

# Влияние факторов роста фибробластов и конечных продуктов гликирования на толщину комплекса интима-медиа у больных с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа

Иванникова Е.В., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кузнецов А.Б., Терехин С.А., Ильин А.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

**Цель.** Определение уровней трансформирующего фактора роста фибробластов (TGF $\beta$ 1), основного фактора роста фибробластов ( $\beta$ -FGF), маркеров неспецифической воспалительной реакции (интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (CRP)), конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE) и изучение их влияния на толщину комплекса интима-медиа (КИМ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) в зависимости от компенсации углеводного обмена.

**Материалы и методы.** У 37 пациентов с ИБС было проведено общеклиническое обследование, анализ показателей углеводного и липидного обмена, функции почек, а также инструментальные методы исследования (эхокардиография, коронароангиография и дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий). Для определения уровня исследуемых показателей всем больным забор крови осуществлялся из аорты во время проведения коронароангиографии и параллельно из кубитальной вены.

**Результаты.** Установлено, что наличие СД2 у больных ИБС ассоциировано с более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных и брахиоцефальных сосудов. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между степенью стенозирования и уровнем факторов роста фибробластов, провоспалительных факторов, конечных продуктов гликирования. Получена прямая корреляция TGF $\beta$ 1 и AGE с показателями липидного обмена. Выявлено достоверное повышение уровня исследуемых показателей в артериальной и венозной крови у пациентов с СД.

**Заключение.** Полученные данные подтверждают наличие взаимосвязи нарушений со стороны соединительной ткани и липидного обмена в патогенезе атеросклероза. Продемонстрировано негативное влияние гипергликемии на атеросклеротические изменения стенки сосудов.

**Ключевые слова:** факторы роста фибробластов; комплекс интима-медиа; конечные продукты гликирования; сахарный диабет; атеросклероз

## The effect of fibroblast growth factors and advanced glycation end-products on the intima-media complex thickness in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes

Ivannikova E.V., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kuznetsov A.B., Terekhin S.A., Il'in A.V.  
Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

**Objective.** To determine the levels of fibroblast transforming growth factor (TGF 1), basic fibroblast growth factor ( $\beta$ -FGF), markers of nonspecific inflammatory response (interleukin-6 (IL-6)), C-reactive protein (CRP), advanced glycation end-products (AGEs) and their receptors (RAGEs) and to study their effect on the intima-media complex (IMC) thickness in patients with coronary heart disease (CHD) and type 2 diabetes, depending on carbohydrate metabolism compensation.

**Materials and Methods.** 37 patients with CHD underwent a general clinical examination, analysis of the carbohydrate and lipid metabolism parameters and the renal function, and also were evaluated with instrumental methods of analysis (echocardiography, coronary angiography and duplex scanning of the brachiocephalic arteries). To determine the level of the analyzed parameters, blood samples were taken from the aorta during coronary angiography and concomitantly from the cubital vein in all patients.

**Results.** The presence of diabetes mellitus (DM) in patients with CHD was found to be associated with a more severe atherosclerotic disease of the coronary and brachiocephalic vessels. A direct correlation between the degree of stenosis and the level of fibroblast growth factors, inflammatory factors, and advanced glycation end-products was found. A direct correlation between AGE and TGF $\beta$ 1 and the lipid metabolism parameters was established. A statistically significant elevation of the studied parameters in the arterial and venous blood of patients with DM was revealed.

**Conclusion.** These findings confirm the relationship between connective tissue disorders and lipid metabolism in the pathogenesis of atherosclerosis. A negative effect of hyperglycaemia on atherosclerotic changes of the vascular wall was demonstrated.

**Keywords:** fibroblast growth factors; intima-media complex; advanced glycation end-products; diabetes; atherosclerosis

С помощью простых неинвазивных методов ультразвукового исследования (УЗИ) уже на начальных этапах можно идентифицировать изменения сосудистой стенки [1]. Важной характеристикой системных изменений при атеросклерозе считают утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) крупных периферических сосудов [2]. Pignoli P. одним из первых в своем исследовании показал, что данные, полученные при проведении УЗИ толщины КИМ общей сонной артерии (ОСА) и измерении при патологоанатомическом исследовании, не отличались друг от друга [3]. В дальнейшем был проведен ряд исследований, где было выявлено негативное влияние на толщину КИМ различных факторов риска атеросклероза [4]. По данным некоторых исследований, даже у молодых пациентов с низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний по шкале Framingham Risko Score (FRS) (<5%) при УЗИ сонных артерий выявляются начальные атеросклеротические изменения, что может свидетельствовать о прогрессировании атеросклеротического процесса в коронарных артериях [5]. Таким образом, было доказано, что исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий с измерением толщины КИМ является методом выбора при неинвазивном скрининге с целью выявления субклинических проявлений атеросклероза.

В 2007 г. Lorenz M.W. и соавт. провели анализ результатов 8 исследований, куда были включены 37 197 пациентов [6]. Была выявлена закономерность прироста ТИМ в 0,1 мм с увеличением риска развития острого коронарного синдрома (ОКС) с 10% до 15%, риска развития острого нарушения мозгового кровоснабжения (ОНМК) с 13 до 18% [7]. По данным Vots M. и соавт. (Роттердамское исследование), увеличение толщины КИМ уже в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождалось увеличением относительного риска развития первого ОНМК в 4,8 раза [8]. В исследовании SMART (Second Manifestation of Arterial Disease) при УЗИ сонных артерий у 2374 больных с подтвержденными сосудистыми заболеваниями было выявлено, что увеличение КИМ ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии [9]. Величина КИМ ОСА тесно связана с возрастом, полом, курением и наличием артериальной гипертензии (АГ) [10, 11]. В исследовании Kuopio Ischemic Heart Disease Study у 1165 мужчин в возрасте 42–65 лет частота наличия утолщения КИМ была в 2,61 выше у людей с АГ, чем с нормальным уровнем артериального давления (АД). Этот показатель также зависел от уровня общего холестерина и индекса массы тела (ИМТ) [12, 13].

Как известно, артериальная стенка представляет собой трехслойную структуру [14]. Первый слой представлен интимой, которая в основном состоит из эндотелиальных клеток. Медиальный слой представлен гладкой мускулатурой, которую сверху защищает адвентиция. Их разделяют внутренняя и наружная эластические мембраны [6]. При проведении УЗИ КИМ у здорового человека представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным слоем интимы и подлежащим гипоехогенным меди.

Клетки каждого слоя выполняют уникальные функции. Так, адвентициальные фибробласты активно синтезируют один из важнейших компонентов внеклеточного матрикса: коллаген. А гладкомышечные клетки отвечают за выработку эластина [16]. С возрастом коллаген постепенно накапливается в интимае сосудистой стенки, что приводит к ее утолщению и структурным изменениям других слоев [17, 18, 19]. При утолщении КИМ во время проведения УЗИ дифференциация слоев исчезает, появляется гетерогенность и шероховатость поверхности [15]. Ряд исследований показывает, что коллаген откладывается во всех трех слоях, что придает особую жесткость сосудам. Культивированные эндотелиальные клетки по мере старения синтезировали коллагена I типа в несколько раз больше [20], как и фибробласты адвентициального слоя. С возрастом, особенно в условиях гипергликемии, увеличивается и концентрация активирующих синтез фибробластов различных факторов роста [19].

К таким факторам роста относят основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor ( $\beta$ -FGF)), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor (TGF $\beta$ 1)), тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor (PDGF AA)) [21]. Отмечена их роль в продукции цитокинов в ответ на стимуляцию интерлейкинами [22].  $\beta$ -FGF – мощный модулятор клеточной дифференцировки, пролиферации и подвижности клеток [23]. TGF $\beta$ 1 также усиливает или подавляет (в зависимости от типа клетки) реакцию большинства клеток на другие ростовые факторы, регулирует их дифференцировку и активность  $\beta$ -FGF, вызывает инкорпорацию белка фибриллина в межклеточном матриксе, активируя миофибробласты. Прямая активация фибробластов в условиях гипергликемии также развивается вследствие ускорения полиолового шунта, активации С-протеинкиназы, оксидативного стресса и гликирования факторов роста фибробластов, образования конечных продуктов гликирования (advanced glycation endproducts (AGE)) [18, 24, 25]. В итоге это приводит к патологической, бесконтрольной работе фибробластов: они начинают активно пролиферировать, разрушать коллаген и синтезировать новый, способствуя перестройке стенки сосудов с образованием фиброза [18, 26–28].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение активности факторов роста TGF $\beta$ 1 и  $\beta$ -FGF, маркеров неспецифической воспалительной реакции (IL-6, CRP), AGE и их рецепторов, а также взаимосвязи этих показателей с толщиной КИМ у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от состояния углеводного обмена.

## Материалы и методы

В одномоментное когортное исследование были включены больные ИБС, находившиеся на обследовании в ФГБУ Эндокринологический научный центр с 2012 г. по 2013 г. В первую группу вошли 17 пациентов (11 мужчин) без нарушения углеводного обмена, во вторую группу – 20 больных (14 мужчин) с сахарным диабетом

2 типа (СД2) (Табл. 1). Группы были сопоставимы по возрасту, длительности ИБС, ИМТ и состоянию функции почек. С целью сравнения уровней исследуемых параметров в венозной и артериальной крови всем больным забор крови осуществлялся из аорты во время проведения коронароангиографии (КАГ) и одновременно с этим из кубитальной вены. Далее образцы крови подвергались центрифугированию (15 000 об/мин) и глубокой заморозке при  $-70^{\circ}\text{C}$ . Исследуемые показатели (TGF $\beta$ 1,  $\beta$ -FGF, IL-6, CRP, AGE, RAGE) определялись с использованием иммуноферментного метода (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)) с помощью стандартных наборов фирм: eBioscience, Biomedica. Ожидаемые значения приведены в прилагаемых к наборам инструкциях.

Ультразвуковое доплерографическое обследование и дуплексное сканирование выполняли на аппарате Siemens (Германия) широкополосным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5–10,5 МГц в дуплексном, доплерографическом режимах (В-режим, цветное доплеровское картирование, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). Ориентиром для нахождения дистальной части (бифуркации) ОСА служил верхний край щитовидного хряща. Производилось дуплексное сканирование сосудов линейным датчиком, работающим в частотном диапазоне от 7,5 до 10 МГц. При сканировании сонных артерий датчик располагался по переднему и заднему краю m. sternocleidomastoideus. Сканирование проводили в 3 плоскостях (двух продольных и поперечной). Измерение толщина КИМ ОСА производилось на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации по наиболее удаленной от датчика стенке артерии. При диагностическом сканировании КИМ ОСА, внутренней (ВСА) и наружной сонной артерии (НСА) оценивали в месте максимального визуального утолщения [29].

При сборе анамнеза были учтены такие характеристики образа жизни, как диета, курение, длительность заболевания, наследственность, уровень физической активности. Проводился общий осмотр, измерялась масса тела (с подсчетом ИМТ), уровень АД. Оценивали уровень липидов, глюкозы в крови в течение суток, гликированного гемоглобина; проводилась диагностика степени атеросклеротического поражения других бассейнов (артерии нижних конечностей и шеи). Всеми больными было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки материала использовались программы Statistica 6.0 for Windows и BioStat for Windows (Primer of Biostatistics, 4<sup>th</sup> Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill). Данные представлены в виде медианы [25; 75 процентиля]. Связь между различными показателями устанавливали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, существовала при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Возраст больных в 1-й группе составил 67 лет [61,5; 73], во 2-й – 67,5 лет [60,5; 73,7]. ИМТ в 1-й группе

Таблица 1

| Клинические характеристики групп |                  |                     |
|----------------------------------|------------------|---------------------|
|                                  | 1 группа (n=17)  | 2 группа (n=20)     |
| Возраст, лет                     | 67 [61,5;73]     | 67,5 [60,5;73,7]    |
| Мужчины/женщины, %               | 64,7/35,3        | 70/30               |
| Курящие, %                       | 70,5             | 65,3                |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>           | 27,2 [26,8;29,8] | 27 [28,1;35,4]      |
| НbA <sub>1c</sub> , %            | 5,6 [5;5,8]      | 7,6 [7,3;8]*        |
| Холестерин, ммоль/л              | 4,25 [3,8;5]     | 4,5 [3,7;4,85]      |
| Креатинин, мкмоль/л              | 82,6 [75,2;88]   | 71 [67,5;84,3]      |
| СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>  | 85 [90;75]       | 96 [95;79]          |
| ФВ, %                            | 57,5 [56;61,2]   | 51 [44,5;55]        |
| ИММЛЖ, г                         | 182 [123,5;234]  | 193,5 [139,7;235,7] |
| ОНМК, %                          | 17,6 (n=3)       | 20 (n=4)            |
| ОКС без подъема сегмента ST, %   | 29,4 (n=5)       | 35 (n=7)            |
| Постинфарктный кардиосклероз, %  | 23,5 (n=4)       | 25 (n=5)            |
| Стенокардия напряжения:          |                  |                     |
| 2 ФК, %                          | 41,7 (n=7)       | 40 (n=8)            |
| 3 ФК, %                          | 58,8 (n=10)      | 60 (n=12)           |
| Длительность ИБС, лет            | 4,9 [2,3;10,2]   | 5,5 [2,8;9,5]       |
| КАГ: 1-сосудистое, %             | 17,5             | 4                   |
| 2-сосудистое, %                  | 21,5             | 15                  |
| 3-сосудистое, %                  | 61*              | 81*                 |
| Ствол ЛКА, %                     | 19*              | 26*                 |

\* $p < 0,05$

был равен 27,2 кг/м<sup>2</sup> [26,8; 29,8], что было сопоставимо с данными второй группы пациентов с СД2 – 27 кг/м<sup>2</sup> [28,1; 35,4]. На момент включения в исследование 81,1% (n=30) пациентов постоянно получали гиполипидемическую терапию, 64,8% (n=24) терапию аспирином, 32,4% (n=12) – двойную антиагрегантную терапию, антикоагулянтная терапия проводилась у 5,4% (n=2). Длительность СД2 у пациентов 2-й группы составила 11,5 лет [9,5; 18,5]. Пероральную сахароснижающую терапию получали 40% (n=8) пациентов, из них 25% (n=5) – метформин; 60% находились на интенсифицированной терапии инсулином (n=12). При оценке компенсации углеводного обмена уровень НbA<sub>1c</sub> в группе пациентов с СД2 был равен 7,6% [7,3; 8], в первой группе – 5,6% [5; 5,8]. Показатели липидного обмена в среднем не отличались в обеих группах: при наличии СД2 уровень холестерина был 4,5 ммоль/л [3,7; 4,85], без СД – 4,25 ммоль/л [3,8; 5]. Оценка функции почек проводилась на основе данных уровня креатинина, который в первой группе составил 82,6 мкмоль/л [75,2; 88], а во второй – 71 мкмоль/л [67,5; 84,3] и СКФ 72 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [67,7; 75,7] и 84,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [67,5; 94] соответственно (табл. 1).

В 1-й группе длительность ИБС составила в среднем 4,9 лет [2,3; 10,2], во 2-й – 5,5 лет [2,8; 9,5] соответственно. Количество пациентов, перенесших ОНМК, в 1-й группе составило 17,6% (n=3), во второй группе – 20% (n=4). ОКС без подъема сегмента ST был зарегистрирован у 29,4% (n=5) пациентов в 1-й группе, во 2-й – у 35% (n=7). Стоит отметить, что 15% (n=3) имели безболевою форму ишемии миокарда. Одному пациенту 1-й группы и двум во 2-й ранее было выполнено аортокоронарное шунтирование, 15 пациентам

Таблица 2

## Характеристика степени стенозирования сонных артерий по данным УЗДГ

| Сужение, %    | Общая сонная артерия |                | Внутренняя сонная артерия |               | Наружная сонная артерия |              |
|---------------|----------------------|----------------|---------------------------|---------------|-------------------------|--------------|
|               | 1-я группа           | 2-я группа     | 1-я группа                | 2-я группа    | 1-я группа              | 2-я группа   |
| <50 слева     | 95 (n=19)            | 64,7 (n=11)    | 90 (n=18)                 | 76,4 (n=13)   | 80 (n=16)               | 76,4 (n=13)  |
| справа        | 80 (n=16)            | 64,7 (n=11)    | 80 (n=16)                 | 70,5 (n=12)   | 85 (n=17)               | 76,4 (n=13)  |
| 50–75 слева   | 0                    | 23,5 (n=4)     | 5 (n=1)                   | 17,6 (n=3)    | 15 (n=3)                | 17,6 (n=3)   |
| справа        | 15 (n=3)             | 17,6 (n=3)     | 15 (n=3)                  | 11,7 (n=2)    | 5 (n=1)                 | 11,7 (n=2)   |
| >75 слева     | 5 (n=1)              | 11,7 (n=2)     | 5 (n=1)                   | 5,8 (n=1)     | 5 (n=1)                 | 5,8 (n=1)    |
| справа        | 5 (n=1)              | 17,6 (n=3)     | 5 (n=1)                   | 17,6 (n=3)    | 11,7 (n=2)              | 11,7 (n=2)   |
| ТИМ, мм слева | 0,9 [0,6; 1,3]       | 1,3[1; 1,6]*   | 0,5 [0,5; 0,7]            | 1 [0,5; 1,2]* | 0,5 [0,5; 0,6]          | 1 [0,5; 1,2] |
| справа:       | 0,8 [0,6; 1,3]       | 1,4[0,8; 1,6]* | 0,5 [0,5; 1,4]            | 0,9 [0,5; 1]  | 0,5 [0,5; 1,4]          | 1 [0,5; 1,2] |

\* $p_{1-2}<0,01$ 

Таблица 3

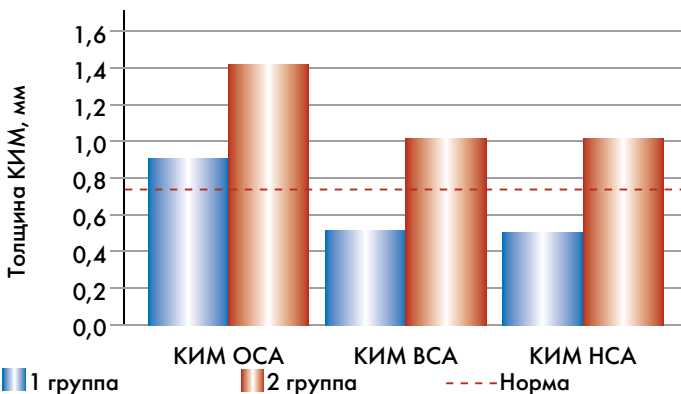
## Уровень исследуемых факторов в венозной и артериальной крови пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД2

| Исследуемый параметр         | Ожидаемые значения | 1-я группа (n=17)       | 2-я группа (n=20)       |
|------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| $\beta$ -FGF, pg/ml артерия  | 0–13               | 22,71* [14,5; 37,5]     | 35,88* [19,04; 89,01]   |
| вена                         |                    | 9,45* [9,2; 32,6]       | 11,63* [2,3; 18,86]     |
| IL-6, pg/ml артерия          | 0–8,7              | 0,44* [0,37; 6,25]      | 2,07* [1,57; 2,4]       |
| вена                         |                    | 3,11* [1,55; 6,7]       | 4,22* [2,02; 4,37]      |
| CRP, mg/L артерия            | 0–5                | 5,9 [3,4; 8,5]          | 6,9 [1,8; 15,36]        |
| вена                         |                    | 8,35 [6,13; 28,4]       | 12,04 [2,7; 13,85]      |
| TGF $\beta$ 1, pg/ml артерия | 4639–14757         | 6351* [4104,4; 10805]   | 8536,3* [6031,5; 19519] |
| вена                         |                    | 24618* [14137; 27111]   | 28099* [15359; 29691]   |
| AGE, pg/ml артерия           | 0–33               | 22,87 [19,3; 25,14]     | 81,3* [32,3; 110,1]     |
| вена                         |                    | 39,1 [9,69; 87,06]      | 46,3 [9,6; 67,7]        |
| RAGE, pg/ml артерия          | 368–4354           | 1076,4 [1056,4; 3330,7] | 6883 [2278,3; 11482]    |
| вена                         |                    | 1236 [1366; 2200]       | 7161,8 [1872,8; 14964]  |

\* $p_{1-2}<0,01$ 

в 1-й группе и 19 во 2-й ранее или на момент исследования была проведена ангиопластика коронарных артерий. При проведении специальных методов исследования по данным эхокардиографии (ЭКГ) фракция выброса левого желудочка (ФВ) у пациентов в первой группе была 57,5% [56; 61,2], во второй – 51% [44,5; 55]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в 1-й группе составил 182 г [123,5; 234], во 2-й – 193,5 г [139,7; 235,7]. По данным КАГ в группе пациентов СД2 отмечалось более тяжелое поражение коронарных артерий (трехсосудистое поражение в 1-й группе – 61%, во 2-й группе – 81% ( $p<0,005$ )).

Согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC) по артериальной гипертонии, при выяв-

Рис. 1. КИМ (мм) у пациентов с ИБС в зависимости от наличия СД2 ( $p<0,05$ ).

лении поражения органов-мишеней в качестве верхней границы нормы толщины КИМ была выбрана величина 0,9 мм, утолщение – от 0,9 до 1,3 мм, выраженный атеросклероз – более 1,3 мм [29]. При оценке данных УЗИ брахиоцефальных артерий пациенты были условно разделены на три группы, в зависимости от степени стенозирования ОСА:

- группа А – менее 50%, что было расценено как клинически не значимое сужение;
- группа Б – более 50%, но менее 75%, что не требовало проведения хирургического лечения;
- группа В – более 75%.

При анализе полученных данных более тяжелое атеросклеротическое поражение сонных артерий, требующее проведения оперативного вмешательства, наблюдалось во второй группе (табл. 2).

При сравнении пациентов 2-й группы с СД2 и 1-й группы без СД2 достоверно отличалась толщина КИМ ОСА (1+0,6 и 0,9+0,3 мм) (см. рис. 1).

Существуют данные о важной роли воспаления в прогрессировании атеросклероза [24]. Для пациентов с СД2 характерны признаки диффузной дисфункции эндотелия сосудов, развивающейся в условиях гипергликемии и патологического перекисного окисления липидов в гладкомышечных и эндотелиальных клетках. По результатам проведенного нами анализа выявлено, что у пациентов с СД2 наблюдался более высокий уровень маркеров воспаления. Так, уровень IL-6 был достоверно выше в данной группе (в артериальной 2,07 пг/мл [1,57; 2,4]; в венозной крови 4,22 пг/мл [2,02; 4,37]) по сравнению с группой

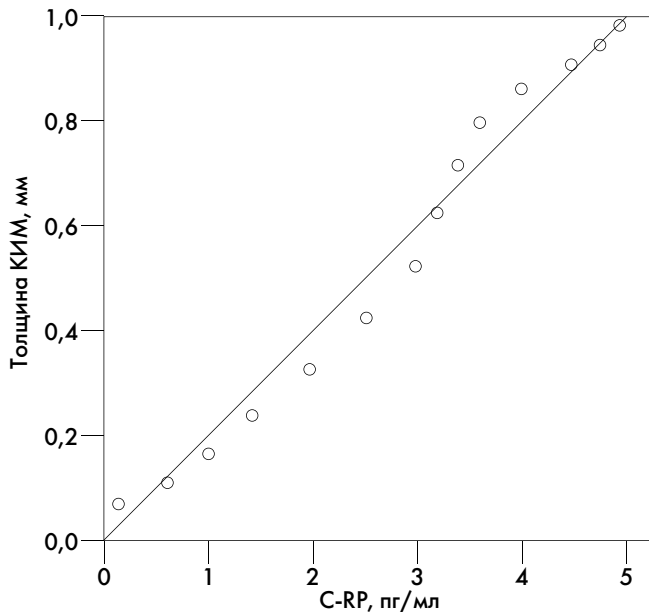


Рис. 2. Корреляционная взаимосвязь уровня CRP в венозной крови и степени утолщения КИМ ( $r=0,531$ ,  $p<0,01$ ).

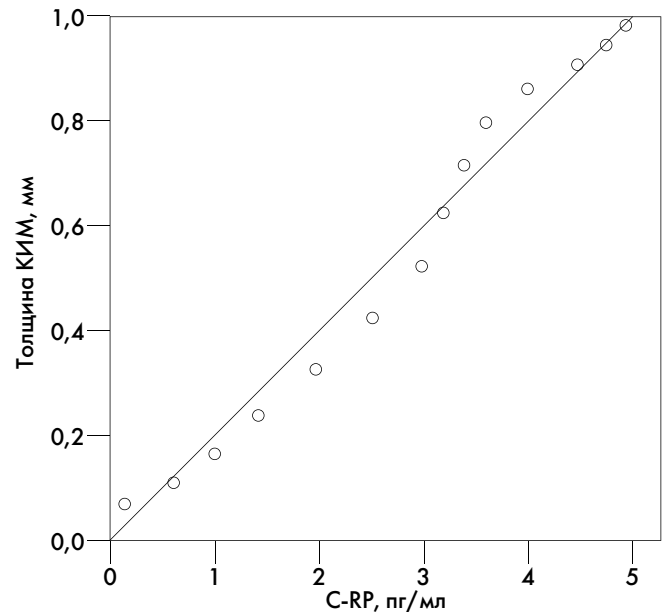


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь уровня TGFβ1 венозной крови и степенью утолщения КИМ ( $r=0,864$ ,  $p<0,05$ ).

без СД2 (0,44 пг/мл [0,37; 6,25]; 3,11 пг/мл [1,55; 6,7] соответственно) ( $r=0,543$ ,  $p<0,05$ ). Значения CRP при наличии СД были достоверно выше как в артериальной – 6,9 мг/л [1,8; 15,36], так и в венозной крови 12,04 мг/л [2,7; 13,85]. В группе больных с ИБС исследуемый параметр составил в артериальной крови 5,9 мг/л [3,4; 8,5], в венозной – 8,35 мг/л [6,13; 28,4] (табл. 3). Нельзя исключить влияние ОКС на столь значимое повышение уровня CRP, однако проведение отдельного статистического анализа данной когорты больных не представляется возможным в связи с наличием малой выборки. Повышение уровня CRP в обеих группах больных, скорее всего, был обусловлено тяжестью и распространенностью атеросклеротического поражения нескольких сосудистых бассейнов. Кроме того, мы понимаем, что сами группы были неоднородны по тяжести ИБС, в частности, в группы были включены пациенты как с острыми, так и с хроническими формами ИБС. В то же время количество больных с ОКС в обеих группах было приблизительно одинаковым (30% и 35% соответственно), что, по нашему мнению, позволяет проводить сравнение между группами.

Нами были получены данные о наличии взаимосвязи КИМ с уровнем воспалительных факторов. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь КИМ ОСА ( $r=0,401$ ,  $p<0,05$ ) и степени ее стенозирования с уровнем CRP в венозной крови у пациентов СД2 (рис. 2). Установлена взаимосвязь уровня IL-6 в венозной крови с увеличением толщины КИМ ВСА ( $r=0,814$ ,  $p<0,01$ ).

Была получена прямая зависимость длительности СД2 и уровня HbA<sub>1c</sub> в отношении уровня IL-6, CRP, что может указывать на усиление локально-кардиального синтеза факторов роста фибробластов и маркеров воспаления. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем CRP, IL-6 и степенью поражения коронарных сосудов ( $r=0,638$ ;  $p<0,05$ ), что согласуется с данными литературы [30].

Уровень исследуемого фактора роста фибробластов TGFβ1 был достоверно выше во 2-й группе пациентов (в артериальной крови 8536,3 пг/мл [6031,5; 19 519]; в венозной – 28 099 пг/мл [15 359; 29 691]), чем в 1-й группе (в артериальной 6351 пг/мл [4104,4; 10 805]; в венозной – 24 618 пг/мл [14 137; 2711]) ( $p<0,05$ ). Отмечалось достоверное увеличение показателей TGFβ1 как в артериальной, так и в венозной крови в зависимости от длительности СД ( $r=-0,322$ ,  $p<0,05$ ). Нами была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь TGFβ1 с величиной возраста пациентов ( $p<0,01$ ), а также показателями липидного обмена – уровнем холестерина ЛПНП ( $r=0,549$ ,  $p<0,05$ ) и триглицеридов ( $r=0,421$ ,  $p<0,05$ ). Это подтверждает участие нарушений процессов воспаления и скорости старения клеток, бесконтрольного синтеза факторов роста фибробластов и обмена липидов при атеросклеротическом поражении у пациентов с СД2 [25, 26], а также роли факторов роста фибробластов в утолщении КИМ (рис. 3). Подобную роль отражают и полученные нами положительные корреляционные взаимосвязи исследуемых параметров в обеих группах пациентов.

Значения β-FGF были достоверно выше у пациентов с СД2 (в артериальной крови 35,88 пг/мл [19,04; 89,01]; в венозной – 11,63 пг/мл [2,3; 18,86]) ( $p<0,05$ ). При этом в группе пациентов без СД полученные данные были равны в артериальной крови – 22,77 пг/мл [14,5; 37,5], в венозной – 9,45 пг/мл [9,2; 32,6]. Нами была получена положительная корреляционная взаимосвязь уровня β-FGF и длительности СД2 ( $r=0,522$ ,  $p<0,05$ ). Отмечена устойчивая корреляция уровня β-FGF в аортальной крови в группе пациентов с СД2 со значениями КИМ ОСА ( $r=0,554$ ,  $p<0,05$ ) и степенью ее стеноза ( $r=0,435$ ,  $p<0,05$ ), КИМ ВСА ( $r=0,442$ ,  $p<0,005$ ), степенью стенозирования НСА ( $r=0,557$ ,  $p<0,005$ ). Отмечена прямая корреляционная связь между уровнем β-FGF в аортальной крови и степенью поражения правой коронарной

артерии (ПКА) ( $r=0,478$ ,  $p<0,05$ ), передней межжелудочковой артерией (ПМЖА) ( $r=0,533$ ;  $p<0,05$ ) во 2-й группе пациентов.

Уровень AGE достоверно был выше в группе пациентов с СД2 и в артериальной крови составил 81,3 пг/мл [32,3; 110,1], в венозной – 46,3 пг/мл [9,6; 67,7], по сравнению с группой больных без СД2 (в артериальной крови – 22,8 пг/мл [19,3; 25,14] и венозной – 39,1 пг/мл [9,69; 87,06]). Полученные данные согласуются с результатами многих исследований. Известно, что при СД конечные продукты гликирования накапливаются в кардиомиоцитах и стенках крупных кровеносных сосудов [24]. Модифицированные в условиях глюкозотоксичности белки активно взаимодействуют с рецепторами AGE (RAGE), уровень которых в нашем исследовании был равен 1076,4 пг/мл [1056,4; 3330,7] в артериальной крови и 1236 пг/мл [1366; 2200] в венозной крови в 1-й группе больных и 6883 пг/мл [2278,3; 11 482] в артериальной крови, 7161,8 пг/мл [1872,8; 14 964] в венозной во 2-й группе.

Нами установлена обратная взаимосвязь уровней AGE и RAGE с длительностью СД2 ( $r=-0,120$ ;  $p=0,009$ ); прямая положительная взаимосвязь уровня AGE и общего холестерина ( $r=0,708$ ,  $p<0,01$ ). А также устойчивая взаимосвязь уровня AGE в артериальной крови со степенью стеноза ВСА ( $r=0,513$ ,  $p<0,01$ ), что подтверждают и данные литературы [61]. Прямая положительная корреляционная связь TGF $\beta$ 1 и AGE выявлена в группе больных СД2 и ИБС в аортальной крови ( $r=0,423$ ,  $p=0,05$ ). Стоит отметить установленную нами взаимосвязь уровня TGF $\beta$ 1 как в венозной ( $r=0,498$ ,  $p<0,01$ ), так и в аортальной крови ( $r=0,502$ ,  $p<0,01$ ) со значениями ИММЛЖ в обеих группах пациентов (рис. 4). Опубликованные данные исследований *in vivo* предполагают наличие фундаментальной связи между уровнем AGE, RAGE и степенью сердечной недостаточности (СН) [21]. Усиленная продукция AGE способствует нарушению функций внутриклеточных белков. Стоит отметить, что AGE меняет свойства белков, вовлеченных в регуляцию транскрипции генов [32]. AGE могут беспрепятственно проникать в клетку и нарушать не только ее структуру, но и изменять сигнальную связь с другими клетками [33]. AGE быстро накапливаются в эндотелиальных клетках, что активирует синтез огромного количества регуляторных молекул, принимающих участие в клеточном цикле и дальнейшей жизнедеятельности клеток. Так, патологическая активация AGE факторов роста фибробластов приводит к гиперпродукции коллагена, что, в свою очередь, приводит к утолщению базальной мембраны и развитию хронического воспаления в сосудистой стенке [34]. Бесконтрольный синтез инсулиноподобного и тромбоцитарного факторов роста активирует деление фибробластов, гладкомышечных клеток и усиливает тромбообразование [35]. Таким образом, наблюдается снижение эластичных свойств, сужение просвета сосуда и изменение реакции на внешние факторы, что приводит к ускорению атеросклеротического процесса [36]. Доказано, что AGE влияет на синтез короткоживущих

аполипопротеинов А-I (АpoA-I) [37, 38]. В данное исследование были включены пациенты с декомпенсированным СД2, которых разделили в зависимости от проводимой терапии статинами [39]. В обеих группах пациентов были получены положительные корреляции с уровнем AGE по сравнению с группой здоровых. Увеличение концентрации AGE в сыворотке крови влияло на свойства и структуру экстрацеллюлярного матрикса, нарушая межклеточные связи [40].

Ряд исследований показал наличие корреляции между уровнем AGE в сыворотке и развитием СН [41]. Негативное влияние AGE на миокард осуществляется благодаря снижению эластичности сосудистой стенки, диффузному утолщению интимы, дисфункции эндотелия и накоплению в интерстиции коллагена. Эти изменения приводят к нарушению кровотока в аорте и сонных артериях [42]. Существуют данные о негативном влиянии AGE непосредственно на миокард [43, 44]. В норме во время диастолы давление внутри предсердий под действием возвратной волны возрастает, а с повышением ригидности кровеносных сосудов скорость волны увеличивается, и пик приходится уже на конец систолы [45]. Это приводит к увеличению систолического давления и постнагрузки, что является одним из факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Была выявлена обратная корреляционная взаимосвязь уровня AGE в перикардиальной жидкости с ФВ левого желудочка [45, 46]. При СД скорость накопления AGE в несколько раз выше, то есть процессы естественного старения происходят в несколько раз быстрее. По данным 4,5-летнего исследования, куда были включены 559 женщин в постменопаузальном возрасте, было подтверждено участие AGE и их рецепторов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [47, 48]. Высокий уровень циркулирующих в крови AGE (95% ДИ 1,08–3,48,  $p=0,026$ ) и RAGE (95% ДИ 0,98–1,65,  $p=0,07$ ) был ассоциирован с высокой смертностью среди женщин старшей возрастной группы с признаками нарушения углеводного обмена. Другое исследование, проведенное Коуама Y., показало, что сывороточные уровни RAGE коррелируют с функциональным классом NYHA и низкой ФВ [49]. Предположительно, RAGE являются независимым фактором развития диастолической дисфункции. Аналогично, Raposeiras-Roubin S. с соавт. показали, что RAGE является высокочувствительным и специфическим маркером прогноза декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с СД [50, 51]. Это и подобные ему исследования показали, что определение уровня AGE и RAGE в сыворотке крови у больных ИБС может быть независимым прогностическим фактором риска развития сердечной недостаточности.

## Заключение

Таким образом, нами было установлено, что на увеличение толщины КИМ влияет комплекс факторов: наличие СД2, его длительность и степень

компенсации. Выявленное повышение показателей TGF $\beta$ 1 и  $\beta$ -FGF при СД2 подтверждает стимулирующее влияние гипергликемии на количество и свойства фибробластов, что ускоряет атеросклеротические процессы. Полученная обратная корреляция AGE и факторов роста фибробластов ( $p < 0,005$ ) с наличием и длительностью некомпенсированного СД2, степенью стенозирования коронарных и брахиоцефальных артерий отражает тяжесть сосудистого поражения при диабете [10].

## Информация о финансировании работы и конфликте интересов

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией данной статьи.*

*Финансирование исследования осуществлялось в рамках НИР, утвержденной на ученом совете ФГБУ ЭНЦ. Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ ЭНЦ от 11.12.2008, протокол № 10-08.*

## Список литературы

- Ajani UA, Ford ES. Has the Risk for Coronary Heart Disease Changed Among U.S. Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1177–1182. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2006.05.055>
- Chin SO, Hwang JK, Rhee SY, Chon S, Hwang Y, Oh S, et al. Risk factors for the progression of intima-media thickness of carotid arteries: a 2-year follow-up study in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab J*. 2013;37(5):365–374. DOI: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2013.37.5.365>
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–1406. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.74.6.1399>
- Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O'Leary DH, Riley W, Kastelein JJ, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations. *Eur Heart J*. 2007;28(4):398–406.
- Eleid MF, Lester SJ, Wiedenbeck TL, Patel SD, Appleton CP, Nelson MR, et al. Carotid Ultrasound Identifies High Risk Subclinical Atherosclerosis in Adults with Low Framingham Risk Scores. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(8):802–808. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2010.06.003>
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459–467. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875>
- Tarzamni MK, Salehi R, Givian F, Farhang S. Association of carotid intima-media thickness with the presence and severity of coronary artery disease. *Neurosciences (Riyadh)*. 2006;11(4):308–311. PubMed PMID: 22266443.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96(5):1432–1437. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.5.1432>
- Simons PC, Algra A, van de Laak MF, Grobbee DE, van der Graaf Y. Second manifestations of ARTERIAL disease (SMART) study: rationale and design. *European Journal of Epidemiology*. 1999;15(9):773–781. DOI: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007621514757>
- Белоусов ЮБ, Несмаряев ЖН. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии. *Фарматека*. 2004;6(84):62–72 [Belousov YuB, Namsaraev ZhN. Endotelial'naya disfunktsiya kak prichina ateroskleroticheskikh porazheniy arteriy pri arterial'noy gipertenzii: metody korrektsii. *Farmateka*. 2004;(6):62–72.]
- Campistol JM, Inigo P, Jimenez W, Lario S, Clesca PH, Openheimer F, et al. Losartan decreases plasma levels of TGF-beta1 in transplant patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int*. 1999;56(2):714–719. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00597.x>
- Herder M, Johnsen SH, Arntzen KA, Mathiesen EB. Risk Factors for Progression of Carotid Intima-Media Thickness and Total Plaque Area: A 13-Year Follow-Up Study: The Tromso Study. *Stroke*. 2012;43(7):1818–1823. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.646596>
- Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Subclinical Cardiovascular Disease in Individuals With the Metabolic Syndrome and Diabetes. *Diabetes*. 2007;56(6):1718–1726. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db07-0078>
- Zieman SJ, Melenovsky V, Clattenburg L, Corretti MC, Capriotti A, Gerstenblith G, et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. *Journal of Hypertension*. 2007;25(3):577–583. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328013e7dd>
- Балахонова ТВ, Трипотень МИ, Погорелова ОА. Ультразвуковые методы оценки комплекса интима-медиа артериальной стенки. *SonoAce-Ultrasound*. 2010;21:57–63. [Balakhonova TV, Tripoten' MI, Pogorelova OA. Ul'trazvukovyye metody otsenki kompleksa intima-media arterial'noy stenki. *SonoAce-Ultrasound*. 2010;(21):57–63.]
- Sauvage M, Hinglais N, Mandet C, Badier C, Deslandes F, Michel JB, et al. Localization of elastin mRNA and TGF- $\beta$ 1 in rat aorta and caudal artery as a function of age. *Cell and Tissue Research*. 1998;291(2):305–314. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004410051000>
- Fleener BS, Seals DR, Zigler ML, Sindler AL. Superoxide-lowering therapy with TEMPOL reverses arterial dysfunction with aging in mice. *Aging Cell*. 2012;11(2):269–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00783.x>
- Fleener BS, Sindler AL, Eng JS, Nair DP, Dodson RB, Seals DR. Sodium nitrite de-stiffening of large elastic arteries with aging: Role of normalization of advanced glycation end-products. *Experimental Gerontology*. 2012;47(8):588–594. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2012.05.004>
- Fleener BS, Marshall KD, Durrant JR, Lesniewski LA, Seals DR. Arterial stiffening with ageing is associated with transforming growth factor-1-related changes in adventitial collagen: reversal by aerobic exercise. *The Journal of Physiology*. 2010;588(20):3971–3982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194753>

20. Fleenor BS, Marshall KD, Rippe C, Seals DR. Replicative Aging Induces Endothelial to Mesenchymal Transition in Human Aortic Endothelial Cells: Potential Role of Inflammation. *J Vasc Res.* 2012;49(1):59–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000329681>
21. Tiyyagura SR, Pinney SP. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: past, present, and future. *Mt Sinai J Med* 2006;73(6):840–851. PubMed PMID: 17117309.
22. Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM. Fibrocytes: bringing new insights into mechanisms of inflammation and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;42(4):535–542. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2009.10.014>
23. Jandeleit-Dahm K, Cooper M. The Role of AGEs in Cardiovascular Disease. *CPD.* 2008;14(10):979–986. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138161208784139684>
24. Baumann M, Richart T, Sollinger D, Pelisek J, Roos M, Kouznetsova T, et al. Association between carotid diameter and the advanced glycation endproduct Nepsilon-Carboxymethyllysine (CML). *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8(1):45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-8-45>
25. Steppan J, Tran H, Benjo AM, Pellakuru L, Barodka V, Ryo S, et al. Alagebrium in combination with exercise ameliorates age-associated ventricular and vascular stiffness. *Experimental Gerontology.* 2012;47(8):565–572. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2012.04.006>
26. Basta G. Advanced Glycation End Products Activate Endothelium Through Signal-Transduction Receptor RAGE: A Mechanism for Amplification of Inflammatory Responses. *Circulation.* 2002;105(7):816–822. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0702.104183>
27. Halushka MK, Selvin E, Lu J, Macgregor AM, Cornish TC. Use of human vascular tissue microarrays for measurement of advanced glycation end-products. *J Histochem Cytochem.* 2009;57(6):559–566. DOI: <http://dx.doi.org/10.1369/jhc.2009.953273>
28. Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M, Capriotti AR, Scuteri A, deGroot RC, et al. Improved Arterial Compliance by a Novel Advanced Glycation End-Product Crosslink Breaker. *Circulation.* 2001;104(13):1464–1470. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc3801.097806>
29. Coll B, Feinstein SB. Carotid intima-media thickness measurements: Techniques and clinical relevance. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(5):444–450. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-008-0068-1>
30. Барбараш ОЛ, Авраменко ОЕ, Осокина АВ, Сумин АН, Веремеев АВ. Роль провоспалительных факторов в оценке прогноза больных с прогрессирующей стенокардией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2012;4:39–45. [Barbarash O, Sumin A, Avramenko O, Osokina A, Veremeev A. Prognostic significance of proinflammatory factors in patients with progressive angina pectoris and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2012;(4):39–45]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5536>
31. Hartog JW, Voors AA, Schalkwijk CG, Scheijen J, Smilde TDJ, Damman K, et al. Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2007;28(23):2879–2885. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehm486>
32. Lautenslager GT, Shearman CW, Hud E, Cohen MP. Effects of nonenzymatic glycation and fatty acids on functional properties of human albumin. *Metabolism.* 2011;60(12):1683–1691. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2011.03.022>
33. Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, Ramasamy R. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): a formidable force in the pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes & aging. *Curr Mol Med* 2007;7(8):699–710. PubMed PMID: 18331228.
34. Nin JW, Jorsal A, Ferreira I, Schalkwijk CG, Prins MH, Parving HH, et al. Higher Plasma Levels of Advanced Glycation End Products Are Associated With Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes: A 12-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2011;34(2):442–447. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1087>
35. Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas M. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. *World J Cardiol.* 2012;4(4):90–102. DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v4.i4.90>
36. Reddy GK. AGE-related cross-linking of collagen is associated with aortic wall matrix stiffness in the pathogenesis of drug-induced diabetes in rats. *Microvascular Research.* 2004;68(2):132–142. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2004.04.002>
37. Lapolla A, Brioschi M, Banfi C, Tremoli E, Cosma C, Bonfante L, et al. Nonenzymatically glycosylated lipoprotein ApoA-I in plasma of diabetic and nephropathic patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1126:295–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1433.005>
38. Hoang A, Murphy AJ, Coughlan MT, Thomas MC, Forbes JM, O'Brien R, et al. Advanced glycation of apolipoprotein A-I impairs its anti-atherogenic properties. *Diabetologia.* 2007;50(8):1770–1779. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0718-9>
39. Low H, Hoang A, Forbes J, Thomas M, Lyons JG, Nestel P, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and functionality of reverse cholesterol transport in patients with type 2 diabetes and in mouse models. *Diabetologia.* 2012;55(9):2513–2521. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2570-9>
40. Basta G. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovascular Research.* 2004;63(4):582–592. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.001>
41. Linden E, Cai W, He JC, Xue C, Li Z, Winston J, et al. Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease Results from Advanced Glycation End Products (AGE)-Mediated Inhibition of Endothelial Nitric Oxide Synthase through RAGE Activation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008;3(3):691–698. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04291007>
42. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Neuropathy. *CPD* 2008;14(10):953–961. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138161208784139774>
43. Hou FF, Ren H, Owen WF, Guo ZJ, Chen PY, Schmidt AM, et al. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end products in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;15(7):1889–1896.
44. Uribarri J, Cai W, Peppas M, Goodman S, Ferrucci L, Striker G, et al. Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to inflammatory response, oxidative stress, and aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62(4):427–433. PubMed PMID: 17452738.
45. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJL, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: Pathophysiology and clinical implications. *European Journal of Heart Failure.* 2007;9(12):1146–1155. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>
46. Simm A, Wagner J, Gursinsky T, Nass N, Friedrich I, Schinzel R, et al. Advanced glycation endproducts: A bio-



- marker for age as an outcome predictor after cardiac surgery. *Experimental Gerontology*. 2007;42(7):668–675. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2007.03.006>
47. Semba RD, Ferrucci L, Sun K, Beck J, Dalal M, Varadhan R, et al. Advanced glycation end products and their circulating receptors predict cardiovascular disease mortality in older community-dwelling women. *Aging Clin Exp Res* 2009;21(2):182–190. PubMed PMID: 19448391.
48. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Lachin J, Nathan DM, Virella G. Levels of Oxidized LDL and Advanced Glycation End Products-Modified LDL in Circulating Immune Complexes Are Strongly Associated With Increased Levels of Carotid Intima-Media Thickness and Its Progression in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2010;60(2):582–589. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0915>
49. Koyama Y, Takeishi Y, Niizeki T, Suzuki S, Kitahara T, Sasaki T, et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) is a Prognostic Factor for Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14(2):133–139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.10.019>
50. Raposeiras-Roubin S, Rodiño-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L, Moure-González M, Seoane-Blanco A, Varela-Román A, et al. Relation of Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products to Predict Mortality in Patients With Chronic Heart Failure Independently of Seattle Heart Failure Score. *The American Journal of Cardiology*. 2011;107(6):938–944. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.11.011>

|  |   |
|--|---|
| <b>Иванникова Екатерина Владимировна</b> | аспирант, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва<br><b>E-mail: <a href="mailto:doc.ivannikova@gmail.com">doc.ivannikova@gmail.com</a></b> |
| Калашников Виктор Юрьевич                | д.м.н., зав. отделением неотложной и интервенционной кардиологии,<br>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва                               |
| Смирнова Ольга Михайловна                | д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения программного обучения и лечения,<br>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва         |
| Кузнецов Александр Борисович             | к.м.н., врач отдела кардиологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва   |
| Терехин Сергей Анатольевич               | к.м.н., зав. кабинетом рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения,<br>ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва                            |
| Ильин Александр Викторович               | зав. лабораторией, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва   |