

© МУСИХИНА Н. А., ДРЕМИНА Н. В., ГОРБАТЕНКО Е. А., ЗАЙНЕТДИНОВА Д. З., ШИРОКОВ Н. Е., ЛАРИОНОВА О. Н., ТУЗМУХАМЕТОВ О. Х., АКУЛИНУШКИН Д. А., ЧИКАНОВ И. А.

УДК 616.12-008.1: 616.12-089: 616-08-07

DOI: 10.20333/25000136-2025-2-49-55

Сывороточные биомаркеры субклинического воспаления и миокардиального стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях Крайнего Севера

Н. А. Мусихина¹, Н. В. Дремина¹, Е. А. Горбатенко¹, Д. З. Зайнэтдинова¹, Н. Е. Широков¹, О. Н. Ларионова¹, О. Х. Тузмухаметов¹, Д. А. Акулинушкин^{1,2}, И. А. Чиканов²

¹Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень 625026, Российская Федерация

²Ноябрьская центральная городская больница, Ноябрьск 629806, Российская Федерация

Цель исследования. Изучить особенности сывороточных биомаркеров субклинического воспаления и миокардиального стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы. В обсервационное сравнительное исследование было включено 92 пациента со стабильной ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, которых разделили на 2 группы в зависимости от места их проживания: 1-я группа ($n = 42$) – пациенты, проживающие в умеренной климатической зоне, 2-я группа ($n = 50$) – постоянно проживающие на Крайнем Севере. У всех участников оценивались биомаркеры иммунного воспаления и ремоделирования, проводилась трансторакальная эхокардиография. Критерием включения в исследование являлось наличие сохраненной (> 50 %) фракции выброса левого желудочка.

Результаты. Пациенты 1-й группы были старше по возрасту. Нарушения липидного профиля в большей степени регистрировались во 2-й группе, в этой же группе наблюдалась наиболее высокие показатели гомоцистеина, матриксной металлопротеиназы 2 типа (ММП-2) без превышения референсных значений. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей не выявил значимых различий в изучаемых группах. Установлена взаимосвязь ММП-2 и матриксной металлопротеиназы-9 с маркерами фиброза, воспаления и оксидативного стресса в обеих группах. Дополнительно во 2-й группе концентрация ММП-2 коррелировала с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности и показателями, отражающими морффункциональное состояние ЛЖ (индексы конечного систолического объема и конечного диастолического объема). Методом логистической регрессии установлено, что проживание на Крайнем Севере ассоциировано с развитием ИБС в более молодом возрасте, с ростом показателей ММП-2 и малонового диальдегида (МДА).

Заключение. Проживание на Крайнем Севере увеличивает предпосылки развития ИБС в более молодом возрасте и вероятность повышения уровня таких биомаркеров миокардиального и оксидативного стресса, как ММП-2 и МДА.

Ключевые слова: Крайний Север, ишемическая болезнь сердца, биомаркеры воспаления и ремоделирования, матриксная металлопротеиназа-2, малоновый диальдегид, хроническая сердечная недостаточность.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мусихина НА, Дремина НВ, Горбатенко ЕА, Зайнэтдинова ДЗ, Широков НЕ, Ларионова ОН, Тузмухаметов ОХ, Акулинушкин ДА, Чиканов ИА. Сывороточные биомаркеры субклинического воспаления и миокардиального стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях Крайнего Севера. Сибирское медицинское обозрение. 2025;(2):49-55. DOI: 10.20333/25000136-2025-2-49-55

Serum markers of subclinical inflammation and myocardial stress in patients with coronary artery disease in the Far North

Н. А. Мусихина¹, Н. В. Дремина¹, Е. А. Горбатенко¹, Д. З. Зайнэтдинова¹, Н. Е. Широков¹, О. Н. Ларионова¹, О. Х. Тузмукхаметов¹, Д. А. Акулинушкин^{1,2}, И. А. Чиканов²

¹Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen 625026, Russian Federation

²Noyabrsk Central City Hospital, Noyabrsk 629806, Russian Federation

The aim of the research. To study the features of serum biomarkers of subclinical inflammation and myocardial stress in patients with coronary artery disease (CAD) in the Far North.

Material and methods. The observational comparative study included 92 patients with stable CAD without history of myocardial infarction divided into 2 groups depending on their place of residence: Group 1 ($n=42$) – patients living in a temperate climate zone, Group 2 ($n=50$) – permanently residing in the Far North. Biomarkers of immune inflammation and remodelling were evaluated in all participants, and transthoracic echocardiography was performed. The criterion for inclusion in the study was the presence of a preserved (>50%) left ventricular (LV) ejection fraction.

Results. Group 1 patients were older. Lipid profile disorders were mostly recorded in Group 2, and the highest levels of homocysteine and matrix metalloproteinase type 2 (MMP-2) were observed in the same group without exceeding the reference values. A comparative analysis of echocardiographic parameters did not reveal significant differences in the studied groups. The relationship of MMP-2 and matrix metalloproteinase-9 with markers of fibrosis, inflammation and oxidative stress in both groups has been established. Additionally, in group 2, the concentration of MMP-2 correlated with the level of low-density lipoprotein cholesterol and indicators reflecting the morphological and functional state of LV (indices of end systolic volume and end diastolic volume). The

logistic regression method revealed that living in the Far North is associated with the development of CAD at a younger age, with an increase in MMP-2 and malondialdehyde (MDA).

Conclusion. Living in the Far North increases the prerequisites for the development of CAD at a younger age and the likelihood of increased levels of such biomarkers of myocardial and oxidative stress as MMP-2 and MDA.

Key words: Far North, coronary artery disease, biomarkers of inflammation and remodelling, matrix metalloproteinase - 2, malondialdehyde, chronic heart failure.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Musikhina NA, Dremina NV, Gorbatenko EA, Zainetdinova DZ, Shirokov NE, Larionova ON, Tuzmukhametov OH, Akulinushkin DA, Chikanov IA. Serum markers of subclinical inflammation and myocardial stress in patients with coronary artery disease in the Far North. *Siberian Medical Review*. 2025;(2):49-55. DOI: 10.20333/25000136-2025-2-49-55

Введение

Вклад ишемической болезни сердца (ИБС) в сердечно-сосудистую смертность на Крайнем Севере остается высоким и составляет 60,5 % (в целом по РФ – 54 %) [1, 2]. Проживание в арктическом регионе может быть ассоциировано с более ранним развитием ИБС и хронической сердечной недостаточности (ХСН), что значительно ухудшает прогноз и снижает качество жизни, так при ХСН I-II функционального класса медиана времени дожития составляет в среднем 8 лет [3]. В механизмах формирования сердечной недостаточности у пациентов с ИБС большую роль играет дисфункция эндотелия коронарного микроциркуляторного русла, ассоциированная с воспалительной реакцией сосудистой стенки, и ремоделирование внеклеточного матрикса, отражающее формирование диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [4, 5]. В этой связи представляется актуальным изучение участников в патогенезе ремоделирования миокарда сывороточных биомаркеров у пациентов с ИБС, проживающих на Крайнем Севере. Усилия, направленные на выявление наиболее ранних признаков формирования ХСН у пациентов с ИБС в условиях севера, позволяют персонализировать профилактические и лечебные мероприятия для улучшения прогноза.

Цель

Изучить особенности сывороточных биомаркеров субклинического воспаления и ремоделирования миокарда у пациентов с ИБС в условиях Крайнего Севера.

Материал и методы

В обсервационное сравнительное исследование включено 92 пациента со стабильной ИБС без инфаркта миокарда в анамнезе, которых разделили на 2 группы в зависимости от места их проживания: 1-я группа ($n = 42$) – пациенты, проживающие в умеренной климатической зоне Тюменского региона, 2-я группа ($n = 50$) – постоянно проживающие в Ямало-Ненецком автономном округе. В ходе исследования у всех участников проводился забор крови, оценивались уровни биомаркеров иммунного воспаления и миокардиального ремоделирования, проводилась трансторакальная эхокардиография с использованием ультразвуковой диагностической системы экспертного класса Vivid S70, матричного датчика M5Sc-D (1,5–4,6 МГц). Критерием включения в исследование являлось наличие сохраненной (> 50 %) фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови. Определяли показатели липидного спектра: общий холестерин (ОХС), липопроте-

ины высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП, липопротеины очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП); креатинин, мочевую кислоту, глюкозу. Вышеуказанные параметры исследовали на биохимическом анализаторе BS-480 Mindrey с использованием реагентов того же производителя – Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай. Дополнительно определяли методом иммуноферментного твердофазного анализа биохимические маркеры: гомоцистеин, матриксную металлопротеиназу-2 (ММП-2), малоновый диальдегид (МДА), нейрорегулин-1 аналитическим набором Cloud-Clone Corp. (Китай), высокочувствительный с-реактивный белок (вЧСРБ) набором «Вектор Бест» (Россия), матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9), галектин-3 набором Bender MedSystems (Австрия), фактор дифференцировки роста 15 (GDF15) набором Bio Vendor (Чешская Республика). Оптическую плотность измеряли на макропланшетном фотометре Stat Fax 4200 (США).

Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$), если переменные имели распределение, отличное от нормального, представляли их в виде медианы и межквартильного размаха ($Me (25\%; 75\%)$). В зависимости от распределения при сравнении показателей в группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена. Результаты оценивались как статистически значимые при двухстороннем уровне $p < 0,05$. Показатели, ассоциированные с проживанием на Крайнем Севере, выявлялись на основе логистической регрессии с применением метода пошагового исключения. Для оценки качества модели, определения специфичности и чувствительности использовали ROC-кривую с расчётом площади под кривой (AUC).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Конфликт интересов не заявляется. Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания, № 122020300112-4.

Результаты и обсуждение

Группы отличались по возрасту, уровню физической активности. В 1-й группе пациенты были старше, чаще имели низкую физическую активность. Во 2-й группе было больше курящих (табл. 1). Стаж проживания на Севере во 2-й группе составил $17,4 \pm 7,6$ лет. По приверженности к медикаментозной терапии группы не различались.

Характеристика биохимических параметров представлена в таблице 2. В большей степени нарушения

липидного обмена определялись во 2-й группе, в этой же группе мы наблюдали более высокие показатели гомоцистеина, ММП-2 без превышения референсных значений, тенденцию к повышению концентрации GDF-15 и МДА.

Сравнительный анализ эхокардиографических показателей не выявил значимых различий в изучаемых группах (табл. 3). Средние значения фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) были несколько меньше во 2-й группе, но находились в пределах референс-

Клинико-анамнестические характеристики пациентов в сравниваемых группах

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients in the compared groups

Показатели	1-я группа, n = 42	2-я группа, n = 50	p
	M ± SD	M ± SD	
Возраст, лет	66,90 ± 5,03	60,04 ± 5,62	< 0,001
ИМТ	31,45 ± 4,18	30,96 ± 3,77	0,500
	Me [25 %; 75 %]	Me [25 %; 75 %]	
САД, мм рт.ст.	135,00 [120,00; 150,00]	135,00 [120,00; 145,00]	0,470
ДАД, мм рт.ст.	80,00 [78,00; 90,00]	80,00 [80,00; 90,00]	0,778
ЧСС, в мин	70,00 [64,00; 74,00]	65,00 [62,00; 70,00]	0,035
АГ_стаж, лет	10,00 [7,00; 20,00]	10,00 [5,00; 20,00]	0,985
ИБС_стаж, лет	5,50 [3,50; 14,00]	4,00 [3,00; 8,00]	0,160
СД_стаж, лет	20,00 [18,00; 23,00]	9,00 [2,50; 16,00]	0,036
	n (%)	n (%)	
Мужчины/женщины	21/21 (50/50)	29/21 (58/42)	0,437
Низкая физическая активность	40 (97,7)	40 (80,0)	0,008
Табакокурение	5 (12,2)	15 (30)	0,007
Артериальная гипертония	41 (97,7)	49 (98)	0,927
Хроническая болезнь почек	3 (6,8)	9 (18,0)	0,091
Сахарный диабет 2-го типа	15 (34,1)	18 (36,0)	0,847

Таблица 2

Лабораторные показатели в сравниваемых группах

Table 2

Laboratory parameters in the compared groups

Лабораторные показатели	Референсные значения	1 группа, n = 42 Me [25 %; 75 %]	2 группа, n = 50 Me [25 %; 75 %]	p
ОХС, ммоль/л	< 4,5	4,33 [3,54; 4,97]	4,79 [3,54; 4,97]	0,319
ХС ЛПВП, ммоль/л	< 1,4	1,20 [1,08; 1,40]	1,11 [0,97; 1,24]	0,024
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 1,4	2,49 [1,87; 2,95]	2,77 [2,16; 3,41]	0,097
ХСОНП, ммоль/л	0,25–0,65	0,57 [0,43; 0,98]	0,76 [0,55; 1,20]	0,048
ХС не ЛПВП, ммоль/л	< 2,2	2,60 [1,63; 3,08]	3,39 [2,90; 4,67]	0,001
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	1,25 [0,95; 2,16]	1,68 [1,20; 2,68]	0,049
Глюкоза, ммоль/л	3,3–6,1	6,06 [3,54; 4,97]	5,66 [3,54; 4,97]	0,193
Креатинин, мкмоль/л	Муж. 62–106; Жен. 44–80	74,30 [62,90; 87,20]	75,45 [66,05; 79,70]	0,754
СКФ MDRD, мл/мин/1,72м ²	> 60	82,93 [69,71; 100,90]	94,05 [75,07; 104,67]	0,154
Гомоцистеин, мкмоль/л	4,0–15,4	6,75 [5,88; 7,58]	8,33 [7,01; 10,66]	< 0,001
ММП-9, пг/мл	2,0–139,4	113,20 [84,90; 159,40]	92,60 [56,60; 138,80]	0,121
ММП-2, пг/мл	139–356	52,20 [5,88; 7,58]	148,10 [5,88; 7,58]	< 0,001
вЧСРБ, мг/л	< 5	2,60 [1,63; 3,08]	3,40 [1,70; 4,90]	0,110
GDF-15, пг/мл	Муж. -530–779; Жен. -450–757	636,40 [494,00; 779,80]	742,60 [619,40; 998,40]	0,066
Галектин 3, нг/мл	0,62–6,25	6,67 [3,61; 12,51]	4,67 [1,42; 10,35]	0,129
Нейропептидин-1, нг/мл	—	0,730 [0,525; 0,958]	0,735 [0,588; 0,887]	0,502
МДА, нг/мл	—	30,54 [29,16; 31,78]	31,39 [30,09; 32,84]	0,085

Примечание: МДА – малоновый диальдегид; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ММП-9,2 – матриксная металлопротеиназа 9,2; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

Note: КДД – end-diastolic dimension, КДО – end-diastolic volume, КСО – end-systolic volume, ЛЖ – left ventricle, ЛП – left atrium, ММЛЖ – left ventricular myocardial mass, ПЖ – right ventricle, ПП – right atrium.

ных величин. Пациенты обеих групп имели признаки гипертрофии миокарда ЛЖ, более выраженные в 1-й группе.

По данным корреляционного анализа, в обеих группах выявлена взаимосвязь ММП-9 с эпидермальным фактором роста, синтезируемым сосудистым эндоцитием в ответ на ишемию и оксидативный стресс, нейропептином-1 ($r = 0,769$; $p = 0,000$ – в 1-й группе; $r = 0,727$; $p = 0,000$ – во 2-й группе), маркером оксидативного стресса МДА ($r = -0,501$; $p = 0,002$ – в 1-й группе; $r = -0,349$; $p = 0,002$ – во 2-й группе), а также с маркером фиброза галектином-3 ($r = 0,452$; $p = 0,003$) во 2-й группе. Продолжалась корреляция ММП-2 с маркером системной воспалительной реакции гомоцистеином ($r = 0,514$; $p = 0,001$) в 1-й группе, с ОХС ($r = 0,609$; $p = 0,000$), ХС-ЛПНП ($r = 0,553$; $p = 0,000$), вчСРБ ($r = 0,323$; $p = 0,024$) и нейропептином-1

($r = 0,376$; $p = 0,008$) – во 2-й группе. В дополнение во 2-й группе зарегистрирована связь ММП-2 с такими эхокардиографическими показателями, отражающими морфофункциональное состояние ЛЖ, как индекс конечного диастолического объема (КДО) ($r = -0,306$; $p = 0,033$) и индекс конечного систолического объема (КСО) ($r = -0,399$; $p = 0,005$).

Методом логистической регрессии установлено, что при постоянном проживании на Крайнем Севере увеличивается вероятность развития ИБС в более молодом возрасте и появляются предпосылки повышения уровня ММП-2 и МДА (табл. 4).

Вероятность можно рассчитать по формуле:

$$P = 1/(1 + e^{-(0,357-0,269*\text{Возраст}+0,024*\text{ММП-2}+0,007*\text{MDA})}),$$

где P – вероятность развития ИБС, e – основание натурального логарифма, равное 2,718.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели в сравниваемых группах

Table 3

Echocardiographic parameters in the compared groups

Показатели	1-я группа, $n = 42$	2-я группа, $n = 50$	p
	$M \pm SD$	$M \pm SD$	
Правый желудочек, мм	27,95 ± 2,58	27,88 ± 3,28	0,816
ММЛЖ индекс, $\text{г}/\text{м}^2$	121,49 ± 25,21	108,65 ± 30,73	0,037
ЛП_размер_индекс, $\text{мм}/\text{м}^2$	21,63 ± 2,24	20,78 ± 1,92	0,082
ЛП_объем_индекс, $\text{мл}/\text{м}^2$	33,30 ± 5,79	33,20 ± 7,36	0,941
ПЖ_индекс, $\text{мм}/\text{м}^2$	14,70 ± 1,53	14,24 ± 2,00	0,180
КДО_индекс, $\text{мл}/\text{м}^2$	47,55 ± 8,70	50,37 ± 10,91	0,204
	Ме [25 %; 75 %]	Ме [25 %; 75 %]	
Левое предсердие, мм	40,00 [38,00; 45,00]	40,00 [38,00; 43,00]	0,900
Объем левого предсердия	67,00 [52,00; 71,00]	65,00 [51,00; 79,00]	0,713
Правое предсердие, мм	40,50 [38,00; 49,00]	42,00 [35,00; 50,00]	0,558
КДД ЛЖ, мм	49,00 [47,00; 51,00]	50,00 [45,00; 52,00]	0,915
КДО ЛЖ, $\text{мл}/\text{м}^2$	87,50 [74,00; 106,00]	98,50 [80,00; 116,00]	0,087
Фракция выброса ЛЖ, %	66,00 [63,00; 68,00]	63,50 [60,00; 66,00]	0,003
Межжелудочковая перегородка, мм	13,00 [11,00; 14,00]	13,00 [11,00; 14,00]	0,428
Задняя стенка ЛЖ, мм	11,00 [10,00; 12,00]	10,00 [9,00; 11,00]	0,012
ПП_индекс, $\text{мм}/\text{м}^2$	21,96 [20,22; 25,24]	21,18 [18,30; 24,80]	0,180
КДД_индекс, $\text{мм}/\text{м}^2$	25,81 [24,40; 27,40]	25,71 [23,42; 26,85]	0,168
КДО_индекс, $\text{мл}/\text{м}^2$	45,23 [41,26; 54,39]	49,50 [43,44; 57,55]	0,204
КСО_индекс, $\text{мл}/\text{м}^2$	15,87 [13,34; 20,36]	18,72 [15,21; 20,72]	0,108

Примечание: КДД – конечно-диастолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ПЖ – правый желудочек, ПП – правое предсердие.

Note: КДД – end-diastolic dimension, КДО – end-diastolic volume, КСО – end-systolic volume, ЛЖ – left ventricle, ЛП – left atrium, ММЛЖ – left ventricular myocardial mass, ПЖ – right ventricle, ПП – right atrium.

Таблица 4

Показатели, ассоциированные с проживанием на Крайнем Севере, у пациентов с ИБС

Table 4

Parameters associated with living in the Far North in patients with CAD

	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	p	ОШ (95 % ДИ)
Возраст	-0,269	0,100	7,167	0,007	0,764 (0,628–0,931)
ММП-2	0,024	0,008	10,111	0,001	1,024 (1,009–1,040)
MDA	0,007	0,003	4,921	0,027	1,007 (1,001–1,013)
Константа	0,357	8,870	0,002	0,968	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа 2-го типа; МДА – малоновый дикальдегид.

Note: ОШ – odds ratio; ДИ – confidence interval; ММП-2 – matrix metalloproteinase type 2; МДА – malondialdehyde.

С помощью ROC-анализа качество полученной модели оценено как отличное (рис.). Специфичность модели составила 88,4 %, чувствительность – 89,3 %.

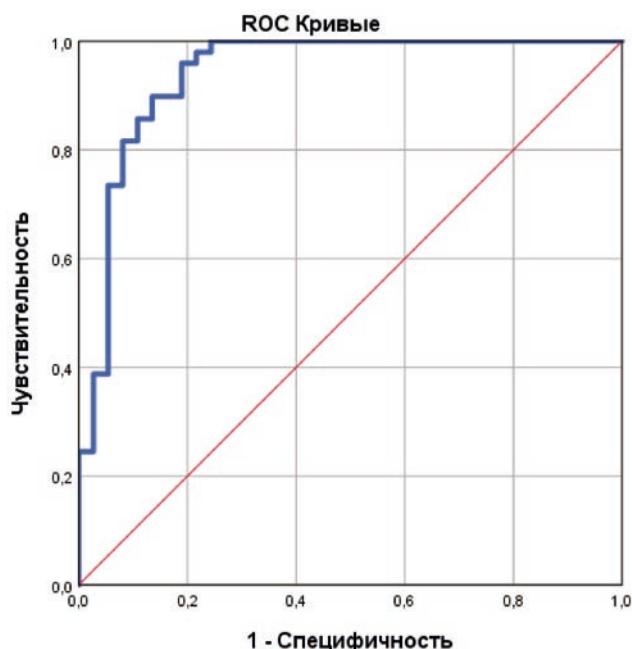


Рисунок. ROC-кривая анализа чувствительности и специфичности предсказанной вероятности развития ИБС и повышения уровня биомаркеров (ММП-2 и МДА) у пациентов, постоянно проживающих на Крайнем Севере. AUC = 0,940 (95 % ДИ 0,885 – 0,995; $p < 0,001$).

Figure. ROC curve of sensitivity and specificity analysis of the predicted probability of developing coronary artery disease and increasing the level of biomarkers (MMP-2 and MDA) in patients permanently residing in the Far North. AUC=0.940 (95% CI 0.885-0.995; $p<0.001$).

В арктическом регионе характерно развитие нарушений липидного обмена, атеросклероза и такого связанного с ним заболевания, как ИБС в молодом и трудоспособном возрасте [6], что нашло подтверждение и в нашей работе. Развитие кардиальной патологии, обусловленной атеросклерозом, возможно за счет так называемого «синдрома полярного напряжения», запускающего патологические механизмы ремоделирования сердечно-сосудистой системы [7]. Сравнительный анализ выявил более высокие показатели биомаркеров иммунного воспаления у пациентов в условиях арктического региона в сравнении с группой постоянно проживающих в умеренной климатической зоне. Многочисленные исследования подтверждают, что гипергомоцистинемия является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего и быстрого прогрессирования атеросклероза, а формирование ремоделирования миокарда происходит не только за счет вовлечения нейрогуморальных систем, но и с участием иммунного воспаления. Предполагается, что гипоксия приводит к активации всех основных источников цитокинов [8].

Сложный феномен ультраструктурной перестройки миокарда считается ключевым фактором формирования ХСН. Такие факторы, как давление и перегрузка объемом, запускают каскад ремоделирования – процесс, который изначально обеспечивает защиту сердца в качестве компенсаторного механизма [9]. Большое количество накопленных данных свидетельствует о том, что ХСН связана с индукцией цитокинов, которые могут способствовать патогенезу неблагоприятного ремоделирования, а также систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [10]. Одним из элементов системной воспалительной реакции является дисрегуляция белков внеклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы играют значимую роль в процессе ремоделирования сосудистой стенки и миокарда, основная их функция заключается в расщеплении белков внеклеточного матрикса и служит маркером активации цитокинов. Так, ММП-9 участвует в процессах атеросклеротического ремоделирования артерий у пациентов с ИБС, а ММП-2 играет важную роль в фиброзе и воспалении миокарда, которые могут быть потенциальными механизмами, посредством которых ММП-2 способствует ремоделированию ЛЖ [5]. Связь ММП-2 с возникновением сердечной недостаточности подтверждается ассоциациями ММП-2 с большей массой и объемом ЛЖ, диастолической дисфункцией и ремоделированием ЛЖ [11, 12]. Увеличение сывороточной концентрации ММП-2 во 2-й группе подчеркивает более выраженный характер процессов миокардиального ремоделирования при проживании на Крайнем Севере.

Одним из проявлений оксидативного стресса выступает перекисное окисление липидов и МДА, являясь вторичным продуктом свободнорадикального окисления липидов, может характеризовать степень окислительного стресса. На начальном этапе МДА проявляет свойства сигнальной молекулы, запуская экспрессию генов коллагена, повышает уровень цитозольного кальция. Дальнейшее повышение уровня МДА свидетельствует об избыточной активации процессов свободнорадикального окисления липидов и оказывает повреждающее действие на структуру клеточных мембран [13]. В условиях гипоксии и ишемии миокарда в большей степени активируются гликолиз, глюконеогенез. Недоокисленные продукты энергетически более «экономичных» путей оказывают повреждающее действие на миокард и ассоциированы с активацией провоспалительных цитокинов и синтезом свободных радикалов [14]. Кроме того, известно, что уровень окислительного стресса повышается при повреждении миокарда и гемодинамической перегрузке [15]. Выявленные в нашей работе предпосылки к увеличению концентрации МДА у пациентов с ИБС при проживании на Крайнем Севере рассматриваются нами как проявление окислительного стресса, который, в свою очередь, является одним из ведущих звеньев синдрома полярного напряжения [16].

Заключение

Проживание на Крайнем Севере увеличивает предпосылки развития ИБС в более молодом возрасте и вероятность повышения уровня таких биомаркеров миокардиального и оксидативного стресса, как ММП-2 и МДА.

Ограничения исследования

Исследование одноцентровое. Малый объём выборки не позволил более детально изучить взаимосвязь лабораторных показателей с параметрами, отражающими структурно-функциональное состояние миокарда.

Литература / References

1. Самородская ИВ, Бубнова МГ, Акулова ОА, Остроушко НИ, Драпкина ОМ. Показатели смертности от острых форм ишемической болезни сердца и внезапной сердечной смерти в регионах Российской Федерации в 2019–2021 годах. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(5):3557. [Samorodskaya IV, Bubnova MG, Akulova OA, Ostroushko NI, Drapkina OM. Mortality rates of acute types of coronary artery disease and sudden cardiac death in the Russian regions in 2019–2021. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(5):3557. (In Russian)] DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3557]
2. Постановление Правительства Ямало-Ненецкого автономного округа от 31 мая 2023 года № 456-П «Об утверждении региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями». Ссылка активна на 01.2025. [Resolution of the Government of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug dated May 31, 2023 No. 456-P On approval of the regional program Combating Cardiovascular Diseases. Accessed January 15, 2025. (In Russian)] <https://depzdrav.yanao.ru/documents/active/266599>
3. Поляков ДС, Фомин ИВ, Беленков ЮН, Мареев ВЮ, Агеев ФТ, Артемьева ЕГ, Бадин ЮВ, Бакулина ЕВ, Виноградова НГ, Галиевич АС, Ионова ТС, Камалов ГМ, Кечеджиеva СГ, Козиолова НА, Маленкова ВЮ, Мальчикова СВ, Мареев ЮВ, Смирнова ЕА, Тарловская ЕИ, Щербинина ЕВ, Якушин СС. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХЧН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. [Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YUN, Mareev VU, Ageev FT, Artemyeva EG, Baden YV, Bakulina EV, Vinogradova NG, Galyavich AS, Ionova TS, Kamalov GM, Kechedzhieva SG, Koziolova NA, Malenkova VU, Malchikova SV, Mareev YV, Smirnova EA, Tarlovskaya YEI, Shcherbinina EV, Yakushin SS. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiiia*. 2021;61(4):4-14. (In Russian)] DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628]
4. Dong G. Development and Challenges of Pre-Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2023;24(9):274. DOI: 10.31083/j.rcm2409274
5. Theofilis, Marios Sagris, Evangelos Oikonomou, Alexios S Antonopoulos, George Lazaros, Anastasios Theofilis, Charalambos Papastamos, Spyridon Papaioannou, Gerasimos Siasos, Kostas Tsoufis, Dimitris Toussoulis. Extracellular Matrix Remodeling Biomarkers in Coronary Artery Disease. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2022;22(28):2355-2367. DOI: 10.2174/1568026623666221024091758
6. Соловьева ВА, Гусейнова УГ, Соловьева НВ, Ишеков НС, Соловьев АГ, Губарева ЛИ. Физиологические аспекты липидного обмена в условиях Арктической зоны Российской Федерации (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2024;12(4):548-558. [Solov'yova VA, Guseynova UK, Solov'eva NV, Ishekov NS, Soloviev AG, Gubareva LI. Physiological Aspects of Lipid Metabolism in the Arctic Zone of the Russian Federation (Review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2024;12(4):548-558. (In Russian)] DOI: 10.37482/2687-1491-Z222]
7. Титова ОН, Кузубова НА, Лебедева ЕС. Роль гипоксийного сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207-213. [Titova ON, Kuzubova NA, Lebedeva ES. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):207-213. (In Russian)] DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213]
8. Peter Kaplan, Zuzana Tatarkova, Monika Kmetova Sivonova, Peter Racay, Jan Lehotsky Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems (Review). *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(20):7698. DOI: 10.3390/ijms21207698
9. Schironi L, Maurizio Forte, Silvia Palmerio, Derek Yee, Cristina Nocella, Francesco Angelini Francesca Pagano, Sonia Schiavon, Antonella Bordin, Albino Carrizzo, Carmine Vecchione, Valentina Valentini, Isotta Chimenti, Elena De Falco, Sebastiano Sciarretta, Giacomo Frati. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017:3920195. DOI: 10.1155/2017/3920195
10. Anis Hanna, Nikolaos G Frangogiannis. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020;34(6):849-863. DOI: 10.1007/s10557-020-07071-0
11. Hardy E, Hardy-Sosa A, Fernandez-Patron C. MMP-2: is too low as bad as too high in the cardiovascular system? *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315(5):1332-1340. DOI: 10.1152/ajpheart.00198.2018
12. López B, Ravassa S, Moreno MU, José GS, Beaumont J, González A, Díez J. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:479-498. DOI: 10.1038/s41569-020-00504-1
13. Мыльников ПЮ, Шулькин АВ, Абаленихина ЮВ, Якушева ЕН. Разработка и валидация методики количественного определения малонового дигидро-*ДГДГ* методом ВЭЖХ-МС/МС. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022;67(7):369-373. [Mylinikov PY, Shchulkin AV, Abalenikhina YuV, Yakusheva EN. Development and validation of a methodology for quantitative determination of malondialdehyde by HPLC-MC/MS. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2022;67(7):369-373. (In Russian)] DOI: 10.15620/0869-2084-2022-67-7-369-373
14. Агеев АА, Кожевникова МВ, Тюрина Да, Коробкова ЕО, Кондратьева ТБ, Шестакова КМ, Москаlevа НЕ, Маркин ПА, Хабарова НВ, Апполонова СА, Беленков ЮН. Предикторы ремоделирования левого желудочка при хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии. *Кардиология*. 2024;64 (11):106-116. [Ageev AA, Kozhevnikova MV, Tyurina DA, Korobkova EO, Kondratieva TB, Shestakova KM, Moskaleva NE, Markin PA, Khabarova NV, Apollonova SA, Belenkov YuN. Left Ventricular Remodeling Predictors in Chronic Heart Failure of Ischemic Etiology. 2024;64(11):106-116. (In Russian)] DOI: 10.18087/cardio.2024.11.n2794
15. Matsushima S, Kuroda J, Ago T, Zhai P, Park JY, Xie L-H, Tian B, Sadoshima J. Increased Oxidative Stress in the Nucleus Caused by Nox4 Mediates Oxidation of HDAC4 and Cardiac Hypertrophy. *Circulation Research*. 2013;112(4):651-663. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.279760
16. Хрипач ЛВ, Князева ТД, Коганова ЗИ, Железняк ЕВ, Загайнова АВ. Показатели окислительного стресса в пробах крови коренных и пришлых жителей арктической зоны Якутии. *Гигиена и санитария*. 2023;102(7):624-631. [Khripach LV, Knyazeva TD, Koganova ZI, Zheleznyak EV, Zagaynova AV. Indicators of oxidative stress in blood samples of indigenous residents and newcomers in the Arctic zone of Yakutia. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(7): 624-631. (In Russian)] DOI: 10.15620/0016-9900-2023-102-7-624-631

Сведения об авторах

Мусихина Наталья Алексеевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: Musihina@infarkta.net, <http://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Дремина Наталья Викторовна, лаборант-исследователь отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: BrutskayaNV@infarkta.net, <https://orcid.org/0009-0001-2413-2951>

Горбатенко Елена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский на-

циональный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: Elena@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0003-3675-1503>

Зайнетдинова Динара Загитовна, лаборант-исследователь отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: ZainetdinovaDZ@infarkta.net; <https://orcid.org/0009-0007-5769-679X>

Широков Никита Евгеньевич, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: shirokovne@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>

Ларионова Ольга Николаевна, младший научный сотрудник отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: LarionovaON@infarkta.net; <https://orcid.org/0000-1172-6633>

Тузмукаметов Олег Хавиевич, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: TuzmukhametovOH@infarkta.net, <https://orcid.org/0009-0007-9193-611X>

Акулинушкин Дмитрий Анатольевич, заведующий кардиологическим отделением, врач-кардиолог, Ноябрьская центральная городская больница; лаборант-исследователь отделения неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; адрес: Российская Федерация, 629806, г. Ноябрьск, ул. Муравленко, д. 42-б; тел.: +7(349)6350170; адрес: Российская Федерация, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111; тел.: +7 (345)2684519; e-mail: dakulinushkin@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5665-2778>

Чиканов Игорь Анатольевич, заведующий региональным сосудистым центром, врач по рентгенодиагностике и лечению, Ноябрьская центральная городская больница; адрес: Российская Федерация, 629806, г. Ноябрьск, ул. Муравленко, д. 42-б; тел: +7(349)6350170; e-mail: Igorukg@mail.ru, <https://orcid.org/0009-8284-0241>

Author information

Natalia A. Mushikhina, Leading Researcher, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: Musihina@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2028>

Natalia V. Dremina, Research Laboratory Assistant, Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center

- branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: BrutskayaNV@infarkta.net, <https://orcid.org/0009-0001-2413-2951>

Elena A. Gorbatenko, Junior Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: Elena@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0003-3675-1503>

Dinara Z. Zainetdinova, Research Laboratory Assistant, Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: ZainetdinovaDZ@infarkta.net; <https://orcid.org/0009-0007-5769-679X>

Nikita E. Shirokov, Cand. Med. Sci., Ultrasound Diagnostics Doctor, Research Assistant, Laboratory of Instrumental Diagnostics, Scientific Department of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: shirokovne@infarkta.net; <http://orcid.org/0000-0002-4325-2633>

Olga N. Larionova, Junior Researcher, Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: LarionovaON@infarkta.net, <https://orcid.org/0000-0001-7721-6633>

Oleg Kh. Tuzmukhametov, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: TuzmukhametovOH@infarkta.net, <https://orcid.org/0009-0007-9193-611X>

Dmitry A. Akulinushkin, Head of the Cardiology Department, Cardiologist, Noyabrsk Central City Hospital; Research Laboratory Assistant, Department of Emergency Cardiology, Scientific Department of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: Dakulinushkin@inbox.ru, <https://orcid.org/0009-0000-5665-2778>

Igor A. Chichkanov, Head of the Regional Vascular Center, Doctor of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Noyabrsk Central City Hospital; Address: 42-b, Muravlenko St., Noyabrsk, Russian Federation 629806; Phone: +7(349)6350170; 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation 625026; Phone: +7 (345)2684519; e-mail: Igorukg@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8284-0241>

Дата поступления: 28.01.2025

Дата рецензирования: 25.03.2025

Принято к публикации: 03.04.2025

Received 28 January 2025

Revision Received 25 March 2025

Accepted 03 April 2025