

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.13.002.2-004.6(98)



Субклинический каротидный атеросклероз: роль неспецифического воспаления, холестериновой, гипертензивной нагрузки и пола у вахтовиков в Арктике

Н. П. Шуркевич, А. С. Ветошкин, А. А. Симонян,
Л. И. Гапон, М. А. Карева

Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Тюмень, Россия

Контактная информация:

Шуркевич Нина Петровна,
Тюменский кардиологический научный
центр, Томский НИМЦ РАН,
ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень,
Россия, 625026.
Тел.: 8 (3452) 20-42-37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Статья поступила в редакцию
11.01.23 и принята к печати 08.11.23.

Резюме

Актуальность. Атеросклероз является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, но сроки развития заболевания различаются у полов, что позволяет предположить, что механизмы, в том числе иммунные, которые усиливают заболевание у мужчин (М) и женщин (Ж), отличаются. **Цель исследования** — изучить вероятность выявления субклинического каротидного атеросклероза (СКА) в зависимости от пола, наличия артериальной гипертензии (АГ), иммунного воспаления и некоторых метаболических факторов риска у лиц в условиях арктической вахты. **Материалы и методы.** В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" с. ш.) на базе медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» одномоментно обследовано 99 М и 81 Ж с АГ 1-й, 2-й степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню офисного систолического артериального давления (АД) ($p = 0,251$) и диастолического АД ($p = 0,579$). Проведено суточное мониторирование АД; ультразвуковое исследование сонных артерий с определением наличия (отсутствия) атеросклеротической бляшки; биохимическое исследование крови с определением липидного спектра, биомаркеров системного воспаления, интерлейкинов, кортизола, половых гормонов и некоторых метаболических факторов риска. **Результаты.** Проведен анализ в группах М и Ж с наличием СКА ($n = 98$) и без СКА ($n = 82$), из них в 1-й группе — 57 М (58 %), 41 Ж (51 %), $P_{\chi^2} = 0,612$; также в группах М и Ж с наличием и без АГ. У М незначимо чаще выявлялся СКА. Получены различия между группами с СКА и без СКА: у Ж с АГ по уровням высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) ($p = 0,018$), интерлейкина 1 β (IL-1 β) ($p = 0,045$) и IL-10 ($p = 0,017$); у М с АГ по концентрации кортизола ($p = 0,049$), вч-СРБ ($p = 0,046$), IL-1 β ($p = 0,033$); у М с нормальным АД — по уровню вч-СРБ ($p = 0,052$), кортизола ($p = 0,036$), гомоцистеина ($p = 0,042$), IL-6 ($p = 0,009$); у нормотензивных Ж — по уровню общего холестерина ($p = 0,039$), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) ($p = 0,026$), Апо-В ($p = 0,026$); фолликулостимулирующего гормона ($p = 0,019$), тестостерона ($p = 0,044$). По данным логистической регрессии, наличие АГ увеличивало вероятность выявления СКА у М в 1,2 раза ($p = 0,045$), ХС ЛПОНП (отношение шансов (ОШ) 1,680; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,014–2,811; $p = 0,038$), IL-10 (ОШ 0,757; 95 % ДИ 0,096–0,958; $p = 0,048$), вч-СРБ (ОШ 1,346; 95 % ДИ 1,047–1,613; $p = 0,042$).

и С-пептида (ОШ 1,151; 95 % ДИ 1,035–1,416; $p = 0,044$); у Ж вероятность визуализации СКА не зависела от наличия АГ, но была ассоциирована с ХС ЛПОНП (ОШ 4,411; 95 % ДИ 1,021–7,911; $p = 0,002$), гомоцистеином (ОШ 1,537; 95 % ДИ 1,092–2,163; $p = 0,014$), Апо-В (ОШ 1,172; 95 % ДИ 1,042–1,317; $p = 0,008$), тестостероном (ОШ 1,008; 95 % ДИ 1,001–1,016; $p = 0,031$), IL-10 (ОШ 0,250; 95 % ДИ 0,072–0,872; $p = 0,030$). **Заключение.** В условиях арктической вахты СКА чаще выявляется у М. Наличие АГ значительно увеличивает шанс выявления СКА только у М. По данным логистического регрессионного анализа, независимо от уровня АД визуализация СКА у М ассоциирована с системным воспалением, провоспалительными интерлейкинами и уровнем ХС ЛПОНП. У Ж нарушение липидного обмена, дисгормональные и метаболические изменения, но не иммунное воспаление, увеличивали вероятность выявления СКА.

Ключевые слова: субклинический каротидный атеросклероз, маркеры неспецифического воспаления, гендерный фактор, арктическая вахта

Для цитирования: Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Симонян А. А., Гапон Л. И., Карева М. А. Субклинический каротидный атеросклероз: роль неспецифического воспаления, холестериневой, гипертензивной нагрузки и пола у вахтовиков в Арктике. Артериальная гипертензия. 2024;30(1):70–82. doi:10.18705/1607-419X-2024-2298. EDN: CSWYCZ

Subclinical carotid atherosclerosis: role of inflammation, cholesterol, hypertensive load and sex in rotational shift work in the Arctic

N. P. Shurkevich, A. S. Vetoshkin, A. A. Simonyan,
L. I. Gapon, M. A. Kareva
Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia

Corresponding author:
Nina P. Shurkevich,
Tyumen Cardiology Research Center,
Tomsk National Research Medical Center,
Russian Academy of Sciences,
111 Melnikaite str., Tyumen,
625026 Russia.
Phone: 8 (3452) 20–42–37.
E-mail: Shurkevich@infarkta.net

Received 11 January 2023,
8 November 2023.

Abstract

Objective. To study feasibility of atherosclerotic plaque (AP) detection in individuals working in the Arctic via rotating shifts (ARS) regarding sex, arterial hypertension (HTN), immune inflammation. **Design and methods.** In Yamburg village (68° 21' 40" N), 99 males (M) and 81 females (F) with HTN 1,2 stages and normotensive individuals, comparable in age, work experience in ARS, office blood pressure (BP) were examined. Ultrasound examination of carotid arteries, biochemical blood test was performed. Statistica 8,0 (Stat Soft, USA), IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA). **Results.** Analysis was conducted in M and F groups with AP ($n = 98$) / without AP ($n = 82$): among them 57 M (58 %), 41 F (51 %) were with AP, $P_{\chi^2} = 0,6116$; with/without HTN. In HTN M, more often than in normotensive M, AP was visualized in carotid arteries lumen: 72 % (44 out of 61) vs 34 % (13 out of 38), $P_{\chi^2} = 0,0209$. Probability of AP in M was associated with highly sensitive C-reactive protein ($p = 0,052$), level of very low density lipoprotein cholesterol (VLDL CH) ($p = 0,038$), C-peptide ($p = 0,004$), interleukin IL-6 ($p = 0,048$); with level of VLDL CH ($p = 0,052$) in F only. In M with AP, strong association with mean daily BP parameters was found. **Conclusions.** Carotid AP associated with HTH in ARS was frequently detected in

M. Regardless of PB, AP in M was associated with systemic inflammation, raise of pro-inflammatory cytokines and increase in VLDL CH level. According to logistic regression data in W, lipid metabolism disorders, hormonal changes and metabolic changes, but not immune inflammation, increased the chance of AP imaging in carotid arteries. In HTN M and F, AP was associated with systemic inflammation, pro-inflammatory cytokines due to HTN presence.

Key words: subclinical carotid atherosclerosis, immune inflammation, gender factor, Arctic watch

For citation: Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Simonyan AA, Gapon LI, Kareva MA. Subclinical carotid atherosclerosis: role of inflammation, cholesterol, hypertensive load and sex in rotational shift work in the Arctic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(1):70–82. doi:10.18705/1607-419X-2024-2298. EDN: CSWYCZ

Введение

Атеросклероз (АСК) является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире. Однако от АСК умирает больше мужчин (М), чем женщин (Ж), и в более молодом возрасте. Кроме того, у Ж АСК развивается в основном после менопаузы, что позволяет предположить, что механизмы, в том числе иммунные, которые усиливают заболевание у М и Ж, отличаются [1]. Данные свидетельствуют о том, что половые гормоны изменяют иммунный ответ при АСК, что приводит к различным фенотипам заболевания в зависимости от пола. Ж, например, реагируют на повреждение повышенными реакциями антител и аутоантител, в то время как у М повышена активация врожденного иммунитета [2]. Ключевыми процессами в патогенезе АСК являются воспаление сосудов, накопление липидов, утолщение и фиброз интимы. Вместе с тем артериальная гипертензия (АГ) может являться триггером атеросклеротического ремоделирования артерий [3].

Хотя АГ и АСК являются различными заболеваниями, но имеют ряд общих патогенетических факторов, накоплены убедительные доказательства ключевого значения иммуновоспалительных процессов в их инициации [4].

М и Ж различаются по распространенности, механизмам развития и уровню контроля АГ. Исследования показывают, что изменения половых гормонов играют ключевую роль в патофизиологии АГ у Ж. Эстрогены влияют на сосудистую систему, вызывают расширение сосудов, ингибируют процессы ремоделирования сосудов, модулируют ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатическую систему. Это приводит к защитному эффекту на артериальную жесткость, липидный обмен, которые резко меняются после менопаузы [5].

Работа вахтовым методом в условиях Крайнего Севера сопряжена с экстремально-климатическими факторами, регулярными трансширотными перемещениями, особым режимом трудовой деятельности, постоянным психофизическим напряжением [6], что ведет к ускоренному старению, сокращению

продолжительности жизни [7], развитию заболеваний, в том числе АГ [8].

По данным наших предыдущих исследований, АСК брахиоцефальных артерий у лиц с АГ, работающих вахтой в условиях Заполярья, определялся у 72 % обследованных, что почти в 1,5 раза чаще, чем у жителей средней полосы (Тюмень), у которых изменения были только у каждого второго [9]. В другой работе [10] были изучены такие факторы риска, как курение, физическая активность, дислипидемия, избыточная масса тела, психоэмоциональные перегрузки, особенности питания и их взаимосвязь с субклиническим каротидным атеросклерозом (СКА) у М в условиях арктической вахты. Шанс визуализации атеросклеротической бляшки (АСБ) в сонных артериях зависел от возраста, уровня артериального давления (АД), избыточной массы тела и психоэмоциональных перегрузок. В дальнейшем представляло интерес получить данные о разном вкладе других факторов в развитие СКА и гендерных различиях. Особенности СКА с оценкой роли неспецифического иммунного воспаления, пола, некоторых метаболических факторов риска у вахтовиков в Арктике ранее не изучались. Понимание половых различий СКА имеет решающее значение для улучшения индивидуализированной медицины.

Цель исследования — изучить вероятность выявления СКА в зависимости от пола, наличия АГ, маркеров неспецифического иммунного воспаления и некоторых метаболических факторов риска у лиц в условиях арктической вахты.

Материалы и методы

В заполярном поселке Ямбург (68° 21' 40" с. ш.) на базе медико-санитарной части ООО «Газпром добыча Ямбург» во время экспедиционного выезда одномоментно обследовано 99 М и 81 Ж с АГ 1-й, 2-й степени и нормотензивных лиц, сопоставимых по возрасту ($p = 0,450$), северному стажу ($p = 0,956$), числу лет работы вахтой ($p = 0,824$), уровню офисного систолического АД (САД) ($p = 0,251$) и диастолического АД (ДАД) ($p = 0,579$). Исследование

проводили в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации и правилами клинической практики в РФ (2005) [Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379–2005]. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра № 149 от 03.06.2019. У всех обследованных лиц взято информированное согласие на участие в исследовании. Условия включения в исследование: возраст 30–59 лет; режим вахты 1:1 (1 месяц работы — 1 месяц отдыха); вахтовые перемещения в пределах одного часового пояса (Тюмень или Уфа). Продолжительность рабочего дня у обследованных М и Ж в условиях вахты в среднем составила 10 часов с обязательным ночным отдыхом и отсутствием ночных смен. В представленной выборке пациентов преобладал умственный или легкий физический труд, группы М и Ж не различались по характеру трудовой деятельности. Факторы не включения: ожирение более I степени; ишемическая болезнь сердца, клапанная болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, сахарный диабет всех типов. Проведено суточное мониторирование АД (СМАД) с помощью осциллометрического метода на оборудовании BPLAB фирмы ООО «Петр Телегин», РФ. Согласно рекомендациям рабочей группы [11], измерения проводились через каждые 15 минут днем, через 30 минут в ночные часы и через 10 минут в период с 06:00 до 10:00. Время ночного сна определялось по данным дневников самонаблюдения (в среднем по программе BPlab с 22:00 до 06:30 с корректировкой по дневнику и по данным опросника на качество сна Pittsburgh Sleep Quality Index — PSQI). Нарушение сна было выявлено у 22 М и 25 Ж и значимо не различалось. Анализ данных проводился в случае не менее 80 % успешных измерений. Согласно рекомендациям [11], рассчитывались стандартные показатели СМАД. Проведено ультразвуковое исследование сонных артерий с определением наличия (отсутствия) АСБ (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [12]. В анализ не включены факторы риска АСК, такие как особенности питания, физической активности, курение, уровень стресса, избыточная масса тела, изученные ранее и не входящие в цель настоящего исследования [10]. Проведено биохимическое исследование крови с определением липидного спектра крови: общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов, аполипопротеина В (Апо-В), аполипопротеина А (Апо-А); определением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), гомоцистеина, С-пептида, фолликулисти-

мулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, кортизола, интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Для расчета индекса массы тела (ИМТ) использована формула: масса тела, кг/(рост, м)². Значения оценены по критерию International Obesity Task Force (IOTF). Нормой считали ИМТ < 25 кг/м², избыточной массой тела — 25–29 кг/м², ожирением > 30 кг/м².

Данные проанализированы в программах Statistica 8,0 (Stat Soft, США) и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Для оценки количественных переменных использованы методы параметрического и непараметрического анализа в зависимости от типа распределения данных. Проверка согласия распределения с нормальным проведена с помощью теста Колмогорова–Смирнова и Lilliefors. При нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента для оценки 2 независимых групп, при отсутствии нормальности распределения — непараметрический Mann-Whitney U-тест. Для анализа категориальных и относительных переменных применен непараметрический критерий хи-квадрат (использована таблица «2 × 2»). Корреляционный анализ проведен с помощью непараметрического метода Spearman Rank Order Correlations. Для анализа взаимосвязи признаков и построения моделей применили логистическую регрессию и использовали методы принудительного (полного) включения независимых переменных (все переменные вводятся в модель на одном шаге) и пошагового включения независимых переменных в модель. Проведен расчет отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Общую оценку согласия реальных данных и модели производили с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова. Для оценки качества модели, определения ее чувствительности и специфичности применен ROC-анализ. Уровень различий считался значимым при двухстороннем уровне $p < 0,05$.

Результаты

По уровню офисного АД и данным анализа амбулаторных карт все обследованные были распределены на группы М и Ж с АГ и без АГ. Степени АГ устанавливались в соответствии с рекомендациями РМОАГ и ВНОК, действующими на момент исследования [13].

Как следует из таблицы 1, пациенты с АГ М и Ж не различались по уровню офисного АД, возрасту, стажу вахты, ИМТ. В группе нормотензивных Ж в сравнении с М были значимо выше ИМТ ($p = 0,011$), но ниже уровни САД ($p = 0,002$) и ДАД ($p = 0,015$). В то же время М и Ж с АГ, в отличие от нормотензивных лиц, были значимо старше, значи-

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Нормотензивные группы (n = 38/37)			
Показатель	Мужчины	Женщины	P
Возраст, годы	45,5 (8,3); 42,7–48,2	47,2 (7,3); 44,7–49,6	0,3141
Стаж вахты, годы	14,9 (8,8); 12–17,8	13,7 (8,4); 10,9–16,5	0,4329
ИМТ, кг/м ²	27,7 (3,1); 26,7–28,7	29,9 (4,5); 28,4–31,4	0,0102
САД, мм рт. ст.	124,6 (9,1); 121,6–127,6	118,4 (10,6); 114,9–122	0,0023
ДАД, мм рт. ст.	82,1 (5,8); 80,2–84	77,7 (8,3); 75–80,5	0,0159
Пациенты с АГ (n = 61/44)			
Возраст, годы	50,9 (7,8); 48,9–52,9	51,9 (6,2); 50–53,8	0,6800
P*	0,0026	0,0058	–
Стаж вахты, годы	17,7 (8,2); 15,6–19,7	18,4 (9); 15,7–21,2	0,7701
P*	0,1223	0,0243	–
ИМТ (кг/м ²)	27,9 (4); 26,9–28,9	28,7 (4,6); 27,3–30,1	0,4650
P*	0,9055	0,2538	–
САД, мм рт. ст.	136,4 (14,8); 132,6–140,2	138 (17,1); 132,8–143,2	0,4730
P*	< 0,00001	< 0,00001	–
ДАД, мм рт. ст.	88,8 (9,4); 86,4–91,2	89,5 (9,7); 86,6–92,5	0,6992
P*	0,0001	< 0,00001	–

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; P — уровень значимости различий между мужчинами и женщинами; P* — уровень значимости различий между группами лиц с артериальной гипертензией и нормотензией (использован непараметрический Mann–Whitney U-критерий). В скобках указано число обследованных в формате мужчины/женщины.

мо дольше работали в условиях Крайнего Севера и имели значимо большие значения офисных САД и ДАД.

Ж незначимо чаще — 68 % (30 из 44), $P_{\chi^2} = 0,363$ — контролировали свое АД самостоятельно или на приеме у врача. По распределению антигипертензивной терапии препаратами разных групп обследованные М и Ж с АГ значимо не различались. Вместе с тем только 23 % М и 32 % Ж лечились регулярно ($P_{\chi^2} = 0,442$). Наиболее часто пациенты с АГ принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и сартаны. М значимо чаще, чем Ж, принимали более двух лекарственных препаратов ($P_{\chi^2} = 0,033$).

В исследуемой выборке из 180 человек у 98 были визуализированы АСБ в просветах общих сонных артерий и внутренних сонных артерий, независимо от стороны локализации артерии. Соответственно, проведен анализ 2 групп: группа 1 — с наличием АСБ (n = 98) и группа 2 — без АСБ

(n = 82). Из них в 1-й группе М — 57 человек (58 %), Ж — 41 человек (51 %), $P_{\chi^2} = 0,612$.

У М с АГ значимо чаще, чем у М с нормальным АД, были визуализированы АСБ в просвете сонных артерий: 72 % (44 из 61) против 34 % (13 из 38), $P_{\chi^2} = 0,021$. У Ж же эти различия были незначимы, но частота выявления АСБ у пациенток с АГ также была довольно высокой, достигая 61 % (у 27 из 44 человек). У Ж с нормальным АД АСБ выявлялась только у 38 % (у 17 из 38, $P_{\chi^2} = 0,222$), межгендерные различия были незначимы.

По результатам сравнительного анализа (табл. 2А) выявлено значимое различие групп 1 (с АСБ) и 0 (без АСБ) у Ж с АГ по уровням вч-СРБ ($p = 0,018$), IL-1 β ($p = 0,045$) и IL-10 ($p = 0,016$). М с АГ и АСБ значимо различались по концентрации в крови кортизола ($p = 0,049$) и вч-СРБ ($p = 0,046$), IL-1 β ($p = 0,032$). В остальных показателях липидного спектра, некоторых маркеров воспаления и метаболизма значимых различий выявлено не было.

Таблица 2

**ЗНАЧИМЫЕ РАЗЛИЧИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ
У ЛИЦ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ (А) И С НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ (Б)
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ**

Показатель	Пол	Группа АСБ «1» n (м/ж) = 44/27	Группа АСБ «0» n (м/ж) = 17/17	P
Обследованные с АГ (А)				
вч-СРБ, мг/л	М	7,46 (7,77); 4,74–9,37	5,49 (5,66); 3,48–8,31	0,0464
	Ж	9,01 (3,66); 7,13–10,89	6,49 (4,19); 4,84–8,15	0,0182
IL-1β, пг/мл	Ж	4,66 (1,15); 4,20–5,11	4,01 (1,19); 3,4–4,62	0,0451
IL-1β, пг/мл	М	4,72 (1,47); 4,27–5,17	4,12 (1,31); 3,14–4,46	0,0325
IL-10, пг/мл	Ж	3,87 (0,89); 3,52–4,23	4,59 (0,82); 4,17–5,01	0,0165
Кортизол, нмоль/л	М	280,7 (91,2); 253–308,4	235,2 (89); 189,4–280,9	0,0492
Обследованные с нормальным АД (Б)				
Показатель	Пол	n (м/ж) = 13/14	n (м/ж) = 25/23	P
ОХС, ммоль/л	Ж	5,88 (1,02); 5,29–6,47	5,11 (0,94); 4,69–5,51	0,0387
ХС ЛПОНП, ммоль/л	Ж	3,52 (0,73); 3,09–3,94	2,98 (0,7); 2,67–3,28	0,0262
Аро-В, мг/дл	Ж	116,3 (23,7); 102,6–129,9	98 (22,1); 88,5–107,6	0,0467
вч-СРБ, мг/л	М	2,61 (2,27); 1,24–3,98	2,29 (3,3); 0,93–3,35	0,0515*
Гомоцистеин, мкмоль/л	М	20,2 (17,1); 9,8–30,5	13,5 (3,3); 12,1–14,8	0,0421
ФСГ, мМЕл	Ж	54,9 (49,3); 26,4–83,4	24,8 (35,9); 9,3–40,3	0,0188
Тестостерон, нмоль/л	Ж	272,4 (91,6); 219,4–325,3	227,6 (70,3); 177,2–258,1	0,0443
IL-6, пг/мл	М	2,38 (0,77); 2,05–2,71	1,76 (0,41); 1,53–2,0	0,0098
Кортизол, нмоль/л	М	265,2 (85,4); 230,1–300,5	216,5 (58,7); 181,1–252,2	0,0364
	Ж	288,7 (121,4); 218,6–358,8	214,7 (88,2); 176,6–252,8	0,0522

Примечание: Группа АСБ «1» — атеросклеротическая бляшка визуализирована; группа АСБ «0» — атеросклеротическая бляшка не визуализирована; м/ж — мужчины/женщины; АГ — артериальная гипертензия; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; АД — артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; IL — интерлейкин; Аро-В — аполипопротеин В. Данные представлены в виде М (среднее) и 95 % доверительного интервала; P — уровень значимости различий между группами «1» и «0»; * — уровень значимости различий между группами мужчин и женщин; применен непараметрический Mann–Whitney U-критерий.

Как видно из данных таблицы 2Б, у Ж с нормальным АД и с визуализированной АСБ были значимо выше показатели липидного обмена: уровень общего холестерина ($p = 0,038$), ХС ЛПОНП ($p = 0,026$), Аро-В ($p = 0,026$); гормонального фона: ФСГ ($p = 0,018$), тестостерона ($p = 0,044$); кортизола ($p = 0,052$). У М различия касались уровней вч-СРБ ($p = 0,051$), кортизола ($p = 0,036$), гомоцистеина ($p = 0,042$) и маркера воспаления: IL-6 ($p = 0,009$).

С целью выявления факторов, максимально влияющих на вероятность АСБ у М и Ж в зависимости от уровня АД, применена логистическая регрессия с использованием метода принудитель-

ного (полного) включения независимых переменных. В качестве независимых переменных в модель были включены признаки, значимо различающиеся между группами лиц с визуализированной АСБ (1) и без АСБ (0). Данные показаны в таблице 3.

У М полученная модель правильно определяла вероятность выявления АСБ в 77,2 % и их отсутствие в 73,8 %, и общая предсказывающая точность модели составила 75,8 %. Значение критерия Хосмера–Лемешова = 7,72 ($p = 0,461$) указывает на хорошее согласие реальных данных с полученными по модели данными. Как видно из итоговой таблицы 3А, увеличение возраста у М

**ФОРМУЛЫ МОДЕЛЕЙ ВЕРОЯТНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ
В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И УРОВНЕЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

Ковариаты	B(SE)	P	Exp(B); 95 % ДИ
А. Условия отбора: мужчины			
Наличие АГ	0,208 (0,451)	0,045	1,212; 1,035–1,968
Возраст	0,112 (0,039)	0,004	1,118; 1,036–1,207
Стаж вахты	0,113 (0,012)	0,035	1,120; 1,045–1,131
ХС ЛПОНП	0,519 (0,365)	0,038	1,680; 1,014–2,811
Аро-В	0,278 (0,018)	0,070	1,320; 0,859–1,727
Гомоцистеин	0,094 (0,052)	0,073	1,098; 0,991–1,217
IL-6	0,269 (0,224)	0,053	1,309; 0,991–1,761
IL-10	–0,271 (0,022)	0,048	0,757; 0,096–0,958
Кортизол	0,002 (0,02)	0,465	1,002; 0,997–1,006
С-пептид	0,141 (0,106)	0,044	1,151; 1,035–1,416
вч-СРБ	0,297 (0,041)	0,042	1,346; 1,047–1,613
Б. Условия отбора: женщины			
Наличие АГ	0,147 (0,096)	0,246	1,158; 0,047–1,176
Возраст	0,087 (0,043)	0,043	1,091; 1,003–1,186
Стаж	0,017 (0,031)	0,578	1,017; 0,958–1,081
ОХС	0,887 (0,260)	0,412	2,428; 0,899–7,958
ХС ЛПВП	–0,632 (0,961)	0,510	0,531; 0,081–3,492
ХС ЛПОНП	1,484 (0,064)	0,002	4,411; 1,021–7,911
Аро-В	0,158 (0,060)	0,008	1,172; 1,042–1,317
Тестостерон	0,008 (0,004)	0,031	1,008; 1,001–1,016
ФСГ	0,008 (0,003)	0,381	1,008; 0,991–1,025
Гомоцистеин	0,430 (0,174)	0,014	1,537; 1,092–2,163
вч-СРБ	1,287 (0,11)	0,089	1,275; 0,805–1,931
IL-1 β	0,024 (0,329)	0,941	1,025; 0,537–1,954
IL-6	0,209 (0,51)	0,192	1,232; 0,845–1,803
IL-10	–1,384 (0,636)	0,030	0,250; 0,072–0,872

Примечание: ДИ — доверительный интервал; АГ — артериальная гипертензия; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; IL — интерлейкин; Аро-В — аполипопротеин В.

на 1 год увеличивает вероятность АСБ на 11,8 % (ОШ 1,118; 95 % ДИ 1,036–1,207; $p = 0,004$), увеличение стажа вахты на 1 год — на 12 % ($p = 0,035$), а наличие АГ в анамнезе на 21 % ($p = 0,045$). Из биохимических факторов у М значимо повышало вероятность АСБ увеличение уровней ХС ЛПОНП (ОШ 1,680; 95 % ДИ 1,014–2,811; $p = 0,038$), вч-СРБ (ОШ 1,346; 95 % ДИ 1,047–1,613; $p = 0,042$), С-пептида (ОШ 1,151; 95 % ДИ 1,035–1,416; $p = 0,044$) и снижение уровня IL-10 (ОШ 0,757; 95 % ДИ 0,096–0,958; $p = 0,048$). Остальные показатели не оказывали значимого влияния.

Как видно из данных таблицы 3Б, у Ж вероятность выявления АСБ мало зависела от наличия АГ, но была получена значимая зависимость от возраста (ОШ 1,091; 95 % ДИ 1,003–1,186; $p = 0,043$), уровней ХС ЛПОНП (ОШ 4,411; 95 % ДИ 1,021–7,911; $p = 0,002$) и гомоцистеина (ОШ 1,537; 95 % ДИ 1,092–2,163; $p = 0,014$), уровней Аро-В (ОШ 1,172; 95 % ДИ 1,042–1,317; $p = 0,008$), тестостерона (ОШ 1,008; 95 % ДИ 1,001–1,016; $p = 0,031$). Увеличение уровней всех этих факторов и снижение уровня IL-10 (ОШ 0,250; 95 % ДИ 0,072–0,872; $p = 0,030$) увеличивает вероятность АСБ. От концентрации в крови вч-СРБ и IL-6 значимая взаимосвязь не прослеживалась.

При оценке классификационной способности модель правильно определяла вероятность выявления АСБ в 78,1 %, их отсутствие в 70,3 %, об-

щая предсказывающая точность модели — 75,0 %. Значение критерия Хосмера–Лемешова = 7,31 ($p = 0,556$) указывает на хорошее согласие реальных данных с полученными по модели данными.

Хорошую классификационную и прогностическую значимость подтверждает ROC-анализ, ROC-кривые моделей представлены на рисунке 1. Модель правильно классифицировала вероятность АСБ в 75,8 % случаев у М (AUC — area under curve — площадь под кривой = 0,750; 0,678–0,823, $p < 0,001$) (рис. 1А) и в 75 % случаев у Ж (AUC = 0,730; 0,654–0,806, $p < 0,001$) (рис. 1Б).

Корреляционный анализ (по Спирмену) определил взаимосвязи АСБ со среднесуточными показателями СМАД: у М показал значимую взаимосвязь с офисным САД ($r = 0,358$; $p = 0,032$), вариабельностью ночного САД ($r = 0,338$; $p = 0,034$), ночным ДАД ($r = 0,367$; $p = 0,029$). У Ж выявил слабую взаимосвязь наличия АСБ с офисным САД ($r = 0,260$; $p = 0,045$), среднесуточным САД ($r = 0,237$; $p = 0,041$) и дневным САД ($r = 0,239$; $p = 0,039$).

По результатам пошаговой логистической регрессии (табл. 4А), вероятность визуализации АСБ увеличивалась в 1,5 раза у М при увеличении на единицу суточного ДАД (ОШ 1,458; 95 % ДИ 1,271–2,238; $p = 0,001$), в 1,7 раза — вариабельности суточного ДАД (ОШ 1,686; 95 % ДИ 1,271–2,238; $p = 0,001$) и в 1,4 раза ночного ДАД (ОШ 1,351; 95 %

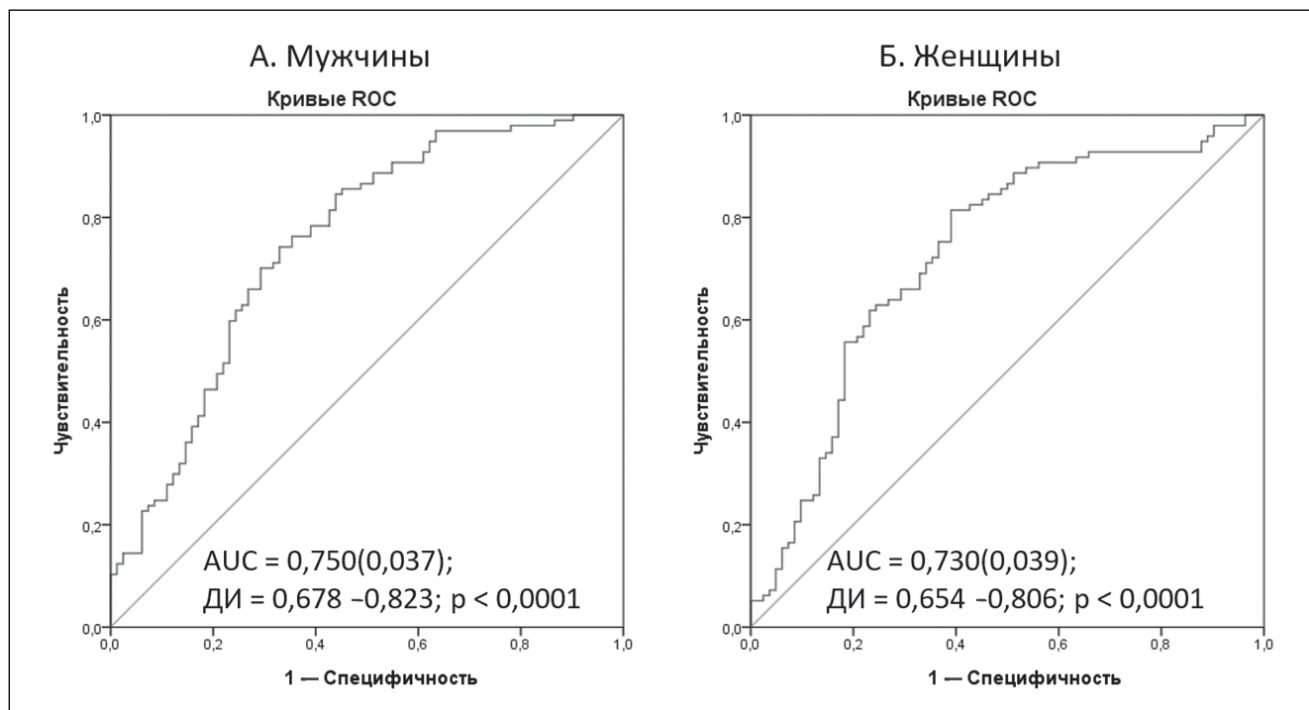


Рисунок 1. ROC-анализ чувствительности и специфичности предсказанной вероятности выявления атеросклеротической бляшки у мужчин (А) и женщин (Б)

Примечание: AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал.

ДИ 1,195–1,921; $p = 0,007$) и уменьшалась на 28 % при увеличении суточного индекса ДАД на единицу (ОШ 0,724; 95 % ДИ 0,613–0,957; $p = 0,001$).

У Ж по результатам пошаговой логистической регрессии (табл. 4Б) влияние на визуализацию АСБ имели показатели только ночного САД (ОШ 1,141; 95 % ДИ 1,042–1,250; $p = 0,005$) и вариабельности ночного ДАД (ОШ 1,185; 95 % ДИ 1,001–1,402; $p = 0,049$). В отличие от М, у Ж влияние суточного индекса (типа суточного профиля ДАД) на вероятность визуализации АСБ было незначимым. Специфичность модели у М составила 72,5 %, чувствительность — 70,8 %, Специфичность модели у Ж составила 65,0 %, чувствительность — 68,6 %.

Значения критерия Хосмера–Лемешова у М 8,9 ($p = 0,241$) и Ж 12,9 ($p = 0,116$) указывает на удовлетворительное согласие реальных данных с предсказанными по модели результатами. ROC-кривые моделей представлены на рисунке 2А и 2Б.

Обсуждение

АСК является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний, при этом роль пола в развитии АСК еще предстоит определить. СКА сонных артерий является частой причиной инсульта, как у М, так и у Ж, причем осложнения часто наблюдаются у бессимптомных пациентов. Вместе с тем, в отличие от АСК коронарных артерий, имеется мало данных, оценивающих гендерные особенности в факторах, ассоциированных с СКА.

По данным нашего исследования, в группе М чаще, чем у Ж, визуализировались АСБ в сонных артериях, что совпадает с данными [14], которые показали большую частоту развития СКА у М. Различия в нагрузке АСБ у М и Ж имеют значение в исходе АСК. Исследования показывают, что у М более высокая распространенность АСБ, у Ж меньше разрывов бляшек, меньше некротическое ядро и более низкая концентрация воспалительных и макрофагальных пенных клеток в АСБ [15].

Известно, что развитие, течение и исходы сердечно-сосудистых заболеваний имеют гендерные отличия: у М начинаются раньше, но в постменопаузе Ж по распространенности и заболеваемости сердца и сосудов догоняют и перегоняют М. Это объясняют различиями в факторах риска у полов, а именно в половых гормонах и их различном влиянии на сердечно-сосудистую систему, особенно у Ж в период менопаузы [16], а также в различных механизмах прогрессирования АСК [17].

АГ у полов также имеет гендерные отличия, исследования демонстрируют усиленный возбуждающий симпатический сигнал от рецепторов мышц и иммунное воспаление как причину формирования и прогрессирования АГ у Ж в менопаузе [18]. Различия в гормонах, анатомии сосудов и общем образе жизни играют определенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у полов. Кардиопротекторный эффект эстрогена хорошо известен, но нет единого мнения о роли тестостерона [19].

Таблица 4

ФОРМУЛЫ МОДЕЛИ ВЕРОЯТНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ В СОННЫХ АРТЕРИЯХ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (ПОШАГОВАЯ ЛОГИСТИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ)

Ковариата	B(SD)	p	Exp(B); 95 % ДИ для EXP(B)
А. Условия отбора: мужчины			
ДАД ₂₄	0,377 (0,111)	0,001	1,458; 1,173–1,811
ВДАД ₂₄	0,522 (0,144)	0,001	1,686; 1,271–2,238
ДАД _н	0,301 (0,111)	0,007	1,351; 1,195–1,921
СИ ДАД	–0,322 (0,086)	0,001	0,724; 0,613–0,857
Б. Условия отбора: женщины			
САД _н	0,132 (0,046)	0,005	1,141; 1,042–1,250
ВДАД _н	0,169 (0,086)	0,049	1,185; 1,001–1,402

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ДАД₂₄ — среднесуточное диастолическое артериальное давление; ВДАД₂₄ — среднесуточная вариабельность диастолического артериального давления; ДАД_н — ночное диастолическое артериальное давление; СИ ДАД — суточный индекс диастолического артериального давления; САД_н — ночное систолическое артериальное давление; ВДАД_н — ночная вариабельность диастолического артериального давления; ДИ — доверительный интервал; Exp(B) — отношение шансов.

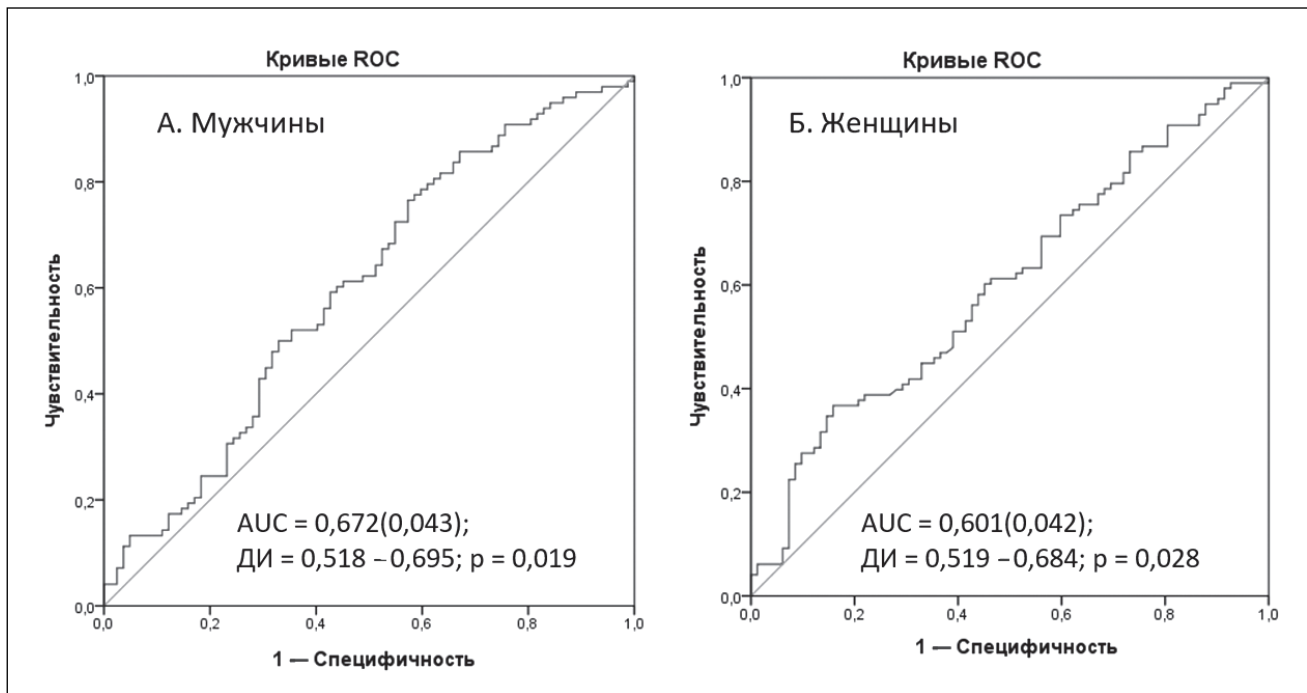


Рисунок 2. ROC-анализ чувствительности и специфичности предсказанной вероятности выявления атеросклеротической бляшки у мужчин (А) и женщин (Б) в зависимости от данных суточного мониторинга артериального давления

Примечание: AUC — площадь под кривой; ДИ — доверительный интервал.

Клинические исследования показали повышенную продукцию провоспалительных цитокинов у пациентов М и Ж с АГ. Показано, что вовлеченные провоспалительные цитокины, включая IL-17, ФНО- α , IL-6, IL-1 β и интерферон- γ , могут быть одним из ключевых факторов развития и исходов АГ [20]. В настоящее время атерогенез рассматривается как сложное взаимодействие между изменениями липидного обмена, окислительным стрессом и воспалением. Воспаление в атерогенезе включает клеточные элементы как врожденного (такие как макрофаги и моноциты), так и адаптивного иммунитета (такие как В-клетки и Т-клетки), а также различные каскады цитокинов [21].

Проведенное нами исследование выявило различия между М и Ж в связях СКА с уровнем АД, липидным спектром, неспецифическим иммунным воспалением и некоторыми маркерами метаболизма. Так, у М с АГ, в отличие от М с нормальным АД, были значимо выше маркеры воспаления (вч-СРБ, IL-1 β) и уровень кортизола, у Ж с АГ в сравнении с нормотензивными Ж также были повышены уровни вч-СРБ, IL-1 β и снижен уровень противовоспалительного IL-10.

Накопленные фактические данные показывают, что воспаление является существенным фактором формирования атеросклеротического поражения и последующего прогрессирования, а также

нестабильности АСБ [22]. В работе R. Micha и соавторов (2011) показаны биологические свойства IL-1 β , семейства цитокинов, изучены их функции при АСК и результаты наблюдательных исследований по успешной противовоспалительной терапии анти-IL-1 β в крупном контролируемом исследовании CANTOS по АСК [23].

В нашем исследовании у Ж с нормальным АД и с наличием АСБ в сонных артериях, в отличие от пациенток без АСБ, явно прослеживались нарушения липидного обмена в виде повышения уровней общего холестерина, ХС ЛПОНП, Apo-B и дисгормональные нарушения с увеличением ФСГ и тестостерона, при этом взаимосвязей с воспалительными маркерами не выявлено, что совпадает с данными других авторов [24]. У М, независимо от уровня АД, визуализация АСБ в сонных артериях ассоциирована с процессами системного и сосудистого воспаления: повышением вч-СРБ, IL-6, гомоцистеина на фоне увеличения уровня кортизола. В работе T. Kamon и соавторов (2021) многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровень вч-СРБ в сыворотке крови, а также возраст и АГ, были независимо связаны с образованием АСБ в сонных артериях только у М, но не у Ж [25], что совпадает с полученными нами данными. Некоторые исследователи даже предлагают уровень вч-СРБ в общей популяции считать дополни-

тельным и количественным маркером образования АСБ у М, но не у Ж [26]. Полученные нами данные и выявленные общие иммуновоспалительные процессы у М и Ж с АГ и визуализированной АСБ обусловлены, вероятно, процессами неспецифического воспаления за счет наличия АГ.

Проведенный анализ логистической регрессии с принудительным включением ковариат показал у М значимое влияние возраста, наличия АГ, стажа вахты, уровня С-пептида, IL-6, вч-СРБ на увеличение шанса визуализации АСБ в сонных артериях. Известно, что С-пептид представляет собой продукт расщепления проинсулина, который действует на различные типы клеток, такие как клетки крови и эндотелия. Кроме того, С-пептид связан с увеличением отложений липидов и повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток в стенке сосуда, способствуя АСК [27] и даже субклиническому повреждению миокарда [28]. Вероятность визуализации АСБ у М ассоциирована также с уровнем липидов (ХС ЛПОНП) и отрицательно — с противовоспалительным IL-10.

Исследования показывают, что основные провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и ФНО- α , предсказывают наличие и характеристики АСБ, в то время как новые маркеры, такие как члены семейства металлопротеиназ, по-видимому, участвуют в ее дестабилизации [29]. В работе М. L. R. Creamer и соавторов (2019) большой интерес представлял тот факт, что IL-6, главный провоспалительный цитокин, был воспроизводимо выше в сыворотке крови субъектов с бессимптомным стенозом сонных артерий по сравнению с контролем [30]. В другой работе также было показано, что провоспалительные цитокины (ФНО- α , IL-6) были повышены у пациентов с СКА [31].

Проведенный корреляционный анализ и пошаговая логистическая регрессия продемонстрировали большую взаимосвязь АСБ в сонных артериях с показателями среднесуточных САД и ДАД у М. По данным логистической регрессии, наиболее значимыми признаками, увеличивающими шанс визуализации АСБ в сонных артериях у Ж, в отличие от М, были уровни ХС ЛПОНП, Аро-В, тестостерона и гомоцистеина. Гомоцистеин представляет собой аминокислоту, повышенный уровень которой в плазме вызывает повреждение эндотелия с последующим его прогрессированием в АСК [32], что показывает его вероятную роль в развитии АСК в доступной нам литературе и на метаболическом уровне.

Таким образом, СКА в условиях арктической вахты чаще выявляется у М. Наличие АГ значимо увеличивает шанс выявления АСБ в сонных арте-

риях только у М. У М и Ж с АГ вероятность визуализации АСБ ассоциирована с системным воспалением и провоспалительными цитокинами, обусловленными наличием АГ, что может способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса. Независимо от уровня АД, визуализация СКА у М ассоциирована с системным и сосудистым воспалением, провоспалительными интерлейкинами и уровнем ХС ЛПОНП. По данным логистического регрессионного анализа, у Ж нарушение липидного обмена, дисгормональные и метаболические изменения, но не иммунное воспаление, показали себя предикторами СКА.

К сожалению, исследований по вопросам вахтового труда и здоровья вахтовиков немного, в основном они касаются оценки функционального состояния, психофизиологических изменений, саморегуляции производительности труда рабочих в условиях Крайнего Севера, а исследования, пересекающиеся с анализом данных настоящей статьи, вообще отсутствуют.

С целью лучшего понимания механизмов развития СКА в группах М и Ж, подтверждения полученных гендерных различий планируются дальнейшие исследования по анализируемым показателям на выборках большего объема.

Выводы

Определение воспалительного и иммунного статуса у бессимптомных пациентов с СКА может привести к лучшей стратификации риска, выходящей за рамки простой оценки стеноза. Различия в воспалительных и иммунных реакциях на развитие СКА между полами могут существенно повлиять на исход АСК. Понимание механизмов, определяющих пол как биологическую переменную при атеросклеротическом заболевании, имеет решающее значение для будущих стратегий персонализированной медицины.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Vakhtangadze T, Tak RS, Singh U, Baig MS, Bezsonov E. Gender differences in atherosclerotic vascular disease: from lipids to clinical outcomes. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:707889. doi:10.3389/fcvm.2021.707889
2. Fairweather D. Sex differences in inflammation during atherosclerosis. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(3):49–59. doi:10.4137/CMC.S17068
3. Stone PH. Systemic arterial hypertension: innovative methods to elucidate mechanisms of atherosclerosis and arterial restructuring. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(5):590–592. doi:10.1016/j.jacc.2020.12.007

4. Usui-Kawanishi F, Takahashi M, Sakai H, Suto W, Kai Y, Chiba Y et al. Implications of immune-inflammatory responses in smooth muscle dysfunction and disease. *J Smooth Muscle Res*. 2019;55(0):81–107. doi:10.1540/jsmr.55.81
5. Giosia PD, Giorgini P, Stamerra CA, Petrarca M, Ferri C, Sahebkar A. Gender differences in epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(3):13. doi:10.1007/s11883-018-0716-z
6. Кривошеков С. Г., Охотников С. В. Производственные миграции и здоровье человека на Севере. Издательство: СО РАМН (Новосибирск); 2000. 118 с. [Krivoshchekov SG, Okhotnikov SV. Industrial migrations and human health in the North. Publishing house: SB RAMS (Novosibirsk); 2000. 118 p. In Russian].
7. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня. Успехи физиологических наук. 2004;35(2):57–72 [Agadzhanian NA, Gubin DG. Desynchronization: mechanisms of development from the molecular genetic to the organismal level. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk = Successes Physiol Sci*. 2004;35(2):57–72. In Russian].
8. Скавронская Т. В., Леус А. И., Федосеева Л. А. Распространенность артериальной гипертензии среди работников предприятий газовой промышленности в районе Крайнего Севера. *Кардиология*. 2005;3:84–85 [Skavronskaya TV, Leus AI, Fedoseeva LA. The prevalence of arterial hypertension among employees of gas industry enterprises in the Far North. *Kardiologiya*. 2005;3:84–85. In Russian].
9. Гапон Л. И., Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Губин Д. Г. Артериальная гипертензия в условиях Крайнего Севера. Десинхроноз и гиперактивность организма как факторы формирования болезни. М.: Мед. книга, 2009. 207 с. [Gapon LI, Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gubin DG. Arterial hypertension in the conditions of the Far North. Desynchronization and hyperactivity of the body as factors of disease formation. M.: Medkniga, 2009. 207 p. In Russian].
10. Шуркевич Н. П., Ветошкин А. С., Гапон Л. И., Симонян А. А. Факторы риска и субклинический каротидный атеросклероз в условиях арктической вахты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):86–91. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-86-91 [Shurkevich NP, Vetoshkin AS, Gapon LI, Simonyan AA. Risk factors and subclinical carotid atherosclerosis in Arctic watch conditions. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovasc Ther Prev*. 2019;18(4):86–91. doi:10.15829/1728-8800-2019-4-86-91. In Russian].
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
12. Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators. The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ*. 2002;166(9):1169–1179.
13. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. от имени экспертов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179 [Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova Yu V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii = Syst Hypertens*. 2019;1:6–31. doi:10.26442/2075082X.2019.1.190179. In Russian].
14. Gaisenok O, Drapkina O. Gender differences in the detection of carotid atherosclerosis: DUPLEX registry cross-sectional study results. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2022;7(92):4. doi:10.4081/monaldi.2022.2128
15. Sangiorgi G, Roversi S, Zoccai GB, Modena MG, Servadei F, Ippoliti A et al. Sex-related differences in carotid plaque features and inflammation. *J Vasc Surg*. 2013;57(2):338–344. doi:10.1016/j.jvs.2012.07.052
16. Santos RL, Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:970438. doi:10.3389/fcvm.2022.970438
17. Onnis C, Dessalvi CC, Cademartiri F, Muscogiuri G, Angius S. Quantitative and qualitative features of carotid and coronary atherosclerotic plaque among men and women. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2014;18(2):89–103. doi:10.1515/hmbci-2013-0048
18. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Should inflammatory pathways be targeted for the prevention and treatment of hypertension? *Heart*. 2019;105(9):665–667. doi:10.1136/heartjnl-2018-314625
19. Trivedi B, Desai R, Mishra K, Hechanova LA, Abolbashi M. Role of sex in atherosclerosis: does sex matter? *Curr Cardiol Rep*. 2022;24(12):1791–1798. doi:10.1007/s11886-022-01800-7
20. Pugh D, Dhaun N. Hypertension and vascular inflammation: another piece of the genetic puzzle. *Hypertension*. 2021;77(1):190–192. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16420
21. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: focusing on cytokines. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7061. doi:10.3390/ijms22137061
22. Vietinghoff S, Koltsova EK. Inflammation in atherosclerosis: a key role for cytokines. *Cytokine*. 2019;122:154819. doi:10.1016/j.cyt.2019.154819
23. Micha R, Imamura F, Ballmoos MW, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362–1370. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.054
24. Vitale C, Miceli M, Rosano GM. Gender-specific characteristics of atherosclerosis in menopausal women: risk factors, clinical course and strategies for prevention. *Climacteric*. 2007;10(2):16–20. doi:10.1097/01.hjh.00000234104.15992.df
25. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Kiriya H, Mizuno Y, Morita H. Possible gender difference in the association between abdominal obesity, chronic inflammation, and preclinical atherosclerosis in the general population. *Int Heart J*. 2021;62(4):837–842. doi:10.1536/ihj.20-654
26. Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The association of C-reactive protein levels with carotid intima-media complex thickness and plaque formation in the general population. *Stroke*. 2005;36(10):2138–2142. doi:10.1161/01.STR.0000181740.74005.ee
27. Alves MT, Ortiz MMO, Reis GVOP, Dusse LMSA, Graças Carvalho M, Fernandes AP et al. The dual effect of C-peptide on cellular activation and atherosclerosis: protective or not? *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3071. doi:10.1002/dmrr.3071
28. Chen Z, He J, Ma Q, Xiao M. Association between C-peptide level and subclinical myocardial injury. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:680501. doi:10.3389/fendo.2021.680501
29. Collet TH, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Varosy PD et al. Endogenous testosterone levels and the risk of incident cardiovascular events in elderly men: the MrOS prospective study. *J Endocr Soc*. 2020;4(5):bvaa038. doi:10.1210/jendso/bvaa038
30. Creamer MLR, Wang TW, Babb S, Cullen KA, Day H, Willis G et al. Tobacco product use and cessation indicators among adults — United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(45):1013–1019. doi:10.15585/mmwr.mm6845a2
31. Karlova OO, Kuzminska OV, Baryshnik AI. Changes in the secretory ability of mononuclear cells in patients with atherosclerosis and accompanying pathology, depending on the C-peptide blood plasma. *Wiad Lek*. 2019;72(4):584–588.

32. Bosevski M, Zlatanovikj N, Petkoska D, Gjorgievski A, Lazarova E, Stojanovska L. Plasma homocysteine in patients with coronary and carotid artery disease: a case control study. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020;41(1):15–22. doi:10.2478/prilozi-2020-0019

Информация об авторах

Шуркевич Нина Петровна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Ветошкин Александр Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Симонян Ани Арсеновна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru;

Гапон Людмила Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0002-3620-0659, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Карева Мария Андреевна — врач-кардиолог отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, Тюменский кардиологический научный центр, Томский НИМЦ РАН, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.

Author information

Nina P. Shurkevich, MD, PhD, DSc, Leading Scientific Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-3038-6445, e-mail: Shurkevich@infarkta.net;

Alexander S. Vetoshkin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency Department of the scientific division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-9802-2632, e-mail: Vetalex@mail.ru;

Ani A. Simonyan, MD, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: Anchoi@yandex.ru;

Lyudmila I. Gapon, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0002-3238-3259, e-mail: Gapon@infarkta.net;

Maria A. Kareva, MD, Cardiologist, Scientific Division of Clinical Cardiology, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4371-7522, e-mail: KarevaMA@infarkta.net.