

Захарьян Е. А.¹, Грицкевич О. Ю.¹, Ибрагимова Р. Э.², Григорьев П. Е.^{3,4}

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», Севастополь, Россия

⁴ГБУЗ РК «Академический научно-исследовательский институт физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И. М. Сеченова», Ялта, Россия

СВЯЗЬ УРОВНЯ ЭНДОКАНА СЫВОРОТКИ КРОВИ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ АПОПТОЗА И ВЫРАЖЕННОСТЬЮ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

<i>Цель</i>	Изучение связи концентрации эндокана в сыворотке крови с показателями апоптоза и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 176 человек (105 мужчин и 71 женщина), из них 150 – пациенты с диагнозом ИБС, 26 – здоровые добровольцы. Пациентам выполнены антропометрические измерения; коронароангиография; эхокардиографическое исследование; дуплексное ультразвуковое сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Проведено исследование уровня эндокана (нг/мл), глюкозы (ммоль/л) и маркеров апоптоза Bcl-2 (нг/мл), Вах (нг/мл), Bcl-2/Вах, TRAIL (пг/мл) и p53 (нг/мл) в сыворотке крови. Пациенты были разделены на группы согласно полученным баллам по шкале SYNTAX: группа 1 – с умеренным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) (менее или равно 22 балла – 78 человек); группа 2 – с выраженным атеросклерозом КА (23–32 балла – 37 человек); группа 3 – с крайне тяжелым поражением КА (более 33 – 35 человек). Группа контроля представлена здоровыми добровольцами (26 человек). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.
<i>Результаты</i>	Обнаружена корреляционная связь между концентрацией эндокана и выраженностью поражения КА ($r=0,32$, $p < 0,001$). В группе 1 медиана эндокана составила 14,57 нг/мл [8,21; 23,66], в группе 2 – 19,34 нг/мл [8,425; 26,645], в группе 3 – 32,13 нг/мл [18,2; 39,12], в группе контроля – 6,92 нг/мл [4,62; 9,18]. Выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между значением эндокана – и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов. Показана статистическая значимость различий уровня эндокана между группами пациентов с мультифокальным атеросклерозом ($p < 0,01$), стенокардией ($p < 0,01$), наличием инфаркта миокарда в анамнезе ($p < 0,001$) и ожирением ($p < 0,05$) в сравнении с пациентами без данных признаков. Также выявлена корреляционная связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и маркерами апоптоза: TRAIL ($r = -0,448$, $p < 0,001$); BCL-2 ($r = -0,552$, $p < 0,001$), Вах ($r = -0,519$, $p < 0,001$), Bcl-2/Вах ($r = -0,576$, $p < 0,001$) и p53 ($r = -0,520$, $p < 0,001$).
<i>Заключение</i>	Полученные данные демонстрируют потенциальную роль эндокана, как многообещающего биомаркера для стратификации риска, прогнозирования и терапевтического мониторинга пациентов с ИБС.
<i>Ключевые слова</i>	Эндокан; атеросклероз; ишемическая болезнь сердца; апоптоз
<i>Для цитирования</i>	Zakharyan E.A., Gritskovich O.Yu., Ibragimova R.E., Grigoriev P.E. Correlation of Serum Endocan Level With Apoptosis Indicators and Severity of Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries in Patients With Coronary Heart Disease. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(11):12–20. [Russian: Захарьян Е.А., Грицкевич О.Ю., Ибрагимова Р.Э., Григорьев П.Е. Связь уровня эндокана сыворотки крови с показателями апоптоза и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. <i>Кардиология</i> . 2023;63(11):12–20].
<i>Автор для переписки</i>	Захарьян Елена Аркадьевна. E-mail: locren@yandex.ru

Введение

Обнаруженный более двух десятилетий назад эндокан по-прежнему представляет собой активно изучаемый биомаркер, связанный с воспалением и эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [1]. Также известный как специфическая молекула эндотелиальных клеток-1 (ESM-1),

эндокан является растворимым протеогликаном дерматансульфата, секретируемым эндотелиальными клетками. Его экспрессия наблюдается в активно пролиферирующих тканях и была обнаружена в культивируемых эндотелиальных клетках кожи, жировой клетчатки, гепатоцитах, легочных и коронарных артериях и др. [2]. Роль эндокана

Центральная иллюстрация. Связь уровня эндокана сыворотки крови с показателями апоптоза и выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца



ИБС – ишемическая болезнь сердца; КА – коронарные артерии; КАГ – коронароангиография; УЗИ БЦА – ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий; ЭхоКГ – эхокардиография; Вах – белок-регулятор апоптоза, кодируемый геном ВАХ; Вах-2 – внутриклеточный белковый регулятор апоптоза, основной представитель Вах-2-семейства; TRAIL – цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз; p53 – продукт гена-супрессора опухоли TP53, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл.

изучена при многих заболеваниях, тесно связанных с воспалением и ЭД, таких как сахарный диабет 2 типа (СД2) [3, 4], гипертония [5–7], атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания [2, 8–10], заболевания почек [11], ожирение [12, 13], синдром поликистозных яичников [14], метаболический синдром [4], неалкогольная жировая болезнь печени [15], синдром ночного апноэ [16]. Учитывая известную взаимосвязь воспалительных и апоптотических процессов атерогенеза [17], представляется актуальным изучение взаимосвязи концентрации эндокана с уровнем маркеров апоптоза у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в контексте их клинично-инструментальных характеристик.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение связи концентрации эндокана в сыворотке крови с показателями апоптоза и клинично-инструментальными характеристиками пациентов с ИБС.

Материал и методы

Критерием исключения больных были: перенесенные менее 6 недель назад инфаркт миокарда (ИМ) либо острое нарушение мозгового кровообращения; массивная тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией; любое острое воспалительное заболевание; тяжелое нарушение функции печени и почек [хроническая болезнь почек \geq III стадии (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²)], потребность в гемодиализе или перитонеальном диализе; са-

харный диабет обоих типов при уровне гликированного гемоглобина $> 11\%$ или уровне глюкозы в течение суток $\geq 11,0$ ммоль/л; гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы; беременность или период кормления; психические расстройства, препятствующие контакту с больным в период наблюдения; нарушение протокола исследования и отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включены 176 человек (105 мужчин и 71 женщина), из них 150 – пациенты с установленным диагнозом ИБС, 26 – здоровые добровольцы (группа контроля).

Проведенное исследование одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (протокол № 5 от 19.05.2022). Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам была выполнена коронароангиография на ангиографической установке «General Electric Optima IGS 330». Для объективной количественной оценки выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) использована шкала SYNTAX в виде онлайн калькулятора (<https://officialsyntaxscore.com>). Учитывая, что данная шкала является надежным инструментом определения тяжести атеросклероза КА [18], все пациенты были разделены на следующие группы: 1 группа – с умеренным атеросклеротическим поражением КА со значением по шкале SYNTAX менее или равным 22 баллам (78 человек); 2 группа – с выраженным атеросклерозом КА – с показателем 23–32 бал-

ла (37 человек); 3 группа – с крайне тяжелым поражением КА – с количеством баллов по шкале более 33 (35 человек). Среди пациентов с ИБС были выделены подгруппы больных после ранее перенесенного чрескожного коронарного вмешательства (стентирования) в сроки от 4 месяцев до 6 лет (41 человек), с мультифокальным атеросклерозом (МФА) (33 человека), наличием инфаркта миокарда в анамнезе (80 человек), стенокардией (109 человек) и ожирением (8 человек). Группа 4 была представлена здоровыми добровольцами, у которых сердечно-сосудистая патология исключалась на основании отсутствия клинических, анамнестических и электрокардиографических признаков заболевания сердца (26 человек). Все группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Диагноз хронической сердечной недостаточности выставлялся согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества 2020 года. 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. Оценивали стандартные структурные параметры желудочков и предсердий, сократительную и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ), состоятельность клапанного аппарата.

МФА представляет собой гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение нескольких магистральных сосудистых бассейнов, а также наличие утолщения

комплекса интима-медиа сонных артерий и зачастую определяет тяжесть состояния и дальнейший прогноз пациентов. В настоящем исследовании толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) исследовали с помощью дуплексного ультразвукового сканирования внечерепных отделов брахиоцефальных артерий на ультразвуковом сканере «Samsung UGEO H60».

Также нами проведено исследование концентрации глюкозы в сыворотке крови, уровня эндокана и маркеров апоптоза Bcl-2 (внутриклеточный белковый фактор – регулятор апоптоза), Вах (белок-регулятор апоптоза, кодируемый геном BAX), значения соотношения Bcl-2/Вах, TRAIL (цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз, продукт гена TNFSF10) и p53 (продукт гена-супрессора опухоли TP53, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл) в сыворотке крови. Для этого до проведения коронарографии проводился забор венозной крови натощак. Уровень эндокана (нг/мл) определяли с помощью прямого иммуноферментного анализа с использованием аналитического набора «Human Endothelial-cell specific molecule-1 (ESM-1)» (AvisceraBioscience, США), Bcl-2 (нг/мл) – с помощью «Human Bcl-2 ELISA Kit» (Cloud Clone Corp., Китай), Вах (нг/мл) – «Human ELISA Kit for Bcl² associated X protein (Вах)» (Cloud Clone Corp., Китай), p53 (нг/мл) – «Human p53 ELISA Kit» (RayBiotech, Inc., США), TRAIL (пг/мл) – «Human TRAIL ELISA Kit» (RayBiotech, Inc., США) согласно инструкциям производителя.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая и лабораторно-инструментальная характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 (n=78)	Группа 2 (n=37)	Группа 3 (n=35)	p
Возраст, (годы)	64,0 [59,0; 69,0]	66,0 [60,0; 70,0]	66 [60,0; 70,0]	0,696
Мужской пол, n (%)	40 (51,3)	22 (59,5)	21 (60)	0,582
Syntax, (баллы)	12,5 [5,0; 17,0]	27,5 [24,75; 29,5]	36,25 [34,0; 42,5]	3,88*10 ⁻²⁶
МФА, n (%)	14 (18)	10 (27)	9 (25,7)	0,456
ФК 2 СН по NYHA, n (%)	26 (33,3)	10 (27)	5 (14,3)	0,110
ФК 3 СН по NYHA, n (%)	52 (66,7)	27 (73)	24 (68,6)	0,793
ФК 4 СН по NYHA, n (%)	-	-	6 (17,1)	0,00002
ЧКВ в анамнезе, n (%)	15 (19,2)	13 (35,1)	13 (37,1)	0,067
ФК 2 стенокардии, n (%)	12 (15,4)	9 (24,3)	4 (11,4)	0,309
ФК 3 стенокардии, n (%)	38 (48,7)	22 (59,5)	21 (60,0)	0,401
ФК 4 стенокардии, n (%)	-	-	3 (8,6)	0,007
ФВЛЖ, %	56,0 [48,0; 62,0]	54,0 [49,0; 58,0]	54,0 [45,0; 61,0]	0,403
ИМ в анамнезе, n (%)	32 (41)	28 (75,7)	20 (57,1)	0,002
ТИМ сонных артерий, см	0,8 [0,75; 0,9]	0,8 [0,6; 1,1]	0,9 [0,7; 1,2]	0,420
Ожирение, n (%)	2 (2,6)	5 (13,5)	1 (2,9)	0,039
Уровень глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л	5,5 [4,7; 6,5]	5,9 [5,3; 7,2]	5,9 [5,3; 6,9]	0,075

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me [Q25; Q75], число пациентов – n (%); ИМ – инфаркт миокарда; МФА – мультифокальный атеросклероз; СН – сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация); ТИМ – толщина комплекса интима-медиа. Для данных, выраженных в %, сравнения долей проводились посредством критерия «хи-квадрат» Пирсона; для количественных и порядковых данных – критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 2. Оценка статистической связи между клинико-инструментальными показателями и значениями эндокана с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена

Показатель	r	p
Возраст	0,256	0,0009
Количество баллов SYNTAX	0,409	0,0001
ТИМ	0,450	0,0059
ФК стенокардии	0,399	0,0001
ФВЛЖ	-0,153	0,0651
ФК СН по NYHA	0,113	0,1718
Уровень глюкозы	0,229	0,0053

СН – сердечная недостаточность; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ФК – функциональный класс; NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), ТИМ – толщина комплекса интима-медиа.

Таблица 3. Значения эндокана у пациентов в зависимости от наличия мультифокального атеросклероза, рестенозов, инфаркта миокарда в анамнезе, стенокардии и ожирения

Пациенты	Показатель, Ме [Q25; Q75]	P
Пациенты с МФА (n=35)	29,26 [12,75; 33,21]	0,0026
Пациенты без МФА (n=115)	13,23 [7,12; 24,1]	
Пациенты с рестенозом КА (n=25)	24,75 [18,225; 31,91]	0,3023
Пациенты без рестенозов КА (n=16)	19,28 [13,76; 30,92]	
Пациенты с ИМ в анамнезе (n=80)	20,78 [11,89; 31,83]	0,0001
Пациенты без ИМ в анамнезе (n=70)	10,27 [5,88; 22,10]	
Пациенты со стенокардией (n=108)	20,89 [11,95; 30,1]	0,0001
Пациенты без стенокардии (n=42)	10,66 [6,78; 20,67]	
Пациенты с ожирением (n=17)	28,68 [23,725; 31,83]	0,0459
Пациенты без ожирения (n=133)	18,2 [8,65; 29,33]	

ИМ – инфаркт миокарда, КА – коронарные артерии, МФА – мультифокальный атеросклероз.

Всем пациентам проводили стандартное обследование с измерением роста и веса, окружности талии, расчетом индекса массы тела (кг/м²).

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 [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий между двумя группами по каким-либо параметрам использовали критерий Манна–Уитни. Для оценки статистической связи между двумя признаками использовали коэф-

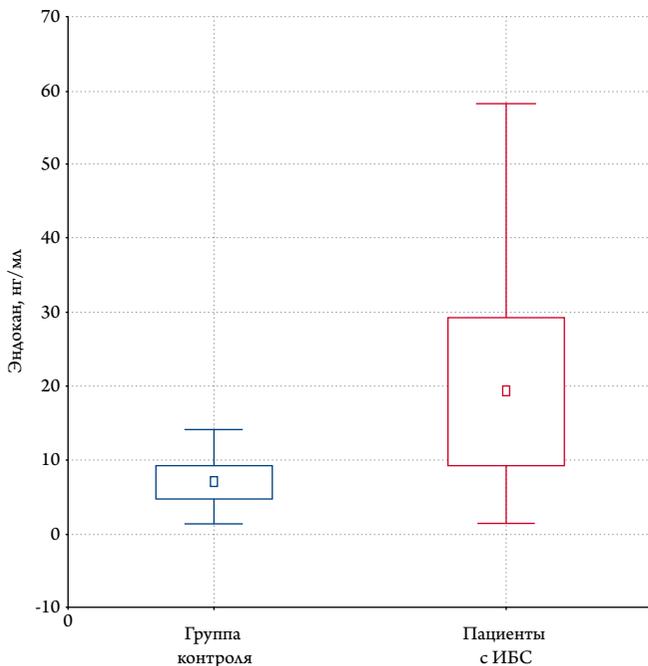
Таблица 4. Значения маркеров апоптоза в сыворотке крови в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Группа 1 (n=78)	Группа 2 (n=37)	Группа 3 (n=35)	Группа 4, (n=26)	P
Vcl-2, нг/мл	3,10 [2,60; 3,95]	2,60 [2,10; 2,90]	2,30 [2,17; 2,60]	5 [4,40; 5,40]	K-Y: p<0,0001 P ₁₋₂ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₃ =0,289 P ₂₋₄ <0,0001 P ₃₋₄ <0,0001
Vax, нг/мл	31,0 [25,25; 34,70]	35,15 [34,20; 36,20]	36,30 [34,70; 37,10]	15,60 [15,00; 16,20]	K-Y: p<0,0001 P ₁₋₂ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₃ =0,28 P ₂₋₄ <0,0001 P ₃₋₄ <0,0001
p53, нг/мл	7,46 [6,22; 8,12]	8,62 [8,12; 9,15]	9,49 [9,10; 10,12]	2,91 [2,20; 3,25]	K-Y: p<0,0001 P ₁₋₂ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₃ =0,026 P ₂₋₄ <0,0001 P ₃₋₄ <0,0001
TRAIL, пг/мл	452,10 [379,20; 591,90]	310,80 [215,10; 375,15]	258,20 [182,60; 299,18]	1749,60 [982,50; 2300,10]	K-Y: p<0,0001 P ₁₋₂ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₃ =0,105 P ₂₋₄ <0,0001 P ₃₋₄ <0,0001
Vcl-2/Vax	0,10 [0,08; 0,15]	0,07 [0,06; 0,08]	0,06 [0,05; 0,08]	0,32 [0,28; 0,36]	K-Y: p<0,0001 P ₁₋₂ <0,0001 P ₁₋₃ <0,0001 P ₁₋₄ <0,0001 P ₂₋₃ =0,323 P ₂₋₄ <0,0001 P ₃₋₄ <0,0001

K-Y – статистическая значимость различий по критерию Краскела–Уоллиса. P₁₋₂ P₁₋₃ P₁₋₄ P₂₋₃ P₂₋₄ P₃₋₄ – статистическая значимость попарных сравнений по апостериорному критерию Данна.

фициент ранговой корреляции Спирмена с оценкой его значимости. Статистически значимыми считали различия при p<0,05. 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. Критическую область во всех случаях полагали двусторонней. Для расчета критериев Краскела–Уоллиса и Данна использовали статистический пакет «Past», для всех остальных расчетов – статистический пакет «Statistica Statsoft».

Рисунок 1. Концентрация эндокана в сыворотке крови в группах контроля и пациентов с ИБС ($p < 0,001$)



ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Выявлен более высокий уровень эндокана в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$). Так, в группе с ИБС медиана уровня эндокана составила 19,14 нг/мл [9,01; 29,4], в то время как в группе контроля – 6,92 нг/мл [4,62; 9,18] (рис. 1).

При изучении концентрации эндокана 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 ($r = 0,32$, $p < 0,001$). При этом в группе 1 медиана уровня эндокана составила 14,57 нг/мл [8,21; 23,66], в группе 2 – 19,34 нг/мл [8,425; 26,645], а в группе 3 – 32,13 нг/мл [18,2; 39,12] ($p = 1,37 \times 10^{-5}$). Также выявлена корреляционная связь разной силы и значимости между концентрацией эндокана в сыворотке крови и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (табл. 2).

Необходимо отметить полученную статистическую значимость различий концентрации эндокана в сыворотке крови между группами пациентов с МФА и пациентами с поражением только КА ($p < 0,01$), наличием ИМ и у пациентов без острых коронарных событий в анамнезе ($p < 0,001$), со стенокардией и без ангинозных приступов ($p < 0,01$), а также между группами пациентов с ожирением и без метаболических нарушений ($p < 0,05$) (табл. 3).

При этом из 45 пациентов, ранее перенесших чрескожные коронарные вмешательства (стентирование), у 29 развились рестенозы КА: медиана уровня эндокана у пациентов с рестенозами составила 24,75 [18,225; 31,91], а в группе без рестенозов – 19,28 нг/мл [13,76; 30,92], что, однако, не характеризовалось статистически значимыми различиями между указанными группами (табл. 3).

В результате проведенного исследования отмечены статистически значимые различия между рядом показателей апоптоза и выраженностью поражения коронарных артерий (табл. 4). Выявлена корреляционная связь между концентрацией эндокана в сыворотке крови и маркерами апоптоза: умеренная отрицательная – между эндоканом и показателем TRAIL ($r = -0,448$, $p < 0,001$); средней силы отрицательная – между Bcl-2 ($r = -0,552$, $p < 0,001$), отношением Bcl-2/Bax ($r = -0,576$, $p < 0,001$); средней силы положительная – между Bax ($r = -0,519$, $p < 0,001$) и p53 ($r = -0,520$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Согласно данным литературы эндокан участвует в регуляции процессов пролиферации и неоваскулогенеза, а также является суррогатным маркером воспаления и ЭД, лежащих в основе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы [17]. Многочисленными исследованиями описана роль ЭД как основы патогенеза артериальной гипертензии (АГ). При этом нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации было продемонстрировано как при эссенциальной, так и при вторичной АГ [17, 19–21].

Важно отметить работы Balta S, et al. (2014) и Oktar SF, et al. (2019), в которых у пациентов, находящихся на ранних стадиях АГ, выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией эндокана в крови и ТИМ сонных артерий, а также значениями высокочувствительного С-реактивного белка [6, 7]. Нами также обнаружена умеренная прямая высоко значимая корреляционная связь между уровнем эндокана в сыворотке крови и ТИМ сонных артерий ($r = 0,45$, $p < 0,01$).

Однако следует указать на имеющую место в различных исследованиях высокую вариабельность концентраций эндокана в группах нормотензивных пациентов и среди больных 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 разных производителей).

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



НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ¹

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса[®] для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2-4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

☀️
500 мг + 500 мг

ЧЕРЕЗ 2-4 НЕДЕЛИ

☀️
1000 мг + 1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА¹

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



☀️
1000 мг + 1000 мг

¹Показание к применению препарата Ранекса: стабильная стенокардия

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса[®] (ОХЛП), www.berlin-chemie.ru/preparats/raneksa.phtml. 2. Alexopoulos D. et al. Int J Cardiol. 2016; 205: 111-6. 3. Diedrichs H. et al. J Clin Exp Cardiol. 2015; 6 (12): 1-6.

РЕКЛАМА



← ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса[®]

Отпускается по рецепту врача.
Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Ran_07_2023_v1_print. Одобрено 09.10.2023.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru

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 транзиторной ишемии миокарда, уменьшая выраженность стенокардии и снижая риск будущих сердечно-сосудистых осложнений [17, 19–22]. 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 [8, 9], в том числе при наличии АГ [2], сахарного диабета [3, 4] и синдрома ночного апноэ [16, 23]. Также выявлено повышение его значений в группе пациентов с рестенозом коронарного стента [24].

В настоящей работе выявлен более высокий уровень эндокана в группе пациентов с ИБС в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), а также продемонстрировано, что высокие сывороточные концентрации эндокана ассоциированы с наличием МФА ($p = 0,0026$), ожирения ($p = 0,0459$), стенокардии ($p = 0,0001$), ИМ в анамнезе ($p = 0,0001$).

Необходимо подчеркнуть взаимосвязь воспалительных и апоптотических механизмов формирования и эволюции атеросклеротической бляшки, поскольку есть работы, подтверждающие задержку, дефектный фагоцитоз и активное выделение провоспалительных медиаторов и сигнальных молекул при гиперлипидемии [25]. Нами выявлена умеренная отрицательная связь между эндоканом и показателем TRAIL ($r = -0,448$, $p < 0,001$); средней силы отрицательная связь между антиапоптотическим фактором Bcl-2 ($r = -0,552$, $p < 0,001$) и отношением Bcl-2/Bax ($r = -0,576$, $p < 0,001$), средней силы положительная связь между факторами, усиливающими апоптоз: Bax ($r = -0,519$, $p < 0,001$) и p53 ($r = -0,520$, $p < 0,001$).

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 в отношении корреляции эндокана с обеими шкалами: в некоторых исследованиях сообщалось о значительных, независимых и положительных корреляциях [9, 10], в других – не было обнаружено каких-либо значимых ассоциаций [26, 27]. При этом нами обнаружена прямая умеренная высоко значимая корреляционная связь концентрации эндокана в сыворотке крови с количеством баллов по шкале

SYNTAX ($r = 0,409$, $p < 0,001$), что позволяет рассматривать данный показатель, как возможный лабораторный маркер выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла.

Поскольку ожирение считается состоянием, связанным с субклиническим персистирующим воспалением, которое лежит в основе атерогенеза [28], ожидается, что уровень эндокана в сыворотке крови как провоспалительного медиатора будет повышен у данной категории лиц, что подтверждается полученными нами данными, демонстрирующими статистическую значимость различий его значений между группами пациентов с ожирением и без метаболических нарушений ($p < 0,05$). Однако существующие в литературе данные о характере указанной связи весьма противоречивы: в то время как некоторые исследования также показали более высокие уровни эндокана при ожирении [12] и положительную корреляцию между антропометрическими измерениями как общего [13], так и абдоминального ожирения [29], другие сообщили о более низких уровнях эндокана при данной патологии [30] и отрицательной связи с антропометрическими показателями [14]. Такие противоречия могут быть объяснены различными фенотипами, продолжительностью и степенью ожирения, размером выборки, этнической принадлежностью, а также различиями по возрасту и полу [12].

В обсервационном исследовании Klisic A, et al. (2019) показано, что уровни эндокана в сыворотке крови были значительно выше в когорте пациентов с СД2 в сравнении с группами с преддиабетом и контрольной группой [31]. Примечательно, что многомерный логистический порядковый регрессионный анализ показал, что увеличение уровня эндокана в сыворотке крови на одну единицу приводило к двукратному увеличению вероятности повышения уровня гликированного гемоглобина [31], что позволяет предположить взаимосвязь между этим биомаркером ЭД и плохим гликемическим контролем. В другом исследовании показано, что эндокан может явиться прогностическим маркером снижения функции β -клеток и развития нарушенной толерантности к глюкозе и СД2 [32].

Полученные в настоящей работе данные демонстрируют статистически значимую прямую корреляционную связь уровня эндокана с концентрацией глюкозы в сыворотке крови ($r = 0,229$, $p < 0,01$) у обследуемых пациентов.

Ограничения исследования: небольшая выборка пациентов, а также малое количество случаев рестенозов после ранее перенесенной коронарной реваскуляризации миокарда, мультифокального атеросклероза и ожирения могут послужить ограничением для интерпретации полученных данных.

Заключение

В последние десятилетия поиск новых лабораторных маркеров прогрессирования атеросклеротических процессов является предметом активных исследований в международном научном сообществе. В нашей работе при изучении концентрации эндокана в сыворотке крови у пациентов с ИБС продемонстрировано статистически значимое повышение его уровня по мере нарастания выраженности атеросклеротического поражения КА, а также выявлены корреляционные связи различной силы между его значением и рядом клинико-инструментальных и лабораторных показателей. Полученные данные

позволяют предположить возможное использование эндокана в качестве диагностического маркера выраженности атеросклеротических процессов у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российской государственной академии наук № 22-25-20053, <https://rscf.ru/project/22-25-20053/>.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 09.08.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Balta S, Balta I, Mikhailidis DP. Endocan: a new marker of endothelial function. *Current Opinion in Cardiology*. 2021;36(4):462–8. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000867
- Chen J, Jiang L, Yu X-H, Hu M, Zhang Y-K, Liu X et al. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;8:798699. DOI: 10.3389/fcvm.2021.798699
- Khalaji A, Behnoush AH, Saeedian B, Khanmohammadi S, Shokri Varniab Z, Peiman S. Endocan in prediabetes, diabetes, and diabetes-related complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2023;15(1):102. DOI: 10.1186/s13098-023-01076-z
- Klisis A, Patoulias D. The Role of Endocan in Cardiometabolic Disorders. *Metabolites*. 2023;13(5):640. DOI: 10.3390/metabo13050640
- Klisis A, Kavarić N, Vujčić S, Spasojević-Kalimanovska V, Ninić A, Kotur-Stevuljević J. Endocan and advanced oxidation protein products in adult population with hypertension. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020;24(12):7131–7. DOI: 10.26355/eurev_202006_21707
- Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Kurtoglu E, Demir M et al. Endocan—A Novel Inflammatory Indicator in Newly Diagnosed Patients With Hypertension: A Pilot Study. *Angiology*. 2014;65(9):773–7. DOI: 10.1177/0003319713513492
- Oktar SF, Guney I, Eren SA, Oktar L, Kosar K, Buyukterzi Z et al. Serum endocan levels, carotid intima-media thickness and microalbuminuria in patients with newly diagnosed hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2019;41(8):787–94. DOI: 10.1080/10641963.2019.1652632
- Zhao T, Kecheng Y, Zhao X, Hu X, Zhu J, Wang Y et al. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(49):e13407. DOI: 10.1097/MD.00000000000013407
- Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Karayigit O, Topcuoglu C, Kilinckaya MF et al. Admission Endocan Level may be a Useful Predictor for In-Hospital Mortality and Coronary Severity Index in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*. 2017;68(1):46–51. DOI: 10.1177/0003319716646932
- Çimen T, Efe TH, Akyel A, Sunman H, Algül E, Şahan HF et al. Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 (Endocan) and Coronary Artery Disease and Microvascular Angina. *Angiology*. 2016;67(9):846–53. DOI: 10.1177/0003319715625827
- Bessa J, Albino-Teixeira A, Reina-Couto M, Sousa T. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2020;509:310–35. DOI: 10.1016/j.cca.2020.07.041
- Klisis A, Kavarić N, Spasojević-Kalimanovska V, Kotur-Stevuljević J, Ninić A. Serum endocan levels in relation to traditional and non-traditional anthropometric indices in adult population. *Journal of Medical Biochemistry*. 2021;40(1):41–8. DOI: 10.5937/jomb0-25170
- Elkamshoushi AM, Omar SS, El Abd AM, Hassan SZ, Sultan EA, Abd Elkawy E. Subclinical atherosclerosis in psoriatic disease: relation to endocan, TNF- α , age of onset, and body fat. *International Journal of Dermatology*. 2019;58(4):456–64. DOI: 10.1111/ijd.14290
- Delibas IB, Yarca OE, Laloglu E. Does endocan level increase in women with polycystic ovary syndrome? A case – control study. *Ginekologia Polska*. 2018;89(9):500–5. DOI: 10.5603/GPa.2018.0085
- Federico A, Dallio M, Masarone M, Gravina AG, Di Sarno R, Tuccillo C et al. 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. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:8742075. DOI: 10.1155/2019/8742075
- Behnoush AH, Khalaji A, Amirkhani N, Pezeshki PS. Diagnostic Role of Circulating Endocan Levels in Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2023;000331972311830. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/00033197231183087
- Leite AR, Borges-Canha M, Cardoso R, Neves JS, Castro-Ferreira R, Leite-Moreira A. Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2020;71(5):397–410. DOI: 10.1177/0003319720903586
- Grigor'ev V.S., Petrosyan K.V., Abrosimov A.V. Anatomical SYNTAX Score: a tool for coronary artery disease severity assessment and predicting endovascular treatment outcomes. *Creative Cardiology*. 2019;13(2):159–72. [Russian: Григорьев В.С., Петросян К.В., Абросимов А.В. Анатомическая шкала оценки риска SYNTAX Score – инструмент определения тяжести поражения коронарного русла и прогнозирования исходов эндоваскулярных вмешательств. *Креативная кардиология*. 2019;13(2):159-72]. DOI: 10.24022/1997-3187-2019-13-2-159-172
- Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;19(3):243–9. DOI: 10.2174/1570161118666200421142542
- Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agno V et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(5):136. DOI: 10.3390/jcdd9050136
- Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutic Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):3850. DOI: 10.3390/ijms22083850
- Zakharyan E.A., Ageeva E.S., Shramko Yu.I., Malyi K.D., Gurtovaya A.K., Ibragimova R.E. A modern view on the diagnostic role of endothelial dysfunction biomarkers and the possibilities of its correction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S):194–207. [Russian: Захарьян Е.А., Агеева Е.С., Шрамко Ю.И., Малий К.Д., Гуртова А.К., Ибрагимова Р.Э. Современные представления о диагностической роли биомаркеров эндотелиальной дисфункции и возможностях ее коррекции. *Комплексные*

- проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S):194-207]. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-194-207
23. Xiong C, Zhao Z, Chen Z, Wu L, Luo Y, Hu F et al. Elevated Human Endothelial Cell-Specific Molecule-1 Level and Its Association with Coronary Artery Disease in Patients with Hypertension. *Journal of Investigative Medicine*. 2015;63(7):867–70. DOI: 10.1097/JIM.0000000000000219
 24. K p A, Toprak C, Bayam E,  zci S, Abdulkadir Uslu,  elik M et al. Serum Endocan Levels Predict Drug-Eluting Stent Restenosis in Patients with Stable Angina Pectoris. *Acta Cardiologica Sinica*. 2020;36(2):111–7. DOI: 10.6515/ACS.202003_36(2).20190731A
 25. Dong Y, Chen H, Gao J, Liu Y, Li J, Wang J. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019;136:27–41. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.001
 26. Kose M, Emet S, Akpınar TS, Kocaaga M, Cakmak R, Akarsu M et al. Serum Endocan Level and the Severity of Coronary Artery Disease: A Pilot Study. *Angiology*. 2015;66(8):727–31. DOI: 10.1177/0003319714548870
 27. Qiu C-R, Fu Q, Sui J, Zhang Q, Wei P, Wu Y et al. Serum Endothelial Cell-Specific Molecule 1 (Endocan) Levels in Patients With Acute Myocardial Infarction and Its Clinical Significance: A Pilot Study. *Angiology*. 2017;68(4):354–9. DOI: 10.1177/0003319716651349
 28. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Maksimovic J, Jorga J. Association of overweight and obesity with cardiovascular risk factors in patients with atherosclerotic diseases. *Journal of Medical Biochemistry*. 2019;39(2):215–23. DOI: 10.2478/jomb-2019-0027
 29. Bicer M, Guler A, Unal Kocabas G, Imamoglu C, Baloglu A, Bilgir O et al. Endocan is a predictor of increased cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Research*. 2017;42(2):145–53. DOI: 10.1080/07435800.2016.1255896
 30. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Feldpausch M, Heintze U, B hnke J et al. Adipose Tissue and Circulating Endothelial Cell Specific Molecule-1 in Human Obesity. *Hormone and Metabolic Research*. 2006;38(1):28–33. DOI: 10.1055/s-2006-924973
 31. Klisic A, Kavacic N, Stanisic V, Vujcic S, Spasojevic-Kalimanovska V, Ninic A et al. 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. *Archives of Medical Science*. 2020;16(1):42–50. DOI: 10.5114/aoms.2019.87541
 32. Belongie KJ, Ferrannini E, Johnson K, Andrade-Gordon P, Hansen MK, Petrie JR. Identification of novel biomarkers to monitor β -cell function and enable early detection of type 2 diabetes risk. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182932. DOI: 10.1371/journal.pone.0182932