

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание ученой степени доктора философии (PhD) на тему: Исследование вероятности снижения количества сердечно-сосудистых событий у пациентов после острого инфаркта миокарда при диетическом ремоделировании кишечной микробиоты

Специальность: 8D10100 – Медицина

Исполнитель: Жашкеев Азамат Кенжинович

Научный консультант: PhD, National Laboratory Astana, АОО Назарбаев
Университет Сергазы Шынғыс Даулетханулы

Зарубежный научный консультант: д.м.н., профессор, Медицинский
Институт Сургутского государственного университета Ханты-Мансийского
автономного округа-Югры, Россия, Людмила Васильевна Коваленко

Республика Казахстан
Караганда, 2025

Актуальность исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно удерживают лидирующие позиции в структуре глобальной смертности, являясь причиной около 17,9 миллионов смертей ежегодно, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Эта проблема имеет особое значение для стран с низким и средним уровнем дохода, где ССЗ являются наиболее распространенной причиной как заболеваемости, так и преждевременной смертности. Нередко первым клиническим проявлением ССЗ становится острый коронарный синдром (ОКС). Эпидемиологическая ситуация в Европейском регионе также вызывает серьезную обеспокоенность: в 2019 году в 57 странах-членах Европейского общества кардиологии (ESC) было зарегистрировано 5,8 млн новых случаев ишемической болезни сердца (ИБС), при этом на долю ССЗ в этих странах приходится около 2,2 млн смертей среди женщин и 1,9 млн среди мужчин ежегодно.

В Республике Казахстан проблема ССЗ стоит особенно остро и характеризуется негативной динамикой. За десятилетний период с 2008 по 2018 годы распространенность заболеваний системы кровообращения в стране увеличилась почти в 2,5 раза, достигнув показателя 2755,4 случаев на 100 тысяч населения. В 2021 году средний по стране показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 163,14 на 100 тысяч человек, однако в отдельных регионах, таких как Карагандинская область, он достиг критического уровня в 325,47 – самого высокого в республике. Данные за 2023 год подтверждают сохраняющуюся напряженность: общая заболеваемость ССЗ составила 2781,3 случая на 100 тысяч человек, из них 122,1 случая – это острый инфаркт миокарда (ОИМ). В Карагандинской области заболеваемость ОИМ оказалась еще выше – 145,3 случая на 100 тысяч населения. Осложнения ССЗ, в основе которых лежат атеросклеротические процессы и артериальные тромбозы, продолжают демонстрировать тенденцию к росту.

Диета играет фундаментальную роль в регуляции как состава кишечной микробиоты, так и уровня триметиламина-N-оксида (ТМАО). ТМАО - метаболит кишечной микробиоты, связанный с повышенным риском сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов после инфаркта миокарда (ИМСТ). ТМАО образуется из диетических предшественников (холин, L-карнитин, фосфатидилхолин), метаболизируемых кишечными бактериями, такими как *Clostridium* и *Proteobacteria*, до ТМА, который затем окисляется в печени ферментом флавиномоноксигеназой 3 (FMO3). Впервые связь ТМАО с ССЗ установлена Hazen et al. в 2011 году: его уровень был повышен у пациентов с атеросклерозом. Крупные когортные исследования подтвердили, что ТМАО предсказывает риск инфаркта миокарда, инсульта и МАСЕ с коэффициентами риска (HR) от 1.1 до 1.5. ТМАО активирует тромбоциты, увеличивая их адгезию на 30%, и усиливает воспаление эндотелия через активацию NLRP3-инфламмосомы. Эксперименты на мышах выявили, что диета, богатая L-карнитином, повышает ТМАО и размер атеросклеротических бляшек на 40%. Механизмы действия ТМАО многообразны. Во-первых, он способствует накоплению холестерина в макрофагах, превращая их в

пенистые клетки — ключевой этап атерогенеза. Во-вторых, ТМАО подавляет обратный транспорт холестерина, снижая экспрессию ABC-транспортеров в печени на 25%. В-третьих, он активизирует ROS-зависимые сигнальные пути, усиливая оксидативный стресс и фиброз. У пациентов с ИБС уровень ТМАО коррелирует с тяжестью атеросклероза ($r = 0.4-0.6$) и риском МАСЕ. После ИМСТ ТМАО выше 6 мкмоль/л увеличивает риск смерти в 2 раза в течение 5 лет. В диссертации кривые Kaplan-Meier демонстрируют связь ТМАО с частотой МАСЕ, подчеркивая его прогностическую ценность.

Роль ТМАО не однозначна. Schiattarella et al. отметили, что его уровень зависит от диеты: вегетарианцы имеют ТМАО ниже на 50% из-за меньшего потребления L-карнитина. Генетические полиморфизмы FMO3 повышают ТМАО на 20–30%, влияя на межиндивидуальные различия. Экологические факторы, такие как загрязнение воздуха (PM2.5), увеличивают ТМАО на 10% за счет изменения микробиоты. Эксперименты с ингибиторами ТМА-лиазы (например, 3,3-диметил-1-бутанол) показали снижение ТМАО и улучшение функции сердца после инфаркта у мышей. Исторически ТМАО изучался как метаболит, вызывающий рыбный запах (1960-е), но его роль в ССЗ стала известна недавно. Метаболомные исследования выявили корреляцию ТМАО с липидными маркерами ($r = 0.3$), подчеркивая его системное влияние. Эти данные подтверждают потенциал ТМАО как биомаркера и терапевтической мишени. Накоплены экспериментальные и клинические данные, подтверждающие, что целенаправленное изменение рациона питания способно модулировать микробиоту и снижать плазменную концентрацию ТМАО. В этом контексте особый интерес представляют растительные полифенолы, такие как ресвератрол, куркумин и полифенолы винограда, которые рассматриваются в качестве перспективных агентов для коррекции дисбиоза и снижения уровня ТМАО. В Республике Казахстан был разработан оригинальный концентрат полифенолов винограда "Кайнар", однако его специфическое влияние на уровень ТМАО, активность NETs, состояние окислительного стресса и, как следствие, на риск атеротромбоза и сердечно-сосудистых событий у пациентов после ОИМ до настоящего времени не было изучено. Это определяет высокую актуальность настоящего исследования, направленного на изучение потенциала диетического ремоделирования кишечной микробиоты с использованием данного концентрата для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Научные гипотезы:

Диетическое ремоделирование кишечной микробиоты с использованием концентрата полифенолов винограда "Кайнар" у пациентов после острого инфаркта миокарда (ОИМ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводит к снижению плазменных уровней N-оксида триметиламина (ТМАО), внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) и маркеров окислительного стресса, что в совокупности способствует

уменьшению риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).

Цель исследования: определить потенциал снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и чрескожное коронарное вмешательство, посредством диетического воздействия на кишечную микробиоту с использованием концентрата полифенолов винограда.

Задачи исследования:

1. Количественно оценить уровень свободных радикалов и компонентов антиоксидантной системы в плазме крови у пациентов с ИМСТ после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в условиях клинического исследования на фоне приема концентрата полифенолов винограда.
2. Изучить состав кишечного микробиома (относительная встречаемость и альфа-разнообразие) и динамику уровня ТМАО у пациентов с ИМСТ после ЧКВ при диетическом вмешательстве с использованием концентрата полифенолов винограда.
3. Установить взаимосвязь между динамикой уровня ТМАО, параметрами окислительного и антиоксидантного статуса плазмы крови и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с ИМСТ после ЧКВ.
4. Определить вероятность снижения риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ: смерть, ОНМК, повторный ИМ, АКШ, ХСН) у пациентов с ИМСТ после ЧКВ при применении диетического вмешательства с использованием концентрата полифенолов винограда.
5. Оценить уровень нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в плазме крови пациентов с ИМСТ после чрескожного коронарного вмешательства на фоне диетического вмешательства с использованием концентрата полифенолов винограда и установить их взаимосвязь с уровнем ТМАО, маркерами окислительного стресса и риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ).

Теоретическая и практическая значимость диссертации:

1. Установлена роль триметиламин-N-оксида (ТМАО) и кишечной микробиоты в развитии повторных сердечно-сосудистых событий после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ), что дополняет теорию атеротромбоза. Разработана методика оценки риска МАСЕ по уровню ТМАО, внедрённая в клиническую практику.
2. Доказано, что ТМАО коррелирует с окислительным стрессом ($r=0,454$, $p<0,0049$) и атеросклерозом ($r=0,569$, $p<0,01$), углубляя понимание сосудистых повреждений. Это позволило обосновать снижение риска МАСЕ ($OR=0,524$, $p<0,05$) при коррекции данных факторов.

3. Теоретически подтверждено влияние полифенолов винограда на снижение соотношения Firmicutes/Bacteroidetes ($p < 0,021$) и ТМАО (на 25%, $p < 0,01$). Практически это реализовано через использование концентрата "Кайнар" как дополнения к терапии ИМСТ.

4. Результаты расширяют знания об оси "кишечник–сердце" и внедрены в работу кардиологического отделения КГП "Областной медицинский центр" г. Караганды, улучшая долгосрочный прогноз пациентов после ИМСТ и чрескожного коронарного вмешательства.

5. Исследование создаёт основу для дальнейших разработок в области диетотерапии ССЗ, а его материалы интегрированы в образовательные программы НАО "Карагандинский медицинский университет", способствуя подготовке специалистов.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые доказано снижение риска МАСЕ с помощью диетического вмешательства: в клиническом исследовании на пациентах после ИМСТ и ЧКВ продемонстрировано, что использование концентрата полифенолов винограда "Кайнар" снижает вероятность крупных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($OR=0,524$, $p < 0,05$) за счёт ремоделирования кишечной микробиоты и уменьшения уровня ТМАО.

2. Установлена новая количественная связь ТМАО с атеросклерозом выявлена значимая корреляция между уровнем ТМАО в плазме крови и степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий по SYNTAX Score ($r=0,569$, $p < 0,01$), что уточняет роль ТМАО как биомаркера риска у пациентов после ИМСТ.

3. Разработан оригинальный подход к коррекции микробиоты: впервые показано, что полифенолы винограда изменяют состав кишечной микробиоты, снижая соотношение Firmicutes/Bacteroidetes ($p < 0,021$) и продукцию ТМАО (на 25%, $p < 0,01$), что представляет новый механизм диетической профилактики ССЗ (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №55196 от 26.02.2025 года).

4. Выявлена динамика окислительного стресса под влиянием полифенолов: установлено, что снижение уровня ТМАО сопровождается уменьшением маркеров окислительного стресса (MDA, $r=0,454$, $p < 0,0049$; HIF1 α , $r=0,321$, $p < 0,031$) и повышением антиоксидантного потенциала (QT, $p < 0,05$) у пациентов после ИМСТ, что ранее не описано в таком контексте.

5. Разработана и зарегистрирована методика прогнозирования риска МАСЕ на основе динамики ТМАО, впервые применённая в клинической практике для стратификации риска у пациентов с ИМСТ (Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №57415 от 28.04.2025 года).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Диетическое вмешательство с использованием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ снижает

уровень свободных радикалов (MDA на 18,2%, $p=0,003$) и повышает антиоксидантный потенциал (QT на 25,6%, $p<0,005$), что впервые продемонстрировано в условиях Казахстана

2. Диетическое вмешательство с использованием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ приводит к ремоделированию кишечной микробиоты (снижение Firmicutes/Bacteroidetes на 25,3%, $p=0,002$; увеличение альфа-разнообразия на 15,2%, $p=0,017$) и снижению уровня ТМАО на 28,6% ($p<0,001$), что впервые продемонстрировано в условиях Казахстана.

3. Уровень ТМАО у пациентов с ИМСТ после ЧКВ значимо ассоциирован с тяжестью атеросклероза (SYNTAX Score I, $r=0,351$, $p=0,002$) и окислительным статусом (MDA, $r=0,392$, $p=0,008$; QT, $r=-0,315$, $p=0,017$), а его снижение под влиянием 'Кайнар' способствует регрессу атеросклеротического поражения ($\beta=-0,321$, $p=0,012$).

4. Прием концентрата полифенолов винограда 'Кайнар' пациентами с ИМСТ после ЧКВ снижает риск МАСЕ на 45% ($HR=0,55$, $p=0,043$) и частоту МАСЕ до 15,6% против 26,0% в контроле ($p=0,042$), что связано со снижением ТМАО ($OR=0,42$ при $\leq 4,5$ мкмоль/л, $p=0,030$).

5. Диетическое вмешательство с 'Кайнар' у пациентов с ИМСТ после ЧКВ снижает уровень NETs (на 2,3%, $p=0,899$), которые коррелируют с ТМАО ($r=0,412$, $p=0,005$) и риском МАСЕ ($r=0,298$, $p=0,047$), что снижает сердечно-сосудистый риск ($OR=0,524$, $p=0,014$).

Апробация работы

Тема научно-исследовательской работы получила одобрение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол №6 от 07.02.2022 г.) (Приложение А), Решение Локальной комиссии по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол № 2 от 20.09.2022 г.), решение от 24.09.2020, №05-2020, Локальной этической комиссией NLA Назарбаев Университет (Приложение Б).

Результаты проведенного исследования доложены на научно-практических конференциях:

– международной научно-практической конференции 15th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT), Афины, Греция 2022: Dietary remodeling of intestinal microbiota to reduce the number of cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction;

– II Международный форум геномных и биомедицинских технологий «От рождения до активного долголетия» г. Сургут, 2022;

– VII Международный научно-практический форум «Шипажай -2023» Боровое;

– X республиканской научно-практической конференций Многогранная кардиология. Успехи и нерешенные вопросы. г. Астана 2023;

– XII конференций Общества интервенционных кардиологов и эндоваскулярных хирургов Казахстана г. Астана 2024;

Сведения о публикациях

По теме диссертации опубликованы 6 научных работ, из них:

- 3 в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО Республики Казахстан;
- 2 в журналах, индексируемых в базе данных Scopus;
- 1 тезис, опубликованный в материалах международных конференций;
- 2 свидетельства о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом (Приложение Г).

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено в формате проспективного клинического исследования и проводилось на базе кардиологического стационара г. Караганды («Многопрофильная больница №2») в период с 2021 по 2023 гг. Объектом исследования являлась биологически активная добавка к пище «Qaunar» – концентрат полифенолов темных сортов винограда казахстанской селекции (Каберне Совиньон, Саперави) с содержанием полифенолов не менее 20 мг/мл. Дизайн исследования получил одобрение Комитета по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол №6 от 07.02.2022 г. и др.) и Локальной этической комиссией NLA Назарбаев Университет (решение от 24.09.2020, №05-2020), и проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Объектом исследования являлась биологически активная добавка к пище «Qaunar» (свидетельство о государственной регистрации продукции KZ 16.01.98.003.R.001043.11.21 от 2 ноября 2021 года) – концентрат полифенолов темных сортов винограда казахстанской селекции с содержанием полифенолов не менее 20 мг/мл.

Предметом исследования являлись динамика состава и метаболической активности кишечной микробиоты, уровни N-оксида триметиламина (ТМАО) и внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) в плазме крови, показатели окислительного стресса и антиоксидантного статуса, степень атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также частота и предикторы развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ) после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) на фоне диетического вмешательства с использованием концентрата полифенолов винограда "Кайнар".

В исследование было включено 95 пациентов в возрасте от 30 до 75 лет с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМСТ), перенесших успешное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пациенты были рандомизированы методом двух конвертов на две группы: основная группа (n=45) получала на фоне стандартной терапии концентрат полифенолов винограда "Кайнар" по 15 мл два раза в день за 30 минут до еды в течение 3-х месяцев, а контрольная группа (n=50) получала стандартную

терапию и плацебо. Отбор пациентов осуществлялся согласно строгим критериям включения (ОИМСТ после стентирования, возраст 30-75 лет, способность соблюдать протокол) и исключения (кардиогенный шок, неэффективное стентирование, хронические/острые заболевания кишечника, аллергия на виноград, онкологические заболевания и др.). Все участники подписали информированное согласие.

Комплексное обследование пациентов проводилось в три временные точки: исходно (при поступлении), через 3 месяца (по завершении курса диетического вмешательства) и через 12 месяцев (конечная точка для оценки частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий - МАСЕ). Оценивались следующие параметры:

- Клинико-демографические данные и факторы риска.
- Состав кишечной микробиоты: образцы кала анализировались методом секвенирования региона V3–V4 гена 16S рНК на платформе Illumina MiSeq; биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием QIIME 2 для оценки таксономического состава (относительная встречаемость, соотношение Firmicutes/Bacteroidetes) и альфа-разнообразия (индексы Шеннона, Симпсона).
- Уровень N-оксида триметиламина (ТМАО): определялся в плазме крови методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS, Agilent 6470).
- Маркеры окислительного стресса и антиоксидантного статуса: в плазме крови и/или эритроцитах измерялись уровни малонового диальдегида (MDA), гипоксия-индуцируемого фактора 1 α (HIF1 α), метилглиоксаля (MG), продуктов глубокого окисления белков (AOPP), кислоторастворимых фракций (КРФ), внеклеточных РНК и ДНК. Антиоксидантный статус (быстродействующие (Q1), медленнодействующие (Q2) антиоксиданты и общий заряд (QT)) оценивался на аппарате e-BQC.
- Уровень внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs): определялся в плазме крови иммуноферментным анализом (ELISA) для количественного определения комплексов миелопероксидазы (MPO) и ДНК.
- Степень атеросклеротического поражения коронарных артерий: оценивалась ангиографически с использованием шкалы SYNTAX Score I.

Серьезные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ): включали смерть от всех причин, нефатальный повторный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), необходимость в аортокоронарном шунтировании (АКШ) или повторном ЧКВ, развитие или усугубление хронической сердечной недостаточности (ХСН); регистрировались в течение 12 месяцев наблюдения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS Statistics (версия 26.0) и R (версия 4.3.1). Применялись методы описательной статистики, проверка нормальности распределения (критерии Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка). Для сравнения групп использовались t-тест Стьюдента или U-тест Манна-Уитни для количественных данных, и критерий хи-квадрат (χ^2) или точный критерий

Фишера для качественных данных. Динамика показателей оценивалась с помощью парного t-теста или теста Уилкоксона. Взаимосвязи между переменными анализировались с использованием коэффициентов корреляции Спирмена или Пирсона. Для оценки риска МАСЕ применялся анализ выживаемости по методу Каплана-Майера с лог-ранговым тестом. Прогностическая ценность биомаркеров (ТМАО, NETs) оценивалась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC) и определением оптимальных точек отсечения по индексу Юдена. Для выявления независимых предикторов и оценки отношения шансов (OR) использовались множественная линейная и логистическая регрессия. Уровень статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Выводы:

1. Пациентам с историей острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и применявшим концентрат полифенолов из винограда "Кайнар" было отмечено значительное снижение уровня маркеров окислительного стресса через три месяца: уровень малонового диальдегида (MDA) уменьшился на 18.2% ($p = 0.003$), гипоксия-индуцируемый фактор (HIF) на 14.5% ($p = 0.012$), метилглиоксаля (MG) на 11.3%, тогда как наблюдалось тенденция к снижению уровня внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) на 2.3%. Уровень статистической значимости составил $p = 0.899$. Активность антиоксидантов значительно увеличилась в результате исследования: Q1 — на 22.4%, Q2 — на 19.8%, QT — на 25.6% (уровень значимости $p < 0.005$).
2. Вмешательство в диету с использованием концентрата "Кайнар" привело к изменениям в составе кишечной микробиоты: соотношение Firmicutes/Bacteroidetes сократилось на 25.3% (значение $p = 0.002$), а уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО) уменьшился на 28.6% (значение $p < 0.001$). В группе контроля статистически значимых изменений в микробиоте не наблюдалось; при этом уровень ТМАО вырос на 13.8% (значение $p = 0.014$).
3. Обнаружена значительная положительная взаимосвязь между уровнями ТМАО (коэффициент корреляции $r = 0.351$; $p = 0.002$), NETs (коэффициент корреляции $r = 0.335$; $p = 0.0025$) и MDA (коэффициент корреляции $r = 0.392$; $p = 0.0008$) с тяжестью атеросклеротических поражений коронарных артерий по шкале SYNTAX Score I. А также обнаружена обратная связь между антиоксидантным потенциалом QT и степенью атеросклероза (коэффициент корреляции $r = -0.315$; $p = 0.0017$). Множественный регрессионный анализ подтверждает, что уменьшение уровней ТМАО, NETs и MDA связано с снижением атеросклеротической нагрузки ($R^2 = 0.48$).
4. Диетическое вмешательство снизило частоту МАСЕ в группе "Кайнар" до 15.6% (7 случаев) против 26.0% (13 случаев) в контрольной группе ($p = 0.042$). Вероятность отсутствия МАСЕ через год была выше в группе "Кайнар" — 84.4% против 74.0% ($p = 0.042$). ТМАО и NETs оказались предикторами риска: в группе "Кайнар" их снижение (ТМАО ≤ 4.5 мкмоль/л, NETs ≤ 1.5 OD) уменьшило риск МАСЕ на 58% (OR=0.42, $p = 0.030$) и 47.6% (OR=0.524, $p = 0.014$), а в контрольной группе их рост (ТМАО ≥ 6.0 мкмоль/л, NETs ≥ 1.5

OD) увеличил риск в 2.81 раза (OR=2.81, p=0.006) и 2.72 раза (OR=2.72, p=0.008).

5. Уровень NETs в группе "Кайнар" показал тенденцию к снижению (на 2.3% через 3 месяца, p=0.899), тогда как в контрольной группе он вырос на 174% (p=0.034). NETs коррелируют с ТМАО (r=0.412, p=0.005), MDA (r=0.387, p=0.009) и MACE (r=0.298, p=0.047), а их снижение уменьшает риск сердечно-сосудистых событий (OR=0.524, p=0.014). Прогностическая ценность NETs (AUC=0.78) делает их полезным биомаркером для оценки воспаления и риска MACE.