

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / REVIEWS

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-4-444-456

**Ассоциации адипокинов с ишемической болезнью сердца у людей молодого и среднего возраста****Е.В. Гарбузова, А.Д. Худякова, С.Е. Алексеев**

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»  
630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

**Аннотация**

Целью данного обзора являлось найти ответ на вопрос: «Существует ли ассоциация адипокинов (адипонектин, адипсин, интерлейкин-6, липокалин-2, PAI-1, резистин, MCP-1, лептин, TNF- $\alpha$ , висфатин, оментин-1) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и абдоминальным ожирением у лиц до 65 лет?». В анализ включались публикации последних 10 лет (2013–2023 гг.), в которых исследовались больные ИБС в возрасте от 18 до 65 лет. Обнаружено, что крупные исследования и метаанализы указывают на большой вклад адипоцитокинов в развитие и течение ИБС. Исходя из этого, весьма актуальным представляется изучение адипоцитокинового профиля у людей молодого и среднего возраста с ИБС, особенно на фоне абдоминального ожирения.

**Ключевые слова:** адипоцитокины, ИБС, адипонектин, адипсин, интерлейкин-6, липокалин-2, PAI-1, резистин, MCP-1, лептин, TNF- $\alpha$ , висфатин, оментин-1, молодой и средний возраст.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

**Автор для переписки:** Гарбузова Е.В., e-mail: stryukova.j@mail.ru

**Для цитирования:** Гарбузова Е.В., Худякова А.Д., Алексеев С.Е. Ассоциации адипокинов с ишемической болезнью сердца у людей молодого и среднего возраста. *Атеросклероз*, 2023; 19 (4): 444–456. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-444-456

**Associations of adipokines with coronary heart disease in young and middle-aged people****E.V. Garbuzova, A.D. Khudiakova, S.E. Alekseev**

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences  
175/1, Boris Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russia*

**Abstract**

The purpose of this review was to find an answer to the question: “Is there an association of adipokines (adiponectin, adipsin, interleukin-6, lipocalin-2, PAI-1, resistin, MCP-1, leptin, TNF- $\alpha$ , visfatin, omentin-1) with coronary artery disease and abdominal obesity in people under 65 years of age?”. Articles investigating patients aged 18 to 65 years with coronary heart disease were included. The analysis included only publications of the last 10 years (2013–2023). As a result of the analyzed literature, most of the publications of the last 10 years are devoted to studies conducted on persons

over 65 years of age. At the same time, the available large studies and meta-analyses indicate a large contribution of adipocytokines to the development and course of coronary heart disease. Based on this, it is very relevant to study the adipocytokine profile in young and middle-aged people with coronary heart disease, especially against the background of AO.

**Keywords:** adipocytokines, CHD, adiponectin, adipisin, interleukin-6, lipocalin-2, PAI-1, resistin, MCP-1, leptin, TNF- $\alpha$ , visfatin, omentin-1, young and middle age.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This research was funded by (1) budget theme on State Assignment No. 122031700115-7; (2) grant of the President of the Russian Federation No. MK-1641.2022.3.

**Correspondence:** Garbuzova E.V., e-mail: strukova.j@mail.ru

**Citation:** Garbuzova E.V., Khudiakova A.D., Alekseev S.E. Associations of adipokines with coronary heart disease in young and middle-aged people. *Atherosclerosis*, 2023; 19 (4): 444–456. [In Russian]. doi: 10.52727/2078-256X-2023-19-2-444-456

## Введение

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений во всем мире неуклонно растет, причем Российская Федерация лидирует по данному показателю среди развитых европейских стран [1]. Считается, что одной из первостепенных причин этого может являться поздняя диагностика и коррекция факторов риска (ФР) ССЗ, от распространенности которых зависит 60–75 % сердечно-сосудистой смертности [2]. Среди 250 известных на сегодняшний день ФР ССЗ выделяют как немодифицируемые (пол, возраст более 45 лет у мужчин и более 55 лет у женщин, генетические факторы, наследственность – раннее начало ССЗ у ближайших родственников или внезапная смерть у мужчин младше 55 лет, у женщин младше 65 лет), так и модифицируемые (образ жизни или поведенческие факторы, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2 типа) [3]. Учитывая высокую распространенность абдоминального ожирения (АО) в мире [4], данный фактор становится одним из ведущих ФР развития ССЗ и, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС).

В настоящее время большое значение при изучении причин развития и прогрессирования атеросклероза как основы развития ИБС уделяется экспрессии адипоцитокинов в локальных жировых депо. Эпикардальная и периваскулярная жировая ткань (ЖТ), расположенная в непосредственной близости к миокарду и коронарным артериям, рассматривается в качестве активного эндокринного органа [5]. Адипоцитокины обладают потенциальной патофизиологической ролью в атерогенезе. Так, показано повышение экспрессии мРНК провоспалительных адипоцитокинов в эпикардальной ЖТ относительно подкожной ЖТ у пациентов высокого

сердечно-сосудистого риска, а также корреляция ее толщины с метаболическими ФР и развитием бляшек в коронарных артериях [6].

Данные о взаимосвязи экспрессии адипоцитокинов в жировых депо различной локализации с возрастом, полом и другими параметрами немногочисленны и противоречивы. В этой связи выявление факторов, потенциально оказывающих влияние на течение и прогноз ИБС, продолжает оставаться актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения патогенетических зависимостей между адипоцитокинами и ФР ССЗ, что существенно улучшит стратификацию риска для пациентов. Исходя из вышесказанного, целью данного обзора являлось найти ответ на вопрос «Существует ли ассоциация адипокинов (адипонектин, адипсин, интерлейкин-6, липокалин-2, PAI-1, резистин, MCP-1, лептин, TNF- $\alpha$ , висфатин, оментин-1) с ИБС и АО у лиц до 65 лет?».

Для поиска использовались БД eLIBRARY.RU (Научная электронная библиотека) и PubMed, включены статьи последних 10 лет (2013–2023 гг.), касающиеся пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ИБС. В анализ не включались клинические исследования препаратов и работы, выполненные на животных.

## Адипонектин

Хорошо известно, что инсулинорезистентность, ожирение и дислипидемия связаны с ИБС [7]. Уровень адипонектина демонстрирует устойчивую обратную связь с ожирением и положительную корреляцию с чувствительностью к инсулину [8]. Таким образом, интуитивно понятно, что увеличение его содержания может играть защитную роль при ИБС, а уменьшение – приводить к неблагоприятным исходам.

В популяционном исследовании, проведенном среди американских индейцев [9] с

избыточной массой тела и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) в группе исследования  $31,5 \pm 5,9$  кг/м<sup>2</sup> (среднее арифметическое  $\pm$  ошибка среднего), в контрольной группе  $30,7 \pm 6,0$  кг/м<sup>2</sup>), авторы впервые предположили, что уровень адипонектина не связан с ИБС (возраст исследуемой группы из 251 пациента  $61,7 \pm 8,4$  года), хотя эти результаты, возможно, были искажены включенными пациентами высокого риска. В более крупном проспективном исследовании среди лиц без ИБС и ожирения N. Sattar et al. [10] также предположили, что адипонектин не является прогностическим фактором риска ИБС (589 случаев перенесенного инфаркта миокарда и смерти от ИБС, возраст  $52,6 \pm 5,2$  года, ИМТ  $25,9 \pm 3,4$  кг/м<sup>2</sup>, и 1231 случай контроля, возраст  $52,5 \pm 5,3$  года, ИМТ  $25,4 \pm 3,3$  кг/м<sup>2</sup>). С другой стороны, показано, что низкая концентрация адипонектина в плазме крови связана с ИБС [11] и ее неблагоприятными исходами (427 пациентов, возраст  $58,5$  [51,9; 66,0] года (медиана [нижняя квартиль; верхняя квартиль])) [12].

Несколько метаанализов показало, что нет никакой связи между уровнем адипонектина и фатальными или нефатальными явлениями ИБС: работа G. Nao et al. (17 проспективных исследований, в которых приняли участие в общей сложности 23 717 человек) [13] и Lee E. Sook et al. (24 проспективных исследования с участием 30943 человек) [14]. Возраст может быть важным фактором, который следует учитывать при интерпретации результатов изучения зависимости между содержанием адипонектина и ИБС: не установлено связи у лиц среднего возраста (40–59 лет) [10], но выявлена положительная ассоциация у более старших лиц (60–79 лет) [15]. Lee E. Sook et al. провели метаанализ, стратифицированный по среднему возрасту в 60 лет, и не обнаружили различий между концентрацией адипонектина и фатальными или нефатальными явлениями ИБС: отношение шансов (ОШ) составило 0,99 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,96–1,02,  $p = 0,46$ ) для лиц младше 60 и ОШ 1,05 (95 % ДИ 1,00–1,10,  $p = 0,05$ ) для лиц 60 лет и старше. Однако более поздний метаанализ L. Yang et al. указывает на то, что повышенный уровень адипонектина является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин у пациентов с ИБС (12 исследований, включавших 10 974 больных ИБС) [16]. В большинстве исследований средний возраст включенных пациентов был более 60 лет. Таким образом, до настоящего времени вопрос связи адипонектина и ИБС у лиц молодого и среднего возраста остается открытым.

## Адипсин

Адипсин синтезируется во время липолиза и стимулирует центр голода [17]. Существуют данные, свидетельствующие о повышении содержания адипсина у больных ожирением и уже на стадии избыточной массы тела [18]. T. Ohtsuki et al. продемонстрировали, что увеличение содержания адипсина в сыворотке крови у пациентов с ИБС без ожирения повышает риск смерти и повторной госпитализации (370 пациентов, возраст  $63,9 \pm 13,1$  года, ИМТ  $19,0 \pm 10,1$  кг/м<sup>2</sup>). Сочетание уровня адипсина с другими установленными биомаркерами (концентрация натрийуретического пептида В-типа или высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ)) может дополнительно усилить его прогностическое значение при ИБС [19]. При этом в исследовании пациентов с ИБС уровень адипсина в сыворотке крови значительно и положительно коррелировал с частотой развития атеросклеротической бляшки с тонкой крышкой (99 пациентов, возраст  $60,6 \pm 12,0$  года, ИМТ  $25,0 \pm 3,57$  кг/м<sup>2</sup>) [20]. У лиц с ИБС молодого возраста выявлено уменьшение концентрации адипсина относительно лиц без ИБС (49 больных ИБС с АО и его отсутствием в возрасте 34,5 [31,3; 41,5] и 41,0 [36,8; 45,3] года соответственно, 74 человека без ИБС с АО и его отсутствием в возрасте 37,0 [30,5; 42,0] и 35,0 [31,0; 40,3] года соответственно) [21]. Исследования связи адипсина с ИБС крайне малочисленны в любых возрастных группах и требуют более тщательного дальнейшего изучения.

## Оментин-1

Как и другие адипокины, оментин-1 (интектин-1, рецептор лактоферрина, эндотелиальный лектин) синтезируется в висцеральной ЖТ. Уровень циркулирующего оментина и его экспрессия в висцеральной ЖТ положительно коррелируют с содержанием адипонектина и липопротеинов высокой плотности в плазме крови и отрицательно – с окружностью талии, ИМТ, уровнем лептина и инсулина натощак [22]. Эти выводы подтверждаются в нескольких исследованиях, где снижение концентрации оментина-1 было обратно ассоциировано с ИБС (300 пациентов с ИБС, из них 43,6 % с ожирением, возраст  $52 \pm 10$  лет; 300 человек без ИБС, из них 42,6 % с ожирением, возраст  $53 \pm 10$  лет) [23], и у женщин с ИБС в постменопаузе уменьшение уровня оментина в сыворотке крови было независимым предиктором ИБС и ассоциировалось с тяжестью заболевания, а также коррелировало с ИМТ (193 женщины, возраст  $68,2 \pm 10,2$  года

в группе с ИБС и  $66,2 \pm 11,9$  года в контрольной группе) [24]. Содержание циркулирующего оментина снижено у пациентов с избыточной массой тела и ожирением с ИБС и СД2 по сравнению со здоровыми людьми (всего 38 человек, лица без ИБС и СД2, возраст  $59,8 \pm 15,9$  года, с ИБС без СД2, возраст  $67,9 \pm 8,76$  года, с ИБС и СД2, возраст  $67,0 \pm 8,76$  года) [25]. У пациентов с избыточной массой тела, ожирением, острым инфарктом миокарда (возраст  $54,94 \pm 9,08$  года) уровень оментина в сыворотке крови значительно повышается после шести месяцев наблюдения и связан с содержанием СРБ и IL-18, позволяя предположить, что увеличение концентрации оментина может опосредовать уменьшение воспаления через шесть месяцев после острого инфаркта миокарда [26]. Также J.P. Zhou et al. [27] обнаружили связь между более высоким уровнем оментина-1 в плазме и лучшим развитием коронарного коллатерального кровообращения.

В противоречие вышесказанному, С.Н. Saely et al. заявляют, что у пациентов с высоким содержанием оментина сердечно-сосудистые события встречаются чаще, чем у больных с низким содержанием оментина (295 пациентов с ИБС) [28]. Однако других исследований, подтверждающих данную точку зрения, нами не найдено. Таким образом, большинство исследований говорит об обратной ассоциации оментина-1 и ИБС, однако у лиц молодого возраста данный показатель практически не изучался.

### Висфатин

Висфатин (пре-В-клеточный колониестимулирующий фактор, PBEF) экспрессируется висцеральной ЖТ [29]. Изначально висфатин рассматривали как медиатор воспаления, локализованный в пенистых клетках нестабильных атеросклеротических бляшек, который потенциально играет роль в их дестабилизации [30]. Последующие исследования показали, что циркулирующий висфатин связан с ИБС у лиц, страдающих диабетом (возраст  $61,2 \pm 11,7$  года) [31], и у пациентов старше 60 лет [32]. Также отмечено, что у больных острым инфарктом миокарда (238 человек, возраст  $64,40 \pm 10,68$  года) уровень висфатина в сыворотке крови выше, чем у контрольной группы; в группе с высоким содержанием висфатина ( $\geq 8,799$  нг/мл) частота встречаемости неблагоприятных сердечно-сосудистых событий больше, чем у лиц с низким содержанием висфатина ( $\leq 8,799$  нг/мл) [33]. При этом повышенный уровень адипокина в сыворотке крови после установки стента с лекарственным покрытием независимо свя-

зан с рестенозом стента и может быть использован как его предиктор (пациенты в возрасте  $59,8 \pm 8,6$  года) [34].

Наконец, в единственном метаанализе опубликованных наблюдательных исследований сделана попытка количественно оценить взаимосвязь между ИБС и висфатином. В него включено 15 статей, касающихся 1053 случаев ИБС и 714 контрольных случаев. В целом установлено, что концентрация висфатина в периферической крови при ИБС значительно выше, чем в контрольной группе (в среднем на  $4,72$  нг/мл;  $95\%$  ДИ  $2,97-6,47$ ;  $p < 0,001$ ), со значительной неоднородностью и предвзятостью публикаций. Подгрупповой и метарегрессионный анализ показал, что возраст, ИМТ, расовая принадлежность, СД, систолическое артериальное давление, триглицериды, холестерин липопротеинов высокой плотности и холестерин липопротеинов низкой плотности являются возможными причинами гетерогенности. Таким образом, результаты свидетельствуют о том, что повышенная концентрация висфатина в периферической крови может быть маркером риска развития ИБС [35]. Однако в большинстве включенных исследований средний возраст пациентов превышал 60 лет.

### Моноцитарный хемотаксический протеин (MCP-1)

MCP-1, он же CCL2, принадлежит к семейству хемотаксических цитокинов. MCP-1 играет важную роль в воспалении, действует как мощный агонист моноцитов, Т-клеток памяти и базофилов [36]. Известно, что MCP-1 является одним из факторов, связывающих вызванное ожирением воспаление и развитие атеросклероза, и действует, вызывая миграцию макрофагов в атеросклеротическую бляшку. Его концентрация в крови увеличивается у людей с ожирением, что способствует рекрутированию моноцитов из костного мозга в ткани через кровотоки [37, 38]. Также, по данным S. Fuchs et al., уровень MCP-1 в сыворотке у пациентов с ИБС коррелирует с тяжестью атеросклеротического поражения и составом бляшек коронарных артерий [39].

В исследовании L. Piemonti et al. у лиц среднего возраста ( $61 \pm 12$  лет) с избыточной массой тела и ожирением уровень MCP-1 был независимо связан со смертностью от ССЗ [40]. Разработаны селективные антагонисты MCP-1/CCL2, которые в настоящее время вступили в фазу I/II клинических испытаний для лечения воспалительных заболеваний, атеросклероза и рака. Считается, что плеiotропное неселек-



тивное ингибирование MCP-1/CCL2 данными антагонистами обуславливает их противовоспалительный и антиатеросклеротический эффект. Однако терапевтическая эффективность и безопасность выбора целью фармакотерапии MCP-1/CCL2 все еще находится в процессе изучения [41].

### Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)

PAI-1 угнетает как тканевой (t-PA), так и урокиназный (uPA) активатор плазминогена, представляет собой гликопротеин длиной 52 кДа, принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и является многогранным протеолитическим фактором. Будучи главным ингибитором t-PA, PAI-1 служит важнейшим регуляторным протеином фибринолиза. Исследования, выполненные на артериях субъектов с атеросклерозом, подтвердили значительно более высокий уровень мРНК PAI-1 в сосудах с сильно выраженным атеросклерозом по сравнению с субъектами, имеющими нормальные или слабо пораженные артерии [42]. Однако точная роль, которую играет PAI-1, до сих пор не известна, поскольку часто определяется другими факторами, потенциально объясняющими связь фибринолиза с атеросклеротическим заболеванием (например, СД, гипертония, ожирение, дислипидемия) [43]. Исследование E. Orenes-Riñero et al. выявило корреляцию между ИМТ или жировыми отложениями и содержанием PAI-1 [44]. Повышение уровня PAI-1 в ЖТ лиц, страдающих ожирением, сопровождается увеличением активности PAI-1 в плазме крови [45], а при снижении массы тела у лиц с ожирением его концентрация уменьшается [46]. Ряд исследований продемонстрировал независимую связь между уровнем PAI-1 и компонентами метаболического синдрома, в частности ИМТ и ОТ, как у мужчин, так и у женщин [47–49].

В исследовании S. Bilgic Gazioglu et al. [50] сделан вывод, что сывороточное содержание PAI-1 значительно больше у пациентов с ожирением и ИБС по сравнению с пациентами с ожирением без ИБС (возраст больных  $60,6 \pm 8,9$  и  $54,85 \pm 7,3$  года соответственно). Результаты исследования, проведенного в Японии, показали, что уровень PAI-1 связан с дисфункцией эндотелия коронарных артерий в зоне инфаркта миокарда и с прогрессирующей дисфункцией пораженной инфарктом области левого желудочка [51]. В последние годы влияние PAI-1 на развитие ИБС рассматривается в контексте полиморфизма гена *SERPINE1* 4G/5G [52], который может вносить вклад в развитие

ИБС, при этом мало затрагиваются вопросы содержания PAI-1 в крови, особенно у молодых пациентов с ожирением.

### Липокалин-2

Известно, что липокалин-2, многокомпонентный биоактивный гормон, экспрессируемый в ЖТ, нейтрофилах и макрофагах, проявляет противомикробное действие, повышает уровень воспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз глюкозы. По данным ряда исследований содержание сывороточного липокалина-2 положительно коррелирует с тяжестью ИБС [53–55]. Исследования на животных показали, что адипонектин ускоряет атеросклероз за счет усиления воспалительных реакций и адгезии моноцитов, образования пенных клеток, а также миграции гладкомышечных клеток сосудов. Кроме того, липокалин-2 может способствовать нестабильности бляшек за счет снижения пролиферации эндотелиоцитов [56, 57]. K. Soyulu et al. показали, что уровень липокалина-2 в сыворотке крови больных острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST ( $n = 47$ ) значительно выше, чем у пациентов с нормальными коронарными артериями по данным коронарографии ( $n = 45$ ) (возраст обследованных  $54,1 \pm 10,3$  года), при этом увеличение содержания адипокина связано с обширностью поражения коронарных артерий и тяжестью пациентов [58]. Исследование, проведенное в Индии, включало 87 пациентов, госпитализированных по поводу ОКС (средний возраст 59,9 года). Авторы пришли к выводу, что липокалин-2 достоверно предсказывает риск клинических исходов ОКС во время госпитализации и через месяц наблюдения и значимо коррелирует с риском по шкале TIMI, однако повышение концентрации адипокина не позволяло предсказать тяжесть течения ИБС [59]. Напротив, у пациентов с СД2 моложе 65 лет увеличение уровня липокалина-2 было значимо и независимо от других факторов риска (в том числе альбуминурии) связано с риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий [60]. В другом когортном исследовании лиц с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST и без СД (возраст  $61,6 \pm 13,3$  года) после чрескожного коронарного вмешательства при более высоком содержании липокалина-2 вероятность таких событий в течение двух лет повышалась, особенно у пациентов со снижением концентрации гликированного гемоглобина [61]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ассоциациям уровня липокалина-2 и ССЗ,

остается неясным место этого биомаркера в прогнозировании риска развития ИБС у лиц молодого и среднего возраста.

### Резистин

Резистин относится к семейству резистин-подобных молекул (RELM), также известного как обнаруживаемых в очаге воспаления (FIZZ) [62]. Современные данные свидетельствуют, что увеличение уровня резистина связано со многими хроническими заболеваниями. Вероятно, адипокин играет синергетическую роль с воспалением в возникновении и прогрессировании хронических неинфекционных заболеваний [63]. Существует ряд исследований, подтверждающих связь резистина с ИБС и, в частности, с инфарктом миокарда. А.Т. Теплякова и соавт. обнаружили, что уровень резистина в крови может выступать в качестве независимого маркера рестеноза коронарных стентов, а также позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у пациентов, перенесших коронарное стентирование (возраст  $61,4 \pm 48,0$ ;  $74,0$  года) [64]. В исследовании S. Niaz et al., включавшем 80 человек в возрасте от 30 до 55 лет, показано, что уровень резистина в сыворотке наряду с СРБ выше у пациентов с гипертонией и ИБС по сравнению с лицами без ИБС, но с гипертонией, и здоровыми лицами [65]. Это указывает на независимые ассоциации циркулирующего резистина и коронарного атеросклероза, что подтверждают И.Н. Заковряшина и соавт. По их данным, мужчины (возраст  $59,9 \pm 6,43$  года) после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с избыточной массой тела имеют повышенный уровень резистина крови, который снижается в 1,5 раза через год наблюдения, но остается значительно больше по сравнению со здоровыми добровольцами. При этом как на госпитальном этапе, так и через год после острого ИМпST содержание резистина коррелирует с концентрацией общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [66].

В другом исследовании с участием 120 больных с ОКС (возраст  $57,7 \pm 8,9$  года) при проспективном наблюдении повышение уровня резистина в крови сопровождалось увеличением риска возникновения аритмий. Изолированный рост риска повторного ОКС был на грани статистической значимости, также как и госпитализации по причине обострения хронической сердечной недостаточности. Кроме этого показано влияние содержания резистина крови, как самостоятельное, так и в сочетании с СРБ, на риск развития ряда конечных точек из числа

сердечно-сосудистых осложнений, что позволяет считать гиперрезистинемию (концентрация резистина более  $8,5$  нг/мл) фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после перенесенного ОКС [67]. Согласно ряду наблюдений, резистин также может выступать в качестве предиктора утяжеления течения ИБС. Так, в исследовании, включавшем 220 человек с болью в груди (возраст  $58,5 \pm 9,5$  года), показано, что у пациентов с ОКС уровень сывороточного резистина значительно больше ( $1,18 \pm 0,48$  мг/л), чем у больных стабильной стенокардией ( $0,66 \pm 0,40$  мг/л) [68]. У пациентов с СД2 продемонстрировано значительное увеличение содержания адипокина в плазме крови пациентов с нестабильной стенокардией по сравнению с лицами со стабильной стенокардией и группой контроля [69], что нашло свое подтверждение в метаанализе, включавшем 2070 человек [70]. Однако в другом исследовании связи между уровнем резистина с ИБС не получено, но обнаружена связь с риском развития фибрилляции предсердий [71]. В целом резистин представляется перспективным маркером ИБС у лиц молодого и среднего возраста, однако исследований у пациентов младше 60 лет выполнено крайне мало.

### IL-6

IL-6 представляет собой циркулирующий цитокин, который секретируется в основном активированными макрофагами и лимфоцитами [72]. Ожирение способствует повышению его уровня, и считается, что часть циркулирующего IL-6 продуцируется подкожной ЖТ. Кроме того, содержание IL-6 в сыворотке коррелирует с ИМТ и резистентностью к инсулину [73]. При этом известно, что концентрация IL-6 в плазме крови значительно увеличивается у пациентов с ИБС вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена [74]. Исходя из этого можно предположить, что продукция IL-6 и других воспалительных белков может быть ключевым звеном в механизмах, способствующих развитию ССЗ на фоне АО, в частности ИБС. Этот факт подтверждается исследованием, выполненным в Тайване [75]. У пациентов с ИБС (возраст  $63,4 \pm 10,4$  года) продемонстрировано повышение тканевого уровня TNF- $\alpha$ , IL-6, лептина и висфатина и снижение содержания адипонектина. Экспрессия адипоцитокинов была более выраженной в абдоминальной, чем в эпикардиальной ЖТ, что может свидетельствовать о том, что АО может играть более важную роль в патогенезе атеросклероза.

Согласно ряду данных, повышение уровня циркулирующего IL-6 также является предиктором сердечно-сосудистых событий [76, 77]. Кроме того, при обследовании 342 пациентов с ИБС (возраст  $57,13 \pm 11,3$  года), у которых определялось содержание ряда адипоцитокинов, включая эпидермальный фактор роста, интерферон- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF- $\alpha$  и фактор роста эндотелия сосудов, установлено, что сывороточный уровень IL-6 обладает высокой чувствительностью (94,11 %) и специфичностью (70,5 %) для прогнозирования смертности у пациентов с ИБС, подвергшихся коронароангиографии [78]. Согласно результатам крупного метаанализа, включившего в общей сложности 175 778 человек, прогностическая ценность биомаркеров воспаления (IL-6, TNF- $\alpha$  и CRP) в отношении ССЗ не зависит от других факторов, включая размер исследования, продолжительность наблюдения, частоту событий в популяции, производительность базовой модели и уровень статистической корректировки [79]. В проспективном когортном исследовании Датского исследовательского центра профилактики и здоровья (RCPH), включившем 1514 участников (средний возраст  $52,8 \pm 8,5$  года), определена линейная зависимость между риском развития ИБС и уровнем IL-6, IL-18, при этом ОШ с поправкой на возраст составило 1,37 (95 % ДИ 1,21–1,54) для IL-6 и 1,26 (95 % ДИ 1,11–1,44) для IL-18 [80]. В общем, ассоциации IL-6 с ССЗ являются достаточно изученными, хотя данных, полученных на молодой популяции, крайне мало.

### Лептин

Лептин, экспрессирующийся в ЖТ, играет центральную роль в поддержании энергетического гомеостаза человека и, предположительно, является «сигналом ожирения» для долгосрочной регуляции массы тела мозгом [81]. В ряде исследований установлено, что его потенциальная роль во влиянии на факторы риска ССЗ включает регуляцию артериального давления, чувствительности к инсулину, содержания глюкозы, катаболизма жирных кислот, агрегации тромбоцитов, ангиогенеза и воспалительных сосудистых реакций [82, 83]. Метаанализ, общее число участников которого составило 21 064 (10 842 мужчины, 53 %) человека, показал, что с поправкой на социально-демографические показатели ОШ наличия ИБС при повышении уровня лептина составляет 1,57 у мужчин и 1,72 у женщин ( $p < 0,05$ ), однако после корректировки других установленных факторов сердечно-сосудистого риска ОШ не было

статистически значимыми ни для мужчин, и ни для женщин [84]. В более раннем метаанализе, в который было включено 13 эпидемиологических исследований с участием 4257 пациентов с ССЗ и 26 710 лиц контрольных групп, увеличение содержания лептина также не было связано с ИБС как у женщин, так и у мужчин [85].

Однако существуют и противоположные сведения. В метаанализе восьми исследований типа «случай-контроль», включавших 1980 пациентов и 11 567 лиц контрольных групп, ОШ ассоциации концентрации лептина с ИБС и инсультом составило 1,90 (95 % ДИ 1,06–3,43) и 2,14 (95 % ДИ 1,48–3,08) соответственно. Кроме того, был получен значимый результат относительно изменения риска ИБС с каждым повышением содержания лептина на одну единицу (ОШ = 1,04, 95 % ДИ 1,00–1,08,  $p = 0,044$ ) [86]. В исследовании, проведенном в Иране, установлено, что у больных ИБС (150 человек (42,7 % мужчин), возраст  $59,5 \pm 11,4$  года) уровень лептина в плазме крови и соотношение лептин/адипонектин больше по сравнению с контрольной группой (150 человек (50,7 % мужчин), возраст  $59,8 \pm 10,7$  года), а количество пораженных коронарных сосудов коррелирует с концентрацией лептина в плазме [87]. В исследование, выполненное в Санкт-Петербурге, вошли 744 пациента, включая 465 больных ИБС, возраст которых составил 56 [44; 62] лет, из них 265 мужчин, в группу сравнения (без ИБС) – 270 человек, возраст 52 [44; 56] года, из них 160 мужчин, которые проходили обследование сердечно-сосудистой системы по иным причинам. Уровень лептина был достоверно выше в группе ИБС по сравнению с контрольной группой, индекс свободного лептина статистически значимо увеличивался с ростом ИМТ [88]. В целом остается неясным самостоятельный вклад лептина в развитие и течение ИБС, особенно у лиц молодого и среднего возраста. Однако перспективность изучения данного маркера не вызывает сомнения.

### TNF- $\alpha$

Участие TNF- $\alpha$  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 [89]. TNF- $\alpha$  увеличивает в эндотелии сосудов экспрессию многих провоспалительных, прокоагулянтных, про-



лиферативных и проапоптотических генов [90]. Существуют данные, что после перенесенного инфаркта миокарда активированные ишемией и гипоксией кардиомиоциты синтезируют большое количество TNF- $\alpha$  [91], что в свою очередь может привести к рецидивам сердечно-сосудистых событий. М. González et al. доказали, что уровень TNF- $\alpha$  выше у лиц, у которых были ишемические события, чем у тех, у кого их не было, а также что у пациентов с ИМТпСТ содержание TNF- $\alpha$  в плазме крови через 48 ч после появления симптомов было независимым предиктором сердечно-сосудистых событий [92]. Аналогичные результаты получены в исследовании А. Rascalet et al., включавшем 251 пациента с ИМТпСТ (возраст  $59 \pm 12$  лет). Кроме того, авторы продемонстрировали, что TNF- $\alpha$  является более мощным независимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по сравнению с тропонином I [93]. Крупное одномоментное обследование 30912 лиц европейского происхождения, которое заключалось в определении однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с концентрацией TNF- $\alpha$ , показало, что генетически предсказанное содержание TNF- $\alpha$  положительно связано с ИБС и ишемическим инсультом [94]. Однако место сывороточного TNF- $\alpha$  в патогенезе развития ИБС остается неясным.

### Заключение

Несмотря на проведенные исследования, данные об ассоциациях метаболических изменений, в частности баланса про- и противовосполительных адипоцитов, в организме при АО с развитием ИБС весьма малочисленны и носят противоречивый характер. Большинство публикаций последних 10 лет посвящено исследованиям, проведенным с участием пациентов старше 60 лет. Исходя из этого, весьма актуальным представляется изучение адипоцитокинового профиля у людей молодого и среднего возраста с ИБС, особенно на фоне АО.

### Список литературы / References

1. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Рос. кардиол. журн.*, 2012; 5: 6–11. [Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., Kontseva A.V., Deev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. Cardiovascular mortality in 12 Russian Federation regions – participants of the “Cardiovascular disease epidemiology in Russian regions” study. *Russian Journal of Cardiology*, 2012; 5: 6–11. (In Russ.).]
2. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактикт. медицина*, 2013; 16 (6): 25–34. [Nauchno-organizatsionnyi komitet proekta ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (esse-rf). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*, 2013; 16 (6): 25–34. (In Russ.).]
3. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Рос. кардиол. журн.*, 2018; 6: 7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*, 2018; 6: 7–122. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122]
4. Ural D., Kiliçkap M., Göksülük H., Karaaslan D., Kayıkçioğlu M., Özer N., Barçın C., Yılmaz M.B., Abacı A., Şengül Ş., Arınsoy T., Erdem Y., Sanisoğlu Y., Şahin M., Tokgözoğlu L. Data on prevalence of obesity and waist circumference in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk. Kardiyol. Dern. Ars.*, 2018; 46: 577–590. doi: 10.5543/tkda.2018.62200
5. Побожьева И.А., Разгильдина Н.Д., Полякова Е.А., Пантелеева А.А., Беляева О.Д., Нифонтов С.Е., Галкина О.В., Колодина Д.А., Беркович О.А., Баранова Е.И., Пчелина С.Н., Мирошникова В.В. Экспрессия гена адипонектина в эпикардальной и подкожной жировой ткани при ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2020; 60 (4): 62–69. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n517 [Pobozheva I.A., Razgildina N.D., Polyakova E.A., Panteleeva A.A., Belyaeva O.D., Nifontov S.E., Galkina O.V., Kolodina D.A., Berkovich O.A., Baranova E.I., Pchelina S.N., Miroshnikova V.V. Epicardial and subcutaneous adipose tissue adiponectin gene expression in coronary artery disease patients. *Kardiologiya*, 2020; 60 (4): 62–69. doi: 10.18087/cardio.2020.4.n517 (In Russ.).]
6. Picard F.A., Gueret P., Laissy J.P., Champagne S., Leclercq F., Carrié D., Juliard J.M., Henry P., Niarra R., Chatellier G., Steg P.G. Epicardial Adipose Tissue Thickness Correlates with the Presence and Severity of Angiographic Coronary Artery Disease in Stable Patients with Chest Pain. *PLoS ONE*, 2014; 9 (10): e110005. doi: 10.1371/journal.pone.0110005
7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4076. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076 [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4076. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076]
8. Петренко Ю.В., Герасимова К.С., Новикова В.П. Биологическая и патофизиологическая значимость адипонектина. *Педиатр*, 2019; 10 (2): 83–87. doi: 10.17816/PED10283-87 [Petrenko Yu.V., Gerasimova K.S., Novikova V.P. Biological and pathophysiological



- ical role of adiponectin. *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2019; 10 (2): 83–87. doi: 10.17816/PED10283-87 (In Russ.).]
9. Lindsay R.S., Resnick H.E., Zhu J., Tun M.L., Howard B.V., Zhang Y., Yeh J., Best L.G. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005; 25 (3): e15–e16. doi: 10.1161/01.ATV.0000153090.21990.8c
  10. Sattar N., Wannamethee G., Sarwar N., Tchernova J., Cherry L., Wallace A.M., Danesh J., Whincup P.H. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation*, 2006; 114 (7): 623–629. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618918
  11. Diah M., Lelo A., Lindarto D., Mukhtar Z. Plasma Concentrations of Adiponectin in Patients with Coronary Artery Disease and Coronary Slow Flow. *Acta Med. Indones.*, 2019; 51 (4): 290–295.
  12. Полякова Е.А. Низкий уровень адипонектина в крови как фактор риска тяжелого течения ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 1 (46): 47–56. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005 [Polyakova E.A. Low level of adiponectin in the blood as a risk factor for severe coronary heart disease. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*, 2022; 1 (46): 47–56. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.01.0005 (In Russ.).]
  13. Hao G., Li W., Guo R., Yang J.G., Wang Y., Tian Y., Liu M.Y., Peng Y.G., Wang Z.W. Serum total adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis*, 2013; 228 (1): 29–35. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.018
  14. Sook Lee E., Park S.S., Kim E., Sook Yoon Y., Ahn H.Y., Park C.Y., Ho Yun Y., Woo Oh.S. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.*, 2013; 42 (4): 1029–1039. doi: 10.1093/ije/dyt087
  15. Wannamethee S.G., Welsh P., Whincup P.H., Sarwar N., Thomas M.C., Gudnarsson V., Sattar N. High adiponectin and increased risk of cardiovascular disease and mortality in asymptomatic older men: does NT-proBNP help to explain this association? *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2011; 18 (1): 65–71. doi: 10.1097/HJR.0b013e32833b09d9
  16. Yang L., Li B., Zhao Y., Zhang Z. Prognostic value of adiponectin level in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.*, 2019; 18 (1): 227. doi: 10.1186/s12944-019-1168-3
  17. Lo J.C., Ljubicic S., Leibiger B., Kern M., Leibiger I.B., Moede T., Kelly M.E., Chatterjee Bhowmick D., Murano I., Cohen P., Banks A.S., Khandekar M.J., Dietrich A., Flier J.S., Cinti S., Blüher M., Dhanial N.N., Berggren P.O., Spiegelman B.M. Adipsin is an adipokine that improves  $\beta$  cell function in diabetes. *Cell*, 2014; 158 (1): 41–53. doi: 10.1016/j.cell.2014.06.005
  18. Василенко М.А., Кириенкова Е.В., Скуратовская Д.А. Затолокин П.А., Миронюк Н.И., Литвинова Л.С. Роль продукции адипсина и лептина в формировании инсулинорезистентности у больных абдоминальным ожирением. *Докл. АН*, 2017; 475 (3): 336–341. doi: 10.7868/S0869565217210228 [Vasilenko M.A., Kirienkova E.V., Skuratovskaia D.A., Zatolokin P.A., Mironyuk N.I., Litvinova L.S. The role of adipsin and leptin production in the formation of insulin resistance in abdominal obesity patients. *Acad. Sci. Rep.*, 2017; 475 (3): 336–341. doi: 10.7868/S0869565217210228 (In Russ.).]
  19. Ohtsuki T., Satoh K., Shimizu T., Ikeda S., Kikuchi N., Satoh T., Kurosawa R., Nogi M., Sunamura S., Yaoita N., Omura J., Aoki T., Tatebe S., Sugimura K., Takahashi J., Miyata S., Shimokawa H. Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease. *J. Am. Heart Assoc.*, 2019; 8 (23): e013716. doi: 10.1161/JAHA.119.013716
  20. Sun R., Qiao Y., Yan G., Wang D., Zuo W., Ji Z., Zhang X., Yao Y., Ma G., Tang C. Association between serum adipsin and plaque vulnerability determined by optical coherence tomography in patients with coronary artery disease. *J. Thorac. Dis.*, 2021; 13 (4): 2414–2425. doi: 10.21037/jtd-21-259
  21. Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Облаухова В.И., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кузьминых Н.А., Каштанова Е.В. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Кардиология*, 2021; 61 (4): 32–38. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1369 [Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kuzminykh N.A., Kashtanova E.V. Blood Adipokins in Young People with Early Ischemic Heart Disease on the Background of Abdominal Obesity. *Kardiologiya*, 2021; 61 (4): 32–38. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1369 (In Russ.).]
  22. de Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., Glynn N.M., Yu D.Z., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Kligman M., Fried S.K., Gong D.W., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 2007; 56 (6): 1655–1661. doi: 10.2337/db06-1506
  23. Bai P., Abdullah F., Lodi M., Sarhadi M., Dilip A., Shahab S., Yasir F., Jahangir M. Association Between Coronary Artery Disease and Plasma Omentin-1 Levels. *Cureus*, 2021; 13 (8): e17347. doi: 10.7759/cureus.17347
  24. Onur I., Oz F., Yildiz S., Oflaz H., Sigirci S., Elitok A., Pilten S., Karaayvaz E.B., Cizgici A.Y., Kaya M.G., Onur S.T., Sahin I., Dinckal H.M. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women. *Angiology*, 2014; 65 (10): 896–900. doi: 10.1177/0003319713511322
  25. Matloch Z., Kratochvílová H., Cinkajzlová A., Kopecný P., Pořízka M., Haluzíková D., Lindner J., Mráz M., Kloučková J., Lacínová Z., Haluzík M. Changes in omentin levels and its mRNA expression in epicardial adipose tissue in patients undergoing elective cardiac surgery: the influence of type 2 diabetes and coronary heart disease. *Physiol. Res.*, 2018; 67 (6): 881–890. doi: 10.33549/physiolres.933909
  26. Baig M., Alghalayini K.W., Gazzaz Z.J., Atta H. Association of Serum Omentin-1, Chemerin, and Leptin with Acute Myocardial Infarction and its Risk Factors. *Pak. J. Med. Sci.*, 2020; 36 (6): 1183–1188. doi: 10.12669/pjms.36.6.2372

27. Zhou J.P., Tong X.Y., Zhu L.P., Luo J.M., Luo Y., Bai Y.P., Li C.C., Zhang G.G. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2017; 24 (9): 940–948. doi: 10.5551/jat.37440
28. Saely C.H., Leiberer A., Muendlein A., Vonbank A., Rein P., Geiger K., Malin C., Drexel H. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk. *Data Brief.*, 2015; 6: 158–161. doi: 10.1016/j.dib.2015.11.065
29. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018; 71 (20): 2360–2372. doi: 10.1016/j.jacc.2018.03.509
30. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M., Øie E., Dahl A., Michelsen A., Damås J.K., Tunheim S.H., Ueland T., Smith C., Bendz B., Tonstad S., Gullestad L., Frøland S.S., Krohg-Sørensen K., Russell D., Aukrust P., Halvorsen B. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 2007; 115 (8): 972–80. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893
31. Xu F., Ning X., Zhao T., Lu Q., Chen H. Visfatin is negatively associated with coronary artery lesions in subjects with impaired fasting glucose. *Open Med. (Wars)*, 2022; 17 (1): 1405–1411. doi: 10.1515/med-2022-0540
32. Wang X.H., Dou L.Z., Gu C., Wang X.Q. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure. *Asian Pac. J. Trop. Med.*, 2014; 7 (1): 55–62. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3
33. Zheng M., Lu N., Ren M., Chen H. Visfatin associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 271. doi: 10.1186/s12872-020-01549-3
34. Wu X.A., Xie G., Li X.Q., Wu H.T., Wang X. The value of serum visfatin in predicting in-stent restenosis of drug-eluting stents. *Clin. Chim. Acta*, 2018; 479: 20–24. doi: 10.1016/j.cca.2018.01.004
35. Yu F., Li J., Huang Q., Cai H. Increased Peripheral Blood Visfatin Concentrations May Be a Risk Marker of Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Angiology*, 2018; 69 (9): 825–834. doi: 10.1177/0003319718771125
36. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int. Immunopharmacol.*, 2021; 101: 107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
37. Bremer A.A., Devaraj S., Afify A., Jialal I. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011; 96 (11): E1782–E1788. doi: 10.1210/jc.2011-1577
38. Arner E., Mejhert N., Kulyté A., Balwierz P.J., Pachkov M., Cormont M., Lorente-Cebrián S., Ehrlund A., Laurencikiene J., Hedén P., Dahlman-Wright K., Tanti J.F., Hayashizaki Y., Rydén M., Dahlman I., van Nimwegen E., Daub C.O., Arner P. Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity. *Diabetes*, 2012; 61 (8): 1986–1993. doi: 10.2337/db11-1508
39. Fuchs S., Lavi I., Tzang O., Bessler H., Brosh D., Bental T., Dvir D., Einav S., Kornowski R. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study. *Cardiology*, 2012; 123 (2): 125–132. doi: 10.1159/000342050
40. Piemonti L., Calori G., Lattuada G., Mercalli A., Ragona F., Garancini M.P., Ruotolo G., Luzi L., Perseghin G. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 concentration and cardiovascular disease mortality in middle-aged diabetic and nondiabetic individuals. *Diabetes Care*, 2009; 32 (11): 2105–2110. doi: 10.2337/dc09-0763
41. Bianconi V., Sahebkar A., Atkin S.L., Pirro M. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. *Curr. Opin. Hematol.*, 2018; 25 (1): 44–51. doi: 10.1097/MOH.0000000000000389
42. Schneiderman J., Sawdey M.S., Keeton M.R., Bordin G.M., Bernstein E.F., Dilley R.B., Loskutoff D.J. Increased type 1 plasminogen activator inhibitor gene expression in atherosclerotic human arteries. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1992; 89 (15): 6998–7002. doi: 10.1073/pnas.89.15.6998
43. Cesari M., Pahor M., Incalzi R.A. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc. Ther.*, 2010; 28 (5): e72–e91. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00171.x
44. Orenes-Piñero E., Pineda J., Roldán V., Hernández-Romero D., Marco P., Tello-Montoliu A., Sogorb F., Valdés M., Lip G.Y., Marín F. Effects of Body Mass Index on the Lipid Profile and Biomarkers of Inflammation and a Fibrinolytic and Prothrombotic State. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2015; 22 (6): 610–617. doi: 10.5551/jat.26161
45. Chen R., Yan J., Liu P., Wang Z., Wang C. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. *Metab. Brain. Dis.*, 2017; 32 (3): 667–673. doi: 10.1007/s11011-017-0007-3
46. Tschoner A., Sturm W., Engl J., Kaser S., Laimer M., Laimer E., Klaus A., Patsch J.R., Ebenbichler C.F. Plasminogen activator inhibitor 1 and visceral obesity during pronounced weight loss after bariatric surgery. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2012; 22 (4): 340–346. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.009
47. Barnard S.A., Pieters M., Nienaber-Rousseau C., Kruger H.S. Degree of obesity influences the relationship of PAI-1 with body fat distribution and metabolic variables in African women. *Thromb. Res.*, 2016; 146: 95–102. doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.003
48. Barbato A., Iacone R., Tarantino G., Russo O., Sorrentino P., Avallone S., Galletti F., Farinaro E., Della Valle E., Strazzullo P. Olivetti Heart Study Research Group. Relationships of PAI-1 levels to central obesity and liver steatosis in a sample of adult male population in southern Italy. *Intern. Emerg. Med.*, 2009; 4 (4): 315–323. doi: 10.1007/s11739-009-0240-9
49. Landin K., Stigendal L., Eriksson E., Krotkiewski M., Risberg B., Tengborn L., Smith U. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabo-*

- lism, 1990; 39 (10): 1044–1048. doi: 10.1016/0026-0495(90)90164-8
50. Bilgic Gazioglu S., Akan G., Atalar F., Erten G. PAI-1 and TNF- $\alpha$  profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2015; 8 (12): 15919–15925. ISSN: 1936-2625
51. Shimizu T., Uematsu M., Yoshizaki T., Obata J.E., Nakamura T., Fujioka D., Watanabe K., Watanabe Y., Kugiyama K. Myocardial Production of Plasminogen Activator Inhibitor-1 is Associated with Coronary Endothelial and Ventricular Dysfunction after Acute Myocardial Infarction. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2016; 23 (5): 557–566. doi: 10.5551/jat.32300
52. Liang Z., Jiang W., Ouyang M., Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015; 8 (2): 2097–2107. ISSN: 1940-5901
53. Choi K.M., Lee J.S., Kim E.J., Baik S.H., Seo H.S., Choi D.S., Oh D.J., Park C.G. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008; 158 (2): 203–207. doi: 10.1530/EJE-07-0633
54. Ni J., Ma X., Zhou M., Pan X., Tang J., Hao Y., Lu Z., Gao M., Bao Y., Jia W. Serum lipocalin-2 levels positively correlate with coronary artery disease and metabolic syndrome. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013; 12: 176. doi: 10.1186/1475-2840-12-176
55. Li C., Zhang Z., Peng Y., Gao H., Wang Y., Zhao J., Pan C. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are associated with the presence and severity of coronary heart disease. *PLoS One*, 2019; 14 (8): e0220841. doi: 10.1371/journal.pone.0220841
56. Shibata K., Sato K., Shirai R., Seki T., Okano T., Yamashita T., Koide A., Mitsuboshi M., Mori Y., Hirano T., Watanabe T. Lipocalin-2 exerts pro-atherosclerotic effects as evidenced by *in vitro* and *in vivo* experiments. *Heart Vessels*, 2020; 35 (7): 1012–1024. doi: 10.1007/s00380-020-01556-6
57. Oberoi R., Bogalle E.P., Matthes L.A., Schuett H., Koch A.K., Grote K., Schieffer B., Schuett J., Luchtefeld M. Lipocalin (LCN) 2 Mediates Pro-Atherosclerotic Processes and Is Elevated in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One*, 2015; 10 (9): e0137924. doi: 10.1371/journal.pone.0137924
58. Soylu K., Aksan G., Nar G., Özdemir M., Günel O., İnci S., Aksakal A., Soylu A.I., Yılmaz Ö. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol. J. Cardiol.*, 2015; 15 (6): 450–455. doi: 10.5152/akd.2014.5513
59. Lahiri A., Alex A.G., George P.V. Estimating the prevalence of elevated plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin level in patients with acute coronary syndromes and its association with outcomes. *Indian. Heart J.*, 2018; 70 (2): 220–224. doi: 10.1016/j.ihj.2017.06.005
60. Chen Y., Fu Y., Wang S., Chen P., Pei Y., Zhang J., Zhang R., Niu G., Gu F., Li X. Clinical significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and sdLDL-C for coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus aged  $\geq 65$  years. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2022; 21 (1): 252. doi: 10.1186/s12933-022-01668-5
61. Peng W., Zhang C., Wang Z., Yang W., Luo H., Li X., Fu D., Yu C., Zhou Y. Prognostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and glycosylated hemoglobin for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients with single concomitant chronic total occlusion following primary percutaneous coronary intervention: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2019; 98 (39): e16982. doi: 10.1097/MD.00000000000016982
62. Kim M., Oh J.K., Sakata S., Liang I., Park W., Hajar R.J., Lebeche D. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 2008; 45 (2): 270–280. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.05.006
63. Acquarone E., Monacelli F., Borghi R., Nencioni A., Odetti P. Resistin: A reappraisal. *Mech. Ageing. Dev.*, 2019; 178: 46–63. doi: 10.1016/j.mad.2019.01.004
64. Тепляков А.Т., Ахмедов Ш.Д., Суслова Т.Е., Андриянова А.В., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., Калюжин В.В., Насанова О.Н. Влияние резистина на течение ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Бюл. сиб. мед.*, 2015; 14 (5): 73–82. doi: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82 [Teplyakov A.T., Akhmedov S.D., Suslova T.Y., Andriyanova A.V., Kuznetsova A.V., Protopopova N.V., Kalyuzhin V.V., Nasanova O.N. Influence of resistin on the course of ischemic heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2015; 14 (5): 73–82. doi: 10.20538/1682-0363-2015-5-73-82 (In Russ.).]
65. Niaz S., Latif J., Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pak. J. Med. Sci.*, 2019; 35(3): 641–646. doi:10.12669/pjms.35.3.274
66. Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Изучение уровня резистина и липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, результаты годового наблюдения. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2022; 4 (45): 51–58. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006 [Zakovryashina I.N., Khaishcheva L.A., Shlyk S.V. Study of the level of resistin and lipid profile in patients with myocardial infarction with ST segment elevation, results of annual follow-up. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*, 2022; 4 (45): 51–58. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006 82 (In Russ.).]
67. Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В. Влияние адипокина резистина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом. *Вестн. новых мед. технологий*, 2019; 4: 49–52. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16513 [Avsaragov A.Z., Astakhova Z.T., Remizov O.V. The effect of adiponectin resistin on the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Bulletin of New Medical Technologies*, 2019; 4: 49–52. doi: 10.24411/1609-2163-2019-16513 (In Russ.).]
68. Hu W.L., Qiao S.B., Hou Q., Yuan J.S. Plasma resistin is increased in patients with unstable angina. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2007; 120 (10): 871–875.
69. On Y.K., Park H.K., Hyon M.S., Jeon E.S. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients. *Circ. J.*, 2007; 71 (6): 868–873. doi: 10.1253/circj.71.868



70. Zhang J.Z., Gao Y., Zheng Y.Y., Liu F., Yang Y.N., Li X.M., Ma X., Ma Y.T., Xie X. Increased serum resistin level is associated with coronary heart disease. *Oncotarget*, 2017; 8 (30): 50148–50154. doi: 10.18632/oncotarget
71. Chen D., Zhang Y., Yidilisi A., Xu Y., Dong Q., Jiang J. Causal Associations Between Circulating Adipokines and Cardiovascular Disease: A Mendelian Randomization Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2022; 107 (6): e2572–e2580. doi: 10.1210/clinem/dgac048
72. Mauer J., Denson J.L., Bruning J.C. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol.*, 2015; 36 (2): 92–101 doi: 10.1016/j.it.2014.12.008
73. Mauer J., Chaurasia B., Goldau J., Vogt M.C., Ruud J., Nguyen K.D. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat. Immunol.*, 2014; 15 (5): 423–430. doi: 10.1038/ni.2865
74. Yaseen F., Jaleel A., Aftab J., Zuberi A., Alam E. Circulating levels of resistin, IL-6 and lipid profile in elderly patients with ischemic heart disease with and without diabetes. *Biomark Med.*, 2012; 6 (1): 97–102. doi: 10.2217/bmm.11.104
75. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., Chiu C.C., Voon W.C., Sheu S.H., Lai W.T. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int. J. Obes. (Lond)*, 2008; 32 (2): 268–274. doi: 10.1038/sj.ijo.0803726
76. Pradhan A.D., Manson J.E., Rossouw J.E., Siscovick D.S., Mouton C.P., Rifai N., Wallace R.B., Jackson R.D., Pettinger M.B., Ridker P.M. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA*, 2002; 288 (8): 980–987. doi: 10.1001/jama.288.8.980
77. Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A., Maeda K., Ohnishi M., Fukai D., Mabuchi N., Sawaki M., Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998; 31 (2): 391–398. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00494-4
78. Tajfard M., Latiff L.A., Rahimi H.R., Moohebaty M., Hasanzadeh M., Emrani A.S., Esmaily H., Taghipour A., Mirhafez S.R., Ferns G.A., Mardan-Nik M., Mohammadzadeh E., Avan A., Hanachi P., Ghayour-Mobarhan M. Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography. *Mol. Cell Biochem.*, 2017; 435 (1-2): 37–45. doi: 10.1007/s11010-017-3054-5
79. Antonopoulos A.S., Angelopoulos A., Papanikolaou P., Simantiris S., Oikonomou E.K., Vamvakaris K., Koupoura A., Farmaki M., Trivella M., Vlachopoulos C., Tsioufis K., Antoniadis C., Tousoulis D. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication: A Meta-Analysis. *JACC Cardio-vasc. Imaging.*, 2022; 15 (3): 460–471. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.09.014
80. Kaptoge S., Seshasai S.R., Gao P., Freitag D.F., Butterworth A.S., Borglykke A., di Angelantonio E., Gudnason V., Rumley A., Lowe G.D., Jørgensen T., Danesh J. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis. *Eur. Heart J.*, 2014; 35 (9): 578–589. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367
81. Blum W.F., Englaro P., Hanitsch S., Juul A., Hertel N.T., Müller J., Skakkebaek N.E., Heiman M.L., Birkett M., Attanasio A.M., Kiess W., Rascher W. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997; 82 (9): 2904–2910. doi: 10.1210/jcem.82.9.4251
82. Bigalke B., Stellos K., Geisler T., Seizer P., Mozes V., Gawaz M. High plasma levels of adipocytokines are associated with platelet activation in patients with coronary artery disease. *Platelets*, 2010; 21 (1): 11–19. doi: 10.3109/09537100903377584
83. Anagnostoulis S., Karayiannakis A.J., Lambropoulou M., Efthimiadou A., Polychronidis A., Simopoulos C. Human leptin induces angiogenesis *in vivo*. *Cytokine*, 2008; 42 (3): 353–357. doi: 10.1016/j.cyto.2008.03.009
84. Chai S.B., Sun F., Nie X.L., Wang J. Leptin and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2014; 233 (1): 3–10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.069
85. Yang H., Guo W., Li J., Cao S., Zhang J., Pan J., Wang Z., Wen P., Shi X., Zhang S. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017; 12 (3): e0166360. doi: 10.1371/journal.pone.0166360
86. Zeng R., Xu C.H., Xu Y.N., Wang Y.L., Wang M. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2014; 58 (8): 817–823. doi: 10.1590/0004-2730000003390
87. Rahmani A., Toloueitabar Y., Mohsenzadeh Y., Hemmati R., Sayehmiri K., Asadollahi K. Association between plasma leptin/adiponectin ratios with the extent and severity of coronary artery disease. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2020; 20 (1): 474. doi: 10.1186/s12872-020-01723-7
88. Полякова Е.А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, 2021; 20 (3): 34–45. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45 [Polyakova E.A. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. *Regional blood circulation and microcirculation*, 2021; 20 (3): 34–45. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45 (In Russ.)]
89. 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. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-3-203-208 [Drapkina O.M., Korneeva O.N., Palatkina L.O. Adipokines and cardiovascular diseases: patho-



- genesis and therapeutic strategies. *Arterial'naya gipertenziya (Arterial Hypertension)*, 2011; 17 (3): 203–208. doi: 10.18705/1607-419X-2011-17-3-203-208 (In Russ.).]
90. Bergh N., Ulfhammer E., Glise K., Jern S., Karlsson L. Influence of TNF-alpha and biomechanical stress on endothelial anti- and prothrombotic genes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009; 385 (3): 314–318. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.05.046
  91. Hu J., Liu X., Tang Y. HMGB1/Foxp1 regulates hypoxia-induced inflammatory response in macrophages. *Cell Biol. Int.*, 2022; 46 (2): 265–277. doi: 10.1002/cbin.11728
  92. González M., Ruiz-Ros J.A., Pérez-Paredes M., Lozano M.L., García-Almagro F.J., Martínez-Corbán F., Giménez D.M., Carrillo A., Carnero A., Cubero T., González J.J., Ureña I., Vicente V. Valor pronóstico del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [Prognostic value of tumor necrosis factor-alpha in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction]. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2007; 60 (12): 1233–1241. doi: 10.1157/13113928 (In Spanish)
  93. Paccalet A., Crola Da Silva C., Mechtaouff L., Amaz C., Varillon Y., de Bourguignon C., Cartier R., Prieur C., Tomasevic D., Genot N., Leboube S., Derimay F., Rioufol G., Bonnefoy-Cudraz E., Mewton N., Ovize M., Bidaux G., Bochaton T. Serum Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 Are Early Prognosis Markers After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Front. Pharmacol.*, 2021; 12: 656928. doi: 10.3389/fphar.2021.656928
  94. Yuan S., Carter P., Bruzelius M., Vithayathil M., Kar S., Mason A.M., Lin A., Burgess S., Larsson S.C. Effects of tumour necrosis factor on cardiovascular disease and cancer: A two-sample Mendelian randomization study. *EBioMedicine*, 2020; 59: 102956. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102956

#### Информация об авторах:

**Евгения Витальевна Гарбузова**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: ID 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

**Алёна Дмитриевна Худякова**, канд. мед. наук, зав. лабораторией генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, Новосибирск, Россия, ORCID: ID 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

**Станислав Евгеньевич Алексеев**, ординатор по специальности терапия, Новосибирск, Россия, e-mail: stanislavalexeev1996@gmail.com

#### Information about the authors:

**Evgeniia V. Garbuzova**, candidate of medical sciences, researcher, laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: ID 0000-0001-5316-4664, e-mail: stryukova.j@mail.ru

**Alena D. Khudiakova**, candidate of medical sciences, head of the laboratory of genetic and environmental determinants of the human life cycle, Novosibirsk, Russia, ORCID: ID 0000-0001-7875-1566, e-mail: alene.elene@gmail.com

**Stanislav E. Alekseev**, resident in the specialty therapy, Novosibirsk, Russia, e-mail: stanislavalexeev1996@gmail.com

Статья поступила 26.09.2023

После доработки 19.10.2023

Принята к печати 30.10.2023

Received 26.09.2023

Revision received 19.10.2023

Accepted 30.10.2023

