

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-21-28

УРОВЕНЬ МАРКЕРНЫХ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ГИДРОЛАЗ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА И УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ**О. В. Цыганкова^{1,2}, Н. Е. Евдокимова², Ю. И. Рагино², Л. Д. Латынцева², В. В. Веретюк¹,
А. А. Старичкова¹**¹ *ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52*² *НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии
и генетики СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования — оценить сывороточную концентрацию трех маркерных лизосомальных гидролаз (катепсина D, кислой фосфатазы (КФ) и кислой ДНКазы (кДНКазы)) у женщин с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), возраста и изучить их ассоциации с антропометрическими показателями, гликемией, инсулинемией и индексом НОМА-IR, биомаркерами атеросклероза. В исследование включено 285 женщин в возрасте 35–65 лет (медиана возраста составила 54,4 года (25 и 75% процентиля — соответственно 43,2 и 61,3 года), перенесших инфаркт миокарда не ранее 30 дней до обследования. Пациентки разделялись на первую и вторую возрастные группы (соответственно 35–55 и 56–65 лет), а также на группы в соответствии с содержанием половых гормонов: $ФСГ \geq$ и <30 мМЕ/мл и $Т \geq$ и <3 нмоль/л. По результатам сравнительного и корреляционного анализа у женщин 35–65 лет при уровне $ФСГ \geq 30$ мМЕ/мл концентрация катепсина D была больше ($p < 0,05$), чем у пациенток с содержанием $ФСГ < 30$ мМЕ/мл, а у женщин 35–55 лет был выше и уровень КФ ($p = 0,025$). Ассоциации высокого уровня андрогена с лизосомальной гиперферментемией продемонстрированы лишь во второй возрастной группе, где при содержании $Т \geq 3$ нмоль/л регистрировалась более высокая концентрация всех трех лизосомальных энзимов. При многофакторном анализе в обеих

Цыганкова Оксана Васильевна — д-р мед. наук, проф. кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID0000-0003-0207-7063, e-mail: oksana_c.nsk@mail.ru

Евдокимова Наталья Евгеньевна — м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID0000-0003-3772-1058, e-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, ORCID0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

Латынцева Людмила Дмитриевна — канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением клиники НИИТПМ, с.н.с. лаборатории неотложной кардиологии, ORCID0000-0003-1913-5231, e-mail: ludmilanov2010@mail.ru

Веретюк Варвара Васильевна — ассистент кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, ORCID0000-0002-1530-3106, e-mail: varvara.veretyuk@gmail.com

Старичкова Анастасия Алексеевна — лаборант кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ, e-mail: nasuya94@mail.ru

возрастных группах подтверждается прямое воздействие периодов пери- и постменопаузы на выраженность лизосомальной ферментемии и, соответственно, негативный эффект на стабильность лизосомальных мембран. Так, уровень ФСГ прямо определял концентрацию КФ и кардиотропного катепсина D. Содержание кДНКазы у женщин с ИБС 56–65-и лет было положительно взаимосвязано с показателями, определяющими инсулин0-глюкозный гомеостаз: гликемией ($p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($p < 0,001$). Подобные ассоциации трех маркерных лизосомальных ферментов продемонстрировали первоочередной вклад уровня ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в повышение концентрации лизосомальных гидролаз у женщин с ИБС 35–65 лет и сопряженность кДНКазы с процессами, реализуемыми посредством инсулино-резистентности.

Ключевые слова: женщины, ишемическая болезнь сердца, фолликулостимулирующий гормон, тестостерон, катепсин D, кислая фосфатаза, кислая ДНКазы.

ВВЕДЕНИЕ

Роль лизосом в клеточном метаболизме сложно переоценить. Помимо участия в клеточном клиренсе и секреции, они вносят свой вклад в основополагающие биологические процессы, такие как репарация, клеточный гомеостаз, энергетический обмен, иммунный ответ, деление, старение клеток и процессы атерогенеза [1]. На сегодняшний день количество известных лизосомальных ферментов стремится к 100. Содержащиеся в интерстициальных клетках, макрофагах и лейкоцитах крови кислая фосфатаза (КФ), катепсин D и другие окислительно-восстановительные ферменты лизосом вносят существенный вклад в их высокую бактерицидную активность. Катепсин D — повсеместно экспрессирующийся лизосомальный фермент, его высокий уровень обнаружен в кардиомиоцитах и ассоциирован с увеличением риска коронарных событий. Кислая дезоксирибонуклеаза (кДНКазы) сосредоточена в матриксе лизосом и, частично, в ядре клетки, ее биологическая роль заключается в достижении баланса между белок-синтетическими процессами и внутриклеточным протеолизом, вплоть до запрограммированной клеточной гибели — апоптоза [2].

Важнейшая роль лизосомальных гидролаз в процессах воспаления любого генеза, в том числе асептического, на сегодняшний день является неоспоримой [3]. Лизосомальные энзимы можно отнести к локальным медиаторам воспаления (по В.Н. Титову), однако далее эти ферменты, при наличии этиологического фактора или уже без него, за счет увеличения содержания в крови продолжают процессы альтерации и деструкции, запуская цепную самоподдерживающуюся флогогенную реакцию, определяющую, в том числе, процессы атерогенеза [4]. Учитывая особую роль лизосом как чувствительных

индикаторов внутриклеточного метаболизма, поиск эффективных методов коррекции их катаболической активности, способных замедлить или даже предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний, с учетом половых, возрастных особенностей, особенно актуален для Российской Федерации и других стран с высокой кардиоваскулярной смертностью [5]. Ограниченное число публикаций, посвященных гендерным, эндокринным и возрастным аспектам, ассоциированным с плазменной концентрацией лизосомальных гидролаз при сердечно-сосудистой патологии, в том числе у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), обуславливает необходимость их детального изучения.

Цель исследования — оценить содержание в сыворотке крови маркерных лизосомальных гидролаз (катепсина D, КФ и кДНКазы) у женщин с ИБС в зависимости от уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона (Т), возраста и изучить их ассоциации с антропометрическими показателями, гликемией, инсулинемией и индексом НОМА-IR, биомаркерами атеросклероза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 285 женщин в возрасте 35–65 лет, медиана возраста составила 54,4 года (25 и 75% перцентили — соответственно 43,2 и 61,3 года). Все пациентки перенесли инфаркт миокарда (ИМ) не менее чем за 30 дней до включения в исследование. Женщины подразделялись на первую и вторую возрастные группы (соответственно 35–55 и 56–65 лет), а также на группы в соответствии с содержанием половых гормонов: ФСГ \geq и < 30 мМЕ/мл и Т \geq и < 3 нмоль/л при двукратном определении. Уровень половых гормонов измеряли методом иммуноферментного анализа. Учитывая известную вариабельность,

концентрацию половых гормонов определяли дважды: у женщин с сохранным менструальным циклом на 3–5 день в двух различных циклах, у женщин в менопаузе — с интервалом 20–30 дней. В исследование не были включены пациентки, имеющие в анамнезе некоронарогенные заболевания миокарда, перенесенный острый коронарный синдром или операции по реваскуляризации миокарда менее четырех недель до обследования, стенокардию напряжения IV функционального класса (ФК), вторичную артериальную гипертензию, сопутствующие хронические заболевания в фазе обострения, тяжелую печеночную или почечную недостаточность (хроническая болезнь почек стадии 3Б — 5), декомпенсированную хроническую сердечную недостаточность, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания (включая сахарный диабет 2 типа), алкогольную и наркотическую зависимость, прием препаратов, содержащих половые гормоны или влияющих на их обмен.

Дизайн исследования: наблюдательное одномоментное сравнительное. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией; протокол его проведения одобрен Комитетом по этике ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» (протокол № 4 от 06.03.2012).

Медиана возраста первого ИМ составила 53,3 года (25 и 75% процентиля — соответственно 44,8 и 62,5 года), повторный ИМ верифицирован в 20,4% случаев (58 человек), хирургическая реваскуляризация миокарда проводилась в 35,4% случаев (101 человек). Медиана длительности ИБС составила 4,6 года (25 и 75% процентиля — соответственно 1,1 и 6,6 года): до 5 лет — у 58,4% женщин, от 5 до 10 лет — у 25,7%, от 10 до 20 лет — у 15%, более 20 лет — у 0,9%. В клинической структуре ИБС превалировала стабильная стенокардия напряжения I–II ФК, которая имела место у 76,9% пациенток 35–55 лет и 78,7% в возрасте 56–65 лет, стенокардия напряжения III ФК встречалась у 2,6% пациенток первой возрастной группы и у 5,3% — второй возрастной группы, отсутствие ангинозных болей зарегистрировано соответственно в 20,5 и 16% случаев.

Пациенткам проведена антропометрия, учитывались индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). У обследованных были взяты образцы сыворотки крови натощак для измерения параметров липидного

спектра (содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и высокой (ХС ЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ)), уровня глюкозы и инсулина. Состояние инсулино-резистентности оценивали путем вычисления индекса НОМА-IR, степень окислительной модификации ЛПНП — посредством определения концентрации в них малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом. Уровень фибриногена, фактора некроза опухолей α (ФНО- α), интерлейкина 1 β (ИЛ 1- β) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) измеряли методом иммуноферментного анализа для оценки степени цитокинового ответа. Содержание С-реактивного белка определяли с высокой чувствительностью (вчСРБ) иммунотурбидиметрическим методом, активность маркерных лизосомальных гидролаз (катепсина D, КФ и кДНКазы) — в сыворотке крови, взятой из локтевой вены, спектрофотометрическим методом.

Описание количественных признаков при нормальном распределении значений выполнено с помощью среднего арифметического \pm стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (25; 75 процентиля). Характер распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Значимость различий количественных признаков в сравниваемых группах оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и *U*-критерия Манна — Уитни (при распределении, отличном от нормального). Для анализа ассоциаций признаков использовали корреляционный и многофакторный ковариационный анализ. Парциальный корреляционный анализ проводили для стандартизации по росту-весовым показателям. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность лизосомальных ферментов плазмы крови обследованных имела отличное от нормального распределение, поэтому для статистической обработки переменных использовались непараметрические методы. Сравнительный анализ показал, что у пациенток 35–55 лет активность катепсина D и КФ была выше при ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл, чем при его нормальных значениях, а у больных старшей возрастной группы — всех трех маркерных лизосомальных гидролаз (табл. 1). В группе пациенток с ФСГ

Таблица 1

Активность лизосомальных ферментов сыворотки у женщин с ИБС в зависимости от возраста и уровней ФСГ (Ме (25 и 75% процентиля))

Группа (ФСГ, мМЕ/мл)		Активность лизосомальных ферментов, мкмоль/л/ч		
		Катепсин D	КФ	кДНКаза
35–55 лет	1. ФСГ <30 n=29	1,64 (1,36; 2,29)	27,4 (20,8; 37,0)	43,4 (41,7; 49,0)
	2. ФСГ ≥30 n=49	2,34 (1,68; 2,45) p₁₋₂=0,009	47,3 (22,1; 58,0) p₁₋₂=0,025	42,1 (38,3; 47,4) p ₁₋₂ =0,387
56–65 лет	3. ФСГ <30 n=18	1,63 (1,37; 1,85) p ₁₋₃ =0,577	24,3 (20,8; 34,0) p ₁₋₃ =0,488	37,2 (32,3; 46,6) p₁₋₃=0,002
	4. ФСГ ≥30 n=189	1,79 (1,58; 2,23) p ₂₋₄ =0,060 p₃₋₄=0,014	31,5 (24,6; 37,8) p₂₋₄=0,023 p₃₋₄=0,001	43,7 (38,2; 49,7) p ₂₋₄ =0,808 p₃₋₄=0,004

<30 мМЕ/мл активность кДНКазы был выше в первой возрастной группе, чем во второй (p=0,002), а при ФСГ ≥30 мМЕ/мл — активность КФ (см. табл. 1).

При проведении парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела обнаружено, что у больных ИБС женщин 35–55 и 56–65 лет прямые ассоциации концентрации ФСГ ≥30 мМЕ/мл с активностью катепсина D (r=0,410, p=0,009 и r=0,241, p=0,003, соответственно) высокодостоверны. Также не зависела

от роста и массы тела прямая связь содержания ФСГ ≥30 мМЕ/мл с активностью КФ у женщин с ИБС 35–55 лет (r=0,476, p=0,001). У женщин второй возрастной группы сохранялась прямая ассоциация ФСГ <30 мМЕ/мл с активностью кДНКазы (r=0,375, p=0,002).

Аналогично изложенному выше, проведен сравнительный анализ активности лизосомальных гидролаз у пациенток с имеющейся ИБС в зависимости от возраста и концентрации Т (Табл. 2). У женщин первой возрастной группы

Таблица 2

Активность лизосомальных ферментов сыворотки у женщин с ИБС в зависимости от возраста и концентрации тестостерона (Ме (25 и 75% процентиля))

Группы (Т, нмоль/л)		Лизосомальные ферменты, мкмоль/л/ч		
		Катепсин D	Кислая фосфатаза	кДНКаза
35–55 лет	1. Т <3 n=42	1,23 (1,16; 1,36)	20,8 (18,3; 22,8)	43,4 (40,1; 49,8)
	2. Т ≥3 n=36	1,32 (1,22; 1,38) p ₁₋₂ =0,576	22,3 (18,6; 25,4) p ₁₋₂ =0,672	50,4 (42,3; 54,2) p ₁₋₂ =0,128
56–65 лет	3. Т <3 n=136	1,63 (1,41; 1,97) p₁₋₃<0,001	24,8 (21,6; 36,4) p₁₋₃<0,001	39,3 (36,3; 46,6) p ₁₋₃ =0,562
	4. Т ≥3 n=71	1,91 (1,87; 1,95) p₂₋₄=0,003 p ₃₋₄ =0,053	27,7 (24,4; 30,0) p₂₋₄=0,042 p ₃₋₄ =0,398	58,3 (52,9; 63,4) p₂₋₄=0,047 p₃₋₄=0,003

активность лизосомальных гидролаз существенно не различалась в зависимости от гипонормоандрогении. Во второй возрастной группе активность кДНКазы была в 1,5 раза выше при содержании Т ≥ 3 нмоль/л, чем при нормальном уровне Т ($p=0,003$). При референсных значениях Т активность катепсина D и КФ была значимо выше у пациенток 56–65 лет, чем у более молодых. У женщин с Т ≥ 3 нмоль/л показатели всех лизосомальных гидролаз были выше в 56–65 лет по сравнению с первой возрастной группой ($p<0,05$). Описанные закономерности были значимы при проведении парциального корреляционного анализа с контролем роста и массы тела ($p<0,05$).

У женщин с ИБС 35–55 лет в многофакторном анализе выявлен ряд прямых связей. На активность катепсина D и КФ влияла концентрация ФСГ ($p<0,001$) и ХС ЛПНП ($p<0,001-0,01$). Активность катепсина D зависела также от содержания ФНО- α ($p=0,018$), КФ — от уровня ОХС ($p=0,025$), ТГ ($p=0,036$) и МДА-30 ($p=0,041$). По результатам многофакторного анализа у пациенток второй возрастной группы все выявленные ассоциации носили прямой характер. Примечательно, что активность катепсина D и КФ определялись не только концентрацией ФСГ ($p<0,001-0,05$), как у пациенток в 35–55 лет, но и уровнем Т ($p<0,001$), при сохранении связей с атерогенными компонентами липидограммы (содержание ОХС, ТГ, $p<0,01$) и нелипидными биомаркерами атерогенеза (с концентрацией ФНО- α для катепсина D и уровнем МДА для КФ, $p<0,05$). С помощью многофакторного анализа определено влияние липидных, гуморальных и метаболических факторов на активность кДНКазы. Показано, что у женщин 35–55 лет она зависела лишь от ОТ ($p=0,006$), тогда как у женщин 56–65 лет — от гликемии ($p<0,001$), индекса НОМА-IR ($p<0,001$), содержания ТГ ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,001$) и уровня вчСРБ ($p=0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение активности лизосомальных гидролаз у женщин с эстрогендефицитом в обеих возрастных группах отражает значимость этого фактора как дестабилизатора мембран лизосом, что противоречит некоторым литературным сведениям о каталитической роли эстрадиола в процессах клеточной аутофагии [6], но объяснимо с позиций наличия стабилизирующих мембраны лизосом свойств эндогенного эстрадиола

у женщин [7]. Возможно, что эффект эстрогенов модулируется в зависимости от гуморального «окружения» клетки [8]. Более высокая активность КФ при содержании ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл в группе 35–55 лет, чем у пациенток более старшего возраста, может отражать раннее вовлечение КФ в процессы перекисного окисления липидов и атерогенез с последующей «энзимопатией потребления» [9].

Новизной нашего исследования явились данные о взаимосвязи гиперандрогении у больных ИБС женщин 56–65 лет с высокой активностью кДНКазы — такая закономерность описана впервые и в литературе не встречается. Зависимость активности КФ от липидных параметров, а именно содержания ОХС и ТГ, у женщин 35–55 лет с имеющейся ИБС может быть обусловлена структурными изменениями в липидном компоненте мембран лизосом, увеличивающими их проницаемость [4].

Отражая ферментную гетерогенность различных тканей, катепсин D как ключевой энзим кардиомиоцитов зависит от содержания ФНО- α , свидетельствуя о дестабилизирующем влиянии на лизосомы миокарда повышенной экспрессии данного цитокина, что является прогностически неблагоприятным фактором [10]. Ассоциация активности КФ и уровня МДА обусловлена тем, что при ишемическом повреждении миокарда в патологический процесс вовлекается прежде всего не кардиомиоцит, а соединительнотканые структуры сердца и клетки «первого эшелона» периферической крови — нейтрофилы, которые активно мигрируют в миокард и являются главным фактором в воспалительном процессе любого генеза за счет своих мощных кислородзависимых и кислороднезависимых (лизосомальные ферменты) биоцидных механизмов, находящихся в тесном взаимодействии [11].

Выявленная нами лизосомомобилизирующая роль гиперандрогении у женщин с ИБС 56–65 лет также представляет научный интерес, поскольку литературные источники, отражающие связь уровня андрогенов у женщин с сывороточной активностью лизосомальных гидролаз при различной соматической патологии, в том числе кардиоваскулярной, крайне разнородны и противоречивы. Так, в исследовании Д. Zhao et al. высокий уровень тестостерона у женщин в постменопаузе ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Данное положение подтверждают С.А. Penn et al., продемонстрировав независимую связь между содержанием коронарного кальция и гиперандрогенией у женщин 40–75 лет [13]. В то же время М.К. Ng et al. установили, что андрогены усиливают экспрессию генов, связанных с атеросклерозом, в том числе ответственных за высокую сывороточную активность лизосомальных гидролаз у мужчин, однако не доказали этот эффект у женщин [14]. И наконец, результаты Роттердамского исследования, включавшего 2878 женщин в пери- и постменопаузе с гиперандрогенией, не показали взаимосвязи высокого уровня андрогенов с риском сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Обращает на себя внимание, что активность кДНКазы в обеих возрастных группах пациенток зависела не от уровня половых стероидов, а от дисметаболических характеристик, прямо или опосредованно участвующих в формировании инсулино-резистентности и эндотелиальной дисфункции, что имеет принципиальное значение в патогенезе ИБС у женщин [16]: в 35–55 лет — от ОТ, в 56–65 лет — от гликемии, индекса НОМА-IR, содержания ТГ, ИМТ и концентрации вЧСРБ. Последний, учитывая выраженность процессов субклинического воспаления при различных нарушениях углеводного обмена, оказывает значительный вклад в повышение проницаемости лизосомальных мембран, вплоть до их дегградации [17]. Акселерация прогрессивного клеточного «старения» при нарушениях углеводного обмена, опосредованная процессами аутофагии и апоптоза, обусловлена ключевой ролью кДНКазы. Наличие положительных ассоциаций активности этой эндонуклеазы с гликемией и индексом НОМА-IR демонстрирует взаимосвязь процессов катаболизма с различными вариантами нарушений углеводного обмена, вплоть до программируемой клеточной гибели [18].

ВЫВОДЫ

У больных ИБС женщин как в 35–55, так и в 56–65 лет при содержании ФСГ ≥ 30 мМЕ/мл активность катепсина D выше ($p < 0,05$), чем у пациенток с нормальным уровнем ФСГ, а у женщин первой возрастной группы была больше и активность КФ ($p = 0,025$), отражая негативное воздействие периодов пери- и постменопаузы на стабильность лизосомальных мембран.

Воздействие гиперандрогении на лизосомальную ферментатию выражено меньше: лишь в 56–65 лет уровень $T \geq 3$ нмоль/л сопровождался более высокой активностью кДНКазы в сравнении с пациентками с нормальным содержанием Т сыворотки ($p = 0,003$). Влияние возраста как фактора, дестабилизирующего лизосомальные мембраны, проявлялось как в группе женщин с высоким уровнем Т, так и при его нормальных значениях.

У пациенток с ИБС 35–65 лет в многофакторном анализе прямое влияние на активность КФ и катепсина D сыворотки оказывал уровень ФСГ ($p < 0,001–0,05$). Активность кДНКазы у женщин с ИБС 56–65 лет положительно взаимосвязана с показателями, определяющими инсулино-глюкозный гомеостаз (гликемией ($p < 0,001$), индексом НОМА-IR ($p < 0,001$)), отражая роль данной эндонуклеазы в патологических процессах, реализуемых через механизмы инсулино-резистентности.

Работа частично выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем № АА-АА-А17–117112850280–2 и № 0541–2014–0004.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ballabio A., Bonifacino J. S. Lysosomes as dynamic regulators of cell and organismal homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2020; 21 (2): 101–118. doi: 10.1038/s41580–019–0185–4
2. Hoes M.F., Tromp J., Ouwerkerk W., Bomer N., Oberdorf-Maass S.U., Samani N.J., Ng L.L., Lang C.C., van der Harst P., Hillege H., Anker S.D., Metra M., van Veldhuisen D.J., Voors A.A., van der Meer P. The role of cathepsin D in the pathophysiology of heart failure and its potentially beneficial properties: a translational approach. *Eur. J. Heart Fail.*, 2020; 22 (11): 2102–2111. doi: 10.1002/ejhf.1674
3. Rozenfeld P., Feriozzi S. Contribution of inflammatory pathways to Fabry disease pathogenesis. *Mol. Genet. Metab.* 2017; 122 (3): 19–27. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.004
4. Ahmad F., Leake D.S. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages. *J. Lipid Res.*, 2019; 60 (1): 98–110. doi: 10.1194/jlr.M088245
5. Цыганкова О.В., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И. Ишемическая болезнь

- сердца у женщин. Особенности факторов риска и клинического течения инфаркта миокарда в зависимости от возраста. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2010; (1): 23–32.
6. Wei Y., Huang J. Role of estrogen and its receptors mediated-autophagy in cell fate and human diseases. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2019; 191: 105380. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105380
 7. Azcoitia I., Barreto G.E., Garcia-Segura L.M. Molecular mechanisms and cellular events involved in the neuroprotective actions of estradiol. Analysis of sex differences. *Front. Neuroendocrinol.*, 2019; 55: 100787. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100787
 8. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г., Рагино Ю.И., Платонов Д.Ю., Пустоветова М.Г. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину. *Атеросклероз*, 2014; 10 (1): 44–55.
 9. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л., Бондарева З.Г. Обмен половых гормонов в организме мужчины через призму кардиоваскулярного риска. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2014; (1): 17–24
 10. Bartekova M., Radosinska J., Jelemensky M., Dhalla N.S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. *Heart Fail. Rev.*, 2018; 23 (5): 733–758. doi: 10.1007/s10741-018-9716-x
 11. Puhl S.L., Steffens S. Neutrophils in post-myocardial infarction inflammation: Damage vs. resolution? *Front. Cardiovasc. Med.*, 2019; 6: 1–25. doi: 10.3389/fcvm.2019.00025
 12. Zhao D., Guallar E., Ouyang P., Subramanya V., Vaidya D., Ndumele C.E., Lima J.A., Allison M.A., Shah S.J., Bertoni A.G., Budoff M.J., Post W.S., Michos E.D. Endogenous sex hormones and incident cardiovascular disease in post-menopausal women. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (22): 2555–2566. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.083
 13. Penn C.A., Chan J., Mesaros C., Snyder N.W., Rader D.J., Sammel M.D., Dokras A. Association of serum androgens and coronary artery calcium scores in women. *Fertil. Steril.*, 2019; 112 (3): 586–593. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.024
 14. Ng M.K., Quinn C.M., McCrohon J.A., Nakhla S., Jessup W., Handelsman D.J., Celermajer D.S., Death A.K. Androgens up-regulate atherosclerosis-related genes in macrophages from males but not females: molecular insights into gender differences in atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 42 (7): 1306–1313. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.002
 15. Meun C., Franco O.H., Dhana K., Jaspers L., Muka T., Louwers Y., Ikram M.A., Fauser B.C.J.M., Kavousi M., Laven J.S.E. High androgens in postmenopausal women and the risk for atherosclerosis and cardiovascular disease: The Rotterdam Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018; 103 (4): 1622–1630. doi: 10.1210/jc.2017-02421
 16. Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г., Старичков А.А., Латынцева Л.Д. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения. *Проблемы женского здоровья*, 2013; 8 (4): 50–59
 17. Vivot K., Pasquier A., Goginashvili A., Ricci R. Breaking bad and breaking good: β -cell autophagy pathways in diabetes. *J. Mol. Biol.*, 2020; 432 (5): 1494–1513. doi: 10.1016/j.jmb.2019.07.030
 18. Sims-Robinson C., Bakeman A., Rosko A., Glasser R., Feldman E.L. The role of oxidized cholesterol in diabetes-induced lysosomal dysfunction in the brain. *Mol. Neurobiol.*, 2016; 53 (4): 2287–2296. doi: 10.1007/s12035-015-9207-1

LEVELS OF MARKER LYSOSOMAL HYDROLASES IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE DEPENDING ON AGE AND SEX HORMONE LEVEL

O. V. Tsygankova^{1,2}, N. E. Evdokimova², Yu. I. Ragino², L. D. Latyntseva², V. V. Veretyuk¹, A. A. Starichkova¹

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Aim of the study was to evaluate the serum concentrations of three marker lysosomal hydrolases (cathepsin D, acid phosphatase (AP) and acid DNase (aDNAase)) in women with coronary heart disease (CHD) depending on the level of follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone (T), age and find if those parameters associated with anthropometric parameters, glycemia, insulinemia and HOMA-IR index, biomarkers of atherosclerosis. The study included 285 women aged 35–65 years (median age was 54.4 years (25% and 75% percentiles — 43.2 and 61.3 years, respectively) who had had myocardial infarction no earlier than 30 days before the examination. Patients were divided into the following age groups: 35–55 and 56–65 years (first and second age groups, respectively), and into groups according to the levels of sex hormones: FSH \geq and $<$ 30 mIU/mL and testosterone \geq and $<$ 3 nmol/L. Results of comparative and correlation analyzes demonstrates that in women 35–65 years old with FSH \geq 30 mIU/mL, the levels of cathepsin D are higher ($p < 0.05$) than in patients with FSH $<$ 30 mIU/mL, and in women 35–55 years old, the content of AP was also higher ($p = 0.025$). Associations of a high level of androgen with lysosomal hyperenzymemia were demonstrated only in the second age group, where at a level of T \geq 3 nmol/L, higher values of all three lysosomal enzymes were recorded. Multivariate analysis in both age groups is confirmed direct impact of peri- and postmenopausal periods on the levels of lysosomal enzymemia and, accordingly, a negative effect on the state of lysosomal membranes. Thus, FSH levels directly determined the concentrations of AP and cardiotropic cathepsin D. The levels of aDNAase in women with CHD of 56–65 years of age were positively correlated with indicators that determine insulin-glucose homeostasis: glycemia ($p < 0.001$), HOMA-IR index ($p < 0.001$). Such associations of three marker lysosomal enzymes demonstrate the primary contribution of FSH \geq 30 mIU/mL to an increase in the concentration of lysosomal hydrolases in women with CHD 35–65 years old and the correlation of aDNAase with the processes triggered by insulin resistance.

Keywords: women, coronary heart disease, follicle-stimulating hormone, testosterone, cathepsin D, acid phosphatase, acid DNase.

*Статья поступила 14.12.20
Принята к печати 23.12.20*