

НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ SIRI И AISI, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПРОЦЕССАМИ РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ И БЕССИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ



Е. Б. Петрова^{1,2}, О. Н. Шишко³, С. Э. Огурцова⁴, М. И. Бельская²,
М. Г. Колядко², И. И. Русских², Н. П. Митьковская^{1,2}

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

³Минский городской клинический эндокринологический центр, Минск, Беларусь

⁴Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить характеристики липидограммы, количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы, масштабы атеросклеротического поражения коронарного бассейна, установить взаимосвязь дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) с биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса, концентрацией теломеразы у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом (СГ).

Материал и методы. В исследование включено 170 пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ишемической болезни сердца. Проанализированы анамнестические, клинические и лабораторные данные (липидограмма, абсолютные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы общеклинического анализа крови, биомаркеры деградации межклеточного матрикса и концентрация теломеразы). Оценка атеросклеротического поражения коронарного русла проведена методом компьютерной томографической ангиографии.

Результаты. У считающих себя здоровыми лиц с СГ удельный вес с атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии составил 91,7 % (n=110) против 68,0 % (n=34) у лиц без дисфункции ЩЖ ($\chi^2=15,26$; $p=0,0001$). Полисосудистое атеросклеротическое поражение (два и более) коронарных артерий диагностировано у 25,0 % (n=30), считавших себя абсолютно здоровыми лицами с СГ ($F=0,074$; $p=0,0001$). Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между СГ и атерогенным II типом гиперлипидемии ($r=0,52$; $p<0,05$), маркерами воспаления, активностью MMP-9 ($r=0,30$; $p<0,05$), балансом MMP-9/TIMP-1 ($r=0,30$; $p<0,05$), наличием признаков полисосудистого поражения коронарного бассейна ($r=0,38$; $p<0,05$); обратная, средней силы – между теломеразной активностью и уровнем MMP-9 ($r=-0,31$; $p<0,05$), индексом MMP-9/TIMP-1 ($r=-0,30$; $p<0,05$), значениями «новых» биомаркеров воспаления SIRI ($r=-0,31$; $p<0,05$) и AISI ($r=-0,30$; $p<0,05$).

Выводы. Полученные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами коронарного атеросклероза, теломеразной активностью, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью матриксной металлопротеиназы 9 типа, воспалительным ответом, теломеразной концентрацией, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на значимое участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Определение концентрации MMP-9 и индекса MMP-9/TIMP-1 может служить независимыми маркерами микро- и макроангиопатий на любом этапе сердечно-сосудистого континуума вне зависимости от наличия клинической симптоматики. «Новые» биомаркеры системного воспаления SIRI и AISI взаимосвязаны с верифицированным атеросклерозом и масштабами атеросклеротического поражения и могут найти активное применение в клинической практике в дополнение к имеющимся оценочным шкалам риска сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, гиперлипидемия, активность теломеразы, атеросклероз, биомаркеры системного воспаления, SIRI, AISI, матриксная металлопротеиназа-9, MMP-9

Для цитирования: Новые биомаркеры системного воспаления SIRI и AISI, взаимосвязь с процессами раннего сосудистого старения у пациентов с субклиническим гипотиреозом и бессимптомным атеросклерозом коронарных артерий / Е. Б. Петрова, О. Н. Шишко, С. Э. Огурцова, М. И. Бельская, М. Г. Колядко, И. И. Русских, Н. П. Митьковская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 2. С. 140-146. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-2-140-146>

Введение

Несмотря на успехи отечественного и зарубежного здравоохранения, болезни системы кровообращения (БСК) были и остаются основной причиной неинфекционных смертей в мире. В 2019 г. смертность по причине БСК достигла 8,9 млн случаев в год [1]. Согласно данным Национального статистического комитета

Республики Беларусь, в общей структуре смертности более половины приходится на долю этих заболеваний [2]. Среди них лидирующая позиция принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнениям. Проблема «раннего сосудистого старения» и агрессивного течения атерогенеза остро ставит вопрос поиска новых его детерминант.

На сегодняшний день существует и разрабатывается множество гипотез развития дислипидемии и патогенеза атеросклероз-ассоциированных осложнений. Важную роль в формировании и масштабах атеросклеротического повреждения играет воспаление и иммунный ответ [3]. Согласно ряду исследований, снижение теломеразной активности может быть одной из причин развития прогностически неблагоприятных сосудистых изменений [4]. Высокая теломеразная активность независимо от длины теломер играет протективную роль в отношении профилактики кардиоваскулярных событий, сохраняя структурно-функциональный баланс эндотелия, ингибируя патологическую гиперэкспрессию белков, связанных со старением гладкомышечных клеток. Дискутабельным остается вопрос о роли в становлении синдрома раннего сосудистого старения ряда коморбидных состояний, в том числе широко распространенной во всем мире патологии щитовидной железы (ЩЖ).

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в перечне эндокринных заболеваний патология ЩЖ занимает второе место после нарушения углеводного обмена. Значительную роль в «портрете» тиреоидной патологии играют экзогенные (йодный дефицит и низкая обеспеченность микронутриентами, последствия воздействия ионизирующей радиации и т. д.) и генетические факторы [5]. Являясь регионом, эндемичным по недостатку йода с одной стороны и, находящимся под воздействием последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции с другой, для Республики Беларусь проблема раннего сосудистого старения и вклада в атерогенез дисфункции ЩЖ имеет особую актуальность.

Результаты многих исследований подтвердили прямое и опосредованное влияние манифестного гипотиреоза на течение атеросклероза и развитие кардиоваскулярных осложнений [6]. Но роль субклинического гипотиреоза (СГ) в формировании гиперлипидемии и атерогенеза до конца не изучена. Нет единого представления и четкого диагностического регламента в отношении стратификации кардиоваскулярных рисков у бессимптомных пациентов с коморбидной патологией. Всевозрастающий научный и практический интерес вызывает оценка сосудистого ремоделирования на доклинических стадиях и предупреждение атеросклероз-ассоциированных осложнений у коморбидных пациентов с помощью легко интерпретируемых, экономически и технически доступных маркеров.

Цель исследования. Оценить характеристики липидограммы, количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы, масштабы атеросклеротического поражения коронарного бассейна, установить взаимосвязь дисфункции щитовидной железы с маркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса, концентрацией теломеразы у бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Материал и методы

В исследование включено 170 пациентов с различным гормональным статусом ЩЖ (55 мужчин и 115 женщин) без клинических признаков и анамнеза ИБС. На момент включения в исследование терапии статинами, левотироксинном, антигипертензивными или йодсодержащими препаратами, вышеозначенные лица не получали. С учетом гормонального статуса ЩЖ сформировано два сопоставимых (по полу, возрасту, артериальной гипертензии, курению, семейному анамнезу ранних сердечно-сосудистых событий) группы: 120 – с СГ (уровень ТТГ > 4,0 мМЕ/л при нормальных характеристиках свободных фракций тиреоидных гормонов), средний возраст составил 53,27±9,3 лет и 50 пациентов без дисфункции ЩЖ (средний возраст 49,21±9,07 лет).

Компьютерная томография сердца с контрастированием коронарных артерий (КТ-КАГ) проводилась на двухэнергетическом аппарате Siemens SOMATOM Force на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца. Гемодинамически значимым считали стеноз коронарных артерий более 50 %.

Биохимические показатели липидного спектра выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США).

У всех включенных в исследование пациентов оценивали общий клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (Micros-60, ABX, Франция). Индексы системного воспаления были рассчитаны по формулам [7]:

SIRI (Systemic Inflammation Response Index – индекс системного воспалительного ответа) = абс. количество нейтрофилов × абс. количество моноцитов / абс. количество лимфоцитов;

AISI (Aggregate Inflammation Systemic Index – совокупный системный индекс воспаления) = абс. количество нейтрофилов × абс. количество моноцитов × абс. количество тромбоцитов / количество лимфоцитов.

Для нормального состояния межклеточного матрикса необходимо равновесие между активностью матриксной металлопротеиназы 9 типа и ее ингибиторами (комплекс MMP-9/TIMP-1). Использован набор Human TIMP-1 Quantikine ELISA Kit, предназначенный для количественного определения человеческого тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови и слюны методом иммуноферментного анализа (ИФА). Количественный анализ MMP-9 проводили с использованием наборов ИФА Thermo Fisher (№ BMS2016-2) согласно инструкции производителя. Определение количества MMP-9 в сыворотке регистрировалось в планшет-ридере для ИФА Sunrise (Тесан, Австрия).

Анализ биомаркеров раннего сосудистого старения выполнялся сотрудниками лаборатории фармакологических исследований Государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси». Концентрацию теломеразы определяли с помощью набора Human TE

(Telomerase) ELISA Kit (Elabscience) в соответствии с инструкцией производителя.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA). Для статистического описания выборок с нормальным распределением применялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m); выборки, имеющие распределение, отличное от нормального – медианы (Me) и межквартильного размаха (25–75-й процентиля). Сопоставление межгрупповых данных по количественному признаку проводилось при помощи критерия Стьюдента (t) или U -критерия Манна-Уитни соответственно. С целью сравнения групп по качественным признакам использовали анализ частоты встречаемости признака согласно критерию соответствия (χ^2) либо точного критерия Фишера (F). Для определения взаимосвязи двух признаков применен корреляционный анализ с использованием метода Спирмена. Оценивалась значимость, направление связи и сила корреляционных взаимодействий: при коэффициенте корреляции $r < 0,3$ – слабая, $0,3–0,69$ – умеренная, $0,7$ и более – сильная связь. Полученные данные интерпретировались как достоверные, а различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с СГ статистически значимо выше регистрировались показатели общего холестерина ($5,7 \pm 0,12$ ммоль/л против $5,09 \pm 0,10$ ммоль/л; $p = 0,014$), триглицеридов ($1,39 \pm 0,07$ ммоль/л против $1,03 \pm 0,10$ ммоль/л; $p = 0,014$), ХС-ЛПНП ($3,98 \pm 0,02$ ммоль/л против $3,05 \pm 0,13$ ммоль/л; $p = 0,005$). Среднегрупповые значения антиатерогенных ХС-ЛПВП в группе пациентов с субклиническим гипотиреозом составили $1,03 \pm 0,11$ ммоль/л против $1,48 \pm 0,06$ ммоль/л в группе пациентов без

дисфункции ЩЖ ($p = 0,032$). Согласно рекомендованному ВОЗ классификационному подходу гиперлипидемий [8], у клинически здоровых пациентов с СГ удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии был значимо выше в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ: 91,7% ($n = 110$) против 68,0% ($n = 34$) ($\chi^2 = 15,26$; $p = 0,0001$). Из них Pa тип гиперлипидемии диагностирован у 66,7 % ($n = 80$) против 50,0 % ($n = 25$) ($\chi^2 = 4,15$; $p = 0,042$), Pb тип гиперлипидемии – у 25,0 % ($n = 30$) пациентов с гиподисфункцией ЩЖ и 18,0 % ($n = 9$) пациентов без патологии ЩЖ соответственно.

Количественные и индексированные показатели лейкоцитарной формулы бессимптомных пациентов представлены в таблице 1. У лиц с СГ статистически значимо выше были абсолютные значения нейтрофилов, моноцитов, и индексы системного воспалительного ответа и совокупного системного индекса воспаления: SIRI ($0,9$ ($0,6–1,2$) против $0,7$ ($0,4–0,9$) ($U = 1282,0$; $p = 0,001$) и AISI ($212,3$ ($142,3–289,8$) против $139,5$ ($105,5–203,9$) ($U = 1307,5$; $p = 0,001$).

Пороговые значения, ассоциированные с атеросклеротическим поражением и высоким риском кардиоваскулярных осложнений, составляют для SIRI $> 1,05$ и AISI > 248 [9]. У пациентов с СГ доля лиц с SIRI $> 1,05$ составила 46,7 % ($n = 56$) против 8,0 % ($n = 4$) ($\chi^2 = 23,11$; $p = 0,000$); с AISI > 248 – 36,7 % ($n = 44$) против 8,0 % ($n = 4$) лиц без дисфункции щитовидной железы ($\chi^2 = 14,31$; $p = 0,000$).

Стабильность атеросклеротической бляшки (АСБ) зависит от состояния ее фиброзной покрышки, состоящей из коллагена и эластина. К истончению покрышки АСБ ведет расщепление коллагена и других компонентов матрикса ферментами, такими как матриксные металлопротеиназы (MMP). MMP освобождаются из клеток под действием разных факторов, в том числе – цитокинов. В нормальной сосудах

Таблица 1 – Сравнительная оценка количественных и индексированных показателей лейкоцитарной формулы бессимптомных пациентов с субклиническим гипотиреозом и нормальным гормональным статусом щитовидной железы

Table 1 – Comparative assessment of quantitative and calculated indicators of the leukocyte formula of asymptomatic patients with subclinical hypothyroidism and normal hormonal status of the thyroid gland

Показатель	Референтный интервал	Субклинический гипотиреоз ($n = 120$)	Эутиреоз ($n = 50$)	U	p
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	2,0–5,5	3,4 (2,7–4,1)	2,8 (2,4–3,6)	1566,0	0,034
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,2–3,5	1,8 (1,5–2,2)	2,0 (1,6–2,4)	1897,5	0,492
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,08–0,6	0,5 (0,4–0,6)	0,4 (0,3–0,5)	1339,0	0,002
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	150,0–450,0	225,0 (192,0–263,0)	228,0 (207,0–262,0)	1989,5	0,772
SIRI	$< 1,05$	0,9 (0,6–1,2)	0,7 (0,4–0,9)	1282,0	0,001
AISI	$< 248,0$	212,3 (142,3–289,8)	139,5 (105,5–203,9)	1307,5	0,001

Примечание: AISI – совокупный системный индекс воспаления; SIRI – индекс системного воспалительного ответа.

Note: AISI – Aggregate Inflammation Systemic Index, SIRI – Systemic Inflammation Response Index

стенке обнаруживаются только MMP 2 типа, тогда как большинство других подтипов определяются только в атероме. MMP-9-маркер воспаления и фиброза эндотелия, характеризующий статус «здесь и сейчас». По сей день продолжается изучение роли MMP-9 и ее ингибитора (тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP-1)) на доклинических стадиях атеросклероза. В ряде исследований доказано значимое повышение уровня MMP-9 и TIMP-1 и 2 при атеросклерозе у пациентов с клиникой ИБС, увеличение концентрации маркеров деградации межклеточного матрикса служит независимыми предикторами БСК [10].

Среднегрупповые концентрации MMP-9 и TIMP-1 обследованных пациентов представлены в таблице 2. В группе пациентов с СГ показатель MMP-9 и индекс MMP-9/TIMP-1 составили 244,43 (164,51–328,83) нг/мл против 190,6 (148,76–254,83) нг/мл ($U=548,5$; $p=0,007$) и 3,52 (1,8–5,75) нг/мл против 3,05 (1,87–4,65) нг/мл ($U=587,5$; $p=0,041$) в группе пациентов с нормальной функцией ЩЖ.

Таблица 2 – Концентрация матриксной металлопротеиназы (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (TIMP-1) у пациентов с субклиническим гипотиреозом

Table 2 – Concentrations of matrix metalloproteinase (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) in patients with subclinical hypothyroidism and normal thyroid function

Показатель	Субклинический гипотиреоз (n=120)	Эутиреоз (n=50)	U	p
MMP-9, нг/мл	244,43 (164,51–328,83)	190,6 (148,76–254,83)	548,5	0,007
MMP-9/ TIMP-1	3,52 (1,8–5,75)	3,05 (1,87–4,65)	587,5	0,041

Примечания: MMP-9 – концентрация матриксной металлопротеиназы-9, TIMP-1 – уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1

В группе лиц с СГ концентрация теломеразы составила 7,9 (6,4–9,6) против 9,6 (7,7–10,2) нг/мл у пациентов без дисфункции ЩЖ ($U=882,5$; $p=0,009$).

По данным КТ-КАГ, наличие признаков коронарного атеросклероза зафиксировано у 34,2 % (n=41) обследованных лиц с СГ против 12,0 % (n=6) без дисфункции ЩЖ ($\chi^2=8,67$; $p=0,003$). Атеросклеротическое поражение со стенозом просвета менее 50 % верифицировано у 30,8 % (n=37) обследованных с СГ против 10,0 % (n=5) без дисфункции ЩЖ ($\chi^2=8,23$; $p=0,004$); АСБ >50 % верифицированы у 3,3 % (n=4) пациентов с СГ без клинических проявлений ИБС. Многососудистое атеросклеротическое поражение (два и более) коронарных артерий диагностировано у 25,0 % (n=30), считавших себя абсолютно здоровыми лицами с СГ против 2,0 % (n=1) без нарушения функции ЩЖ ($F=0,074$; $p=0,0001$). Полученные результа-

ты свидетельствуют о более агрессивном течении дислипидемии и коронарного атеросклероза у лиц с тиреоидной патологией, что требует самого пристального внимания со стороны всей терапевтической службы к вопросам диспансеризации трудоспособного населения: во-первых, введения обязательного лабораторного скрининга на предмет дисфункции ЩЖ при проведении профилактических осмотров, во-вторых, у бессимптомных лиц с впервые верифицированной патологией ЩЖ – соблюдения алгоритма неинвазивной диагностики доклинических стадий атеросклероза [11].

Установлена прямая, средней силы корреляционная связь между лабораторно подтвержденным СГ и атерогенным типом гиперлипидемии ($r=0,52$; $p<0,05$), активностью MMP-9 ($r=0,30$; $p<0,05$), балансом MMP-9/TIMP-1 ($r=0,30$; $p<0,05$), наличием признаков многососудистого поражения коронарного бассейна ($r=0,38$; $p<0,05$).

Установлена прямая, средней силы взаимосвязь между SIRI и значением ТТГ ($r=0,38$; $p<0,05$), КТ-признаками атеросклеротического ($r=0,48$; $p<0,05$) полисосудистого ($r=0,53$; $p<0,05$) коронарного атеросклероза. AISI продемонстрировал прямую, средней силы связь с сочетанным поражением двух и более коронарных артерий ($r=0,48$; $p<0,05$). Таким образом, «новые» биомаркеры системного воспаления SIRI и AISI прямо взаимосвязаны с подтвержденным атеросклерозом и масштабами атеросклеротического поражения (полученный результат сопоставим с мнением зарубежных коллег [9]) и могут найти активное применение в клинической практике в дополнение к имеющимся оценочным шкалам риска сердечно-сосудистых событий.

Установлена обратная, средней силы корреляционная связь между лабораторно подтвержденным СГ и количественными значениями теломеразной концентрации ($r=-0,34$; $p<0,05$); между активностью теломеразы и коронарным атеросклерозом: АСБ КТ-КАГ ($r=-0,35$; $p<0,05$), поражением двух и более коронарных артерий ($r=-0,30$; $p<0,05$).

Анализ взаимосвязи между характеристиками теломеразной концентрации и биомаркерами воспаления у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом ЩЖ представлен в таблице 3. Установлена обратная, средней силы корреляционная взаимосвязь между теломеразной активностью и уровнем MMP-9 ($r=-0,31$; $p<0,05$), индексом MMP-9/TIMP-1 ($r=-0,30$; $p<0,05$), значениями SIRI ($r=-0,31$; $p<0,05$) и AISI ($r=-0,30$; $p<0,05$).

Полученные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, теломеразной активностью, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью MMP-9, воспалительным ответом, теломеразной концентрацией, атерогенным Па и Пв типом гиперлипидемии ($r=0,38$; $p<0,05$) указывают на участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования, возможно за счет стимуляции

Таблица 3 – Анализ взаимосвязи между характеристиками теломеразной концентрации и биомаркерами воспаления у пациентов обследованных групп с различным гормональным статусом щитовидной железы

Table 3 – Analysis of the relationship between telomerase concentration and inflammatory biomarkers in patients with different thyroid hormonal status

Показатель	Концентрация теломеразы, нг/мл
MMP-9, нг/мл	-0,31
MMP-9/TIMP-1	-0,30
SIRI	-0,31
AISI	-0,30

процессов деградации межклеточного матрикса под влиянием вторичной гиперлипидемии, хронического воспаления и снижения протективной роли теломеразной активности в поддержании структурно-функционального баланса эндотелия. Полученные данные еще раз напоминают о целесообразности детальной оценки липидного спектра, а не изолированного учета уровня общего холестерина, своевременного применения у коморбидных пациентов с эндокринной патологией немедикаментозной стратегии, при необходимости – агрессивного назначения

медикаментозной гиполипидемической терапии с целью профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Выводы

Полученные взаимосвязи между нарушением функционального статуса ЩЖ и дислипидемией, масштабами коронарного атеросклероза, теломеразной активностью, биомаркерами воспаления и деградации межклеточного матрикса; между активностью матриксной металлопротеиназы 9 типа, воспалительным ответом, теломеразной концентрацией, атерогенным IIa и IIb типом гиперлипидемии указывают на значимое участие дисфункции ЩЖ в патогенезе атеросклеротического ремоделирования. Определение концентрации MMP-9 и индекса MMP-9/TIMP-1 может служить независимыми маркерами микро- и макроангиопатий на любом этапе сердечно-сосудистого континуума, вне зависимости от наличия клинической симптоматики. «Новые» биомаркеры системного воспаления SIRI и AISI взаимосвязаны с верифицированным атеросклерозом и масштабами атеросклеротического поражения и могут найти активное применение в клинической практике в дополнение к имеющимся оценочным шкалам риска сердечно-сосудистых событий.

Литература

- European Health Information Gateway / World Health Organization. – URL: <https://gateway.euro.who.int/en/> (date of access: 28.02.2024).
- Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – URL: <https://www.belstat.gov.by/> (дата обращения: 28.02.2024).
- Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention / P. Kong, Z. Y. Cui, X. F. Huang [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2022. – Vol. 7, № 1. – P. 131. – doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
- Smith, E. M. Structural biology of telomeres and telomerase / E. M. Smith, D. F. Pendlebury, J. Nandakumar // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 1. – P. 61-79. – doi: 10.1007/s00018-019-03369-x.
- Динамический мониторинг йодной обеспеченности в Беларуси: результаты и проблемы / Т. В. Мохорт, Н. Д. Коломиец, С. В. Петренко [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 170-179. – doi: 10.14341/probl8686. – edn: UUBCUQ.
- Вторичная гиперлипидемия и атеросклероз у пациентов с патологией щитовидной железы / Е. Б. Петрова, О. Н. Шишко, Т. В. Статкевич [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* – 2022. – Т. 14, № 6. – С. 814-829. – doi: 10.34883/PI.2022.14.6.010. – edn: PUQVJT.
- Dynamic Status of SIRI and SIRS Alters the Risk of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kailuan Cohort Study / J. Li, D. He, J. Yu [et al.] // *J. Inflamm. Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 5945-5957. – doi: 10.2147/JIR.S378309.
- 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) / F. L. J. Visseren, F. Mach, Y. M. Smulders [et al.] // *Eur.*

Heart. J. – 2021. – Vol. 42, № 34. – P. 3227-3337. – doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.

- Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью / В. А. Шварц, С. М. Талибова, М. А. Сокольская [и др.] // *Российский кардиологический журнал.* – 2024. – Т. 29, № 8. – С. 67-64. – doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025. – edn: FIDYSH.
- The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability / T. Li, X. Li, Y. Feng [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2020. – Vol. 2020. – Art. 3872367. – doi: 10.1155/2020/3872367.
- Неинвазивная диагностика доклинических стадий коронарного и прецеребрального атеросклероза у пациентов с впервые выявленным гипертоническим кризом / Е. Б. Петрова, О. Н. Шишко, Е. А. Григоренко [и др.] // *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски.* – 2024. – Т. 8, № 2. – С. 2287-2299.

References

- World Health Organization. European Health Information Gateway [Internet]. Available from: <https://gateway.euro.who.int/en/>
- National Statistical Committee of the Republic of Belarus [Internet]. Available from: <https://www.belstat.gov.by/> (Russian).
- Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
- Smith EM, Pendlebury DF, Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(1):61-79. doi: 10.1007/s00018-019-03369-x.
- Mokhort TV, Kolomiets ND, Petrenko SV, Fedorenko EV, Mokhort AG. Dynamic monitoring of iodine sufficiency in belarus: results and problems. *Problems of endocrinol-*

- ogy. 2018;64(3):170-179. doi: 10.14341/probl8686. edn: UUBCUQ.
6. Petrova E, Shishko O, Statkevich T, Belskaya M, Pleshko A, Mychkova H, Mitkovskaya N. Secondary hyperlipidemia and atherosclerosis in patients with thyroid pathology. *Cardiology in Belarus*. 2022;14(6):814-829. doi: org/10.34883/PI.2022.14.6.010. edn: PUQVJT. (Russian).
 7. Li J, He D, Yu J, Chen S, Wu Q, Cheng Z, Wei Q, Xu Y, Zhu Y, Wu S. Dynamic Status of SII and SIRI Alters the Risk of Cardiovascular Diseases: Evidence from Kailuan Cohort Study. *J Inflamm Res*. 2022;15:5945-5957. doi: 10.2147/JIR.S378309.
 8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglul L, Tonstad S, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
 9. Shvarts VA, Talibova SM, Sokolskaya M.A., Ispiryay AYU, Shvarts EN, Petrosyan AD, Merzlyakov VYu, Skopin AI, Donakanyan SA. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(8): 67-64. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6025. edn: FIDYSH. (Russian).
 10. Li T, Li X, Feng Y, Dong G, Wang Y, Yang J. The Role of Matrix Metalloproteinase-9 in Atherosclerotic Plaque Instability. *Mediators Inflamm*. 2020;6(2020):3872367. doi: 10.1155/2020/3872367.
 11. Petrova EB, Shishko ON, Grigorenko EA, Statkevich TV, Pleshko AA, Chernyak SV, Kozich IA, Pichugina AA, Gunich SV, Makhnach SA, Mitkovskaya NP. Non-invasive diagnostics of preclinical stages of coronary and precerebral atherosclerosis in patients with newly diagnosed hypo- and hyperthyroidism. *Emergency cardiology and cardiovascular risks*. 2024;8(2):2287-2299. (Russian).

NEW BIOMARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION SIRI AND AISI, RELATIONSHIP WITH THE PROCESSES OF EARLY VASCULAR AGING IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND ASYMPTOMOUS ATHEROSCLEROSIS OF THE CORONARY ARTERIES

**E. B. Petrova^{1,2}, O. N. Shishko^{1,3}, S. E. Ogurtsova³, M. I. Belskaya², M. G. Kaliadka²,
I. I. Russkikh², N. P. Mitkovskaya^{1,2}**

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Belarus

³Minsk City Clinical Endocrinology Center, Minsk, Belarus

⁴Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Purpose of the study. To evaluate the characteristics of the lipid profile, quantitative and indexed values of the leukocyte formula, the extent of coronary atherosclerosis, to establish the relationship of subclinical hypothyroidism (SH) with markers of inflammation and degradation of the intercellular matrix, telomerase concentration in asymptomatic patients with endocrine pathology.

Material and methods. A total of 170 patients with different hormonal status of the thyroid gland (55 men and 115 women) without clinical manifestations and history of coronary heart disease were examined. Anamnestic, clinical and laboratory (lipid spectrum, absolute and indexed indicators of the leukocyte formula of the general clinical blood test, biomarkers of degradation of the intercellular matrix and telomerase concentration) data were analyzed. In order to visualize atherosclerosis computed tomographic angiography of the heart was performed.

Results. In patients with SH, the proportion of individuals with atherogenic IIa and IIb type hyperlipidemia was 91.7% (n=110) vs 68.0% (n=34) in individuals without thyroid dysfunction ($\chi^2=15.26$; $p=0.0001$). Multivessel atherosclerotic lesions (2 or more) of the coronary arteries were diagnosed in 25.0% (n=30) of individuals with SH who considered themselves absolutely healthy ($F=0.074$; $p=0.0001$). A direct, moderate correlation between SH and the atherogenic type of hyperlipidemia ($r=0.52$; $p<0.05$), inflammatory markers, MMP-9 activity ($r=0.30$; $p<0.05$), MMP-9/TIMP-1 balance ($r=0.30$; $p<0.05$), the presence of multivessel coronary artery disease ($r=0.38$; $p<0.05$) were established; an inverse, moderate correlation between telomerase activity and the MMP-9 level ($r=-0.31$; $p<0.05$), MMP-9/TIMP-1 index ($r=-0.30$; $p<0.05$), the values of the "new" inflammation biomarkers SIRI ($r=-0.31$; $p<0.05$) and AISI ($r=-0.30$; $p<0.05$) were established.

Conclusions. The obtained relationships between subclinical hypothyroidism and dyslipidemia, the extent of coronary atherosclerosis, telomerase activity, biomarkers of inflammation and degradation of the extracellular matrix; between the activity of matrix metalloproteinase type 9, inflammatory response, telomerase concentration, atherogenic IIa and IIb hyperlipidemia indicate a significant role of thyroid dysfunction in the pathogenesis of atherosclerotic

remodeling. Determination of the concentration of MMP-9 and the MMP-9/TIMP-1 index can serve as independent markers of micro- and macroangiopathies at any stage of the cardiovascular continuum, regardless of the presence of clinical symptoms. "New" biomarkers of systemic inflammation SIRI and AISI are associated with confirmed atherosclerosis and the extent of atherosclerotic lesions and can find active application in clinical practice in addition to existing assessment scales for the risk of cardiovascular events.

Keywords: subclinical hypothyroidism, hyperlipidemia, telomerase activity, atherosclerosis, inflammation, SIRI, AISI, matrix metalloproteinase-9, MMP-9

For citation: Petrova EB, Shishko ON, Ogurtsova SE, Belskaya MI, Kaliadka MG, Russkikh II, Mitkovskaya NP. New biomarkers of systemic inflammation SIRI and AISI, relationship with the processes of early vascular aging in patients with subclinical hypothyroidism and asymptomatic atherosclerosis of the coronary arteries. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2025;23(2):140-146. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-2-140-146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках НИОК(Т)Р по заданию 02.32 «Разработать и внедрить метод прогнозирования развития атеросклероза у пациентов с гипо- и гипертиреозом» подпрограммы «Кардиология и кардиохирургия», государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021–2025 годы. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Financing. The study was conducted within the Research and Development framework under task 02.32 “To develop and implement a method for predicting the development of atherosclerosis in patients with hypo- and hyperthyroidism” of the subprogram “Cardiology and Cardiac Surgery” under the guidelines of the state scientific and technical program “Scientific and technical support of quality and availability of healthcare services”, 2021-2025. The authors did not receive financial support from drug and medical device manufacturing companies.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Петрова Екатерина Борисовна / Petrova Ekaterina, e-mail: katrin.sk-81@tut.by, ORCID: 0000-0003-2890-2930

Шишко Ольга Николаевна / Shishko Olga, ORCID: 0000-0002-1484-8876

Огурцова Светлана Эдуардовна / Ogurtsova Svetlana, ORCID: 0000-0003-2612-1823

Бельская Маргарита Ивановна / Belskaya Margarita, ORCID: 0000-0001-9042-3207

Колядко Марина Георгиевна / Kaliadka Marina, ORCID: 0000-0001-6357-2143

Русских Ирина Ивановна / Russkikh Iryna, ORCID: 0000-0002-0791-8338

Митьковская Наталья Павловна / Mitkovskaya Natalia, ORCID: 0000-0002-9088-721X

* – автор, ответственный за переписку / *corresponding author*

Поступила / Received: 31.01.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2025