

## Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Барбараш О.Л.<sup>1</sup>, Груздева О.В.<sup>1</sup>, Печерина Т.Б.<sup>1</sup>, Акбашева О.Е.<sup>2</sup>, Бородкина Д.А.<sup>1</sup>, Кашталап В.В.<sup>1</sup>, Каретникова В.Н.<sup>1</sup>, Коков А.Н.<sup>1</sup>, Брель Н.К.<sup>1</sup>, Дылева Ю.А.<sup>1</sup>, Белик Е.В.<sup>1</sup>, Учасова Е.Г.<sup>1</sup>, Бычкова Е.Е.<sup>1</sup>, Кузьмина А.А.<sup>1</sup>

**Цель.** Оценить динамику биохимических маркеров в госпитальном периоде, взаимосвязь со степенью кардиофиброза и толщиной эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) через год после инфаркта миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** Обследовано 88 пациентов (65 мужчин и 23 женщины) с ИМ. Процент рубцовых изменений миокарда и толщину ЭЖТ измеряли с помощью метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) через год после ИМ. В госпитальном периоде (1-е и 12-е сут.) и через 1 год после перенесенного ИМ в сыворотке крови больных определяли концентрацию N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), стимулирующего фактора роста (ST2), интерлейкина-33 (ИЛ-33) и коллагена I типа (COL-1). Данные проанализированы с использованием методов описательной статистики, корреляционного и ROC-анализа и логистической регрессии (Statistica 9.0).

**Результаты.** Показано, что через год после ИМ рубцовые изменения миокарда выявлены у 68 (77%) пациентов: 27 человек имели кардиофиброз <5% миокарда, 22 пациента — от 5 до 15%, а 19 человек имели кардиофиброз >15% от общей массы миокарда. Установлено, что формированию кардиофиброза в постинфарктном периоде предшествует неблагоприятный анамнестический профиль пациента, осложненное клиническое течение госпитального периода и более высокие концентрации ST2, NT-proBNP, COL-1 по сравнению с пациентами, не имеющими кардиофиброза. Высокие концентрации ST2, NT-proBNP увеличивают риск развития кардиофиброза в 1,2 и 1,8 раза в постгоспитальном периоде, соответственно. У пациентов с кардиофиброзом >15% уровень протективного ИЛ-33 был статистически значимо ниже на 1 сут. ИМ. Обнаружено, что толщина ЭЖТ возрастает при фиброзе от 5 до 15%. Увеличение толщины ЭЖТ левого (ЭЖТ ЛЖ) и правого желудочков (ЭЖТ ПЖ) в 1,33 раза и 1,34 раза, соответственно, увеличивает риск развития кардиофиброза (ЭЖТ ЛЖ, мм (ОШ 1,33; 95%-й ДИ (1,08-1,4), AUC 0,75; ЭЖТ ПЖ, мм (ОШ 1,34; 95%-й ДИ (1,15-1,43), AUC 0,79). При рубцовых изменениях >15% миокарда толщина ЭЖТ снижается и коррелирует с увеличением концентрации NT-proBNP в острый период и через год после перенесенного ИМ.

**Заключение.** Таким образом, развитие кардиофиброза через год после перенесенного ИМ ассоциируется с увеличением ST2, NT-proBNP, COL-1 как в госпитальном периоде, так и через 1 год после перенесенного ИМ. Снижение концентрации ИЛ-33 в госпитальном периоде сопровождается развитием фиброза с повреждением >15% поверхности миокарда.

**Ключевые слова:** эпикардиальная жировая ткань, маркеры кардиофиброза, маркеры воспаления.

**Отношения и деятельность:** исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири".

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия.

Барбараш О.Л. — член-корр. РАН, д.м.н. профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Груздева О.В.\* — д.м.н., зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-7780-829X, Печерина Т.Б. — к.м.н., с.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3996-

3325, Акбашева О.Е. — д.м.н., профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, зам. декана медико-биологического факультета, ORCID: 0000-0003-0680-8249, Бородкина Д.А. — к.м.н., врач-эндокринолог, ORCID: 0000-0002-6221-3509, Кашталап В.В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Каретникова В.Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-9801-9839, Коков А.Н. — к.м.н., зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики, ORCID: 0000-0002-7573-0636, Брель Н.К. — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-5643-4022, Дылева Ю.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Белик Е.В. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Учасова Е.Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Бычкова Е.Е. — ординатор кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Кузьмина А.А. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0002-0500-2449.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): o\_gruzdeva@mail.ru

ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ВО — висцеральное ожирение, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, MMP — матриксные металлопротеиназы, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖТ — подкожная жировая ткань, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ХСН — хроническая сердечная недостаточность, цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, ЭЖТ ЛЖ — толщина эпикардиального жира левого желудочка, ЭЖТ ПЖ — толщина эпикардиального жира правого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, COL-1 — коллаген I типа, IFN-γ — интерферон-γ, MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа, NF-κB — ядерный фактор капла В, NPRA — рецепторы натрийуретического пептида типа А, NPRC — клиренс-рецепторы натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, PGC-1α — рецептор гамма-коактиватора 1 альфа активируемый пролифератором пероксисом, PKG — протеинкиназа G, ST2 — стимулирующий фактор роста, UCP-1 — разобщающий белок-1.

Рукопись получена 29.08.2019

Рецензия получена 10.11.2019

Принята к публикации 15.11.2019



**Для цитирования:** Барбараш О.Л., Груздева О.В., Печерина Т.Б., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Кашталап В.В., Каретникова В.Н., Коков А.Н., Брель Н.К., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Учасова Е.Г., Бычкова Е.Е., Кузьмина А.А. Предикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3474.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3474

## Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction

Barbarash O. L.<sup>1</sup>, Gruzdeva O. V.<sup>1</sup>, Pecherina T. B.<sup>1</sup>, Akbasheva O. E.<sup>2</sup>, Borodkina D. A.<sup>1</sup>, Kashtalov V. V.<sup>1</sup>, Karetnikova V. N.<sup>1</sup>, Kokov A. N.<sup>1</sup>, Brel N. K.<sup>1</sup>, Dyleva Yu. A.<sup>1</sup>, Belik E. V.<sup>1</sup>, Uchasova E. G.<sup>1</sup>, Bychkova E. E.<sup>1</sup>, Kuzmina A. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To assess the changes of biochemical markers in hospitalization, the relationship with the severity of myocardial fibrosis and the epicardial adipose tissue (EAT) thickness one year after myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** A total of 88 patients (65 men and 23 women) with MI were examined. The percentage of cicatricial changes in the myocardium and the EAT thickness were measured using the magnetic resonance imaging (MRI) one year after MI. In the hospitalization (days 1 and 12) and 1 year after MI, the concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), stimulating growth factor (ST2), interleukin-33 (IL-33) and type I collagen (COL-1). The data were analyzed using descriptive statistics, correlation and ROC analysis, and logistic regression (Statistica 9.0).

**Results.** One year after MI, cicatricial changes were detected in 68 (77%) patients: 27 people had myocardial fibrosis <5%, 22 patients — 5-15%, and 19 patients >15%. We established that myocardial fibrosis after MI is associated with unfavorable medical history, a complicated course during in-hospital period and higher concentrations of ST2, NT-proBNP, COL-1 compared with patients without myocardial fibrosis. High levels of ST2, NT-proBNP increase the risk of myocardial fibrosis by 1,2 and 1,8 times after hospitalization, respectively. In patients with myocardial fibrosis >15%, IL-33 level was significantly lower in the 1st day of MI. It was found that the EAT thickness increases with fibrosis of 5-15%. An increase in the left (LV) and right ventricular (RV) EAT thickness by 1,33 times and 1,34 times, respectively, increases the risk of myocardial fibrosis (LV EAT thickness, mm (OR 1,33; 95% CI (1,08-1,4), AUC 0,75; RV EAT thickness, mm (OR 1,34; 95% CI (1,15-1,43), AUC 0,79). In patients with myocardial fibrosis >15%, EAT thickness decreases and correlates with NT-proBNP increase in the acute period and a one year after MI.

**Conclusion.** The development of myocardial fibrosis one year after MI is associated with an increase in ST2, NT-proBNP, COL-1, both in the hospitalization and 1 year after MI. The decrease in IL-33 concentration during hospitalization with MI is accompanied by the development of fibrosis >15% of the myocardium.

**Key words:** epicardial adipose tissue, markers of myocardial fibrosis, markers of inflammation.

**Relationships and Activities:** the study was conducted as part of the fundamental theme "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnosis, risk management in a large industrial region of Siberia".

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Akbasheva O. E. ORCID: 0000-0003-0680-8249, Borodkina D. A. ORCID: 0000-0002-6221-3509, Kashtalov V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Karetnikova V. N. ORCID: 0000-0002-9801-9839, Kokov A. N. ORCID: 0000-0002-7573-0636, Brel N. K. ORCID: 0000-0002-5643-4022, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Belik E. V. ORCID: 0000-0003-3996-3325, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Bychkova E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Kuzmina A. A. ORCID: 0000-0002-0500-2449.

**Received:** 29.08.2019 **Revision Received:** 10.11.2019 **Accepted:** 15.11.2019

**For citation:** Barbarash O. L., Gruzdeva O. V., Pecherina T. B., Akbasheva O. E., Borodkina D. A., Kashtalov V. V., Karetnikova V. N., Kokov A. N., Brel N. K., Dyleva Yu. A., Belik E. V., Uchasova E. G., Bychkova E. E., Kuzmina A. A. Predictors of myocardial fibrosis and loss of epicardial adipose tissue volume in the long-term period after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3474. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3474

Фиброз миокарда наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертонию и кардиомиопатию [1]. В основе развития фиброза миокарда лежат повреждение и нарушение адекватной перфузии миокарда, гибель части кардиомиоцитов, воспаление и как следствие интенсивное образование коллагена соединительной ткани. Необратимые структурно-функциональные изменения и перестройка архитектуры желудочков для более равномерного распределения увеличенной нагрузки на стенки сердца сопровождаются снижением эластичности и сократительной способности миокарда. В результате миокард не способен активно осуществлять циркуляцию крови, что приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) с характерными для неё симптомами и осложнениями, такими как сильная одышка, общая слабость, отёки, увеличение печени, гипоксия органов и тканей, застойные явления в лёгких [2]. Перспективным является изучение роли ИЛ-33/ST2 в процессах фиброгенеза. Как правило, сигнальный путь ИЛ-33/ST2 обладает противовоспалительным/антипролиферативным действием, но при

хроническом воспалении инициирует склерозирование соединительной ткани при повреждении легких, печени, поджелудочной железы [3]. Роль ИЛ-33/ST2 при кардиофиброзе не изучалась. Между тем, ИЛ-33/ST2 может быть одним из диагностических показателей развития кардиофиброза в постгоспитальном периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Существенную роль в фиброзировании миокарда играет эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), расположенная в анатомической близости к миокарду и способная секретировать факторы фиброгенеза: провоспалительные цитокины и адипокины [4]. Адипокины и провоспалительные цитокины, выделяемые жировой тканью (ЖТ), способны влиять на метаболические процессы миокарда, усиливать гипертрофию кардиомиоцитов и гибель клеток, потенцировать изменения структуры и состава внеклеточного матрикса [5]. В свою очередь миокард синтезирует вещества, регулирующие метаболическую активность ЭЖТ, в частности, натрийуретический пептид, который активирует липолиз и термогенез в ЖТ, увеличивая транскрипцию белков, таких как разобщающий белок-1 (UCP-1) и рецептор гамма-коактиватора

1 альфа (PGC-1 $\alpha$ ), активируемый пролифератором пероксисом, ограничивающих рост ЖТ [6].

Взаимосвязь между степенью фиброзирования миокарда и объемом ЭЖТ после перенесенного ИМ ранее не изучалась. Однако изучение показателей, связанных с кардиофиброзом и толщиной ЭЖТ, может иметь как теоретическое, так и практическое значение для выявления ранних признаков кардиофиброза, мониторинга лечения и прогноза ССЗ.

Цель исследования: оценить динамику биохимических маркеров фиброза в госпитальном периоде, взаимосвязь со степенью кардиофиброза и толщиной ЭЖТ через год после ИМ с подъемом сегмента ST.

### Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации, протокол исследования одобрен независимым локальным этическим комитетом. В исследование включено 88 пациентов (65 мужчин и 23 женщины) с ИМ с подъемом сегмента ST. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и обработку полученных результатов. Средний возраст больных составил 54,6 (47,7;62,7) года. Диагноз ИМ установлен согласно критериям Российского кардиологического общества — наличие типичного болевого синдрома продолжительностью >15 мин, изменений электрокардиограммы (ЭКГ, подъем ST как минимум в двух последовательных отведениях) и лабораторных показателей (повышение уровней креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ-фракции (КФК-МВ), тропонина Т). Критериями исключения явились возраст пациентов моложе 45 и старше 80 лет и наличие тяжелой сопутствующей патологии: онкологические, инфекционные, психические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, болезни соединительной ткани, почечная и гепатоцеллюлярная недостаточность, острая сердечная недостаточность Killip III класса и выше, нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к углеводам, сахарный диабет (СД)).

У всех пациентов в качестве реперфузионной терапии применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии. На всем протяжении периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) во всех исследуемых группах с одинаковой частотой применялись  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы Ca<sup>2+</sup>-каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин и клопидогрел.

В госпитальном периоде на 1-е, 12-е сут. и через 1 год после перенесенного ИМ у всех пациентов в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли следующие показатели: содержание сти-

мулирующего фактора роста ST2 (тест-система Presage ST2 assay Critical Diagnostics, США); N-концевого пропептида мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP Biomedica, Словакия), коллагена I типа (Collagen Type I (COL-1) Cloud-Clone Corp., США); интерлейкина-33 (eBiosciens Human IL-33 Platinum ELISA, США).

Кардиофиброз оценивали по проценту рубцовых изменений миокарда. Через 1 год после перенесенного ИМ пациентам была выполнена МРТ сердца с введением контраста на МР-томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. В качестве контрастного агента использовали парамагнитный гадолиниевый контрастный препарат в концентрации 0,5 ммоль/мл. Для визуализации зон кардиофиброза, представляющих собой участки замедленного вымывания парамагнитного контрастного вещества из миокарда, выполняли отсроченное сканирование через 6 мин от введения препарата с использованием T1-взвешенных импульсных последовательностей со следующими параметрами сканирования: время эхо (TE) — 24 мс, время повтора (TR) — 1000 мс, угол наклона (FA) — 90°, матрица — 256x256, толщина среза — 7 мм, ориентация срезов по короткой оси ЛЖ. Полученные изображения в формате DICOM обрабатывали и анализировали с использованием свободного программного продукта Segment version 2.0 R 4265 (Medviso AB, Lund, Швеция). При наличии рубцовых изменений миокарда автоматически рассчитывался процент кардиофиброза от общей массы миокарда.

Определение площади висцеральной жировой ткани (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ) и толщины ЭЖТ ПЖ и ЭЖТ ЛЖ проводилось на магнитно-резонансном томографе ExelartAtlas 1.5 (Toshiba, Япония) через 1 год после перенесенного ИМ. При площади ВЖТ >130 см<sup>2</sup> и коэффициенте отношения площади висцеральной к подкожной жировой ткани (ВЖТ/ПЖТ) больше либо равном 0,4 выставляли ВО.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ “STATISTICA 6.1” и “SPSS 17.0 for Windows”. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Me: Q1;Q3). Для сравнения независимых групп с распределением признаков отличных от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводили при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью. Анализ связи между несколькими независимыми переменными проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа. Статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМ зависимости от наличия кардиофиброза, n (%)

Показатели	1 группа Пациенты без кардиофиброза, n=20	2 группа Пациенты с кардиофиброзом <5% миокарда левого желудочка, n=27	3 группа Пациенты с кардиофиброзом 5-15% миокарда левого желудочка, n=22	4 группа Пациенты с кардиофиброзом >15% миокарда левого желудочка, n=19
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Возраст	57,7 (51,5;63,5)	51,50 (45,0;62,0)	54,7 (52,5;64,5)	56,50 (51,0;64,2)
Пол/мужской	20 (100%)	18 (66,6%)	14 (63,6%)	13 (68,4%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 (18,3;37,4)	27,4 (17,1;38,1)	26,5 (19,3;33,4)	28,5 (18,3;37,1)
Распространённость ожирения (ИМТ ≥30,0 кг/м <sup>2</sup> )	5 (25%)	6 (22%)	6 (27,7%)	5 (26,3%)
Артериальная гипертензия в анамнезе	19 (65,5%)	18 (66,6%)	12 (54,5%)	15 (78,9%)
Курение	9 (45,0%)	15 (55,5%) <sup>a</sup>	18 (81,8%) <sup>a,b</sup>	17 (89,4%) <sup>a,c</sup>
Отягощенный семейный анамнез по ИБС	1 (5%)	1 (3,7%)	2 (9,1%)	2 (10,5%)
Дислипидемия в анамнезе	5 (25,0%)	17 (62,9%) <sup>a</sup>	19 (86,3%) <sup>a,b</sup>	19 (100%) <sup>a,c</sup>
Клиника стенокардии до ИМ	5 (25,0%)	12 (44,4%)	13 (59,0%) <sup>a,b</sup>	18 (94,7%) <sup>a,c,d</sup>
Хроническая сердечная недостаточность до ИМ	0	3 (11,1%) <sup>a</sup>	10 (45,4%) <sup>a,b</sup>	13 (68,4%) <sup>a,c</sup>
Инфаркт миокарда в анамнезе	0	0	1 (4,5%) <sup>a,b</sup>	3 (15,7%) <sup>a,c</sup>
Тип острого коронарного синдрома				
Q-образующий ИМ	0	0	2 (9%)	3 (15,7%) <sup>a,c</sup>
Q-необразующий ИМ	20 (100%)	27 (100,0%)	20 (91,0%)	16 (84,3%)
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)				
Острая сердечная недостаточность (по Killip)				
I класс	17 (85,0%)	20 (74,1%)	11 (55,0%)	8 (42,1%)
II класс	3 (15,0%)	7 (25,9%)	11 (55,0%) <sup>a,b</sup>	11 (57,8%) <sup>a,c</sup>
Впервые возникшие нарушения ритма	0	8 (29,6%) <sup>a</sup>	12 (54,5%) <sup>a,b</sup>	11 (57,9%) <sup>a,c,d</sup>
Ранняя постинфарктная стенокардия	2 (10%)	5 (18,5%)	8 (36,3%) <sup>a,b</sup>	7 (36,8%) <sup>a,c</sup>
Рецидив инфаркта миокарда	0	0	0	0
Морфометрические характеристики жировой ткани по данным МРТ				
Общая площадь абдоминального жира, см <sup>2</sup>	442,8 (150,4;610,8)	483,4 (312,3;690,0)	487,0 (312,1;736,5)	511,1 (281,3;678,5)
ВЖТ, см <sup>2</sup>	156,0 (64,1;258,6)	173,6 (103,3;259,3)	178,2 (64,7;355,0)	195,0 (108,3;304,4)
ПЖТ, см <sup>2</sup>	286,6 (159;498)	309,8 (173,7;499,2)	308,8 (172,1;498,5)	316,2 (165,5;498,5)
ВЖТ/ПЖТ	0,54 (0,4;0,56)	0,55 (0,60;0,72)	0,57 (0,37;0,71)	0,61 (0,61;0,65)

Примечания: <sup>a</sup> — p<0,05 — значимость различий по сравнению с группой пациентов без формирования кардиофиброза, <sup>b</sup> — p<0,05 — значимость различий между 2 и 3 группами, <sup>c</sup> — p<0,05 — значимость различий между 2 и 4 группами, <sup>d</sup> — p<0,05 — значимость различий между 3 и 4 группами.

Сокращения: ВЖТ — висцеральная жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖТ — подкожная жировая ткань.

**Результаты**

Результаты оценки распространённости рубцовых изменений миокарда методом МРТ представлены на рисунке 1. Через 1 год после ИМ у 68 (77%) пациентов были выявлены рубцовые изменения миокарда, у 20 пациентов фибротические изменения миокарда не были обнаружены. По факту регистрации и распространённости кардиофиброза все пациенты были поделены на 4 группы: 1 группа — 20 человек без кардиофиброза, во вторую группу вошли пациенты с поражением от 1% до 5% миокарда (n=27), в третью — от 6 до 15% (n=22), и в четвертую группу — с фиброзом >15% площади миокарда (n=19).

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов в зависимости от степени кардиофиброза пред-

ставлена в таблице 1. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, полу и наличию факторов риска ИБС, таких как артериальная гипертензия, распространённость ожирения и наличие СД в анамнезе, а также отягощенный семейный анамнез по ИБС (p>0,05). У пациентов, у которых в дальнейшем развился кардиофиброз, отмечалась гиперхолестеринемия, наличие клиники стенокардии и ХСН до манифестации ИМ, а также курение в анамнезе, по сравнению с пациентами без рубцовых изменений. Наличие предшествующего ИМ в анамнезе и Q-образующего ИМ на момент обследования были характерны для пациентов с рубцовыми изменениями миокарда >5%.

Для пациентов с кардиофиброзом были характерны неблагоприятный прогноз уже на госпиталь-

ном этапе: так, среди пациентов 2-й, 3-й и 4-й группы регистрировались острая сердечная недостаточность II класса (по Killip), нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия.

Несмотря на то, что пациенты статистически значимо не различались по величине площади ВЖТ и по факту наличия ВО (см. табл. 1), толщина ЭЖТ была тесно связана с распространённостью кардиофиброза. Так, прослеживался статистически значимый рост толщины ЖТ при наличии от 5 до 15% фибротических повреждений. Однако у пациентов с фиброзом >15% толщина ЭЖТ, напротив, уменьшилась на 16% по сравнению с предыдущей стадией (6-15%) (рис. 2).

Наличие связи между кардиофиброзом и ЭЖТ подтверждено результатами логистического регрессионного анализа. Так, увеличение толщины ЭЖТ ЛЖ и ЭЖТ ПЖ в 1,33 раза и 1,34 раза, соответственно, повышает риск развития кардиофиброза (ЭЖТ ЛЖ, мм (отношение шансов (ОШ) 1,33; 95% доверительный интервал (ДИ) (1,08-1,4), AUC 0,75; ЭЖТ ПЖ, мм (ОШ 1,34; 95% ДИ (1,15-1,43), AUC 0,79). Следует отметить, что и увеличение площади ВЖТ в абдоминальной области также усиливало риск развития кардиофиброза в постинфарктном периоде, но связь оказалась более слабой, чем в случае с ЭЖТ (ОШ 1,21; 95% ДИ (1,15-1,53), AUC 0,69).

Ответ сердечной ткани на повреждение включает каскад воспалительных и провоспалительных реакций, изменения в матричной среде кардиомиоцитов,

индукцию и высвобождение факторов роста и цитокинов. Полученные результаты указывают на то, что повреждение миокарда на фоне острой коронарной катастрофы (1-е сут. ИМ) характеризуется более высокими концентрациями NT-proBNP, ST2, COL-1 у пациентов со степенью фиброза от 5 до 15% и более, по сравнению с пациентами, не имеющими кардио-

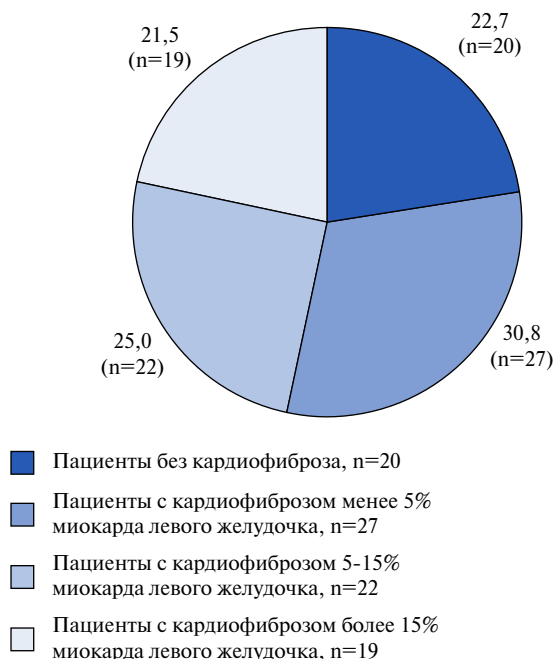


Рис. 1. Распространённость рубцовых изменений миокарда у пациентов с ИБС через 1 год после перенесённого ИМ.

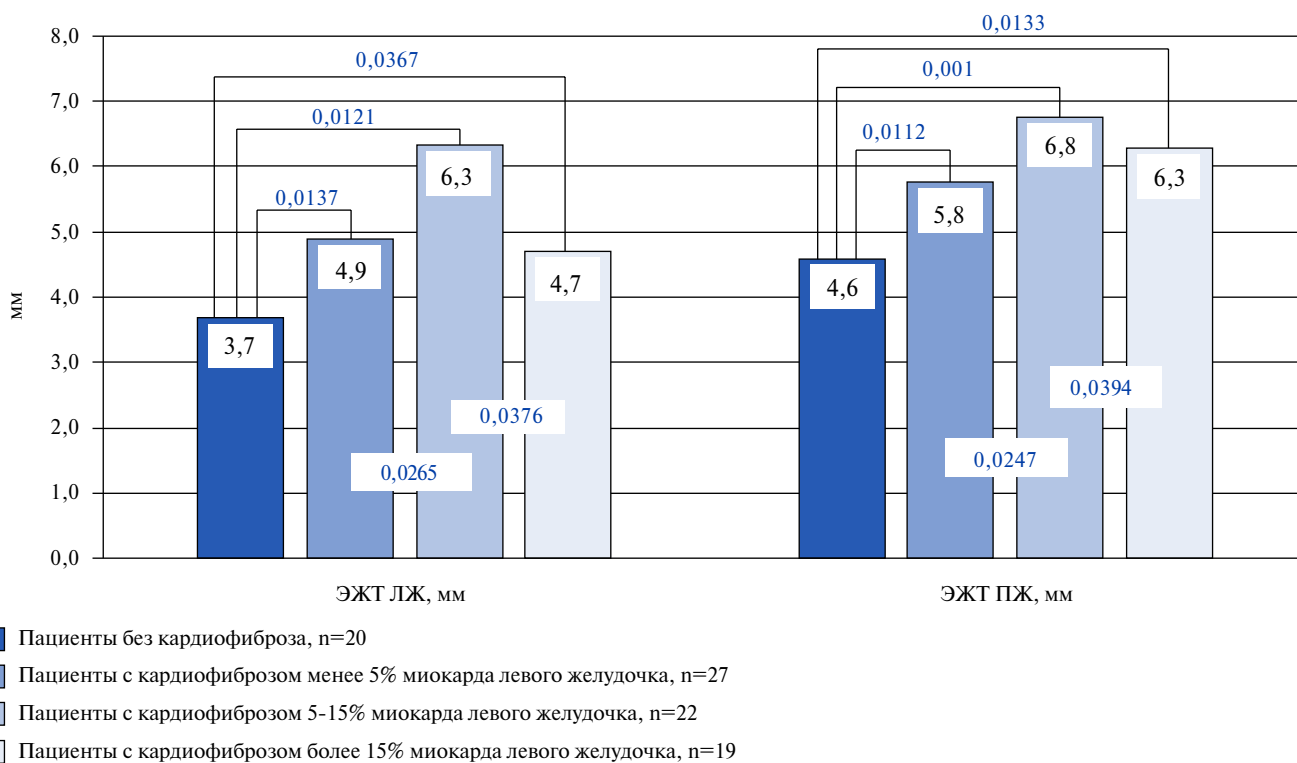


Рис. 2. Толщина ЭЖТ в зависимости от наличия кардиофиброза у пациентов через год после ИМ.

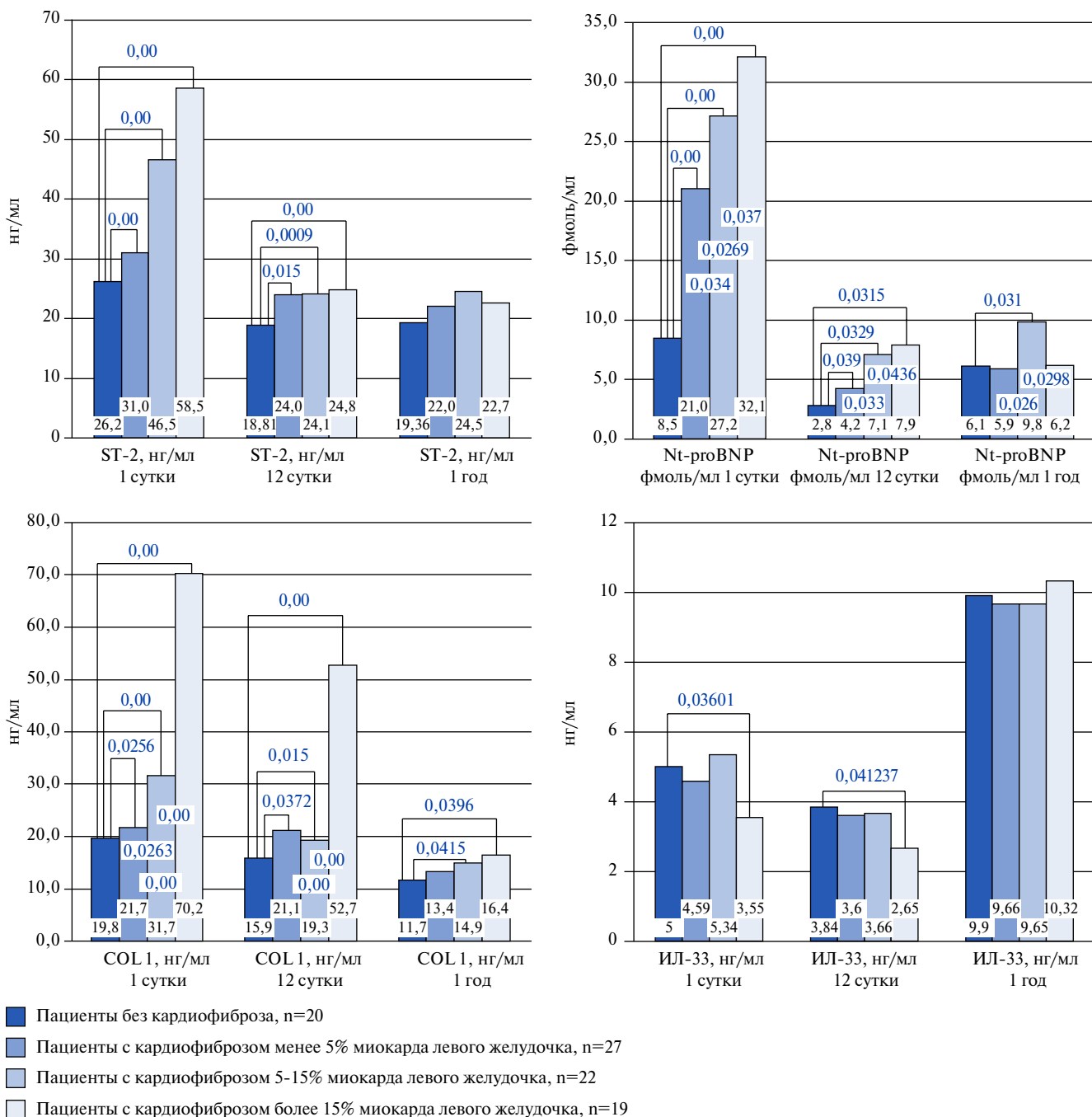


Рис. 3. Биохимические показатели в госпитальном и постгоспитальном периоде ИМ в зависимости от степени кардиофиброза.

фиброза (рис. 3). В отличие от остальных исследуемых показателей, уровень проективного ИЛ-33 статистически значимо снижался в 1-е сут. ИМ только у пациентов с кардиофиброзом >15%. Через год после коронарной катастрофы уровни NT-proBNP и ST2 достигли значений группы пациентов без кардиофиброза. Хотя концентрация COL-1 в группе пациентов с кардиофиброзом на 12-е сут. снижалась по сравнению с острым периодом ИМ (почти в 2 раза), в дальнейшем через 1 год у пациентов с кардиофиброзом

>15% концентрация COL-1 была в 1,4 раза выше, чем у группы без кардиофиброза.

Среди биохимических показателей наиболее информативными для прогнозирования риска развития кардиофиброза оказались концентрации ST2, NT-proBNP как в ранний период, так и через 1 год после перенесенного ИМ (табл. 2).

Кроме того, обнаружены корреляционные зависимости между морфометрическими параметрами ЭЖТ и уровнем ST2 и NT-proBNP (табл. 3). Установ-

Таблица 2

ОШ, 95% ДИ и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при выявлении кардиофиброза

Показатель	1-е сутки ИМ				1 год после ИМ			
	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC
ST2, нг/мл	1,41	1,04-1,5	0,02	0,86	1,2	1,79-7,41	0,00	0,68
Nt-proBNP, нг/мл	1,21	0,75-2,31	0,00	0,82	1,80	0,99-4,48	0,01	0,72

**Сокращения:** ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ОШ — отношение шансов, AUC — площадь под ROC-кривой, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ST2 — стимулирующий фактор роста.

лено, что увеличение концентрации ST2 в госпитальном периоде положительно коррелирует с увеличением толщины ЭЖТ как левого, так и правого желудочков. Концентрация NT-proBNP, напротив, находилась в обратной пропорциональной зависимости от толщины ЭЖТ уже на госпитальном периоде, которая сохранялась через 1 год после перенесенного ИМ.

Таким образом, развитие кардиофиброза через год после перенесенного ИМ ассоциируется с увеличением концентрации ST2, NT-proBNP и COL-1 в сыворотке крови, как в госпитальном периоде, так и через 1 год после перенесенного ИМ. Снижение концентрации ИЛ-33 в госпитальном периоде сопровождается развитием фиброза с повреждением >15% поверхности миокарда.

### Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что 77% пациентов через год после ИМ имели рубцовые изменения миокарда разной степени выраженности: <5%, от 5 до 15% и >15% от общей массы миокарда. Вместе с тем, были пациенты, у которых кардиофиброз не развился. С целью выявления возможных предикторов развития кардиофиброза были проанализированы клинико-anamnestические и биохимические данные, которые определяли в госпитальном периоде и через 1 год после перенесенного ИМ. Установлено, что формированию кардиофиброза в постинфарктном периоде предшествует неблагоприятный анамнестический профиль пациента — высокая распространенность дислипидемии, гиперхолестеролемии, курение, клиника стенокардии и ХСН до ИМ. Наличие ИМ в анамнезе и Q-образующего ИМ были характерны для пациентов с поражением >5% миокарда рубцовыми изменениями (табл. 1). Вероятно, в данном случае, повторный ИМ приводит к более выраженным повреждениям кардиомиоцитов и фиброзированию миокарда.

Пациенты, у которых через год диагностировали рубцовые изменения миокарда, имели неблагоприятный прогноз уже на госпитальном периоде: регистрировались острая сердечная недостаточность II класса (по Killip), нарушения ритма сердца и ранняя постинфарктная стенокардия. Лабораторные показатели при кардиофиброзе характеризовались возрастанием

Таблица 3

Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между уровнем ST2, Nt-proBNP и толщиной ЭЖТ

Показатель	ЭЖТ ЛЖ, мм	ЭЖТ ПЖ, мм
ST2, 1 сутки	r=0,31; p=0,01	r=0,28; p=0,04
ST2, 12 сутки	r=0,37; p=0,04	r=0,38; p=0,04
Nt-proBNP, 12 сутки	r=-0,29; p=0,03	r=-0,33; p=0,01
Nt-proBNP, 1 год	r=-0,39; p=0,03	r=-0,23; p=0,03

**Сокращения:** ЭЖТ ЛЖ — толщина эпикардального жира левого желудочка, ЭЖТ ПЖ — толщина эпикардального жира правого желудочка, NT-proBNP — N-концевой пропептид мозгового натрийуретического пептида, ST2 — стимулирующий фактор роста.

на 1-е сут. концентрации NT-proBNP, с максимальным значением в группе пациентов с выраженным фиброзом (>15%).

Известно, что 1-е сут. ИМ соответствуют острому периоду заболевания, характеризующемуся гемодинамическим стрессом, активацией симпатoadренальной системы, воспалительных и репаративных процессов, а также инициацией фиброгенеза. Гемодинамический стресс в остром периоде ИМ является пусковым фактором для экспрессии натрийуретического пептида, гормона, обладающего плеотропным эффектом. Так, он увеличивает диурез и вазодилатацию, снижает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, подавляет гипертрофию сердца, фиброз миокарда и апоптоз кардиомиоцитов. Помимо гемодинамических эффектов, натрийуретический пептид способен вызывать обратимое ремоделирование сердца, активируя антифибротические процессы и регулируя ряд ключевых элементов фиброгенеза, таких как трансформирующий фактор роста-β1 и эндотелин-1. В нашем исследовании концентрация NT-proBNP повышалась, очевидно, из-за гемодинамического стресса, что отражает более выраженное расстройство гемодинамики у этих пациентов.

Следует отметить, что в госпитальном периоде ИМ у пациентов, у которых в дальнейшем не был выявлен кардиофиброз, наблюдалось увеличение концентрации ИЛ-33 (рис. 3). ИЛ-33 образует комплекс с ST2L, который обладает провоспалительным действием за счет инактивации ядерного фактора каппа В (NF-κB). Результаты экспериментальных

и клинических исследований показали, что ИЛ-33 играет регуляторную роль в дисфункции кардиомиоцитов после ИМ. В эксперименте добавление ИЛ-33 к культуре кардиомиоцитов ингибировало индуцированный гипоксией апоптоз за счет увеличения экспрессии ингибиторов этого процесса и уменьшения активности каспазы-3, энзима, усиливающего апоптоз [7]. Подкожная инъекция ИЛ-33 уменьшала зону инфаркта, фиброз и апоптоз миокарда. В то же время добавление ST2 способствовало уменьшению этих эффектов в прямой зависимости от концентрации ST2 [3]. Кроме того, сигнальный путь ИЛ-33/ST2, вероятно, усиливает устойчивость атеросклеротических бляшек. Хорошо известно, что интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), вырабатываемый Th1-лимфоцитами, может стимулировать экспрессию макрофагами матричных металлопротеиназ (ММП) — энзимов, повреждающих и дестабилизирующих атеросклеротические бляшки. В ранее проведенных исследованиях показано, что в острой фазе ИМ концентрация ММП-9 преимущественно повышается в инфаркт-зависимой коронарной артерии, но не в системном кровотоке. ИЛ-33, снижая уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке, предотвращает активацию ММП, разрушение внеклеточного матрикса и разрыв бляшки [8].

Вероятно, у пациентов без фиброза взаимодействие ИЛ-33 и ST2L оказывает кардиопротекторное действие, предупреждает и/или замедляет развитие кардиофиброза, гипертрофии и апоптоза кардиомиоцитов. Этот кардиозащитный эффект осуществляется исключительно через рецептор ST2 L, но не через растворимую форму ST2. В свою очередь растворимая форма ST2, конкурируя с ST2L, активно связывается с ИЛ-33 и блокирует систему ИЛ-33/ST2L. У больных с кардиофиброзом кардиопротекторный эффект ИЛ-33, по-видимому, нивелируется за счет более высокого содержания ST2. По нашим данным, концентрация ST2 увеличивается в 1,2 раза, в 1,8 раз и в 2,2 раза, соответственно, при фиброзе <5%, от 5-15% и >15% поврежденного миокарда. Очевидно, что чем больше блокада кардиопротективного ИЛ-33 в госпитальном периоде, тем более выражен будет фиброз в постгоспитальном периоде ИМ.

Установлено, что не только отягощенный анамнез и более тяжелое течение госпитального периода ИМ ассоциировано с формированием рубцовых изменений миокарда. Так, количество эпикардального жирового депо у пациентов, перенесших ИМ, взаимосвязано с объемом постинфарктного кардиофиброза. Вероятно, увеличение ЭЖТ является неблагоприятным фактором постгоспитального периода. Результаты клинических исследований демонстрируют положительную связь объема ЭЖТ с коронарным атеросклерозом и риском ССЗ [9, 10]. Известно, что ЭЖТ имеет фенотип, более близкий к фенотипу

ВЖТ, при коронарном атеросклерозе транскриптом ЭЖТ смещается в сторону провоспалительного фенотипа и, таким образом, способствует прогрессированию атеросклероза.

Увеличение толщины ЭЖТ в миокарде предсердия может усиливать продукцию Nt-proBNP, который вызывает адипогенную дифференцировку мультипотентной мезенхимальной стволовой клетки, происходящей из эпикарда. Мезенхимальные стволовые клетки эпикарда подвергаются трансформации в адипоциты в ответ на адипогенные стимулы кардиомиоцитов. На мышинных моделях повреждения миокарда показано, что клетки, происходящие из эпикардальных предшественников, дифференцируются в адипоциты вокруг инфарктной зоны [11]. Точно так же периатриальное накопление ЖТ при сердечной недостаточности (СН) считается результатом действия адипогенных факторов, выделяемых дисфункциональными предсердными миоцитами. В свою очередь, ЭЖТ может способствовать фиброзу соседнего предсердного миокарда, секретируя цитокины, такие как активин А, или инициировать фиброз субэпикарда предсердий, таким образом, влияя на механическую функцию предсердий [12].

Однако при выраженном кардиосклерозе (склерозирование >15% миокарда), объем ЭЖТ, напротив, снижается. Обнаруженный феномен “кахексии” ЭЖТ при выраженных рубцовых изменениях миокарда на первый взгляд противоречит имеющимся представлениям об индуцирующем атерогенном влиянии адипокинов и цитокинов из ЭЖТ на кардиомиоциты и коронарные сосуды. По-видимому, одной из причин кахексии ЭЖТ при самых высоких цифрах кардиофиброза является максимальная экспрессия NT-proBNP в кардиомиоцитах. Вероятно, в условиях хронического увеличения концентрации NT-proBNP его влияние на липолиз преобладает над адипогенным эффектом, что и приводит к снижению объема ЭЖТ. Конверсия эффекта гормона может быть связана с изменением соотношения рецепторов натрийуретического пептида типа А (NPRA) к Nt-proBNP в жировой ткани и клиренс-рецепторов натрийуретического пептида (NPRC), что является важным регулятором общей активности натрийуретического пептида. Связывание Nt-proBNP с NPRA вызывает изменения в расходе энергии и метаболизме, способствует появлению коричневых адипоцитов в складках белой жировой ткани [13], улучшая диастолическую функцию сердца. Рецептор Nt-proBNP NPRA обладает природной активностью гуанилилциклазы. При связывании натрийуретических пептидов с NPRA в адипоците рецепторная гуанилилциклаза активируется, продуцируя циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который затем активирует внутриклеточную протеинкиназу G (PKG) [12]. PKG фосфорили-



рует несколько липолитических белков, включая гормон-чувствительную липазу, перилипипин и триглицерид-липазу жировой ткани, что приводит к расщеплению накопленных триглицеридов в свободные жирные кислоты (СЖК). Параллельно PKG фосфорилирует митоген-активируемую протеинкиназу (p38МАРК), которая модулирует термогенную программу бурого жира, увеличивая транскрипцию белков, таких как разобщающий белок-1 (UCP-1) и рецептор гамма-коактиватора 1 альфа (PGC-1 $\alpha$ ), активируемый пролифератором пероксисом. UCP-1 отвечает за разобщение окислительного фосфорилирования, а PGC1 $\alpha$  является ключевым регулятором окислительного метаболизма. UCP1 и PGC-1 $\alpha$  стимулируют митохондриальный биогенез, разобщая окисление с фосфорилированием, что приводит к увеличению расхода энергии и таким образом ограничивает расширение ЖТ. Усилить липолитический эффект NT-proBNP может снижение количества клиренс-рецепторов NPRC, которые осуществляют связывание NT-proBNP из кровообращения для интернализации и последующей деградации [14].

Активация липолиза при кардиофиброзе под действием Nt-proBNP может отягощать течение госпитального и постгоспитального периода. Известно, что продукты липолиза СЖК обладают кардиотоксическим действием. Ранее нами было показано, что высокая концентрация СЖК в остром периоде ИМ является прогностически неблагоприятным фактором госпитального и отдаленного прогноза у такой категории пациентов. Так, увеличение уровня СЖК многократно повышало риск развития острой сердечной недостаточности, постинфарктной стенокардии и нарушений ритма сердца в раннем госпитальном периоде ИМ. Высокий уровень СЖК в госпитальном периоде ИМ был также связан с манифестацией СД 2 типа и прогрессированием СН в отдаленном (в течение года) периоде заболевания [15].

Формирование кардиофиброза в отдаленном периоде ИМ сопровождалось изменением сыворо-

точного профиля маркеров фиброза — белка COL-1, еще на госпитальном этапе, т.е. в острый период ИМ. Как известно, фиброз миокарда — сложный патологический процесс, характеризующийся чрезмерной пролиферацией сердечных фибробластов, аномальным отложением и распределением коллагенов — основных компонентов внеклеточного матрикса. Полученные данные подтверждают инициацию фиброгенеза в остром периоде ИМ.

Основным ограничением нашего исследования может являться малое количество пациентов.

Таким образом, развитию кардиофиброза в отдаленном периоде ИМ предшествует изменение спектра биохимических показателей в остром периоде заболевания: увеличение концентрации ST2, Nt-proBNP и снижение ИЛ-33. Наиболее информативным является увеличение ST2 на 1 сут. ИМ, что повышает в 1,4 раза риск развития кардиофиброза в постгоспитальном периоде. Длительно сохраняющийся, через год после перенесенного ИМ, высокий уровень Nt-proBNP в 1,8 раз увеличивает риск развития кардиофиброза. ЭЖТ принимает активное участие в формировании кардиосклеротических изменений: толщина прямо пропорционально зависит от уровня ST2 и обратно пропорционально связана с концентрацией Nt-proBNP. Количество ЭЖТ возрастает при фиброзе от 5 до 15% и снижается при рубцовых изменениях >15% миокарда. Использование панели биохимических сывороточных детерминант фиброза миокарда и развития кахексии ЭЖТ совместно с инструментальными методами визуализации (МРТ) позволит повысить диагностику кардиосклеротических изменений и улучшить стратификацию риска ССЗ.

**Отношения и деятельность:** исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИИ “Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири”.

## Литература/References

1. Ambale-Venkatesh B, Liu CY, Liu YC, et al. Association of myocardial fibrosis and cardiovascular events: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2018;20(2):168-76. doi:10.1093/ehjci/jej140.
2. Segura AM, Frazier OH, Buja LM. Fibrosis and heart failure. *Heart failure reviews*. 2014;19(2):173-85. doi:10.1007/s10741-012-9365-4.
3. Dyleva YA, Gruzdeva OV, Uchasova EG, et al. Stimulating growth factor ST2 in cardiology: present and future. *Lechashchij vrach*. 2017;11:65-71. (In Russ.) Дылева Ю.А., Груздева О.В., Учасова Е.Г., и др. Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы. *Лечащий врач*. 2017;11:65-71.
4. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2017;163(5):608-11. (In Russ.) Груздева О.В., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А. и др. Адипокиновый и цитокиновый профили эпикардиальной и подкожной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;163(5):608-11. doi:10.1007/s10517-017-3860-5.
5. Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000582. doi:10.1161/jaha.113.000582.
6. Cai R, Gu J, Sunet H, et al. Induction of SENP1 in myocardium contributes to abnormalities of mitochondria and cardiomyopathy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2015;79:115-22. doi:10.1016/j.yjmcc.2014.11.014.
7. Seki K, Sanada S, Kudina AY, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail*. 2009;2:684-91. doi:10.1161/circheartfailure.109.873240.
8. Guzel S, Serin O, Guzel EC, et al. Interleukin-33, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction. *Korean J. Intern. Med*. 2013;28:165-73. doi:10.3904/kjim.2013.28.2.165.
9. Wang TD, Lee WJ, Shih FY, et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis*. 2010;213(1):279-87. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.055.
10. Barbarash OL, Usoltseva EN. Heart failure treatment under control of natriuretic peptides concentration. *Kompleksnye problemy serdečno-sosudistyh zabolevanij*. 2014;(1):67-74. (In Russ.) Барбараш О.Л., Усольцева Е.Н. Лечение сердечной недостаточности под контролем концентрации натрийуретических пептидов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;(1):67-74. doi:10.17802/2306-1278-2014-1.
11. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, et al. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J*. 2000;14:1345-51. doi:10.1096/fasebj.14.10.1345.
12. Valero-Munoz M, Li S, Wilson RM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction induces beiging in adipose tissue. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002724. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002724.
13. Lafontan M, Moro C, Berlan M, et al. Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:130-7. doi:10.1016/j.tem.2007.11.006.
14. Austin S, St-Pierre J. PGC1alpha and mitochondrial metabolism—emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci*. 2012;125(Pt 21):4963-71. doi:10.1242/jcs.113662.
15. Barbarash OL, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Clinical and biochemical predictors of diabetes mellitus manifestation after myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(3):87-94. (In Russ.) Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., и др. Клинико-биохимические предикторы манифестации сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(3):87-94. doi:10.15829/1560-4071-2014-3-87-94.