

Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности

Е.А. Лясникова¹, Г.А. Матвеев¹, Т.И. Голикова¹, И.В. Деревницкий², А.В. Федоров¹, Е.Ю. Васильева¹, А.Ю. Бабенко^{1✉},
alina_babenko@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Национальный исследовательский университет ИТМО; 197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49

Резюме

Введение. Ассоциация между гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) при ожирении и сопутствующих метаболических рисках с уровнем адипокинов на различных стадиях сердечной недостаточности (СН) в настоящее время обсуждается.

Цель – изучить взаимосвязь уровней циркулирующих адипокинов с ГЛЖ у пациентов с ожирением на доклинических стадиях СН.

Материалы и методы. Исследованы 74 пациента с ожирением: 43% без маркеров ГЛЖ (стадия А СН) – группа 1, 57% с ГЛЖ (стадия В СН) – группа 2. Проведена трансторакальная эхокардиография, оценка N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, растворимая форма (sST2), уровней лептина и адипонектина, расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Применен статистический метод согласованных пар – matched pairs analysis.

Результаты. Установлены отрицательные корреляции маркеров ГЛЖ с уровнем лептина в группе 1 (стадия А СН) и с уровнем адипонектина в группе 2 (стадия В СН) (все $p < 0,05$). Наблюдались положительные корреляции между соотношением sST2/адипонектин и HOMA-IR с параметрами ГЛЖ в группе 2 (стадия В СН) (все $p < 0,05$).

Заключение. Направленность ассоциаций между циркулирующим уровнем адипокинов и ГЛЖ различается в зависимости от доклинической стадии СН. Полученные данные могут отражать взаимосвязь между ремоделированием сердца в ответ на молекулярные механизмы воспаления и инсулинорезистентность с ожирением на определенной стадии сердечно-сосудистого континуума.

Ключевые слова: лептин, адипонектин, инсулинорезистентность, HOMA-IR, воспаление, sST2, гипертрофия левого желудочка

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Лясникова Е.А., Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Деревницкий И.В., Федоров А.В., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю. Ассоциация между адипокинами и ремоделированием сердца у пациентов с ожирением на доклинических стадиях сердечной недостаточности. *Медицинский совет*. 2022;16(17):80–91. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure

Elena A. Lyasnikova¹, Georgii A. Matveev¹, Tatiana I. Golikova¹, Ilia V. Derevitskii², Anton V. Fedorov¹, Elena Yu. Vasilyeva¹,
Alina Yu. Babenko^{1✉}, alina_babenko@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² ITMO University; 49, Kronverksky Ave., St Petersburg, 197101, Russia

Abstract

Introduction. Association of left ventricular hypertrophy (LVH) in obesity and accompanying metabolic risks with adipokines levels at the different stage of heart failure (HF) is still debatable.

The aim of study was to investigate the relationship of circulating adipokines levels with LVH in obese patients at preclinical stage of HF.

Materials and methods. The study included 74 obese patients: 43% had no markers of LVH (stage A HF, group 1); 57% had LVH (stage B HF, group 2). Transthoracic echocardiography, laboratory assessment of N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide, soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2), circulating leptin and adiponectin levels, homeostasis model assessment of insulin resistance (IR) (HOMA-IR) were done. Matched-pairs analysis was applied.

Results. Negative correlations of LVH with leptin levels in group 1 (stage A HF) and with adiponectin levels in group 2 (stage B HF) were detected (all $p < 0.05$). Positive correlations of the sST2 / adiponectin ratio and HOMA-IR with the parameters of LVH were detected in group 2 (all $p < 0.05$).

Conclusion. The direction of the associations between circulating adipokines and LVH varies with the preclinical stage of HF. The data obtained may reflect a relationship between heart remodeling in response to molecular mechanisms of inflammation and IR in obese patients at the certain stage of cardiovascular continuum.

Keywords: leptin, adiponectin, insulin resistance, HOMA-IR, inflammation, sST2, left ventricular hypertrophy

Acknowledgment. The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

For citation: Lyasnikova E.A., Matveev G.A., Golikova T.I., Derevitskii I.V., Fedorov A.V., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu. Association between adipokines and cardiac remodeling in obese patients in preclinical heart failure. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(17):80–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-80-91>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение считается независимым фактором риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) и представляет растущую проблему для национальных систем здравоохранения большинства стран мира [1]. Согласно классификации American Heart Association / American College of Cardiology / Heart Failure Society of America (AHA/ACC/HFSA), пациенты с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² без клинических проявлений ХСН и структурных нарушений сердца имеют высокие риски СН и уже относятся к стадии А ее развития [2]. Прямое влияние ожирения на структуру и функцию миокарда приводит к маладаптивному ремоделированию, что со временем способствует развитию симптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ) преимущественно в рамках СН с сохранной фракцией выброса (сФВ) [3, 4].

Согласно современным представлениям, ожирение, особенно его абдоминально-висцеральная форма, оказывает множество неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему [5]. При этом состоянии наблюдается нарушение сердечной гемодинамики вследствие гиперволемии, изменение энергетического и тканевого метаболизма миокарда, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, хроническое системное воспаление, тканевая гипоксия, фибротические процессы, отрицательные последствия, связанные с ассоциированными метаболическими расстройствами и инсулинорезистентностью (ИР) [6].

В большинстве случаев при ожирении имеют место концентрические варианты ремоделирования сердца (РС), сопровождающиеся преобладанием увеличения толщины стенок и массы миокарда ЛЖ относительно расширения его полости [7, 8]. Предполагается, что увеличение массы миокарда обусловлено не только гипертрофией кардиомиоцитов, но и увеличением количества жировой ткани в эпикарде и жировой инфильтрацией (стеатозом) миокарда. Это может вносить вклад в особенности РС при ожирении даже на стадии субклинического функционального нарушения [5, 9]. Надо отметить, что РС при ожирении связывают с гормонально-метаболическими нарушениями, свойственными ему,

особое внимание при этом уделяется роли адипокинов. Текущие данные подтверждают гипотезу о том, что связанная с ожирением СН может быть результатом дисбаланса адипокинов, чрезмерной активности неприлизина и (или) усиленной передачи сигналов минералокортикоидов [10–12].

Ожирение традиционно считается хроническим воспалительным состоянием и сопровождается увеличением концентрации ряда провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина (ИЛ) 6, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка (СРБ), повышенный уровень которых ассоциирован с СН и субклинической дисфункцией ЛЖ [13–15]. С другой стороны, хроническое воспаление может играть важную роль в развитии и прогрессировании ИР, наблюдаемой при ожирении [16]. Важно подчеркнуть, что ИР снижает энергетическую гибкость миокарда и может привести к дальнейшему повреждению, способствуя липотоксичности, симпатической активации, воспалению, окислительному стрессу и фиброзу [17]. Экспериментальные и популяционные исследования подтверждают связь между ИР и ремоделированием ЛЖ [18–20]. В совокупности системное воспаление и ИР позволяют рассматривать эти состояния как дополнительные независимые компоненты патогенеза, развития и прогрессирования СН у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² [17, 21].

Поскольку ожирение ассоциировано с гипертрофией миокарда, а плазменный уровень лептина значительно увеличивается у тучных пациентов, роль лептина как медиатора или причины гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) активно дискутируется [22]. Гиперлептинемия и лептинорезистентность ассоциированы с РС при ожирении [5, 23]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано влияние лептина на рост культивированных кардиомиоцитов [24]. Лептин стимулирует гипертрофию миокарда напрямую через клеточные сигнальные механизмы и косвенно через его влияние на артериальное давление (АД), симпатическую нервную систему, продукцию альдостерона и изменение кальциевого метаболизма в сердце, приводящее к нарушению релаксации миокарда [11, 25, 26]. Как и цитокин, лептин обладает провоспалительной активностью [27]. Было обнаружено, что опосредованная лептином активация сигнальных путей JAK/

STAT, MAPK и Rho инициирует сложный процесс, ведущий к РС и гипертрофии сердца, и способствует ему [28]. Однако наряду с прогипертрофическим влиянием лептина в литературе обсуждается противоположная точка зрения об антигипертрофической роли данного адипокина в патогенезе ремоделирования. Альтернативное мнение основано на данных, подтверждающих роль лептина в регуляции метаболизма миокарда и защите сердца от липотоксичности при ожирении [22, 29].

По мнению большинства авторов, противовесом лептину является адипонектин, для которого описаны кардиопротективные эффекты. На клеточном и молекулярном уровнях адипонектин играет противовоспалительную, антиоксидантную и антиапоптотическую роль [30], модулируя процессы гипертрофии миокарда и фиброза [11, 31]. Однако у людей связь между циркулирующим адипонектином и ГЛЖ, риском сердечно-сосудистых заболеваний в целом остается спорной [30, 32]. Надо отметить, что экспрессия гена адипонектина в жировой ткани, как и его уровень в циркуляции, увеличивается вместе с тяжестью сердечно-сосудистого заболевания, в частности СН, и зависит от уровней циркулирующего мозгового натрийуретического пептида [11, 30, 32]. Плазменный уровень адипонектина значительно снижен у пациентов СН с сФВ при ожирении, по сравнению со здоровыми лицами, в то время как пациенты с СН и низкой ФВ ЛЖ, имеющие избыточную массу тела и ожирение, имеют нормальный уровень данного адипоцитокина [33, 34]. Несмотря на то что в нескольких исследованиях сообщается об обратной связи между адипонектином и массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ), важно подчеркнуть, что уровень циркулирующего адипонектина может иметь разные прогностические значения в отношении ГЛЖ в зависимости от метаболического контекста и факторов риска [35]. Поскольку лептин имеет противоположный эффект по сравнению с адипонектином, предполагается, что соотношение лептина/адипонектина может играть определенную роль в РС и развитии СН при ожирении [5, 36].

Несмотря на многочисленные доказательства реализации влияния на РС жировой ткани за счет секретируемых адипокинов, роль отдельных компонентов ее секрета и их взаимодействия, во многом зависящих от метаболического гомеостаза и состояния воспаления, остается не до конца ясной [32]. Крайне немногочисленны данные об ассоциации ГЛЖ при ожирении и сопутствующих метаболических рисках с уровнем адипокинов на разных стадиях СН. Учитывая вышеизложенное, **целью** настоящей работы явилась оценка взаимосвязи уровней циркулирующего лептина и адипонектина и некоторых регуляторных биомаркеров со структурно-функциональными показателями миокарда у пациентов с ожирением на доклинических стадиях СН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, проводилось согласно надлежащей

клинической практике и этическим стандартам Хельсинкской декларации. До проведения всех процедур исследования пациенты подписали информированное согласие.

Представленное исследование является одномоментным одноцентровым, включившем 74 пациента с ожирением I–III степени: 32 пациента со стадией А (группа 1) и 42 пациента со стадией В СН (группа 2) в соответствии с рекомендациями АНА/ACC/HFSA-2022 [2].

Критериями не включения в исследование явились:

- клапанная патология сердца, кардиомиопатии, значимые сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда или обширную операцию на сердце, чрескожное коронарное вмешательство, вальвулопластику;
- сахарный диабет;
- вторичная артериальная гипертензия (АГ), длительность АГ-терапии менее 6 мес., АД > 180/110 мм рт. ст.;
- тяжелое течение бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких;
- ревматические заболевания;
- ХСН I–IV функционального класса (NYHA).

Все пациенты были проконсультированы кардиологом – специалистом по СН. Проведен объективный осмотр с оценкой антропометрических параметров, выполнены рутинные лабораторные исследования, включая гликемический статус и уровень инсулина для расчета индекса HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), электрокардиография. Эхокардиография (ЭхоКГ) (GE VIVID 9, USA) выполнялась по стандартному протоколу одним оператором в заслепленном режиме. Объем левого предсердия и ММЛЖ индексировали к степенной выраженности роста (в метрах). Маркерами ГЛЖ считали увеличение межжелудочковой перегородки (МЖП) и (или) задней стенки (ЗС) ≥ 12 мм, относительной толщины стенки (ОТС) $\geq 0,43$, индекса ММЛЖ/рост¹ (> 126 г/рост¹ для мужчин и > 99 г/рост¹ для женщин), индекса ММЛЖ/рост^{2,7} (для мужчин > 50 г/м^{2,7} и для женщин > 47 г/м^{2,7}) в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI-2015 по ЭхоКГ при гипертонии у взрослых и Европейскими рекомендациями по лечению пациентов с АГ ESC/ESH-2018 [37, 38].

В панель исследуемых биомаркеров вошли N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма (sST2), адипонектин, лептин. Кровь на биомаркеры центрифугировалась при 3000 об/мин в течение 10 мин. Образцы сыворотки замораживались при –80 °С до момента проведения анализа. Сывороточный уровень вчСРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus иммунотурбидиметрическим методом. Сывороточная концентрация Nt-proBNP оценивалась электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic). Оценка сывороточного уровня sST2 (Clinical diagnostics, Presage ST2 kit) проводилась методом иммуноферментного анализа. Оценка уровней лептина в сыворотке крови, адипонектина в плазме крови проводилась иммунофер-

ментным методом с использованием автоматического анализатора (Bio-Rad 680 – монометр, автоматизированный анализатор, США). Для адипонектина (коммерческий набор BioVendor) диапазон измерения 0,026–100 мкг/мл, коэффициент чувствительности 0,026 мкг/мл, для лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) DBC) диапазон измерения – от 2,0 до 11,0 нг/мл, чувствительность 0,5 нг/мл.

Дополнительно рассчитывались соотношения лептин/адипонектин, Nt-proBNP/адипонектин и sST2/адипонектин для каждой группы. ЭхоКГ-исследование, забор крови на определение биомаркеров были проведены в один день для каждого пациента.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ был выполнен с использованием параметрических и непараметрических методов статистики в программе STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (25; 75), частот (n) и процентов от общего числа наблюдений. Различия между группами проверяли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Тест χ^2 использовался для сравнения категориальных переменных. Корреляции Пирсона были выполнены для выявления простых корреляций между маркерами ГЛЖ и другими переменными. Для выявления независимых переменных, влияющих на ГЛЖ в исследуемых группах, был проведен пошаговый множественный линейный регрессионный анализ. Каждый ЭхоКГ-параметр рассматривался как результирующий показатель. В качестве факторов учитывали возраст, пол, наличие АГ, систолическое и диастолическое АД, длительность ожирения, ИМТ, соотношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), НОМА-IR, уровень глюкозы натощак, адипокины, биомаркеры. Категориальные переменные кодировались методом one-hot encoding. После этого модель обучалась с использованием библиотеки statsmodels языка программирования Python. Для каждого ЭхоКГ-параметра была создана модель многомерной линейной регрессии с уровнем значимости $< 0,05$.

Для исключения влияния сопутствующих факторов риска на РС после первоначального общего анализа в качестве следующего шага был реализован метод согласованных пар – matched pairs analysis [39]. Пары «близнецов» (пациентов со схожими значениями сопутствующих факторов, влияние которых необходимо исключить) выделяли с помощью метода k-ближайших соседей [40]. Для поиска пар использовалась библиотека sklearn языка программирования Python и алгоритм Ball Tree [41]. Критериями соответствия были возраст, пол, ИМТ, индекс ОТ/ОБ и длительность ожирения > 10 лет. Была отобрана 21 пара «близнецов», статистический анализ подтвердил однородность исследуемых групп. Далее для «близнецов» были проведены одномерный и многомерный анализы, аналогичные статистическому анализу для исходного набора данных. Статистическая значимость определялась как p-значение $< 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические характеристики пациентов

Основные характеристики исследуемой популяции и выделенных групп представлены в *табл. 1*. Средний возраст пациентов составил 41 (31; 51) год, 69% были женщинами. Нарушение гликемии натощак отмечалось у 14%, АГ регистрировалась у 27% пациентов. Респонденты исследуемых групп были сопоставимы по полу, офисному уровню систолического и диастолического АД, гликемическому статусу (Hb_{A1c} , НОМА-IR), скорости клубочковой фильтрации. Пациенты группы 2, по сравнению с пациентами группы 1, были старше, чаще имели анамнез АГ, больший ИМТ, соотношение ОТ/ОБ и степень ожирения, большие значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (все $p < 0,05$). Закономерно, что пациенты стадии В, по сравнению с пациентами стадии А СН, имели достоверно большие размеры ЛП, МЖП, ЗС, ММЛЖ и индексные показатели ММЛЖ и существенно чаще получали терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / антагонистами рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторами, диуретиками и статинами (все $p < 0,05$).

Уровни циркулирующих биомаркеров

Пациенты двух исследуемых групп с ожирением не различались по уровню Nt-proBNP, sST2, однако более высокий уровень вЧРПБ регистрировался у пациентов стадии В СН ($p = 0,02$). Уровень адипонектина был сопоставим между группами и составил 9,9 (7,0; 14,8) мкг/мл в группе 1 и 9,1 (6,45; 14,4) мкг/мл в группе 2 соответственно. Концентрация лептина в крови была существенно выше в группе 2, по сравнению с группой 1, и составила 85,33 (45,7; 109,6) нг/мл и 61,5 (31,5; 84,9) нг/мл соответственно; $p = 0,01$. Соотношения Nt-proBNP/адипонектин и sST2/адипонектин не различались между группами 1 и 2. Данные о концентрации биомаркеров у пациентов различных групп представлены в *табл. 1*.

Связь между маркерами ремоделирования миокарда, клиническими характеристиками пациентов и уровнями адипокинов в крови

Пациенты группы 2 имели значительно больше кардиометаболических факторов риска, предрасполагающих к ГЛЖ. При проведении пошагового регрессионного анализа большинство маркеров ГЛЖ позитивно коррелировали с возрастом, мужским полом, САД, ИМТ, индексом ОТ/ОБ и длительностью ожирения > 10 лет во всех исследуемых группах. Негативные корреляции были найдены между уровнем лептина и рядом маркеров ГЛЖ (МЖП ($\beta = -0,567$; $p = 0,002$), ЗС ($\beta = -0,436$; $p = 0,005$), ММЛЖ/рост¹ ($\beta = -0,602$; $p = 0,001$), ММЛЖ/рост^{2,7} ($\beta = -0,492$; $p = 0,008$)) в группе 1. В группе 2 была показана положительная корреляция уровня лептина только с ОТС ($\beta = 0,329$; $p = 0,007$). В то же время негативные корреляции между уровнем адипонектина и маркерами ГЛЖ (МЖП ($\beta = -0,453$; $p = 0,003$), ЗС ($\beta = -0,399$; $p = 0,001$), ОТС ($\beta = -0,244$; $p = 0,044$), ММЛЖ/рост¹ ($\beta = -0,363$; $p = 0,006$)) были только

● **Таблица 1.** Клиническая характеристика, эхокардиографические данные и биомаркеры исследуемой популяции, Me (25; 75), n (%)

● **Table 1.** Clinical characteristics, echocardiographic parameters, and biomarkers of the study population, Me (25; 75), n (%)

Параметр	Вся популяция (n = 74), Me (25; 75)	Стадия А СН (группа 1, n = 32), Me (25; 75)	Стадия В СН (группа 2, n = 42), Me (25; 75)	P, группа 1 против группы 2
Возраст, лет	41 (31; 51)	33 (23,5; 46)	43 (36; 54)	0,001
Пол (мужчины), n (%)	23 (31,1%)	11 (34,4%)	12 (28,6)	0,59
АГ, n (%)	20 (27%)	4 (12,5%)	16 (38,1%)	0,01
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	120 (110; 130)	120 (112; 130)	0,14
Нарушение гликемии натощак, n (%)	10 (13,5%)	3 (9,4%)	7 (16,6%)	0,34
НОМА-IR	4,96 (3,34; 8,51)	4,66 (2,61; 8,49)	5,72 (3,65; 8,53)	0,19
Индекс ОТ/ОБ	0,95 (0,85; 1,03)	0,89 (0,81; 0,97)	0,99 (0,91; 1,06)	0,001
ИМТ, кг/м ²	37,08 (33,4; 41,3)	34,78 (31,6; 37,26)	40,33 (36,1; 43,92)	0,0001
Ожирение I степени, n (%)	29 (39,2%)	18 (62,1%)	11 (37,9%)	0,19
Ожирение II степени, n (%)	26 (35,1%)	9 (34,6%)	17 (65,4%)	0,11
Ожирение III степени, n (%)	19 (25,7%)	5 (26,3%)	14 (73,7%)	0,03
Давность ожирения > 10 лет, n (%)	35 (47,3%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	0,06
СКФСКД-EPi, мл/мин/1,73 м ²	89,61 (78,36; 109,6)	95,46 (86,02; 111,4)	87,05 (85,5; 106,38)	0,23
ЛПНП, ммоль/л	3,16 (2,49; 3,75)	2,81 (2,26; 3,55)	3,44 (2,56; 3,87)	0,03
ЛПВП, ммоль/л	1,34 (0,99; 1,54)	1,25 (0,96; 1,67)	1,42 (1,16; 1,53)	0,46
Триглицериды, ммоль/л	1,38 (1,1; 1,89)	1,23 (0,92; 1,83)	1,55 (1,23; 1,89)	0,09
ИАПФ/АРА, n (%)	18 (24,3%)	3 (16,7%)	15 (83,4%)	0,01
β-блокаторы, n (%)	10 (13,5%)	0 (0%)	10 (100%)	0,003
АМКР, n (%)	4 (5,4%)	1 (25%)	3 (75%)	0,45
Диуретики, n (%)	5 (6,7%)	0 (0%)	5 (100%)	0,04
Статины, (%)	10 (13,5%)	1 (10%)	9 (90%)	0,02
Эхокардиографические параметры, Me (25; 75)				
ФВ (Simpson), %	61,5 (58; 63)	62 (58,5; 63)	61 (58; 63)	0,66
Размер ЛП, мм	40,5 (39; 44)	39 (37; 40)	43 (40; 46)	< 0,0001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	14,69 (12,9; 16,2)	13,31 (11,9; 14,6)	15,43 (14,5; 17,6)	< 0,0001
Среднее E/e'	7,25 (6; 9)	7 (6; 8,65)	8 (7; 9)	0,09
Размер ЛЖ, мм	49 (47; 51)	48 (46; 50)	50 (48; 52)	0,003
КДО ЛЖ, мл	108 (98; 130)	106 (90; 118)	113 (100; 143)	0,042
МЖП, мм	10 (9; 11)	9 (9; 10)	11 (10; 12)	< 0,0001
ЗС, мм	9 (9; 10)	9 (8; 9,5)	10 (9; 11)	< 0,0001
ОТС	0,43 (0,4; 0,44)	0,40 (0,37; 0,44)	0,43 (0,4; 0,45)	0,06
ММЛЖ, г	210 (171; 240)	171 (149,2; 210)	225,5 (190; 282)	< 0,0001
ММЛЖ/рост ¹ , г/м	120,3 (106,7; 140,65)	103,7 (89,8; 116,6)	137,8 (118,8; 164,7)	< 0,0001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	49,5 (43,3; 55,5)	42,34 (37,97; 46,26)	55,37 (51,3; 66,8)	< 0,0001

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика, эхокардиографические данные и биомаркеры исследуемой популяции, Me (25; 75), n (%)

● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics, echocardiographic parameters, and biomarkers of the study population, Me (25; 75), n (%)

Параметр	Вся популяция (n = 74), Me (25; 75)	Стадия А СН (группа 1, n = 32), Me (25; 75)	Стадия В СН (группа 2, n = 42), Me (25; 75)	P, группа 1 против группы 2
Циркулирующие биомаркеры, Me (25; 75)				
Nt-proBNP, пг/мл	34,18 (18,56; 63,27)	25,5 (16,1; 55,2)	46,5 (25,2; 86,6)	0,11
sST2, нг/мл	13,24 (10,45; 18,52)	15,4 (12,8; 18,4)	12,03 (9,53; 18,6)	0,21
вЧСРБ, мг/л	2,93 (1,45; 5,2)	2,11 (1,33; 3,66)	4,08 (2,28; 5,54)	0,02
Адипонектин, мг/мл	9,5 (6,9; 14,8)	9,9 (7,0; 14,8)	9,1 (6,45; 14,4)	0,62
Лептин, нг/мл	73,74 (41,04; 98,41)	61,5 (31,5; 84,9)	85,33 (45,7; 109,6)	0,01
Лептин/адипонектин, пг/мг	7,61 (4,0; 12,66)	5,49 (2,21; 1,75)	8,42 (4,4; 12,97)	0,17
Nt-proBNP/адипонектин, пг/мг	4,15 (1,72; 7,48)	2,39 (1,63; 6,65)	4,05 (2,46; 8,1)	0,16
sST2/адипонектин, нг/мг	1,33 (0,74; 2,44)	1,59 (0,89; 2,87)	1,19 (0,74; 2,18)	0,38

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗС – задняя стенка левого желудочка; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИМТ – индекс массы тела; КДО – конечно-диастолический объем; КДР – конечно-диастолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СН – сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; E/e' – отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик Е) к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме (пик e'); HOMA-IR – оценка модели гомеостаза – резистентности к инсулину; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма.

в группе 2. Соотношение лептин/адипонектин негативно коррелировало с показателем ММЛЖ/рост^{2,7} в группе 1 и позитивно коррелировало со значениями ЗС и ОТС в группе 2 (все $p < 0,05$). Значимые позитивные связи прослеживались между маркерами ГЛЖ и уровнем глюкозы натощак, HOMA-IR, sST2/адипонектин только в группе 2.

Анализ согласованных пар

Для исключения возможного влияния неоднородности групп по возрасту, полу, ИМТ, индексу ОТ/ОБ и длительности ожирения был проведен анализ согласованных пар. В группах «близнецов» использовался аналогичный номер группы, соответствующий принадлежности к стадии СН. В анализ включен 21 пациент с СН стадии А (группа 1) и 21 пациент с СН стадии В (группа 2) соответственно. В табл. 2 представлены характеристики соответствующих групп пациентов.

Пациенты групп «близнецов» не различались по уровню циркулирующих адипокинов. Однако соотношение sST2/адипонектин, а также уровень вЧСРБ были выше у «близнецов» группы 2 (все $p < 0,05$). В целом анализ согласованных пар подтвердил выводы, полученные при анализе полных наборов данных. Сильные отрицательные корреляции некоторых параметров ГЛЖ с уровнями циркулирующего лептина в группе 1 «близнецов» и с уровнями циркулирующего адипонектина в группе 2 «близнецов» сохранялись как при однофакторном, так и при многофакторном анализе. Данные многофакторного анализа групп «двойников» представлены в табл. 3.

Отрицательные корреляции были обнаружены между уровнем циркулирующего лептина и значениями МЖП,

ОТС, ММЛЖ/рост¹, ММЛЖ/рост^{2,7} в группе 1 «близнецов» ($\beta = -0,40, -0,66, -0,96$ и $-0,47$ соответственно, все $p < 0,05$). В то же время уровень адипонектина отрицательно ассоциировался с толщиной МЖП и значением ОТС в группе 2 «близнецов» ($\beta = -0,49$ и $-0,74$ соответственно, все $p < 0,01$). Возраст, мужской пол, ИМТ были сильными детерминантами маркеров ГЛЖ вне зависимости от доклинической стадии СН, в то время как индекс ОТ/ОБ положительно коррелировал с ММЛЖ/рост¹ ($\beta = 0,43, p < 0,05$) только в группе 1, а уровень глюкозы натощак и HOMA-IR с толщиной МЖП только в группе 2 «близнецов» ($\beta = 0,13$ и $0,10$ соответственно, все $p < 0,01$). Положительные ассоциации между отношением sST2/адипонектин и МЖП ($\beta = 0,71, p < 0,01$) и ЗС ($\beta = 0,12, p < 0,05$) наблюдались в группе 2 «близнецов». Не было обнаружено значимых ассоциаций между параметрами ГЛЖ и вЧСРБ во всех исследованных когортах пациентов, включая группы согласованных пар.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной работе показана связь ГЛЖ с параметрами ожирения и метаболическими рисками, как хорошо описанными ранее, так и малоизученными. Целью настоящего исследования была оценка ассоциаций уровня селективных адипокинов с РС у пациентов с ожирением и дополнительными кардиометаболическими факторами риска на доклинических стадиях СН. Выявлены разнонаправленные ассоциации циркулирующих адипокинов с ГЛЖ в группах пациентов, не имеющих маркеров ГЛЖ и находящихся в зоне риска

● **Таблица 2.** Клиническая характеристика, данные эхокардиографии и циркулирующих биомаркеров в группах «близнецов», Me (25; 75), n (%)

● **Table 2.** Clinical characteristics, echocardiography and circulating biomarker data in the twin groups, Me (25; 75), n (%)

Параметр	Стадия А СН (группа 1, n = 21), Me (25; 75)	Стадия В СН (группа 2, n = 21), Me (25; 75)	P, группа 1 против группы 2
Возраст, лет	43 (32; 53)	43 (31; 47)	0,6
Мужской пол, n (%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)	1
АГ, n (%)	2 (9,5%)	6 (28,6%)	0,12
САД, мм рт. ст.	120 (110; 130)	120 (120; 130)	0,22
Нарушение глюкозы натощак, n (%)	5 (23,8%)	2 (9,5%)	0,21
Глюкоза, ммоль/л	5,39 (5,08; 5,68)	5,35 (5,32; 5,61)	0,64
НОМА-IR	5,6 (3,55; 5,77)	4,96 (3,35; 7,96)	0,32
Индекс ОТ/ОБ	0,92 (0,9; 1,01)	0,91 (0,85; 0,97)	0,44
ИМТ, кг/м ²	34,68 (32,84; 37,18)	33,81 (33,1; 38,7)	0,83
Длительность ожирения > 10 лет, n (%)	8 (38,1%)	8 (38,1%)	0,16
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	93,16 (84,05; 109,3)	88,15 (83,6; 100,18)	0,33
ЛПНП, ммоль/л	2,69 (2,22; 3,24)	3,26 (2,82; 3,42)	0,13
ЛПВП, ммоль/л	1,34 (1,2; 2,1)	1,45 (1,4; 1,5)	0,36
Триглицериды, ммоль/л	1,24 (1,0; 2,34)	1,55 (1,12; 1,83)	0,48
Эхокардиографические параметры, Me (25; 75)			
МЖП, мм	9 (9; 9)	10 (9; 11)	0,002
ЗС, мм	9 (9; 9)	9 (9; 10)	0,01
ОТС ЛЖ	0,39 (0,39; 0,40)	0,4 (0,4; 0,43)	0,19
ММЛЖ/рост ¹ , г/м ¹	92,44 (88,33; 95,16)	112,9 (110,9; 136,3)	< 0,001
ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	40,26 (32,52; 43,26)	49,28 (48,89; 55,4)	< 0,001
Циркулирующие биомаркеры, Me (25; 75)			
Nt-proBNP, пг/мл	49,23 (49,23; 49,23)	44,94 (25,2; 78,9)	0,84
sST2, нг/мл	11,4 (11,4; 18,38)	11,44 (8,93; 18,56)	0,51
вчСРБ, мг/л	1,53 (1,06; 2,14)	3,94 (1; 5,54)	< 0,05
Адипонектин, мг/мл	7,9 (7,5; 20,0)	15,2 (10,4; 16,8)	0,42
Лептин, нг/мл	74,52 (72,96; 85,17)	105,1 (44,34; 107,9)	0,28
Лептин/адипонектин, нг/мг	9,94 (4,26; 9,94)	6,25 (4,4; 8,08)	0,37
sST2/адипонектин, нг/мг	1,52 (1,52; 2,88)	1,1 (0,74; 1,29)	0,001

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ЗС – задняя стенка левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОБ – окружность бедер; ОТ – окружность талии; ОТС ЛЖ – относительная толщина стенки левого желудочка; САД – систолическое артериальное давление; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; СН – сердечная недостаточность; НОМА-IR – оценка модели гомеостаза – резистентности к инсулину; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма.

● **Таблица 3.** Пошаговый множественный линейный регрессионный анализ между маркерами гипертрофии левого желудочка и другими переменными в группах «близнецов» на разных доклинических стадиях сердечной недостаточности

● **Table 3.** Stepwise multivariate linear regression analysis between left ventricular hypertrophy markers and other variables in the twin groups at different preclinical stages of heart failure

Параметр	Стадия А СН (группа 1, n = 21), β	Стадия В СН (группа 2, n = 21), β
МЖП (мм)		
Возраст	0,68*	–
Мужской пол	0,71*	–
ИМТ	0,31*	–
Глюкоза натощак	–	0,13*
НОМА-IR	–	0,10*
Лептин	–0,40*	–
Адипонектин	–	–0,49*
sST2/адипонектин	–	0,71*
ЗС (мм)		
Возраст	0,32*	–
Мужской пол	–	0,41*
sST2/адипонектин	–	0,12**
ОТС		
Лептин	–0,66*	–
Адипонектин	–	–0,74*
ММЛЖ/рост ¹ (г/м ¹)		
Мужской пол	–	0,96*
ИМТ	–	0,33*
Индекс ОТ/ОБ	0,43**	–
Лептин	–0,96*	–
ММЛЖ/рост ^{2,7} (г/м ^{2,7})		
Возраст	–	0,68*
Мужской пол	–	0,82*
ИМТ	–	0,47*
Лептин	–0,47**	–

Примечание. ЗС – задняя стенка левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ОБ – объем бедер; ОТ – объем талии; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; СН – сердечная недостаточность; НОМА-IR – оценка модели гомеостаза – резистентности к инсулину; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма.

* p < 0,01. ** p < 0,05.

развития СН (стадия А), и пациентов с наличием маркеров ГЛЖ и относящихся к стадии В СН, или пресердечной недостаточности.

У пациентов с СН стадии А без каких-либо структурно-функциональных нарушений миокарда уровень циркулирующего лептина был отрицательно связан с маркерами ГЛЖ. Полученные данные указывают на возможную антигипертрофическую роль лептина на определенном этапе сердечно-сосудистого континуума. Большинство клинических и популяционных исследований демонстрируют связь лептина с РС, предполагая, что лептин способствует ГЛЖ [42]. В то же время ряд исследований на животных с ожирением и дефицитом лептина не подтвердили роль последнего в развитии ГЛЖ, в связи с чем роль данного адипокина в патологическом процессе гипертрофии миокарда продолжает обсуждаться [29]. Антигипертрофический эффект лептина показан в ряде экспериментальных данных и ассоциирован с нарушением лептиновой сигнализации [43, 44]. Серия исследований на людях показывает антигипертрофический эффект лептина, демонстрируя аналогичные результаты, полученные в представленной работе [45–48]. В популяционном перекрестном исследовании, проведенном M. Pladevall et al. на выборке пациентов с избыточной массой тела на доклинической стадии СН после поправки на пол, возраст, САД, НОМА-IR, уровень циркулирующего лептина отрицательно ассоциировался с ММЛЖ/рост^{2,7} [45]. Следует отметить, что различный методологический подход в обсервационных работах, а также множество дополнительных причинных факторов могут обуславливать неоднозначные результаты при изучении связи лептина с процессами ГЛЖ. Необходимо подчеркнуть, что в большинстве случаев исследователи акцентировали внимание на одном маркере ГЛЖ, тогда как в нашей работе мы использовали мультимаркерный подход для оценки взаимосвязи между циркулирующими адипокинами и эхокардиографическими параметрами.

Гиперлептинемия связана с гипертрофией сердца, но наличие многих факторов, обычно сопровождающих избыточную массу тела и способных самостоятельно индуцировать ГЛЖ, таких как АГ, ИР, гипергликемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гиперволемиа, затрудняет установление причинно-следственной связи. В то же время повышение уровня циркулирующего лептина наблюдается при увеличении массы тела [49], АГ [50], нарушении гликемического статуса и ИР [51, 52] независимо от ожирения и связано с центральными механизмами [50, 51]. Некоторые исследования показали, что уровень лептина в сыворотке постепенно снижается в процессе старения независимо от ИМТ и других возрастных эндокринных изменений [53]. Предполагается, что резистентность к лептину, наблюдаемая у пациентов с ожирением, влияет на его способность надлежащим образом вызывать кардиозащитные эффекты, особенно при наличии дополнительных кардиометаболических факторов риска [22]. Следует отметить, что пациенты стадии А СН в нашем исследовании были моложе, меньше страдали АГ, а также имели меньшую степень

ожирения и его длительность, соотношение ОТ/ОБ и меньшую лептинурию, по сравнению с пациентами группы стадии В СН, в которой были выявлены противоположные корреляции между циркулирующим лептином и маркерами ГЛЖ. Анализ согласованных пар пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, ИМТ, индексу ОТ/ОБ и длительности ожирения, имеющих сопоставимые встречаемость АГ и уровень адипокинов, выявил аналогичную направленность ассоциаций между циркулирующим уровнем лептина и маркерами ГЛЖ в группе стадии А СН, в то время как в группе стадии В СН ассоциаций лептина с ГЛЖ получено не было. Вместе с тем метаболические факторы, включая параметр гликемического статуса (уровень гликемии и ИР (НОМА-IR)) были положительно связаны с некоторыми маркерами ГЛЖ на стадии В СН. В исследовании, проведенном N. Cauwenberghs et al., было показано, что ИР является независимым фактором, ассоциируемым с увеличением индекса ММЛЖ и ухудшением систолической и диастолической функции ЛЖ с течением времени [18]. С другой стороны, мы продемонстрировали, что в группе пациентов с ожирением и структурными нарушениями миокарда адипонектин был связан с антигипертрофической ролью. Вероятно, наряду со множеством дополнительных факторов тяжесть ожирения и последующая лептинорезистентность [54] могут играть важную роль в сложном процессе взаимоотношений причин ремоделирования в рамках сердечно-сосудистого континуума. Существует мнение, что гиперлептинемия напрямую не вызывает гипертрофию сердца, а, скорее, может играть неотъемлемую роль в структурных изменениях сердца, которые возникают в ответ на ожирение и связанные с ним гемодинамические и метаболические изменения [29]. Положительное влияние лептина на метаболические процессы в миокарде, в частности метаболизм жирных кислот и глюкозы [29], а также его протективная роль в отношении чрезмерного накопления липидов в сердце [55] указывает на тонкий баланс взаимоотношений данного адипокина с динамическими процессами функционально-структурных изменений сердца. Надо заметить, что повышенный уровень лептина плазмы в исследовании U.L. Faxén et al. наблюдался у пациентов с СН независимо от ее фенотипа [56]. Примечательно, что в этом исследовании уровень лептина обратно коррелировал с уровнем Nt-proBNP только у пациентов с СН и низкой ФВ, тем самым авторы поддержали идею, что гиперлептинемия у пациентов с СН с сФВ, имеющих большее количество метаболических нарушений, включая ожирение, преимущественно связана с метаболическим синдромом при данном фенотипе СН.

Ожирение ассоциировано со снижением уровня натрийуретических пептидов при СН за счет различных механизмов [57]. В связи с этим sST2-рецептор, являющийся членом семейства рецепторов ИЛ-1, маркером воспаления и миокардиального стресса [58], представляет несомненный интерес. Повышение уровня sST2 наблюдается у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, и часто ассоциируемые с ними ожирением и сахарным диабетом 2-го типа [59–61]. В некоторых попу-

ляционных исследованиях были показаны положительные ассоциации sST2 с маркерами ГЛЖ и концентрическим ремоделированием миокарда [62, 63]. Растворимая циркулирующая в кровотоке форма sST2 блокирует кардиопротективный эффект ИЛ-33, секретирующегося в ответ на натяжение стенки сердца и запускающего каскад реакций, препятствующих развитию гипертрофии, фиброза и РС [64–66]. Следует отметить, что эффекты ИЛ-33 являются либо провоспалительными, либо противовоспалительными в зависимости от заболевания и экспериментальной модели [67]. Вопросы, связанные с ролью комплекса ИЛ-33/sST2 в сердце, остаются открытыми, а вклад иммунных клеток в реализацию действия ИЛ-33 на ГЛЖ подлежит изучению, при этом не исключено влияние внесердечных источников sST2 и ИЛ-33 [59]. Показано, что резидентные мультипотентные стромальные клетки в белой жировой ткани могут выступать в качестве резервуара для ИЛ-33 [68]. Экспериментальные данные демонстрируют, что ИЛ-33 в жировой ткани участвует в иммунометаболических взаимодействиях и поддерживает метаболический гомеостаз, активируя иммунный ответ типа 2, ослабляя воспаление, снижая уровень глюкозы и увеличивая чувствительность к инсулину [69]. Надо подчеркнуть, что повышенная концентрация sST2 у пациентов с метаболическим синдромом была ассоциирована с большей вероятностью ГЛЖ, чем с диастолической дисфункцией [70]. Очевидно, что стадия заболевания, относительный вклад системного и сердечно-го воспаления, а также степень и тип механической нагрузки на сердце также могут существенно влиять на корреляции между циркулирующим sST2 и РС [59, 71]. Недавнее экспериментальное исследование показало роль ИЛ-33 в регуляции аутофагии и противодействии РС при сахарном диабете [72]. Важно отметить, что в нашей работе мы впервые попытались проанализировать связь ГЛЖ с балансом прогипертрофического маркера sST2 и адипонектина, обладающего антигипертрофическим и противовоспалительным действием. Соотношение sST2/адипонектин было выше и положительно ассоциировано с ГЛЖ только в группе В СН, что свидетельствует об участии сигнальных путей ИЛ-33/sST2 в патофизиологических механизмах РС при ожирении на стадии морфологических изменений. Вместе с тем, принимая во внимание более высокий уровень вЧСРБ в группе пациентов стадии В СН, вклад системного хронического вялотекущего воспаления при ожирении в полученные результаты полностью не исключается.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Относительно небольшая выборка, возможное участие других факторов, не вошедших в анализ, которые могли повлиять на баланс адипокинов, ИР, гликемический статус, ГЛЖ, такие как длительность АГ, толщина эпикариального жира, состав тела, баланс автономной нервной системы и др., являются ограничениями проведенного исследования. В нашей работе не представлены данные по проспективному наблюдению за пациентами с ожирением и исходам, что, несомненно, может представлять научный и практический интерес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показывают, что баланс циркулирующих адипокинов и направленность связей с маркерами ГЛЖ, по-видимому, зависят от доклинической стадии СН, обусловленной структурными нарушениями миокарда и дополнительными факторами риска ремоделинга у пациентов с ожирением. В представленной группе пациентов с ожирением без структурных нарушений миокарда, находящихся в зоне риска развития СН, циркулирующий лептин был ассоциирован с кардиопротекторным эффектом в отношении ГЛЖ. В то же время циркулирующий адипонектин выступал в роли кардиопротектор-

ного агента только на стадии В СН, когда маркеры ГЛЖ уже присутствуют. Обнаруженная положительная ассоциация соотношения sST2/адипонектин и НОМА-IR с ГЛЖ у пациентов стадии В СН может указывать на вовлеченность комплексных про- и противовоспалительных механизмов и ИР в процессы РС на определенной ступени сердечно-сосудистого континуума. Необходимы дальнейшие исследования в целях лучшего понимания физиологической роли адипокинов и их взаимодействий на клеточном и молекулярном уровнях в процессе ГЛЖ.

Поступила / Received 08.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2022

Принята в печать / Accepted 29.08.2022

Список литературы / References

1. Badimon L., Bugiardini R., Cenko E., Cubedo J., Dorobantu M., Duncker D.J. et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951–1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx181>.
2. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M. et al. AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e895–e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>.
3. Bozkurt B., Aguilar D., Deswal A., Dunbar S.B., Francis G.S., Horwich T. et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535–e578. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000450>.
4. Perner S.B., Mather P.J. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: A growing problem. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28(5):322–327. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.12.003>.
5. Albakri A. Obesity cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnostic and clinical management. *Med Clin Arch.* 2018;2(3):1–13. <https://doi.org/10.15761/MCA.1000134>.
6. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389–419. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2007>.
7. Sletten A.C., Peterson L.R., Schaffer J.E. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med.* 2018;284(5):478–491. <https://doi.org/10.1111/joim.12728>.
8. Ashrafian H., Athanasiou T., le Roux C.W. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart.* 2011;97(3):171–172. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.207092>.
9. Selthofer-Relatić K., Belovari T., Bijelić N., Kibel A., Rajc J. Presence of Intramyocardial Fat Tissue in the Right Atrium and Right Ventricle – Postmortem Human Analysis. *Acta Clin Croat.* 2018;57(1):122–129. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.01.15>.
10. Packer M., Kitzman D.W. Obesity-Related Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Natriuretic Peptides, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):633–639. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.01.009>.
11. Oh A., Okazaki R., Sam F., Valero-Muñoz M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Adipose Tissue: A Story of Two Tales. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00110>.
12. Packer M. Leptin-Aldosterone-Natriuretic Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation.* 2018;137(15):1614–1631. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032474>.
13. Trayhurn P., Wood I.S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 5):1078–1081. <https://doi.org/10.1042/BST0331078>.
14. Bahrami H., Blumke D.A., Kronmal R., Bertoni A.G., Lloyd-Jones D.M., Shahar E. et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(18):1775–1783. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.048>.
15. Rosen B.D., Cushman M., Nasir K., Blumke D.A., Edvardsen T., Fernandes V. et al. Relationship between C-reactive protein levels and regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(5):594–600. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.040>.
16. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549–1564. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>.
17. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):93–102. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.021>.
18. Cauwenberghs N., Knez J., Thijs L., Haddad F., Vanassche T., Yang W.Y. et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal Changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(7):e008315. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008315>.
19. Velagaleti R.S., Gona P., Chuang M.L., Salton C.J., Fox C.S., Blease S.J. et al. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(3):257–263. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.911438>.
20. Shah R.V., Abbasi S.A., Heydari B., Rickers C., Jacobs D.R. Jr, Wang L. et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(16):1698–1706. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.053>.
21. Wong C., Marwick T.H. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007;4(8):436–443. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio0943>.
22. Ghantous C.M., Azrak Z., Hanache S., Abou-Kheir W., Zeidan A. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. *Int J Endocrinol.* 2015;534320. <https://doi.org/10.1155/2015/534320>.
23. Ebong I.A., Goff D.C. Jr, Rodriguez C.J., Chen H., Bertoni A.G. Mechanisms of heart failure in obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(6):e540–548. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2013.12.005>.
24. Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res.* 2003;93(4):277–279. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000089255.37804.72>.
25. Smith C.C., Yellon D.M. Adipocytokines, cardiovascular pathophysiology and myocardial protection. *Pharmacol Ther.* 2011;129(2):206–219. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.09.003>.
26. Karmazyn M., Purdham D.M., Rajapurohitam V., Zeidan A. Leptin as a cardiac hypertrophic factor: a potential target for therapeutics. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(6):206–211. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2007.06.001>.
27. Bantula M., Roca-Ferrer J., Arismendi E., Picado C. Asthma and Obesity: Two Diseases on the Rise and Bridged by Inflammation. *J Clin Med.* 2021;10(2):169. <https://doi.org/10.3390/jcm10020169>.
28. Kamareddine L., Ghantous C.M., Allouch S., Al-Ashmar S.A., Anlar G., Kannan S. et al. Between Inflammation and Autophagy: The Role of Leptin-Adiponectin Axis in Cardiac Remodeling. *J Inflamm Res.* 2021;14:5349–5365. <https://doi.org/10.2147/JIR.S52231>.
29. Hall M.E., Harmancey R., Stec D.E. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J Cardiol.* 2015;7(9):511–524. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i9.511>.
30. Woodward L., Akoumianakis I., Antoniadou C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):4007–4020. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>.
31. Shibata R., Ouchi N., Ito M., Kihara S., Shiojima I., Pimentel D.R. et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med.* 2004;10(12):1384–1389. <https://doi.org/10.1038/nm1137>.
32. Anthony S.R., Guarnieri A.R., Gozdiff A., Helsley R.N., Phillip Owens A., Tranter M. Mechanisms linking adipose tissue inflammation to cardiac hypertrophy and fibrosis. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(22):2329–2344. <https://doi.org/10.1042/CS20190578>.

33. Norvik J.V., Schirmer H., Ytrehus K., Jenssen T.G., Zykova S.N., Eggen A.E. et al. Low adiponectin is associated with diastolic dysfunction in women: a cross-sectional study from the Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12872-017-0509-2>.
34. Biolo A., Shibata R., Ouchi N., Kihara S., Sonoda M., Walsh K., Sam F. Determinants of adiponectin levels in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;99(8):1147–1152. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.015>.
35. Villarreal-Molina M.T., Antuna-Puente B. Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. *Biochimie.* 2012;94(10):2143–2149. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.06.030>.
36. López-Jaramillo P., Gómez-Arbeláez D., López-López J., López-López C., Martínez-Ortega J., Gómez-Rodríguez A., Triana-Cubillos S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2014;18(1):37–45. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2013-0053>.
37. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
38. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., Chirinos J., Derumeaux G., Galderisi M. et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727–754. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.002>.
39. McClatchey M.W., Cohen S.J., Reed F.M. The usefulness of matched pair randomization for medical practice-based research. *Fam Pract Res J.* 1992;12(3):235–243. Available at: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1414427/>.
40. Zhang Z. Introduction to machine learning: k-nearest neighbors. *Ann Transl Med.* 2016;4(1):218. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.03.37>.
41. Liu T., Moore A.W., Gray A. New algorithms for efficient high-dimensional nonparametric classification. *J Mach Learn Res.* 2006;7(41):1135–1158. Available at: <http://people.ee.duke.edu/~lcarin/liu06a.pdf>.
42. Perego L., Pizzocri P., Corradi D., Maisano F., Paganelli M., Fiorina P. et al. Circulating leptin correlates with left ventricular mass in morbid (grade III) obesity before and after weight loss induced by bariatric surgery: a potential role for leptin in mediating human left ventricular hypertrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4087–4093. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1963>.
43. Barouch L.A., Berkowitz D.E., Harrison R.W., O'Donnell C.P., Hare J.M. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation.* 2003;108(6):754–759. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000083716.82622.FD>.
44. Hall M.E., Maready M.W., Hall J.E., Stec D.E. Rescue of cardiac leptin receptors in db/db mice prevents myocardial triglyceride accumulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(3):E316–325. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00005.2014>.
45. Pladevall M., Williams K., Guyer H., Sadurni J., Falces C., Ribes A. et al. The association between leptin and left ventricular hypertrophy: a population-based cross-sectional study. *J Hypertens.* 2003;21(8):1467–1473. <https://doi.org/10.1097/00004872-200308000-00009>.
46. Lieb W., Sullivan L.M., Aragam J., Harris T.B., Roubenoff R., Benjamin E.J., Vasan R.S. Relation of serum leptin with cardiac mass and left atrial dimension in individuals >70 years of age. *Am J Cardiol.* 2009;104(4):602–605. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.04.026>.
47. Paduszynska A., Sakowicz A., Banach M., Maciejewski M., Dąbrowa M., Bielecka-Dąbrowa A. Cardioprotective properties of leptin in patients with excessive body mass. *Int J Med Sci.* 2020;189(4):1259–1265. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02211-9>.
48. Kamimura D., Suzuki T., Wang W., deShazo M., Hall J.E., Winniford M.D. et al. Higher plasma leptin levels are associated with reduced left ventricular mass and left ventricular diastolic stiffness in black women: insights from the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Hypertens Res.* 2018;41(8):629–638. <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0062-0>.
49. Melhem S., Steven S., Taylor R., Al-Mrabeh A. Effect of Weight Loss by Low-Calorie Diet on Cardiovascular Health in Type 2 Diabetes: An Interventional Cohort Study. *Nutrients.* 2021;13(5):1465. <https://doi.org/10.3390/nu13051465>.
50. Fujita Y., Kouda K., Ohara K., Nakamura H., Iki M. Leptin mediates the relationship between fat mass and blood pressure: The Hamamatsu School-based health study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(12):e14934. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014934>.
51. D'Souza A.M., Neumann U.H., Glavas M.M., Kieffer T.J. The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab.* 2017;6(9):1052–1065. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.04.011>.
52. Pereira S., Cline D.L., Glavas M.M., Covey S.D., Kieffer T.J. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev.* 2021;42(1):1–28. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnaa027>.
53. Isidori A.M., Strollo F., Morè M., Caprio M., Aversa A., Moretti C. et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(5):1954–1962. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6572>.
54. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology.* 2004;145(6):2613–2620. <https://doi.org/10.1210/en.2004-0032>.
55. Unger R.H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. *Hypertension.* 2005;45(6):1031–1034. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000165683.09053.02>.
56. Faxén U.L., Hage C., Andreasson A., Donal E., Daubert J.C., Linde C. et al. HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin. *Int J Cardiol.* 2017;228:709–716. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.194>.
57. Reinmann M., Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med.* 2020;23:w02095. <https://doi.org/10.4414/cvm.2020.02095>.
58. Sarhene M., Wang Y., Wei J., Huang Y., Li M., Li L. et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867–903. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z>.
59. Ghali R., Altara R., Louch W.E., Cataliotti A., Mallat Z., Kaplan A. et al. IL-33 (Interleukin 33)/ST2 Axis in Hypertension and Heart Failure. *Hypertension.* 2018;72(4):818–828. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11157>.
60. Altara R., Ghali R., Mallat Z., Cataliotti A., Booz G.W., Zouein F.A. Conflicting vascular and metabolic impact of the IL-33/ST2 axis. *Cardiovasc Res.* 2018;114(12):1578–1594. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy166>.
61. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S., Kaun C., Hammerle M., Hantusch B. et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(5):658–665. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.118>.
62. Ojji D.B., Opie L.H., Lecour S., Lacerda L., Adeyemi O., Sliwa K. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(12):899–904. <https://doi.org/10.1111/jch.12205>.
63. Zhang Z., Xie Y., Shen B., Nie Y., Cao X., Xiang F., Zou J. Relationship between Soluble ST2 and Left Ventricular Geometry in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif.* 2021;50(1):84–92. <https://doi.org/10.1159/000508402>.
64. Ibrahim N.E., Januzzi J.L. Jr. Established and Emerging Roles of Biomarkers in Heart Failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614–629. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312706>.
65. Sarhene M., Wang Y., Wei J., Huang Y., Li M., Li L. et al. Biomarkers in heart failure: the past, current and future. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):867–903. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09807-z>.
66. Lebedev D.A., Lyasnikova E.A., Vasilyeva E.Yu., Babenko A.Yu., Shlyakhto E.V. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis. *J Diabetes Res.* 2020;6976153. <https://doi.org/10.1155/2020/6976153>.
67. Miller A.M. Role of IL-33 in inflammation and disease. *J Inflamm (Lond).* 2011;8(1):22. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-8-22>.
68. Rana B.M.J., Jou E., Barlow J.L., Rodriguez-Rodriguez N., Walker J.A., Knox C. et al. A stromal cell niche sustains ILC2-mediated type-2 conditioning in adipose tissue. *J Exp Med.* 2019;216(9):1999–2009. <https://doi.org/10.1084/jem.20190689>.
69. Zhou Z., Yan F., Liu O. Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis. *Clin Transl Immunology.* 2020;9(6):e1146. <https://doi.org/10.1002/cti2.1146>.
70. Celic V., Majstorovic A., Pencic-Popovic B., Slijovic A., Lopez-Andres N., Roy I. et al. Soluble ST2 Levels and Left Ventricular Structure and Function in Patients With Metabolic Syndrome. *Ann Lab Med.* 2016;36(6):542–549. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.6.542>.
71. Tseng C.C.S., Huibers M.M.H., van Kuik J., de Weger R.A., Vink A., de Jonge N. The Interleukin-33/ST2 Pathway Is Expressed in the Failing Human Heart and Associated with Pro-fibrotic Remodeling of the Myocardium. *J Cardiovasc Transl Res.* 2018;11(1):15–21. <https://doi.org/10.1007/s12265-017-9775-8>.
72. Wu M.X., Wang S.H., Xie Y., Chen Z.T., Guo Q., Yuan W.L. et al. Interleukin-33 alleviates diabetic cardiomyopathy through regulation of endoplasmic reticulum stress and autophagy via insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Cell Physiol.* 2021;236(6):4403–4419. <https://doi.org/10.1002/jcp.30158>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Бабенко А.Ю., Ляникова Е.А.**

Концепция и дизайн исследования – **Бабенко А.Ю.**

Написание текста – **Ляникова Е.А., Бабенко А.Ю.**

Сбор и обработка материала – Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Васильева Е.Ю.
 Обзор литературы – Голикова Т.И., Лясникова Е.А., Бабенко А.Ю.
 Перевод на английский язык – Голикова Т.И.
 Анализ материала – Матвеев Г.А., Деревитский И.В., Федоров А.В.
 Статистическая обработка – Матвеев Г.А., Деревитский И.В., Федоров А.В.
 Редактирование – Лясникова Е.А., Бабенко А.Ю.

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina Yu. Babenko, Elena A. Lyasnikova
 Study concept and design – Alina Yu. Babenko
 Text development – Elena A. Lyasnikova, Alina Yu. Babenko
 Collection and processing of material – Georgii A. Matveev, Tatiana I. Golikova, Elena Y. Vasilyeva
 Literature review – Tatiana I. Golikova, Elena A. Lyasnikova, Alina Yu. Babenko
 Translation into English – Tatiana I. Golikova
 Material analysis – Georgii A. Matveev, Ilia V. Derevitskii, Anton V. Fedorov
 Statistical processing – Georgii A. Matveev, Ilia V. Derevitskii, Anton V. Fedorov
 Editing – Elena A. Lyasnikova, Alina Yu. Babenko

Информация об авторах:

Лясникова Елена Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности Института сердца и сосудов, доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>

Матвеев Георгий Александрович, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; matveev_ga@almazovcentre.ru

Голикова Татьяна Игоревна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических рисков научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>

Деревитский Илья Владиславович, инженер Национального центра когнитивных разработок; Национальный исследовательский университет ИТМО; 197101, Россия, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-8624-5046>

Федоров Антон Владимирович, к.б.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7674-5258>

Васильева Елена Юрьевна, к.м.н., заведующий Центральной клинико-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонифицированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; alina_babenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena A. Lyasnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Research Laboratory of High-Tech Methods for the Treatment of Heart Failure of the Research Department of Heart Failure of the Institute of Heart and Vessels, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0613-829X>

Georgii A. Matveev, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2695-4924>; matveev_ga@almazovcentre.ru

Tatiana I. Golikova, Junior Researcher, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Risks, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center "Center for Personalized Medicine", Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4376-3721>

Ilia V. Derevitskii, Engineer of the National Center for Cognitive Research, ITMO University; 49, Kronverksky Ave., St Petersburg, 197101, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8624-5046>

Anton V. Fedorov, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Research Laboratory of Molecular Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7674-5258>

Elena Yu. Vasilyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Clinical Diagnostic Laboratory, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Alina Yu. Babenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Research Center "Center for Personalized Medicine", Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>; alina_babenko@mail.ru