>, Д.А. КУДЛАЙ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ Республики Башкортостан «Больница скорой медицинской помощи», Уфа, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования** — определить параметры пульсовой волны с использованием прибора Ангиоскан-01, а также выявить маркеры эндотелиальной дисфункции при изучении клинико-гемодинамических, метаболических детерминант гендерно-сосудистой и нейрокогнитивной гетерогенности с учетом результатов скрининга дислипидемии, апоптоза, оксидативного стресса с наличием мультифокального атеросклероза (МФА) в условиях Регионального сосудистого центра (Уфа).

**Материал и методы.** В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна методом иерархического анализа категориальных переменных больные были распределены в три кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца, головного мозга и артерий нижних конечностей, подтвержденного коронароангиографией, ультразвуковой доплероскопией магистральных артерий головы и нижних конечностей. У 96 из них был МФА с преимущественным поражением сердца (1-й кластер), у 96 — МФА с преобладанием поражений сонных артерий (2-й кластер), у 96 — с ишемией нижних конечностей (3-й кластер). На госпитальном этапе проводили электрокардиографию, эхо-кардиографию (ЭхоКГ), по показаниям магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и почек, при необходимости УЗИ малого таза. У всех обследованных больных МФА определяли ЭТ-1, vWF, протейн С (ПС), 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОН-ДОГ), аннексин-5 (Ан-5) в крови с помощью иммуноферментного анализа, липидограмму с помощью стандартного биохимического скрининга.

**Результаты.** Установлено, что наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности наблюдают клиническую манифестацию атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер), преимущественно за счет перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе в сочетании с артериальной гипертензией III стадии с увеличением пульсовой волны типа А и 8-ОН-ДОГ, снижением уровня ПС у мужчин, а также более высокой концентрацией у мужчин и женщин ЭТ-1 и ЛП(а); гемодинамически значимые нарушения магистральных артерий головы у пациентов 2-го кластера, преимущественно с острым ишемическим нарушением мозгового кровообращения, при котором отмечалось развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с увеличением пульсовой волны типа А у женщин, более высоким сосудистым возрастом и индексом стресса у мужчин. Более высокая распространенность перенесенного инсульта при этом сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера с наименьшим уровнем Ан-5, увеличением холестерина липопротеидов низкой плотности. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождалась преимущественно ростом стабильной стенокардии функционального 2-го класса, синдрома Лериша с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, наличием у них инсулиннезависимого сахарного диабета (СД) 2-го типа, сочетавшегося с более высокой концентрацией маркера оксидативного стресса 8-ОН-ДОГ и гипертриглицеридемией у женщин.

**Заключение.** Регистрация контурного анализа пульсовой волны, а также исследование васкулярных маркеров выявили влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при МФА у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженную с дефектами программированной гибели клеток и усилением процессов оксидативного стресса с повышением уровня липидов, которые способствуют прогрессированию атерогенеза.

*Ключевые слова:* мультифокальный атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, гендерно-сосудистая и нейрокогнитивная гетерогенность, дислипидемия, маркеры апоптоза, оксидативного стресса.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хасанов А.Х. — к.м.н., доцент; <https://orcid.org/0000-0001-8728-0161>; e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru

Бакиров Б.А. — д.м.н., проф.; <https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>; e-mail: bakirovb@gmail.com

Давлетшин Р.А. — д.м.н., проф.; <https://orcid.org/0000-0002-6629-983X>; e-mail: doctor.dra43@mail.ru

Шарипова И.А. — к.м.н., доцент; <https://orcid.org/0000-0002-5191-0712>

Кудлай Д.А. — д.м.н., профессор; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; e-mail: D624254@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Хасанов Азат Хамитович — e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хасанов А.Х., Бакиров Б.А., Давлетшин Р.А., Шарипова И.А., Кудлай Д.А. Влияние эндотелиальной дисфункции на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при мультифокальном атеросклерозе у пожилых пациентов. *Профилактическая медицина*. 2019;22(4):129-137. <https://doi.org/10.17116/profmed201922041129>

## Impact of endothelial dysfunction on gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity in multifocal atherosclerosis in elderly patients

© A.KH. KHASANOV<sup>1,2</sup>, B.A. BAKIROV<sup>1</sup>, R.A. DAVLETSHIN<sup>1</sup>, I.A. SHARIPOVA<sup>1</sup>, D.A. KUDLAY<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia;

<sup>2</sup>Emergency Hospital, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia;

<sup>3</sup>State Research Center «Institute of Immunology», Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective** — to determine pulse wave parameters with an Angioscan-01 device and to identify endothelial dysfunction markers when studying the clinical, hemodynamic, and metabolic determinants of gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity, by taking into consideration the results of screening for dyslipidemia, apoptosis, and oxidative stress in multifocal atherosclerosis (MFA) in the Regional Vascular Center (Ufa).

**Material and methods.** A technique for hierarchical analysis of categorical variables was used to divide the patients into three clusters according to a predominant vascular bed lesion and the clinical manifestations of atherosclerotic lesions of the heart, brain, and lower limb arteries confirmed by coronary angiography and Doppler ultrasound of the great arteries of the head and lower limbs. Ninety-six patients in them had MFA with predominant cardiac lesion (Cluster 1); 96 had MFA with predominant carotid artery lesions (Cluster 2); 96 had MFA with lower limb ischemia (Cluster 3). At the hospital stage, the patients underwent electrocardiography, echocardiography, and, if indicated, chest and abdominal magnetic resonance imaging and abdominal and renal ultrasonography, and, if needed, pelvic ultrasound. ET-1, vWF, protein C (PC), 8-OH-deoxyguanosine (8-OH-dG), and annexin-5 (An-5) were determined in the blood of all the examined patients with MFA by enzyme-linked immunosorbent assay, lipid profile using standard biochemical screening.

**Results.** Different combinations and varying degrees were ascertained to be most commonly observed in the clinical manifestation of atherosclerotic cardiovascular disease (Cluster 1) mainly due to prior myocardial infarction in a history along with Stage III hypertension with an increase in pulse waveform type A and 8-OH-dG, a decrease in PC levels in males, as well as higher ET-1 and LP( $\alpha$ ) concentrations in males and females; hemodynamically significant disorders of the great arteries of the head in the patients of Cluster 2 mainly with acute ischemic stroke, in which there was left ventricular hypertrophy with an increase in pulse waveform type A in females, and higher vascular age and stress index in males. The higher prevalence of prior stroke was associated with pronounced cognitive deficit among the patients of Cluster 2 with the lowest An-5 level and an increase in low-density lipoprotein cholesterol. The total severity of the status in patients with hemodynamic ischemia with the clinical manifestation of lower extremity vascular lesion was accompanied by a predominant increase in Functional Class 2 stable angina, Leriche syndrome with occlusion of iliac and superficial femoral arteries, the presence of insulin-independent type 2 diabetes mellitus concurrent with the higher concentration of the oxidative stress marker 8-OH-dG and hypertriglyceridemia in females.

**Conclusion.** Registration of a pulse wave contour analysis, as well as the study of vascular markers revealed that endothelial dysfunction had an impact on gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity in MFA in elderly patients, which are associated with defects in programmed cell death and with increased oxidative stress and elevated lipid levels, which contribute to the progression of atherogenesis.

*Keywords: multifocal atherosclerosis, endothelial dysfunction, gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity, dyslipidemia, markers of apoptosis, oxidative stress.*

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

**Khasanov A.Kh.** — <https://orcid.org/0000-0001-8728-0161>; e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru

**Bakirov B.A.** — <https://orcid.org/0000-0002-3297-1608>; e-mail: bakirovb@gmail.com

**Davletshin R.A.** — <https://orcid.org/0000-0002-6629-983X>; e-mail: doctor.dra43@mail.ru

**Sharipova I.A.** — <https://orcid.org/0000-0002-5191-0712>

**Kudlay D.A.** — <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; e-mail: D624254@gmail.com

**Corresponding author:** Khasanov A.Kh. — e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru

### TO CITE THIS ARTICLE:

Khasanov AKh, Bakirov BA, Davletshin RA, Sharipova IA, Kudlay DA. Impact of endothelial dysfunction on gender-specific vascular and neurocognitive heterogeneity in multifocal atherosclerosis in elderly patients. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2019;22(4):129-137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201922041129>

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является универсальным механизмом патогенеза атеросклероза, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), сахарного диабета (СД), ишемической болезни сердца (ИБС), причем как сама ДЭ способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, так и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение, при котором отмечается биологическая деградация клеток, связанная с

ранним развитием атеросклероза, одним из индикаторов которой служит дисбаланс между факторами, регулирующими местные процессы сосудистого тонуса, что определяет гетерогенный характер ремоделирования артерий и клинику васкулярных событий [1–4]. При этом в сосудах снижается эластичность стенки, толщина которой увеличивается, что предрасполагает в свою очередь к развитию и прогрессированию мультифокального атеросклероза

(МФА), а также remodelированию сосудов с нарушением функции эндотелия и заканчивается типичными его осложнениями — инфарктом миокарда (ИМ), ишемическим инсультом (ИИ), почечной недостаточностью, сопряженными с дефектами программированной гибели клеток (апоптоз) и усилением процессов окисления липидов, которые способствуют прогрессированию атерогенеза [5—8]. В качестве одного из маркеров апоптоза рассматривается аннексин-5 (Ан-5) из семейства белков-аннексинов, обладающих структурным сходством и функциональной способностью связываться с фосфолипидами клеточных мембран, основной функцией которых является участие в процессе свертывания крови посредством мощной антикоагулянтной способности [9, 10]. При высокой нагрузке оксидативного стресса механизмы программированной гибели клеток ослабевают и в организме накапливаются репликативные устаревшие клетки, неспособные выполнять свои функции [11]. Одним из следствий окислительного стресса на молекулярном уровне является повреждение нуклеиновых кислот, вызванное действием активных форм кислорода. Среди многих окислительных повреждений ДНК одним из наиболее исследованных соединений в связи с чувствительностью измерений является 8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОН-ДОГ), который рассматривается как биомаркер окислительного стресса [12].

Признаками клеточного старения считают развитие нейрокогнитивного дефицита у лиц пожилого возраста, основными причинами которого являются атеросклероз сонных артерий (АСА), инсульт, атеросклеротические поражения интракраниальных артерий (АПИА) [13—16]. Старяющиеся клетки могут влиять как на соседние клетки, так и на весь организм, выделяя определенные сигнальные молекулы, усиливая оксидативный стресс с накоплением окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП; oxLDL) и повышенным содержанием ЛП(с). Данное влияние имеет разнообразный характер и изучено недостаточно, учитывая сложный патогенетический дислипидемический каркас, который способствует мультифокальным атеротромботическим событиям [6, 11]. К тому же дислипидемия наряду с нарушениями углеводного обмена является одним из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, непосредственно влияющих на величину глобального кардиоваскулярного риска, при этом в клинической практике оценка функционального состояния эндотелия остается без должной диагностической оценки (лабораторные методы скрининга маркеров дисфункции эндотелия, изменение концентрации которых в крови является признаком нарушения эластичности артерий) [12, 17—21]. К наиболее селективным маркерам эндотелиальной дисфункции относят эндотелин-1 (ЭТ-1), способствующий атеросклеротическому повреждению сосудов, а также прокоагулянтные, антиагрегантные и фибринолитические детерминанты эндотелиального происхождения, представленные фактором фон Виллебранда (vWF) и протеином С (ПС) [19, 22, 23]. Из инструментальных методов оценки кровотока и вазомоторной функции эндотелия (ВФЭ) в настоящее время внедрены неинвазивные методы диагностики с помощью фотоплетизмографического способа оценки функционального состояния артерий на основе регистрации пульсовой волны с помощью диагностического аппаратно-программного комплекса Ангиоскан-01 для раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний [24, 25].

Цель исследования — определить параметры пульсовой волны с использованием прибора Ангиоскан-01, а так-

же выявить маркеры ДЭ при изучении клинико-гемодинамических, метаболических детерминант гендерно-сосудистой и нейрокогнитивной гетерогенности с учетом скрининга дислипидемии, апоптоза, оксидативного стресса у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории (от 61 года до 75 лет) с наличием МФА в условиях Регионального сосудистого центра Уфы.

## Материал и методы

Обследованы 1547 больных пожилой возрастной категории (от 61 года до 75 лет), находившихся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре №1 на базе Больницы скорой медицинской помощи Уфы в 2010—2018 гг., из них были отобраны 288 человек с МФА. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на три кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер — 96 человек), головного мозга (2-й кластер — 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й кластер — 96 человек), подтвержденных коронароангиографией (КАГ), ультразвуковой доплероскопией (УЗДС) магистральных артерий головы (МАГ) и нижних конечностей. Средний возраст больных 1-го кластера составил  $65,88 \pm 3,84$  года, 2-го —  $66,98 \pm 3,66$  года, 3-го —  $66,95 \pm 3,87$  года.

Во время нахождения больных на стационарном лечении в нашем центре проводили фотоплетизмографию, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), при необходимости магнитно-резонансную томографию органов грудной клетки (МРТ ОГК) и брюшной полости (МРТ ОБП), УЗИ ОБП и почек, по показаниям УЗИ органов малого таза. Определение ЭТ-1, vWF, ПС, 8-ОН-ДОГ, Ан-5 в крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) провели всем обследованным больным МФА, исследование липидограммы — с помощью стандартного биохимического скрининга. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет». От каждого пациента получено информированное согласие.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistica 22. При статистической обработке результатов определяли характер распределения данных с использованием графического метода и критерия Колмогорова—Смирнова. Характер распределения считали нормальным при значении  $p > 0,05$ . Использовались методы описательной статистики, при сравнении двух групп с нормальным характером распределения данных использовался  $t$ -тест для независимых группировок, а при характере распределения, отличном от нормального, применялись непараметрические статистические методы — критерии Манна—Уитни и Вальда—Вольфовица. Различия между показателями считали достоверными при  $p < 0,05$ . Описание признаков, имеющих нормальное распределение, представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $SD$  — стандартное отклонение. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде  $Me (Q1; Q3)$ , где  $Me$  — медиана,  $Q1$  и  $Q3$  — первый и третий квартили. Для определения вида распределения применяли критерий Шапиро—Уилка, для сравнения частот при-

Таблица 1. Общая клинико-сосудистая и когнитивная характеристика МФА высокого риска, абс. (%)

Table 1. General clinical, vascular and cognitive characteristics of high-risk MFA, abs. (%)

Показатель	p-value	1-й кластер (n=96)	2-й кластер (n=96)	3-й кластер (n=96)
Средний возраст, годы		65,88±3,84	66,98±3,66	66,95±3,87
Пол, мужчины/женщины		48/48	48/48	48/48
ИМ в анамнезе	$p_{1-2,3}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	41 (42,7)	8 (8,3)	15 (15,6)
ОНМК в анамнезе	$p_{2-1,3}=0,0000$ $p_{3-1}=0,0087$	14 (14,6)	55 (57,3)	17 (17,7)
Перебегающая хромота, (%)	$p_{3-1,2}=0,0000$ $p_{2-1}=0,0000$	39 (40,6)	57 (59,3)	95 (98,9)
АГ III	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0087$	96 (100)	74 (77,1)	77 (80,2)
Шкала MMSE, баллы	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$	24,19±0,29	17,28±0,36	22,77±0,41

знаков и качественных переменных пользовались критерием Пирсона  $\chi^2$ . При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела—Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличном от нормального, использован критерий Вилкоксона.

Уровень когнитивного дефицита у больных МФА определяли с помощью шкалы MMSE, включавшей краткий опросник из 30 пунктов, используемый для выявления/скрининга возможных когнитивных нарушений (краткая оценка арифметических способностей человека; его памяти и ориентации во времени, месте и местности; внимания и способности к концентрации внимания) [13, 14]. Результаты тестирования нами получены путем сложения полученных результатов по каждому из пунктов с максимально возможным в данном тесте набором до 30 баллов, что соответствует наиболее высоким когнитивным способностям. Чем меньше результат, тем больше выражен когнитивный дефицит [15]. Результаты могут иметь следующие значения: от 28 до 30 баллов — нет нарушений когнитивных функций; от 24 до 27 — пограничные когнитивные нарушения; от 20 до 23 — когнитивный дефицит легкой степени выраженности; от 11 до 19 — когнитивный дефицит умеренной степени выраженности; от 0 до 10 — тяжелая когнитивная дисфункция [16].

Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма 3-кластерной модели с использованием критерия  $\chi^2$ . На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинико-инструментальных и лабораторных данных на кластеры МФА с определением их количества и высчитыванием процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости  $p < 0,05$ . Представление данных проводили с учетом общепринятых рекомендаций [26].

## Результаты и обсуждение

Частота встречаемости АГ III стадии (АГ III) в 1-м кластере (табл. 1) составила 100%, во 2-м — 77,1% ( $p_{1-2}=0,0015$ ). Инсульт в анамнезе у пациентов 2-го кластера определялся в 57,3% случаев, 3-го — в 17,7%, 1-го — в 14,6% ( $p_{2-1,3}=0,0000$ ). Перебегающая хромота выявлена у пациентов 3-го кластера в 98,9% случаев, 2-го — в 59,3%, 1-го — в 40,6% ( $p_{3-1,2}=0,0000$ ).

Сравнительная клиническая характеристика в пожилой возрастной категории больных с 1-м кластером показала наличие АГ высокого и очень высокого риска (100%), достижение целевых значений получено только у 56 (58,3%) из них. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии у 78 (81,2%) лиц пожилого возраста, из их числа 41 (42,7%) больной имел перенесенный ИМ в анамнезе, что впоследствии стало причиной развития желудочковых экстрасистол у 34 (35,4%). Острый ИМ (ОИМ) на момент обследования установлен у 23 (23,9%) больных этой группы. Среди них 20 (86,9%) имели мелкоочаговый субэндокардиальный ИМ с преимущественной локализацией в передней — 5 (21,7%), высокобоковой — 4 (17,4%), задне-диафрагмальной — 3 (13,1%), переднеперегородочной области — 4 (17,4%), левого желудочка в сочетании с мерцательной аритмией — 9 (39,1%) и склеротическим митрально-аортальным пороком — 4 (17,4%).

В группу больных с преимущественным поражением магистральных сосудов головного мозга (2-й кластер) в пожилой возрастной категории вошли 48 мужчин и 48 женщин. Количество пациентов с высоким риском АГ III стадии (77,1%;  $n=74$ ) было ниже, чем со стабильной стенокардией II ФК (90,6%;  $n=87$ ). При этом отмечалась ГЛЖ у 53 (55,2%) больных, снижение сегмента ST на ЭКГ — у 81 (84,4%), эпизоды субэндокардиальной ишемии при физической нагрузке — у 63 (65,6%), проскальзывание единичных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол — у 24 (25%). В этой когорте больных выявлено 6 (6,2%) случаев перенесенного ИМ в анамнезе с последующим формированием аневризмы передней стенки левого желудочка (ЛЖ). ИИ выявлен в 44 (45,8%) наблюдениях, транзиторные церебральные ишемические приступы в сочетании со стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга — в 7 (7,3%), хроническая ишемия головного мозга III степени в вестибулобазиллярном бассейне с вестибулоатактическим синдромом — в 18 (18,7%), последствия острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — в 20 (20,8%), ОНМК по ишемическому типу с геморрагической трансформацией — в 1 случае. Более высокая распространенность перенесенного инсульта сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом среди пациентов 2-го кластера (17,28±0,36 балла) по сравнению с 1-м (24,19±0,29 балла) и 3-м (22,77±0,41 балла) кластерами ( $p_{2-1}=0,0000$ ;  $p_{2-3}=0,0000$ ).

Пожилая возрастная категория 3-го кластера включала 96 мужчин и женщин с преобладанием больных с III—IV

Таблица 2. Показатели фотоплетизмографии больных МФА средней возрастной категории

Table 2. Values of photoplethysmography in middle-aged patients with MFA

Показатель	Пол	p-value	Группа контроля	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер
			1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Тип пульсовой волны А, %	Мужской	$p_{2-3}=0,0187$ $p_{2-4}=0,0000$ $p_{2,3,4-1}=0,0000$	17,28±3,51	77,06±4,25	74,86±5,13	57,17±4,95
	Женский	$p_{3-2}=0,0169$ $p_{3-4}=0,0000$ $p_{2,3,4-1}=0,0000$	18,33±2,38	77,86±2,01	80,21±3,34	70,12±5,07
Тип пульсовой волны В, %	Мужской	$p_{1-2}=0,0000$ $p_{1-3}=0,0000$ $p_{4-1,2,3}=0,0000$	26,18±2,78	17,06±2,31	14,81±2,83	34,11±2,82
	Женский	$p_{1-2,3,4}=0,0000$ $p_{2-3}=0,9647$ $p_{2-4}=0,0734$	26,35±2,18	12,87±2,12	12,81±2,37	11,76±2,93
Тип пульсовой волны С, %	Мужской	$p_{1-2,3,4}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$ $p_{3-4}=0,0298$	54,29±6,14	5,88±2,04	10,44±3,22	8,71±2,01
	Женский	$p_{1-2,3,4}=0,0000$ $p_{4-2}=0,0000$ $p_{4-3}=0,0000$	54,71±6,23	9,25±1,27	6,97±1,54	18,12±4,27
Возраст сосудистой системы, годы	Мужской	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0185$ $p_{3-4}=0,0727$	25,19±1,77	61,64±2,51	63,86±1,62	62,82±1,51
	Женский	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$ $p_{3-4}=0,0000$	25,34±2,21	60,71±0,91	68,52±1,19	60,51±2,37

стадий АГ (80,2%;  $n=77$ ), достижение целевых значений получено у 65,6% ( $n=63$ ) из них. При этом отмечалось наличие стабильной стенокардии с ФК II у 53 (55,2%) больных, из их числа 19 (35,8%) перенесли ранее острый коронарный синдром, что привело к развитию ИМ в 14 (26,4%) случаях. Синдром Лериша в сочетании с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, гангреной левой голени и стопы выявлен у 11 (11,4%) больных. У части больных МФА с преимущественным поражением периферических артерий отмечен инсулиннезависимый СД (СД2), который в этой группе установлен в 57 (59,4%) наблюдениях. СД2 преобладал у пациентов с окклюзией задней берцовой артерии справа в 12 (21,1%) случаях, с трофической язвой правой стопы — в 9 (15,8%), хроническая артериальная ишемия нижних конечностей II степени — в 17 (29,8%), III степени — в 12 (21,1%), IV степени — в 23 (40,3%).

При дополнительном исследовании кардионеврологи выявили ЦВЗ в 100% случаев, последствия перенесенного ОНМК — в 17 (17,7%), хронического нарушения мозгового кровообращения — в 71 (73,9%), мерцательной аритмии — в 27 (28,1%), постинфарктного кардиосклероза — в 10 (10,4%), желудочковых экстрасистол с атриовентрикулярной блокадой I степени — в 17 (17,7%), ГЛЖ с диастолической дисфункцией 1-го и 2-го типов — в 33 (34,4%), блокады левой ножки пучка Гиса — в 25 (26,1%).

Контурный анализ пульсовой волны (табл. 2) показал, что среди больных пожилой возрастной категории (от 61 года до 75 лет) чаще выявлялись мужчины с пульсовой волной типа А (в 1-м кластере 77,06±4,25%, во 2-м — 74,86±5,13%, в 3-м — в 57,17±4,95%) по сравнению с контрольной группой (17,28±3,51%;  $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). Графическая характеристика пульсовой волны типа А у женщин также преобладала

у больных всех трех кластеров в сравнении с контрольной группой ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). В то же время сравнительный анализ межкластерных различий выявил гендерные особенности: пульсовая волна типа А преобладала у мужчин 1-го кластера (77,06±4,25% —  $p_{2-3}=0,0187$ ;  $p_{2-4}=0,0000$ ), а у женщин 2-го кластера — 80,21±3,34% ( $p_{3-2}=0,0169$ ;  $p_{3-4}=0,0000$ ).

Значимые различия контурного анализа пульсовой волны типа С среди больных МФА получены между мужчинами 2-го и 1-го кластеров ( $p_{3-2}=0,0000$ ), 2-го и 3-го кластеров ( $p_{3-4}=0,0298$ ), а также между группой контроля и мужчинами всех трех кластеров ( $p_{1-2,3,4}=0,0000$ ). Сравнительная характеристика пульсовой волны типа С среди женщин показала преобладание контурной кривой среди лиц контрольной группы (54,71±6,23%) и больными 3-го кластера (18,12±4,27%) по сравнению с 1-м и 2-м кластерами ( $p_{4-2}=0,0000$ ;  $p_{4-3}=0,0000$ ;  $p_{1-2,3,4}=0,0000$ ).

Показатели контурного анализа пульсовой волны типа В среди пациентов МФА значимой разницы у женщин 1, 2 и 3-го кластеров не выявили ( $p_{2-3}=0,9647$ ;  $p_{2-4}=0,0734$ ). Наименьшее значение пульсовой волны типа В зарегистрировано у женщин 3-го кластера (11,76±2,93%), оно было значительно ниже, чем в группе контроля ( $p_{1-2,3,4}=0,0000$ ). У мужчин значимым изменением контурного анализа пульсовой волны типа В было преобладание этого показателя у лиц контрольной группы (26,18±2,78%) и 3-го кластера МФА (34,11±2,82%) по сравнению с больными 1-го (17,06±2,31%) и 2-го кластеров (14,81±2,83%;  $p_{4-1,2,3}=0,0000$ ).

Возрастной индекс (AGI; aging index) — расчетный интегральный показатель, комбинация показателей пульсовой волны, в которую включены растяжимость артериальной стенки и амплитудные характеристики отраженной волны [24]. Проведенный нами анализ возраста сосудистой системы (см. табл. 2) показал преобладание этого

Таблица 3. Показатели фотоплетизмографии и эндотелина-1 у больных МФА пожилого возраста

Table 3. Values of photoplethysmography and endothelin-1 in elderly patients with MFA

Показатель	Пол	p-value	Группа контроля	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер
			1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Жесткость сосудов	Мужской	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{4-2}=0,0000$ $p_{4-3}=0,0000$	-9,27±5,17	22,32±2,98	21,41±2,28	38,11±2,89
	Женский	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{4-2}=0,0000$ $p_{4-3}=0,0000$	-9,38±6,26	29,13±2,12	24,31±1,06	38,37±2,84
Индекс стресса	Мужской	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{3-2}=0,0000$ $p_{3-4}=0,0000$	28,18±10,24	190,08±19,74	241,81±28,89	178,52±6,02
	Женский	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{4-2}=0,0000$ $p_{4-3}=0,0000$	29,64±10,41	165,67±16,85	188,73±12,44	210,24±14,52
Эндотелин-1, фмоль/мл	Мужской	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{2-4}=0,0000$	0,124±0,043	0,804±0,086	0,541±0,047	0,651±0,116
	Женский	$p_{2,3,4-1}=0,0000$ $p_{2-3}=0,0000$ $p_{2-4}=0,0000$	0,127±0,052	0,748±0,021	0,607±0,038	0,676±0,035

показателя у мужчин 2-го кластера ( $63,86 \pm 1,62$  года) по сравнению с лицами 1-го и 3-го кластеров ( $p_{3-2}=0,0185$ ;  $p_{3-4}=0,0727$ ), а также значительное различие между мужчинами с МФА всех трех кластеров и лицами контрольной группы ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). Возрастная характеристика сосудистой системы у женщин также преобладала у больных всех трех кластеров в сравнении с контрольной группой ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). Сравнительный анализ межкластерных различий в этой категории женщин выявил значимое преобладание изменений возрастных показателей пульсовой волны (растяжимость артериальной стенки и амплитудные характеристики отраженной волны) у пациенток 2-го кластера ( $68,52 \pm 1,19$  года) по отношению к 1-му ( $60,71 \pm 0,91$  года) и 3-му ( $60,51 \pm 2,37$  года) кластерам ( $p_{3-2}=0,0000$ ;  $p_{3-4}=0,0000$ ).

Жесткость сосудов различалась во всех четырех группах наблюдений, причем ниже оказалась в контрольной группе ( $-9,27 \pm 5,17$  м/с) у мужчин ( $-9,38 \pm 6,26$  м/с) и женщин, что соответствовало норме у здоровых людей [24]. Индекс жесткости сосудов (в м/с) рассчитывали по формуле: длина пути (м)/время прихода отраженной волны (с). У мужчин 1, 2, 3-го кластеров она составила соответственно  $22,32 \pm 2,98$ ,  $21,41 \pm 2,28$  и  $38,11 \pm 2,89$  м/с ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$  по сравнению с контрольной группой). Такие же статистически значимые результаты были получены при сравнительном анализе трех кластеров у женщин, у которых наблюдались значительные колебания жесткости сосудов по сравнению с контрольной группой ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ) (табл. 3).

Индекс стресса показывает, как организм адаптируется к изменяющимся условиям внешней среды, насколько устойчив к эмоциональным и физическим нагрузкам по вариабельности сердечного ритма, тону мелким сосудам, уровню АД и жесткости сосудистой стенки. Если уровень стресса постоянно высокий, то у организма остается все меньше возможностей для восстановления и срабатывания компенсаторных механизмов [24]. Значительную долю с высоким показателем индекса стресса среди больных МФА занимали лица со 2-м кластером ( $241,81 \pm 28,89$ ) у мужчин и 3-м кластером ( $210,24 \pm 14,52$ ) у женщин, что свидетельствовало о тенденции большей дезадаптации в этих группах

в сравнении с 1-м и 3-м кластерами у мужчин ( $p_{3-2}=0,0000$ ;  $p_{3-4}=0,0000$ ), а также 1-м и 2-м кластерами у женщин ( $p_{4-2}=0,0000$ ;  $p_{4-3}=0,0000$ ). Содержание ЭТ-1 у больных МФА было выше, чем у здоровых лиц ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). При анализе содержания ЭТ-1 раздельно по трем кластерам пациентов выявлены сопоставимые значения, свидетельствующие о преобладании ЭТ-1 в крови у мужчин и женщин 1-го кластера по сравнению со 2-м и 3-м кластерами ( $p_{2-3}=0,0000$ ;  $p_{2-4}=0,0000$ ).

В качестве одного из маркеров апоптоза (табл. 4, 5) мы изучили Ан-5, содержание которого было выше в группе контроля у мужчин ( $5,43 \pm 1,17$  нг/мл) по сравнению с исследуемыми кластерами МФА ( $p_{1-2}=0,0439$ ;  $p_{1-4}=0,0316$ ). Наименьший уровень Ан-5 отмечен у мужчин 2-го кластера ( $3,44 \pm 0,78$  нг/мл) — значимо ниже, чем в контроле ( $p_{1-3}=0,0248$ ). Среди женщин статистически значимые результаты были также получены при сравнительном анализе трех кластеров, наблюдалось снижение активности Ан-5 по сравнению с контрольной группой ( $p_{1-2}=0,0275$ ;  $p_{1-3}=0,0179$ ;  $p_{1-4}=0,0302$ ).

Определение фактора фон Виллебранда (vWF) с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке крови показало более высокую концентрацию у мужчин МФА (см. табл. 4) по сравнению с контрольной группой ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). Межгрупповое исследование содержания vWF в сыворотке крови больных МФА установило более высокую концентрацию у лиц 1-го ( $97,14 \pm 6,65\%$ ) и 3-го ( $99,02 \pm 5,79\%$ ) кластеров по сравнению с больными 2-го ( $87,86 \pm 9,36\%$ ) кластера ( $p_{2-3}=0,0000$ ;  $p_{4-3}=0,0000$ ). Концентрация vWF у женщин (см. табл. 5) также преобладала у больных всех трех кластеров в сравнении с контрольной группой ( $p_{2,3,4-1}=0,0000$ ). Сравнительный анализ межкластерных различий у женщин выявил значимое преобладание изменений этого прокоагулянтного эндотелиального маркера у пациенток 3-го ( $98,82 \pm 8,57\%$ ) кластера по отношению к 1-му ( $95,75 \pm 4,33\%$ ) и 2-му ( $93,52 \pm 4,71\%$ ;  $p_{4-2}=0,0044$ ;  $p_{4-3}=0,0000$ ).

Активность ПС как основного физиологического антикоагулянта при МФА была снижена в разной степени по сравнению с контрольной группой. У мужчин с МФА наи-

**Таблица 4. Маркеры апоптоза, оксидативного стресса, эндотелиальные детерминанты гемостаза и липидный состав крови у пожилых мужчин с МФА****Table 4. Markers of apoptosis, oxidative stress, endothelial determinants of hemostasis, and blood lipid composition in elderly males with MFA**

Показатель				p-value		
группа контроля	1-й кластер	2-й кластер	3-й кластер			
1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа			
			Ан-5, нг/мл			
5,43±1,17	4,19±1,08	3,44±0,78	3,81±0,76	$p_{1-2}=0,0439$	$p_{1-3}=0,0248$	$p_{1-4}=0,0316$
			Фактор фон Виллебранда, %			
76,11±4,17	97,14±6,65	87,86±9,36	99,02±5,79	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{4-3}=0,0000$
			ПС, %			
93,74±6,19	78,66±6,08	90,31±9,91	84,51±1,87	$p_{1-3}=0,0063$	$p_{3-2}=0,0000$	$p_{3-4}=0,0000$
			8-ОН-ДОГ, нг/мл			
0,11±0,07	5,56±1,81	3,50±0,74	5,20±2,54	$p_{2,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0193$	$p_{4-3}=0,0301$
			ХС <sub>общ.</sub> , ммоль/л			
3,46±1,15	5,68±2,24	5,67±1,41	5,17±0,94	$p_{2-1}=0,0185$	$p_{3-1}=0,0186$	$p_{4-1}=0,0301$
			ХС ЛПНП, ммоль/л			
2,17±0,45	3,96±1,95	4,28±1,43	3,21±0,54	$p_{2-1}=0,0276$	$p_{3-1}=0,0180$	$p_{4-1}=0,0727$
			ЛП(α), мг/дл			
25,28±4,12	36,61±3,35	31,16±3,88	32,50±1,08	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0000$	$p_{2-4}=0,0002$
			ТГ, ммоль/л			
0,99±0,15	1,36±0,51	1,23±0,41	1,06±0,04	$p_{2-1}=0,2472$	$p_{2-3}=0,3781$	$p_{2-4}=0,2479$

Примечание. ХС — холестерин, ТГ — триглицериды.

**Таблица 5. Маркеры апоптоза, оксидативного стресса, эндотелиальные детерминанты гемостаза и липидный состав крови у пожилых женщин с МФА****Table 5. Markers of apoptosis, oxidative stress, endothelial determinants of hemostasis, and blood lipid composition in elderly females with MFA**

Показатель				p-value		
группа контроля	1-й кластер	группа контроля	1-й кластер	Группа контроля		
1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа		
			Ан-5, нг/мл			
5,41±1,16	3,61±0,74	3,14±0,81	3,89±1,02	$p_{1-2}=0,0275$	$p_{1-3}=0,0179$	$p_{1-4}=0,0302$
			Фактор фон Виллебранда, %			
75,63±4,23	95,75±4,33	93,52±4,71	98,82±8,57	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{4-2}=0,0044$	$p_{4-3}=0,0000$
			С-протеин, %			
95,58±7,36	79,11±3,91	83,31±4,21	82,41±5,10	$p_{1-2,3,4}=0,0000$	$p_{3-2}=0,0000$	$p_{3-4}=0,1169$
			8-ОН-ДОГ, нг/мл			
0,12±0,04	5,69±1,61	4,07±0,78	6,28±1,44	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{4-2}=0,1188$	$p_{4-3}=0,0186$
			ХС <sub>общ.</sub> , ммоль/л			
3,44±1,12	5,66±1,27	5,81±1,05	5,48±1,21	$p_{2-1}=0,0185$	$p_{3-1}=0,0165$	$p_{4-1}=0,0195$
			ХС ЛПНП, ммоль/л			
2,16±0,44	3,98±1,37	4,07±1,06	2,75±0,67	$p_{2-1}=0,0274$	$p_{3-1}=0,0252$	$p_{4-1}=0,1188$
			ЛП(α), мг/дл			
24,26±4,11	35,21±2,46	33,11±2,19	34,76±2,03	$p_{2,3,4-1}=0,0000$	$p_{2-3}=0,0179$	$p_{2-4}=0,1227$
			ТГ, ммоль/л			
0,98±0,11	1,98±0,69	1,35±0,58	2,11±0,79	$p_{2-1}=0,1168$	$p_{3-1}=0,2472$	$p_{4-1}=0,0732$

большая активность ПС установлена у больных 2-го кластера (90,31±9,91%), отмечался статистически значимый дефицит по сравнению с группой контроля ( $p_{1-3}=0,0063$ ). В то же время наименьший уровень ПС среди мужчин выявлен у пациентов 1-го кластера (78,66±6,08%), достоверно ниже по сравнению с обследованными лицами 2-го кластера ( $p_{3-2}=0,0000$ ), а также отмечены достоверные различия при сопоставлении данного показателя у мужчин 2-го

и 3-го (84,51±1,87%) кластеров ( $p_{3-4}=0,0000$ ). В женской группе при анализе содержания ПС в крови выявлены значимые отличия между практически здоровыми лицами и пациентками всех трех кластеров МФА ( $p_{1-2,3,4}=0,0000$ ). Межкластерная характеристика при этом установила статистически значимое преобладание этого маркера у больных 2-го кластера (83,31±4,21%) по сравнению с 1-м (79,11±3,91%,  $p_{3-2}=0,0000$ ).

Проведенный нами сравнительный анализ содержания в крови 8-ОН-ДОГ показал его превышение у мужчин 1-го ( $5,56 \pm 1,81$  нг/мл) и 3-го ( $5,20 \pm 2,54$  нг/мл) кластеров по сравнению с группой контроля ( $0,11 \pm 0,07$  нг/мл;  $p_{2,4-1} = 0,0000$ ). Межкластерная активность маркера оксидативного стресса 8-ОН-ДОГ сопровождалась динамикой его преобладания у мужчин 1-го ( $5,56 \pm 1,81$  нг/мл) кластера над больными МФА 2-го ( $3,50 \pm 0,74$  нг/мл) и 3-го ( $5,20 \pm 2,54$  нг/мл) кластеров ( $p_{2-3} = 0,0193$ ;  $p_{4-3} = 0,0301$ ). Уровень 8-ОН-ДОГ у женщин (см. табл. 5) также преобладал у больных всех трех кластеров в сравнении с контрольной группой ( $p_{2,3,4-1} = 0,0000$ ). Сравнительный анализ межкластерных различий у пожилых женщин выявил значимое преобладание изменений этого маркера оксидативного стресса у пациенток 3-го ( $6,28 \pm 1,44$  нг/мл) кластера по отношению ко 2-му ( $4,07 \pm 0,78$  нг/мл;  $p_{4-3} = 0,0186$ ).

При исследовании липидного спектра у больных пожилой возрастной категории выявлялось увеличение общего холестерина ( $ХС_{общ.}$ ), преобладавшее у мужчин 1-го ( $5,68 \pm 2,24$  ммоль/л) и женщин 2-го ( $5,81 \pm 1,05$  ммоль/л) кластеров, что значительно выше, чем в контрольной группе ( $p_{2-1} = 0,0185$  у мужчин,  $p_{3-1} = 0,0165$  у женщин). Уровень холестерина ЛПНП ( $ХС_{ЛПНП}$ ) у больных МФА также достоверно повышен у больных 2-го кластера — как у мужчин ( $4,28 \pm 1,43$  ммоль/л), так и у женщин ( $4,07 \pm 1,06$  ммоль/л) — по сравнению с контрольной группой ( $p_{2-1} = 0,0180$  у мужчин,  $p_{3-1} = 0,0252$  у женщин).

Концентрация ТГ значимо не отличалась в сравниваемых группах и контрольной (для мужчин —  $p_{2-1} = 0,2472$ ;  $p_{3-1} = 0,3781$ ;  $p_{4-1} = 0,2479$  и для женщин —  $p_{2-1} = 0,1168$ ;  $p_{3-1} = 0,2472$ ;  $p_{4-1} = 0,0735$ ), в то же время гипертриглицеридемия преобладала у мужчин 1-го кластера ( $1,36 \pm 0,51$  ммоль/л), а у женщин 3-го кластера ( $2,11 \pm 0,79$  ммоль/л) не отмечено достоверного преобладания.

Изучение активности ЛП( $\alpha$ ) как фактора риска ИБС, атеросклероза, атеротромбоза и инсульта у больных МФА и в группе контроля показало более высокую концентрацию у мужчин и женщин всех трех кластеров по сравнению со здоровыми лицами ( $p_{2,3,4-1} = 0,0000$ ). При анализе содержания ЛП( $\alpha$ ) отдельно по трем кластерам пациентов мы получили значения, свидетельствующие о преобладании этого маркера атерогенного липопротеина у больных 1-го кластера, значительно превосходившие по уровню его содержания в крови при сравнении с таковыми среди пациентов 2-го кластера ( $p_{2-3} = 0,0000$  у мужчин и  $p_{2-3} = 0,0179$  у женщин).

## Выводы

Регистрация контурного анализа пульсовой волны, а также исследование васкулярных маркеров выявили влияние ДЭ на гендерно-сосудистую и нейрокогнитивную гетерогенность при МФА у пациентов пожилой возрастной категории, сопряженное с дефектами программированной гибели клеток и усилением процессов оксидативного стресса с повышением уровня липидов, которые способствуют прогрессированию атерогенеза.

Наиболее часто в разных сочетаниях и с разной степенью выраженности по нашим данным наблюдаются следующие изменения:

1. Клиническая манифестация атеросклеротического поражения сердца (1-й кластер), преимущественно за счет

перенесенного ИМ в анамнезе в сочетании с АГ-III с увеличением пульсовой волны типа А, наблюдаемая преимущественно у лиц с высокой жесткостью магистральных артерий с высоким тонусом мелких артерий, а также более высокой концентрацией у мужчин и женщин ЭТ-1 и ЛП( $\alpha$ ) как факторов риска ИБС, атеросклероза, атеротромбоза [24, 25]. Среди мужчин 1-го кластера установлено увеличение концентрации биомаркера окислительного стресса 8-ОН-ДОГ, а также снижение уровня протеина С как физиологического антикоагулянта, который, связываясь с тромбомодулином, на эндотелиальных клетках превращается в активную протеазу, стимулируя выделение тканевого активатора плазминогена эндотелиоцитами, участвует в активации фибринолиза [27, 28].

2. Гемодинамически значимые нарушения магистральных артерий головы у пациентов 2-го кластера преимущественно с ОНМК, при котором отмечалось развитие ГЛЖ с увеличением пульсовой волны типа А у женщин, более высоким сосудистым возрастом и индексом стресса у мужчин; признаком неблагоприятного исхода при прогрессировании мультифокального атеросклеротического поражения. Более высокая распространенность перенесенного инсульта при этом сочеталась с выраженным когнитивным дефицитом у пациентов 2-го кластера с наименьшим уровнем Ан-5, увеличением ХС ЛПНП.

3. Суммарная тяжесть состояния у больных гемодинамической ишемией с клинической манифестацией сосудистого поражения нижних конечностей сопровождалась преимущественным ростом стабильной стенокардии с ФК2 синдрома Лериша с окклюзией подвздошных, поверхностных бедренных артерий, наличием у них инсулиннезависимого СД 2-го типа, который в этой группе установлен в 59,4% наблюдений, сочетаясь с более высокой концентрацией маркера окислительного стресса 8-ОН-ДОГ и гипертриглицеридемией у женщин. Диастолическая дисфункция 1-го и 2-го типов также преобладала у больных 3-го кластера, у женщин сочеталась с ГЛЖ с увеличением индекса стресса и жесткости сосудов.

## Заключение

Проведенное исследование по изучению влияния клинико-гемодинамических, метаболических параметров ДЭ на состояние гендерно-сосудистой и нейрокогнитивной гетерогенности с оценкой основных параметров дислипидемии, апоптоза, оксидативного стресса у пациентов высокого сосудистого риска пожилой возрастной категории позволит оптимизировать прогнозирование МФА с учетом вариантов клинического течения, тактики лечения и исходов коморбидных сосудистых состояний, а также даст возможность создать на основе полученных результатов принципиально новые высокоинформативные диагностические тест-системы.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста — А.Х.

Редактирование — Б.Б., Р.Д., И.Ш., Д.К.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**



## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Федин А.И., Старых Е.П., Путилина М.В., Старых Е.В., Миронова О.П., Бадалян К.Р. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции. *Лечащий врач*. 2015;5:15. Fedin AI, Starych EP, Putilina MV, Starych EV, Mironova OP, Badalyan KR. Endothelial dysfunction in patients with chronic brain ischemia and possibilities of its pharmacological correction. *Attending physician*. 2015;5:15. (In Russ).
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:27-32.
- Andreas Daiber, Ning Xia, Sebastian Steven, Matthias Oelze, Alina Hanf, Swenja Kröller-Schön, Thomas Münzel, Huige Li. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan;20(1):187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>
- Чазов Е.И., Кухарчук В.В., Бойцов С.А. *Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца*. М.: Медиа Медика, 2007;736. Chazov EI, Kukharchuk VV, Boytsov SA. *Guide to atherosclerosis and coronary heart disease*. М.: Medica Media, 2007;736. (In Russ).
- Paul A. Cahill, Eileen M. Redmond. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016 May;248:97-109. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>
- Лишнева В.Ю. Роль дестабилизации внутрисосудистого гомеостаза в активации клеточного апоптоза при старении. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2010;42(2):50-60. Lishnevskaya VYu. The role of intravascular destabilization of homeostasis in the activation of cell apoptosis in aging. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2010;42(2):50-60. (In Russ).
- Яковлева А.С., Миролюбова О.А. Клинико-лабораторные ассоциации FAS-опосредованного апоптоза у пациентов с острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца. *Атеросклероз*. 2013;9(2):20-27. Yakovleva AS, Mirolyubova OA. Clinical and laboratory associations of FAS-mediated apoptosis in patients with acute and chronic forms of coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2013;9(2):20-27. (In Russ).
- Яхонтов Д.А. Мультифокальный атеросклероз у больных ишемической болезнью сердца различных возрастных групп. Клинико-гемодинамические параллели. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;9(2):70-77. Yakhontov DA. Multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease of different age groups. Clinical and hemodynamic parallels. *Siberian medical review*. 2018;9(2):70-77. (In Russ).
- Rentero C, Blanco-Muñoz P, Meneses-Salas E, Grewal T, Enrich C. Annexins-Coordinators of Cholesterol Homeostasis in Endocytic Pathways. *Int J Mol Sci*. 2018 May;19(5):1444. <https://doi.org/10.3390/ijms19051444>
- Maria Antonia Lizarbe, Juan I. Barrasa, Nieves Olmo, Francisco Gavilanes, Javier Turnay. Annexin-Phospholipid Interactions. Functional Implications. *Int J Mol Sci*. 2013 Feb;14(2):2652-2683. <https://doi.org/10.3390/ijms14022652>
- Guo-Qiang Zhang, Yong-Kang Tao, Yong-Ping Bai, Sheng-Tao Yan, Shui-Ping Zhao. Inhibitory Effects of Simvastatin on Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in Vascular Endothelial Cells. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Apr 20;131(8):950-955. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.229891>
- Preiss D. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a metaanalysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
- Левин О.С., Сагова М.М., Голубева Л.В. Факторы, влияющие на факторы жизни больных дисциркуляторной энцефалопатией с умеренным когнитивным расстройством. *Российский медицинский журнал*. 2006;2:25-28. Levin OS, Sagova MM, Golubeva LV. Factors influencing factors of life of patients with dyscirculatory encephalopathy with moderate cognitive disorder. *Russ Med J*. 2006;2:25-28. (In Russ).
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2004;10:576-577. Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive disorders in the elderly: diagnosis and treatment. *Russ Med J*. 2004;10:576-577. (In Russ).
- Левин О.С., Ахметов В.В., Голубева Л.В. Динамика когнитивных функций у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий после каротидной эндартерэктомии. *Неврологический журнал*. 2006;4:51-53. Levin OS, Akhmetov VV, Golubeva LV. Dynamics of cognitive functions in patients with atherosclerotic stenosis of carotid arteries after carotid endarterectomy. *Neurological J*. 2006;4:51-53. (In Russ).
- Левин О.С., Голубева Л.В. Гетерогенность умеренного когнитивного расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Consilium medicum*. 2006;12:106-110. Levin OS, Golubeva LV. Heterogeneity of moderate cognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *Consilium medicum*. 2006;12:106-110. (In Russ).
- Piazza JR. Frontiers in the use of biomarkers of health in Research on stress and Aging. *Gerontology: Psychological Sciences*. 2010;65B:513-525.
- Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз*. 2012;7(2):11-17. Zykov MV, Zykova DS, Kashtalap VV. Significance of multifocal atherosclerosis for modification of risk scale of long-term mortality GRACE in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. *Atherosclerosis*. 2012;7(2):11-17. (In Russ).
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. *Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. СПб.: СПбГМУ, 2003;184. Petrishchev NN, Vlasov TD. *Endothelial dysfunction: causes, mechanisms, pharmacological correction*. SPb.: SPb state medical university, 2003;184. (In Russ).
- Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии*. 2018;64(5):286-291. Samoiloiva YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, Matveeva MV, Tolmachev IV, Kudlay DA. Variability of glycemia in patients with diabetes mellitus of the 1st type: relationship with cognitive dysfunction and data from magnetic resonance methods. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):286-291. (In Russ).
- Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):48-51. Samoiloiva YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, Matveeva MV, Tolmachev IV, Kudlay DA. Markers of cognitive impairment and variability of glycemia in patients with diabetes mellitus of the 1st type. *Journal of Neurology and Psychiatry Korsakov SS*. 2018;118(4):48-51. (In Russ).
- Teerlink JR. Endothelins: Pathophysiology and treatment implications in chronic heart failure. *Current Heart Failure Reports*. 2005;2:191-197.
- Anthony P. Davenport, Kelly A. Hyndman, Neeraj Dhaun, Christopher Southan, Donald E. Kohan, Jennifer S. Pollock, David M. Pollock, David J. Webb, Janet J. Maguire. Endothelin. *Pharmacol Rev*. 2016 Apr;68(2):357-418. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011833>
- Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса Ангиоскан-01. *Поликлиника*. 2012;2:(1):70-74. Parfenov AS. Early diagnosis of cardiovascular diseases using hardware and software complex Angioscan-01. *Clinic*. 2012;2:(1):70-74. (In Russ).
- Mudau M. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(4):222-231.
- Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. *Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях*. М.: Практическая медицина, 2011. 39 с.
- Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-3384.
- Lievens D, von Hundelshausen P. Platelets in atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106(5):827-838.

Получена 04.04.19

Received 04.04.19

Принята в печать 30.07.19

Accepted 30.07.19