

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392962** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.13

(51) Int. Cl. *G01N 33/68* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.11.20

(54) **СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

(31) 2023126227

(32) 2023.10.11

(33) RU

(96) 2023000188 (RU) 2023.11.20

(71) Заявитель:

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
"ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ
И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК" (ИЦИГ СО РАН)
(RU)**

(72) Изобретатель:

**Худякова Алёна Дмитриевна,
Полонская Яна Владимировна,
Щербакова Лилия Валерьевна,
Гафаров Валерий Васильевич,
Шрамко Виктория Сергеевна,
Каштанова Елена Владимировна,
Рагино Юлия Игоревна (RU)**

(74) Представитель:

Попова А.О. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, а именно кардиологии, и может быть использовано для индивидуального прогнозирования фатального сердечно-сосудистого события. Способ оценки риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц молодого возраста, включающий определение у пациента уровня амилина, панкреатического полипептида (PP) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в сыворотке крови; при повышении уровня амилина выше 10,5 пг/мл, PP выше 43,7 пг/мл или снижении уровня TNF α ниже 3,8 пг/мл судят о высоком риске развития сердечно-сосудистых событий у лиц молодого возраста. Предлагаемый способ позволяет определить у молодых людей риск развития ССС в 5-летний период. Данный способ, не требующий больших финансовых затрат, может быть выполнен в условиях клинической биохимической лаборатории и не зависит от меняющихся условий реальной клинической практики. Способ является малоинвазивным, экономически выгодным и доступным для проведения на амбулаторном этапе.

A1

202392962

202392962

A1

СПОСОБ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Изобретение относится к медицине, а именно кардиологии, и может быть использовано для индивидуального прогнозирования фатального сердечно-сосудистого события.

Несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе России. При этом рост ССЗ среди молодых людей неуклонно растет [1]. Это обусловлено ростом распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как дислиппротеинемия, артериальная гипертония, сахарный диабет, курение, низкая физическая активность, ожирение [2]. Большое внимание уделяется концепции, согласно которой абдоминальное ожирение (АО) вызывает хроническую системную воспалительную реакцию слабой степени выраженности, возникающую в результате сочетания повышенной резистентности к инсулину и повышенной продукции медиаторов воспаления за счет увеличения пула висцеральных/абдоминальных адипоцитов [3,4]. Изучение биомолекул, секретируемых висцеральными адипоцитами при АО - адипокинов, и их эффектов является важным направлением в современной медицинской науке. Адипокины, являясь, в том числе, эндогенными биологически активными медиаторами воспаления, секретируемыми висцеральными адипоцитами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. Адипокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [5]. На сегодняшний день, висцеральную жировую ткань рассматривают как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Многие исследования демонстрируют, что адипокиновый дисбаланс в большой степени сопряжен с повышенными рисками кардиометаболических заболеваний и их осложнений [6,7,8].

Участие фактора некроза опухоли-альфа (TNF α) в развитии и течении ССЗ складывается по крайней мере из четырех ключевых составляющих: 1) отрицательного инотропного действия; 2) ремоделирования сердца (необратимая дилатация полостей и гипертрофия кардиомиоцитов); 3) нарушения эндотелийзависимой дилатации артериол; 4)

усиления процесса апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [9]. Это позволяет судить о роли TNF α не только в течении ССЗ, но и в развитии фатальных ССС.

Панкреатический полипептид (PP) имеет высокое сродство к рецептору нейропептида Y типа Y4 (NPY Y4R) и более низкое сродство к NPY Y1R и NPY Y5R. Рецепторы NPY экспрессируются во многих местах по всему организму и оказывают влияние на сосудистый тонус и тканевые реакции на ишемию. Также повышение уровня PP ассоциировано с развитием микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа и развитием новых случаев сахарного диабета [10]. Роль PP в течении ССЗ мало изучено, при этом, по имеющимся данным о его вкладе в течение и развитие сахарного диабета, можно косвенно судить о возможном вкладе PP в ССС.

Повышение уровня амилина приводит к его накоплению в миокарде и изменению потоков Ca²⁺ в клеточных мембранах [11]. Было обнаружено, что амилин в кровотоке снижает артериальное давление на 35 мм рт. ст. в течение 30 минут и оказывает быстрое прямое сосудорасширяющее действие посредством связывания амилина с рецептором CGRP. Тахикардия, обусловленная повышением уровня амилина, обусловлена рефлекторной активацией симпатической нервной системы, вторичной по отношению к гипотензии, индуцированной CGRP [12]. Особенности влияния амилина на миокард и сосудистую систему делают его перспективным маркером для определения сердечно-сосудистых рисков.

Известен способ «Прогнозирование риска сердечно-сосудистого события и его применение», патент RU № 2651708 (G01N 33/48, C12Q 1/68), включающий определение в биологическом образце индивида значений биомаркеров, которые включают следующие биомаркеры: MMP-12, комплемент C7, CCL18, комплекс α -1-антихимотрипсина, GDF-11, α -2-антиплазмин и ангиопоэтин-2, где индивид имеет повышенный риск сердечно-сосудистого события, если MMP-12, комплемент C7, CCL18, комплекс α -1-антихимотрипсина и ангиопоэтин-2 имеют повышенный уровень, а GDF-11 и α -2-антиплазмин имеют пониженный уровень относительно контроля; анализ *in vitro* включает по меньшей мере один захватывающий реагент, соответствующий каждому из указанных биомаркеров, и дополнительно включает выбор указанного по меньшей мере одного захватывающего реагента из группы, состоящей из аптамеров, антител и зонда на основе нуклеиновой кислоты; у указанного индивида оценивают риск сердечно-сосудистого события на основании указанных значений биомаркеров и по меньшей мере одного пункта дополнительной биомедицинской информации, соответствующей указанному индивиду, где указанный по меньшей мере один пункт дополнительной биомедицинской информации независимо выбирают из группы, состоящей из: информации, соответствующей наличию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выбранных из группы, состоящей из

предшествующего инфаркта миокарда, ангиографических данных о стенозе в одном или более коронарных сосудах более чем 50%, вызванной нагрузкой ишемии при тредмил- или ядерном стресс-тесте или предшествующей коронарной реваскуляризации; информации, соответствующей физическим характеристикам указанного индивида; информации, соответствующей изменению массы указанного индивида; информации, соответствующей этнической принадлежности указанного индивида; информации, соответствующей полу указанного индивида; информации, соответствующей анамнезу курения указанного индивида; информации, соответствующей анамнезу потребления алкоголя указанного индивида; информации, соответствующей профессиональному анамнезу указанного индивида; информации, соответствующей семейному анамнезу сердечно-сосудистого заболевания или другим состояниям сердечно-сосудистой системы указанного индивида; информации, соответствующей наличию или отсутствию у указанного индивида по меньшей мере одного генетического маркера, коррелирующего с повышенным риском сердечно-сосудистого заболевания у указанного индивида или члена семьи указанного индивида; информации, соответствующей клиническим симптомам указанного индивида; информации, соответствующей другим лабораторным испытаниям; информации, соответствующей значениям генной экспрессии указанного индивида; информации, соответствующей употреблению указанным индивидом известных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как рацион с высоким содержанием насыщенных жиров, с высоким содержанием соли, с высоким содержанием холестерина; информации, соответствующей результатам визуализации индивида, полученным с помощью методик, выбранных из группы, состоящей из электрокардиограммы, электрокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий на толщину интимы-медии, поток-опосредованного расширения, скорости распространения пульсовой волны, лодыжечно-плечевого индекса, стресс-эхокардиографии, визуализации перфузии миокарда, КТ-диагностики коронарного кальциноза, КТ-ангиографии высокого разрешения, магниторезонансной визуализации и других методов медицинской визуализации; информации, касающейся медикаментозного лечения индивида.

Недостатками данного способа являются сложность и длительность, связанные со сбором большого количества анамнестических и инструментальных данных, необходимостью специального оборудования для исследования указанных биомаркеров и их обработкой.

Задачей заявленного изобретения является создание доступного и недорогого способа оценки риска развития ССС у лиц молодого возраста, что может быть использовано для ранней профилактики развития ССЗ и снижения инвалидизации трудоспособного населения.

Сущность данного способа заключается в том, что у пациента определяют уровни амилина, панкреатического полипептида (PP) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF α). При повышении уровня амилина выше 10,5 пг/мл, PP выше 43,7 пг/мл или снижении уровня TNF α ниже 3,8 пг/мл судят о высоком риске развития ССС у лиц молодого возраста.

Заявленный способ осуществляется следующим образом.

Заявленный способ разработан на основании исследований, проведенных на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН).

На начальном этапе был проведен анализ более 17 адипоцитокинов и выбраны 3 биомаркера, которые наиболее статистически значимые и наиболее простые для определения на амбулаторном этапе.

Предлагаемый способ был разработан на основе исследования популяционной выборки молодых людей (1340 человек) в возрасте 25-44 лет, которая наблюдалась в течении как минимум 5ти лет, начиная с 2013 года.

ССС включали: смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда, вероятный инфаркт миокарда, острого нарушение мозгового кровообращения, госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания, реваскуляризацию.

При скрининговом обследовании утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи у всех пациентов производился забор крови для биохимического исследования.

Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP), глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1), панкреатического полипептида (PP), фактора некроза опухолей альфа (TNF- α).

Случаи ССС в изучаемой когорте были идентифицированы путем сопоставления «Регистра острого инфаркта миокарда» (Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда ведется в НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН с 1982г. по настоящее время),

медицинской документации, выкопированной из медицинской информационной аналитической системы, и базы данных обследованных лиц.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного пакета SPSS (версия 13.0). Проверка нормального распределения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с ненормальным распределением большинства непрерывных переменных данные представлены в виде $Me [25; 75]$, где Me - медиана, 25 и 75 - 1-й и 3-й квартили. Для сравнения двух независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для определения независимых прогностических предикторов ССЗ у лиц молодого возраста использовали логистический регрессионный анализ. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для оценки информативности и разрешающей способности диагностического теста проводился ROC анализ и оценка чувствительности (Se), которая определяется как доля пациентов, действительно имеющих ССС среди тех, у кого тест был положительным (высокий риск), и специфичности (Sp), которая определяется как доля людей, не имеющих ССС среди всех, у кого тест оказался отрицательным (низкий риск). Критерием выбора оптимального порога отсечения уровней адипоцитокинов, влияющего на соотношение чувствительности и специфичности модели, взято требование максимальной суммарной Se и Sp . Критический уровень значимости нулевой гипотезы (p) был принят равным 0,05.

В обследованной популяции при когортном наблюдении выявлено 21 (1,7%) случай ССС, из них 6 (28,6%) фатальных событий, 6 (28,6%) случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности, 5 (23,8%) случаев инфаркта миокарда, 3 (14,3%) установленных случаев ишемической болезни сердца, 1 (4,8%) случай острого нарушения мозгового кровообращения. У мужчин сердечно-сосудистые конечные точки регистрировались в 4.3 раза чаще чем у женщин (17 человек (81%) vs 4 человека (19%), $p=0,003$).

У лиц с сердечно-сосудистыми событиями в 1,2 раза был выше уровень РУУ, в 1,6 раз выше уровень С-пептида, в 1,7 раз выше уровень РР, в 1,8 раз выше уровни глюкагона и IL-6, почти в 2,5 раза выше уровень амилина; в свою очередь уровень TNF α был в 1,4 раза ниже по сравнению с лицами без ССС (таблица 1).

Таблица 1. Уровни адипоцитокинов в зависимости от наступления сердечно-сосудистых событий.

Параметры	Лица с сердечно-сосудистыми событиями n=21	Лиц без сердечно-сосудистых событий n=1219	p

	Me [25%;75%]	Me [25%;7%5]	
Амилин, пг/мл	14,2 [7,1;22,7]	6,2 [3,4;14,2]	0,0001
IL-6, пг/мл	2,4 [1,1;6,5]	1,3 [0,6;2,5]	0,025
С-пептид, нг/мл	1,3 [0,7;2,0]	0,8 [0,3;1,2]	0,013
Инсулин, пмоль/л	498,4 [327,8;1172,2]	469,7 [296,0;700,6]	0,261
Лептин, нг/мл	4846,2 [1922,1;9370,0]	4382,7 [1689,3;8271,9]	0,808
МСП-1, пг/мл	220,1 [118,6;360,2]	238,3 [162,7;319,6]	0,721
Грелин, пг/мл	66,2 [18,6;111,1]	34,1 [18,6;88,4]	0,289
TNF α , пг/мл	3,3 [2,6;5,9]	4,7 [2,9;7,3]	0,046
GIP, пг/мл	46,8 [18,3;65,6]	26,1 [16,3;51,4]	0,084
Глюкагон, пг/мл	21,25 [11,5;40,6]	11,5 [7,2;20,9]	0,012
PP, пг/мл	65,9 [53,5;121,3]	39,5 [22,8;77,2]	0,001
GLP1, пг/мл	321,1 [174,9;470,6]	283,8 [173,5;492,7]	0,800
PYY, пг/мл	66,3 [60,3;114,8]	56,1 [37,0;74,3]	0,027
Секретин, пг/мл	17,7 [8,8;26,8]	22,4 [16,0;61,2]	0,212

Примечание: PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1 типа, IL-6 – интерлейкин 6, МСП-1 - моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, TNF α - фактор некроза опухоли альфа, GIP - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, PP - панкреатический полипептид, GLP1 - глюкагоноподобный пептид-1, PYY - пептид тирозин-тирозин, Me - медиана, 25% и 75% - 1-й и 3-й квартили.

Методом однофакторного логистического регрессионного анализа был оценен риск развития ССС в молодой популяции г.Новосибирска. Проведенный анализ показал, что при повышении уровней PP (на 1 пг/мл) риск ССС увеличивался на 0,6% (ОШ 1,006, 95% ДИ 1,000-1,013, $p=0,056$), при повышении уровня амилина (на 1 пг/мл) – на 3,3% (ОШ 1,033, 95% ДИ 1,006-1,062, $p=0,018$). Для TNF α была получена обратная зависимость, при повышении его уровня на 1 пг/мл риск развития ССС снижался на 16,7% (ОШ 0,833, 95% ДИ 0,699-0,992, $p=0,040$).

В модели многофакторного регрессионного анализа было подтверждено независимое влияние изучаемых адипоцитокинов на развитие ССС. В модель логистической регрессии были включены возраст, пол, диастолическое артериальное давление (ДАД), холестерин липопротеиды не высокой плотности (ХС-нЛВП) и индекс массы тела (ИМТ). Повышение уровня амилина независимо от других факторов увеличивало риск ССС на 3,6%, PP – на 0,9%. Повышение уровня TNF α снижало риск ССС на 19,2% (таблица 2).

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа связи адипокинов с риском развития сердечно-сосудистых событий.

Показатели	ОШ	95% доверительный интервал		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст, на 1 год	1,211	1,075	1,364	0,002
Пол, мужской vs женский	0,373	0,108	1,296	0,121
ДАД, на 1 мм рт.ст.	1,047	1,006	1,089	0,026
ХС-неЛВП, на 1 ммоль/л	1,365	0,939	1,985	0,103
ИМТ, ≥ 25 кг/м ² vs < 25 кг/м ²	0,668	0,191	2,339	0,528
Амилин, на 1 пг/мл	1,036	1,003	1,069	0,032
PP, на 1 пг/мл	1,009	1,001	1,016	0,024
TNF α , на 1 пг/мл	0,808	0,669	0,975	0,026

Примечание: ДАД – диастолическое артериальное давление, ХС-неЛВП - холестерин не липопротеиды высокой плотности, ИМТ – индекс массы тела, TNF α - фактор некроза опухоли-альфа, PP - панкреатический полипептид, ОШ – отношение шансов.

Определение пороговых значений амилина, PP и TNF α для оценки риска развития ССС у лиц молодого возраста выполнено с помощью ROC-анализ.

Для амилина пороговое значение составило 10,5 пг/мл. Данный показатель имеет Se 73,7% и Sp 67,0%, качество диагностической модели оказалось хорошее (площадь под кривой 0,740 (ДИ 0,630-0,849), p 0,0003)

Для PP пороговое значение составило 43,7 пг/мл. Данный показатель имеет Se 85,7% и Sp 56,7%, качество диагностической модели хорошее (площадь под кривой 0,708 (ДИ 0,608-0,807), p 0,001)

Для TNF α пороговое значение составило 3,8 пг/мл. Данный показатель имеет Se 61,9% и Sp 62,0%. Учитывая обратную зависимость между уровнем TNF α и риском развития сердечно-сосудистых событий, качество диагностической модели можно считать, как среднее (площадь под кривой 0,373 (ДИ 0,267-0,480), p 0,046)

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Фиг. 1 - ROC-кривая для диагностического теста на ССС (амилин).

Фиг. 2 - ROC-кривая для диагностического теста на ССС (PP).

Фиг. 3 - ROC-кривая для диагностического теста на ССС (TNF α).

ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Пример 1. Мужчина П., 43 года, хронические заболевания отрицает. При обследовании в 2014 году выявлены АО (От 108 см, ИМТ 32,04 кг/м²), АГ (САД 145,0 мм рт.ст., ДАД 96,0 мм рт.ст.), нарушение гликемии натощак (глюкоза 6,77 ммоль/л), дислипидемия (холестерин 8,48 ммоль/л, ХС-неЛВП 7,6 ммоль/л). Уровни амилина

составили 43,45 пг/мл, PP - 52,13 пг/мл, TNF α – 7,88 пг/мл. Два из трех адипокинов были выше референсных значений (амилин и PP).

В 2021 году, в возрасте 50 лет, у пациента случился Q-позитивный инфаркт миокарда по нижней стенке левого желудочка.

Пример 2. Женщина М, 41 год, хронические заболевания отрицает. При обследовании в 2014 году выявлены АО (От 87 см, ИМТ 27,04 кг/м²). Уровни амилина составили 7,13 пг/мл, PP – 109,24 пг/мл, TNF α – 2,91 пг/мл. Два из трех адипокина выходили за пределы референсных значений (PP и TNF α).

В возрасте 43 лет, пациентка скончалась от сердечно-сосудистых осложнений.

Пример 3. Женщина А, 35 лет, хронические заболевания отрицает. При обследовании в 2014 году выявлено нарушение углеводного обмена (глюкоза 8,45 ммоль/л). Уровни амилина составили 5,2 пг/мл, PP – 178,81 пг/мл, TNF α – 8,39 пг/мл. Один из трех адипокинов был выше референсных значений (PP).

В возрасте 38 лет, пациентка скончалась от сердечно-сосудистых осложнений.

Пример 4. Мужчина К, 45 лет, хронические заболевания отрицает. При обследовании в 2014 году выявлены АО (От 112 см, ИМТ 33,86 кг/м²), АГ (САД 149,0 мм рт.ст., ДАД 98,0 мм рт.ст.), нарушение гликемии натощак (глюкоза 6,88 ммоль/л). Уровни амилина составили 20,37 пг/мл, PP – 100,48 пг/мл, TNF α – 3,33 пг/мл. Все три адипокина выходили за пределы референсных значений.

В возрасте 50 лет пациент скончался от сердечно-сосудистых осложнений.

Предлагаемый способ позволяет определить у молодых людей риск развития ССС в 5ти летний период. Данный способ не требующий больших финансовых затрат, может быть выполнен в условиях клинической биохимической лаборатории и не зависит от меняющихся условий реальной клинической практики. Способ является малоинвазивным, экономически выгодным и доступным для проведения на амбулаторном этапе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

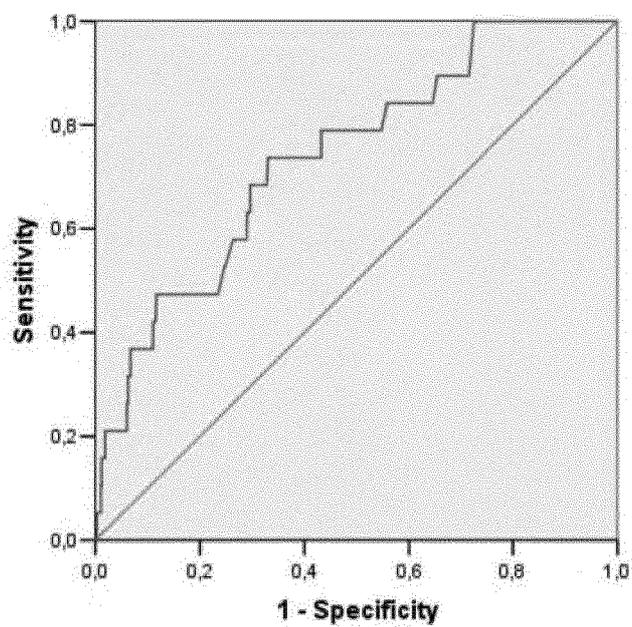
1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013 *Circulation*, 132 (17) (2015), pp. 1667-1678
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Стабильная ишемическая болезнь сердца. 2020 год.
3. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Feb 25;7:22. doi: 10.3389/fcvm.2020.00022

4. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020 Feb 13;10(2):291. doi: 10.3390/biom10020291
5. Francisco V, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Mera A, Lago F, Gómez R, Mobasher A, Gualillo O. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *Br J Pharmacol*. 2018 May;175(10):1569-1579. doi: 10.1111/bph.14181
6. Ha EE, Bauer RC. Emerging Roles for Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Aug;38(8):e137-e144. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.311421
7. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vasc Health Risk Manag*. 2019 May 1;15:89-100. doi: 10.2147/VHRM.S168946
8. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E, Thivel D, Lac G, Benson AC. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578
9. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2011;17(3):203-208. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2011-17-3-203-208>
10. Sam, Amir H. and Buckley, Adam and Lam, Brian Y.H. and Bech, Paul R. and Meeran, Karim and Barakat, Maha T. and Bloom, Stephen R. and Yeo, Giles S.H. and Lessan, Nader and Murphy, Kevin G., Fasting Pancreatic Polypeptide Predicts Incident Microvascular and Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes: An Observational Study. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4460163>
11. Liu M, Hoskins A, Verma N, Bers DM, Despa S, Despa F. Amylin and diabetic cardiomyopathy - amylin-induced sarcolemmal Ca²⁺ leak is independent of diabetic remodeling of myocardium. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018 May;1864(5 Pt B):1923-1930. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.10.024
12. Yang F. Amylin in vasodilation, energy expenditure and inflammation. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014 Jun 1;19(6):936-44. doi: 10.2741/4258

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

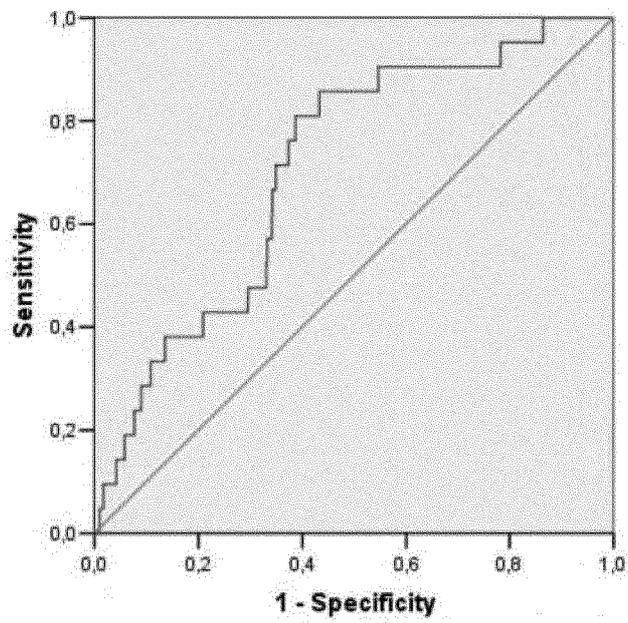
Способ оценки риска развития сердечно-сосудистых событий у лиц молодого возраста, включающий определение у пациента уровня амилина, панкреатического полипептида (PP) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α) в сыворотки крови; при повышении уровня амилина выше 10,5 пг/мл, PP выше 43,7 пг/мл или снижении уровня TNF α ниже 3,8 пг/мл судят о высоком риске развития сердечно-сосудистых событий у лиц молодого возраста.

Способ оценки риска развития
сердечно-сосудистых событий
у лиц молодого возраста



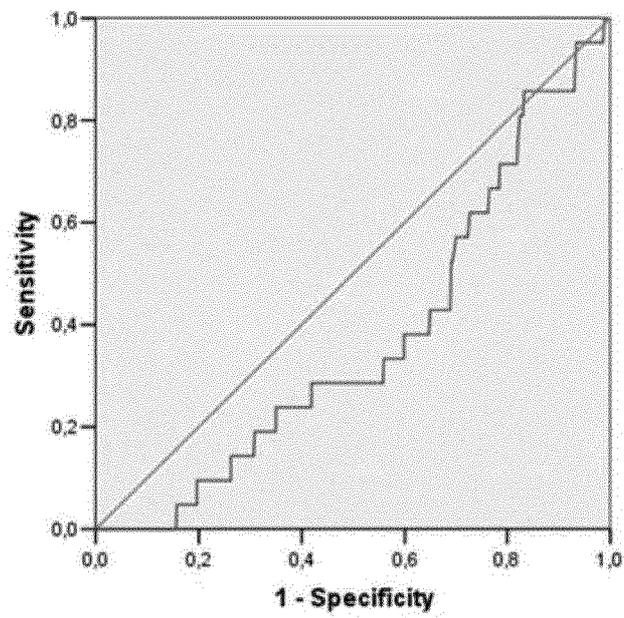
Фиг. 1

Способ оценки риска развития
сердечно-сосудистых событий
у лиц молодого возраста



Фиг. 2

Способ оценки риска развития
сердечно-сосудистых событий
у лиц молодого возраста



Фиг. 3

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202392962**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

G01N 33/68 (2006.01)

СПК:

G01N 33/68**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

G01N 33/68, 33/50

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, eLibrary.ru, Embase, PubMed, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2749293 C1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР "ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК" (ИЦИГ СО РАН)) 2021-06-08 реферат	1
A	BY 20157 C1 (УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ "ТРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ") 2016-06-30 реферат	1
A	EP 2924440 A3 (HEALTH DIAGNOSTIC LABORATORY, INC.) 2016-03-09 реферат	1
A	КАПТАНОВА Е.В. и др., Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов с гиперхолестеринемией липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин до 45 лет, КАРДИОЛОГИЯ, 2022, Том 62, № 11, с. 63-70 реферат, раздел «Материал и методы», таблица 3	1
A	SYED SHANID HABIB et al, Assessment of adipokines relationships with cardiovascular risk markers in relation to body indices in normoglycemic males, PAK J MED SCI, 2013, Vol. 29, № 1, pp. 21-26 весь документ	1

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

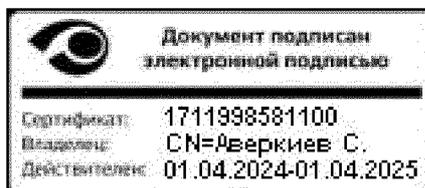
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 01 апреля 2024 (01.04.2024)

Уполномоченное лицо:

Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев