

Шрамко В.С.<sup>1</sup>, Стрюкова Е.В.<sup>1</sup>, Каштанова Е.В.<sup>1</sup>,  
Полонская Я.В.<sup>1</sup>, Стахнева Е.М.<sup>1</sup>, Чернявский А.М.<sup>2</sup>, Рагино Ю.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия

## АДИПОКИНЫ И АДИПОЦИТОКИНЫ У МУЖЧИН С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА

<i>Цель</i>	Изучить уровни адипокинов и их ассоциации с провоспалительными цитокинами у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий и избыточной массой тела.
<i>Материал и методы</i>	В исследование было включено 79 мужчин в возрасте 45–60 лет с коронарным атеросклерозом, перенесших эндартерэктомию из коронарных артерий в ходе операции коронарного шунтирования, имевших избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) 25,0–29,9 кг/м <sup>2</sup> ). Согласно гистологическому анализу бляшек пациенты были разделены на 2 подгруппы: 43 мужчин со стабильными атеросклеротическими бляшками, 36 мужчин – с нестабильными бляшками в коронарных артериях. Группу контроля составили 40 мужчин, сопоставимых по возрасту и ИМТ и не имевших клинических проявлений ИБС. Методом мультиплексного анализа с использованием панели MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel 1 в крови определяли уровни адипокинов: адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ингибитора активатора плазминогена-1. Методом иммуноферментного анализа определяли концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина (ИЛ) – 1β, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ).
<i>Результаты</i>	Концентрация в крови липокалина-2 у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий как со стабильными, так и с нестабильными атеросклеротическими бляшками оказалась выше, чем в контрольной группе (p<0,01). Обе подгруппы мужчин с коронарным атеросклерозом характеризовались значимыми отличиями от группы контроля в содержании ФНО-α (p<0,05), СРБ и ИЛ-6 (p<0,01). Наиболее значимые прямые ассоциации были выявлены между содержанием адипокинов с ФНО-α, ИЛ-6 и СРБ (p<0,01). Результаты логистического регрессионного анализа показали, что относительный шанс наличия значимых стенозов коронарных артерий увеличивается с повышением уровня липокалина-2 (ОШ=1,005, 95% ДИ: 1,002–1,008, p=0,011) и ИЛ-6 (ОШ=1,58295% ДИ:1,241–2,017, p=0,001) в крови.
<i>Заключение</i>	Изменения в содержании адипокинов крови, ассоциированные с повышением уровней провоспалительных цитокинов, могут являться фактором, повышающим вероятность наличия клинически значимого стеноза коронарных артерий у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела.
<i>Ключевые слова</i>	Коронарный атеросклероз; атеросклеротическая бляшка; адипокины; провоспалительные цитокины
<i>Для цитирования</i>	Shramko V.S., Stryukova E.V., Kashtanova E.V., Polonskaya Ya. V., Stakhneva E.M., Chernyavsky A.M. et al. Adipokines and adipocytokines in men with coronary atherosclerosis and overweight. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(11):49–55. [Russian: Шрамко В.С., Стрюкова Е.В., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Чернявский А.М. и др. Адипокины и адипоцитоканы у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела. <i>Кардиология</i> . 2022;62(11):49–55].
<i>Автор для переписки</i>	Виктория Сергеевна Шрамко. E-mail: nosova@211.ru

### Введение

Атеросклероз является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые наиболее широко распространены и имеют высокие показатели заболеваемости и смертности [1]. В зависимости от локализации и характера атеросклеротического поражения сосудов клиническая картина атеросклероза может значительно различаться. Так, острый коронарный синдром (ОКС) является одним из наиболее

клинически значимых проявлений коронарного атеросклероза [1, 2].

Согласно современным данным в развитии атеросклероза подчеркивается значимость таких факторов, как процессы воспаления, дислипидемия, окислительный стресс и др. [3]. Исследователи полагают, что из-за сильной корреляции между атеросклерозом и воспалением маркеры воспаления могут быть лучшими предикторами атеросклероза. Было показано, что провоспалительные цито-

кины, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкины (ИЛ), и многие другие являются неспецифическими предикторами атеросклероза, отражая только воспалительное состояние [4, 5]. Другие маркеры, в частности, цитокины жировой ткани (более известные как адипокины), могут вызывать не только системное воспаление, но и дисфункцию эндотелия, гиперкоагуляцию, резистентность к инсулину, что, в свою очередь, способствует развитию атеросклероза [6, 7]. Стоит отметить, что исследования, показывающие независимую связь между различными адипокинами, провоспалительными цитокинами и ССЗ с достаточным уровнем доказательности, немногочисленны, а их результаты противоречивы [8–12]. Поэтому целью нашего исследования было изучить содержание адипокинов в крови и их ассоциации с провоспалительными цитокинами у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий и избыточной массой тела.

### Материал и методы

Дизайн исследования – одномоментное наблюдательное исследование. Исследование проводилось в рамках совместных научных исследований НИИТГПМ – филиала ИЦГ СО РАН и НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина. Исследование было одобрено локальными этическими комитетами обоих учреждений. Данные и биологические образцы были собраны после получения письменного информированного согласия от всех участников исследования.

### Общая характеристика обследованных пациентов

На предварительном этапе в исследование были включены 120 мужчин (средний возраст 55,48±7,33 лет) с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий (табл. 1), со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, без ОКС, госпитализированные в клинику «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина» для проведения операции коронарного шунтирования (2011–2021 гг.).

Критерии включения на предварительном этапе: мужской пол; диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС); наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или эпизодов стабильной стенокардии напряжения.

Критерии исключения на предварительном этапе: женский пол; наличие ОКС давностью менее 6 месяцев до поступления (нестабильная стенокардия или ИМ); клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в острой форме или в стадии обострения (хронические заболевания); известные активные онкологические заболевания.

В настоящем исследовании значимым коронарным поражением мы считали наличие у пациента ангиогра-

**Таблица 1.** Коронароангиографическая характеристика поражения коронарных артерий у пациентов с коронарным атеросклерозом (n=120)

Поражение коронарных артерий (КА)	Частота поражения коронарных артерий	
	Кол-во мужчин	%
Количество: однососудистое	25	21
двухсосудистое	41	34
трехсосудистое	54	45
Передняя нисходящая КА	93	77,5
Правая КА	102	85
Левая огибающая КА	57	47,5
Степень поражения просвета:		
• стеноз (25–50%)	51	42,5
• субокклюзия (60–80%)	42	35
• окклюзия (90–100%)	27	22,5
Преимущественная локализация:		
• проксимальные сегменты	34	28
• средние сегменты	36	30
• дистальные сегменты	19	16
• тотальное поражение	31	26

**Таблица 2.** Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с коронарным атеросклерозом

Параметр	Подгруппа со стабильными АБ, n=43	Подгруппа с нестабильными АБ, n=36	P
Средний возраст	54,57±3,61	55,01±2,90	0,707
ЧСС уд./мин	67,96±8,4	69,67±8,37	0,222
Систолическое АД, мм рт. ст.	133,53±14,28	135,44±11,77	0,524
Диастолическое АД, мм рт. ст.	82,23±8,48	82,5±8,68	0,891
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,79±4,32	29,47±3,84	0,470
Окружность талии, см	92,14±10,37	93,56±9,47	0,540
Избыточная масса тела*	86,1%	91,6%	0,211
Наличие ожирения*	39,5%	41,6%	0,587
Абдоминальное ожирение*	18,6%	19,4%	0,628
ИМ в анамнезе*	69,8%	71,3%	0,398
СД 2 типа*	22,2%	18,91%	0,218
Статус курения*	76,19%	73,33%	0,851

\* – % от абсолютного числа (n). Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – M±SD. АБ – атеросклеротическая бляшка; АД – артериальное давление; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; СД2 – сахарный диабет второго типа; ЧСС – частота сердечных сокращений.

фически подтвержденного стеноза >70% диаметра коронарной артерии [13].

На этапе окончательного отбора пациентов необходимыми условиями были выполнение эндартерэктомии из коронарных артерий и забор биологического материала эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коро-

нарных артерий. Основную группу исследования составили 79 мужчин (средний возраст 54,75±3,29 лет).

Изучение гистологического материала проводили в патоморфологической лаборатории «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина». После макроскопического описания образцов изучали распространенность атеросклеротической бляшки (АБ), степень стенозирования коронарной/-ых артерии/-ий, кровоизлияния в структуры АБ, участки обызвествления, тромбы; каждый материал эндартерэктомии, содержащий интима-медиа коронарных артерий, был продольно и поперечно симметрично разделен на 3–5 фрагментов для проведения гистологических и биохимических исследований. Гистологический анализ фрагментов интима-медиа коронарных артерий изучали на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus после стандартной окраски. Исследование фрагментов интима-медиа выявило наличие АБ. Нестабильную бляшку дифференцировали по следующим критериям: поврежденная бляшка с толщиной фиброзной покрышки <65 мкм, инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами (>25 клеток в поле зрения 0,3 мм), крупное липидное ядро (>40%) [14]. Затем, основная группа была разделена на 2 подгруппы: I подгруппа – пациенты со стабильными бляшками в коронарных артериях – 43 мужчин, II подгруппа – пациенты с наличием хотя бы одной нестабильной АБ в коронарных артериях – 36 мужчин. В таблице 2 представлены исходные характеристики пациентов в зависимости от типа АБ (стабильная/нестабильная).

Все пациенты с атеросклерозом коронарных артерий получали высокоинтенсивную терапию статинами в максимально переносимых дозировках (аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг), а также антигипертензивные препараты до достижения целевых значений артериального давления <140/90 мм рт. ст. Характеристика и дозы сопутствующей терапии в подгруппах были сопоставимы.

В контрольную группу вошли 40 мужчин (средний возраст 53,9±5,2 лет), сопоставимых по индексу массы тела (ИМТ), не имевших клинических проявлений заболеваний, связанных с атеросклерозом, таких как ИБС. Скрининг контрольной группы выполняли на базе НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Одним из критериев включения являлось отсутствие терапии сердечно-сосудистыми препаратами. Наличие ИБС было исключено по результатам полного клинико-инструментального обследования.

### Лабораторные методы исследования

Всем пациентам выполнялся забор биологического материала (кровь). Все исследования проводили в Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИ ТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Методом мульт

типлексного анализа с использованием панели Human Adipokine Panel 1 (MILLIPLEX MAP, Германия), на проточном флуориметре Luminex MAGPIX определяли уровни адипокинов: адипонектина, адипсина, липокалина-2, резистина и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), ИЛ-1β, ИЛ-6 и СРБ с использованием стандартных тест систем ELISA на ИФА-анализаторе MultiscanEX (Финляндия).

### Статистический анализ

Полученные результаты были статистически обработаны с использованием программного пакета SPSS 13.0. Для оценки характера распределения признаков использовали тест Колмогорова–Смирнова. Сравнительное исследование клинико-anamnestических характеристик в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В тексте данные характеристики признаков представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). В случае ненормального распределения использовали непараметрический U-критерий Mann–Whitney. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного размаха – 25-й и 75-й процентиля. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs). Для оценки вероятности наличия клинически значимого стеноза коронарных артерий применяли многофакторный логистический регрессионный анализ. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Уровень значимости был установлен на уровне p<0,05.

Таблица 3. Уровни адипокинов у мужчин с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

Параметр	Контрольная группа	Пациенты со стабильными АБ	Пациенты с нестабильными АБ
Адипонектин, пг/мл	1,56 (0,01; 4,55)	2,65 (1,47; 4,42)	2,34 (1,31; 3,95)
Адипсин, пг/мл	9,82 (6,88; 14,64)	10,34 (8,17; 14,95)	10,77 (8,44; 13,96)
Липокалин-2, нг/мл	196,64 (129,95; 253,75)	325,96 (185,53; 577,11)**	285,18 (189,38; 539,49)*
РАI-1, пг/мл	17,21 (11,7; 21,41)	17,97 (11,9; 26,55)	18,93 (12,74; 25,62)
Резистин, пг/мл	0,92 (0,49; 1,46)	0,98 (0,55; 1,45)	1,01 (0,39; 1,62)

\* – (p<0,05), \*\* – (p<0,001) – значимость при сравнении с группой контроля. Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентиля – Me (25%; 75%). АБ – атеросклеротическая бляшка; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1.

## Результаты

У мужчин с атеросклерозом коронарных артерий в сравнении с контрольной группой наблюдаются изменения в содержании адипокинов сыворотки крови (табл. 3).

Установлено, что концентрация липокалина-2 у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий и стабильными АБ в 1,65 раза выше ( $p < 0,01$ ), чем в контрольной группе, а у мужчин с нестабильными бляшками – в 1,45 раза выше ( $p < 0,05$ ). Анализ содержания адипокинов между подгруппами пациентов с коронарным атеросклерозом значимых отличий не выявил.

Среди изученных маркеров воспаления обе подгруппы мужчин с коронарным атеросклерозом показали значимые отличия от величин в группе контроля в содержании ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), СРБ и ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ) (табл. 4). Однако между пациентами с атеросклерозом коронарных артерий статистически значимой разницы установлено не было.

Согласно попарному корреляционному анализу наиболее значимые прямые ассоциации были выявлены между содержанием липокалина-2 и маркерами воспаления: ФНО- $\alpha$  (0,286;  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 (0,248;  $p < 0,05$ ) и СРБ (0,338;  $p < 0,01$ ). Содержание РАИ-1 прямо коррелировало с уровнями ФНО- $\alpha$  (0,274;  $p < 0,05$ ) и СРБ (0,332;  $p < 0,01$ ). Также установлена положительная корреляционная связь между содержанием резистина с ИЛ-6 (0,299;  $p < 0,05$ ) и СРБ (0,227;  $p < 0,05$ ). Ассоциации с адипонектином и адипсином не были отмечены.

Следующим этапом оценивали шанс наличия клинически значимого стеноза в коронарных артериях ( $> 70\%$ ), в зависимости от содержания изучаемых адипокинов (табл. 5) и провоспалительных цитокинов (табл. 6) в моделях многофакторного логистического регрессионного анализа.

Результаты показали, что относительный шанс наличия значимого стеноза коронарных артерий увеличивается с повышением в крови уровня липокалина-2 и ИЛ-6 ( $p < 0,01$ ).

## Обсуждение

Адипокины и адипоцитокينات в настоящее время считаются ключевыми факторами в процессе воспаления,

**Таблица 4.** Маркеры воспаления у мужчин с коронарным атеросклерозом и в группе контроля

Параметр	Контрольная группа	Пациенты со стабильными АБ	Пациенты с нестабильными АБ
СРБ, мкг/мл	1,98 (0,51; 4,13)	6,4 (1,67; 16,97)**	7,61 (2,18; 21,47)**
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	3,49 (2,54; 4,94)	4,74 (2,64; 6,5)*	4,89 (3,24; 6,42)*
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл	1,21 (0,51; 1,77)	1,35 (0,76; 1,93)	1,37 (0,84; 1,95)
ИЛ-6, пг/мл	0,84 (0,66; 1,52)	4,97 (1,9; 12,32)**	5,45 (2,36; 12,46)**

\* – ( $p < 0,05$ ), \*\* – ( $p < 0,001$ ) – значимость при сравнении с группой контроля. Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентиля – Ме (25%; 75%). АБ – атеросклеротическая бляшка; ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

**Таблица 5.** Логистический регрессионный анализ вероятности наличия значимого стеноза коронарных артерий в зависимости от содержания адипокинов

Параметр	Модель 1	Модель 2 (с учетом возраста)	Модель 3 (с учетом окружности талии)
Адипонектин	0,965 (0,830–1,122), $p=0,606$	0,949 (0,763–1,181), $p=0,638$	0,962 (0,822–1,126), $p=0,630$
Адипсин	1,030 (0,960–1,105), $p=0,410$	1,002 (0,860–1,168), $p=0,981$	0,995 (0,920–1,076), $p=0,897$
Липокалин-2	1,005 (1,002–1,008), $p=0,011$	1,006 (1,001–1,010), $p=0,013$	1,004 (1,001–1,007), $p=0,004$
РАИ-1	0,991 (0,945–1,040), $p=0,722$	0,938 (0,842–1,045), $p=0,244$	0,997 (0,949–1,046), $p=0,891$
Резистин	1,011 (0,998–1,004), $p=0,379$	1,003 (0,997–1,009), $p=0,303$	1,001 (0,998–1,005), $p=0,371$

РАИ-1 – ингибитор активатора плазминогена 1.

так как уровни большинства из них увеличиваются при ожирении и способствует «вялотекущему воспалительному состоянию», связанному с ожирением [15]. Вместе с тем установлено, что каждое увеличение ИМТ человека на один пункт выше нормального веса

**Таблица 6.** Логистический регрессионный анализ вероятности наличия значимого стеноза коронарных артерий в зависимости от уровней провоспалительных цитокинов

Параметр	Модель 1	Модель 2 (с учетом возраста)	Модель 3 (с учетом окружности талии)
СРБ	1,458 (0,841–2,526); $p=0,179$	1,425 (0,679–2,991); $p=0,350$	1,307 (0,732–2,333); $p=0,365$
ФНО- $\alpha$	1,044 (0,836–1,302); $p=0,705$	1,180 (0,816–1,706); $p=0,380$	0,942 (0,752–1,180); $p=0,601$
ИЛ-1 $\beta$	1,002 (0,997–1,007); $p=0,456$	1,001 (0,991–1,010); $p=0,960$	1,003 (0,995–1,007); $p=0,518$
ИЛ-6	1,582 (1,241–2,017); $p=0,001$	1,281 (1,496–2,035); $p=0,010$	1,622 (1,253–2,098); $p=0,002$

ИЛ – интерлейкин; СРБ – С-реактивный белок; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ .

вызывает десятипроцентное увеличение риска развития атеросклероза и ИБС [16]. В нашем исследовании средний ИМТ у мужчин с атеросклерозом коронарных артерий составил 29,13 кг/м<sup>2</sup>, а окружность талии – 92,85 см, что находится на критической границе в отношении ожирения, в том числе абдоминального типа. При этом мы отмечаем увеличение концентрации адипокинов в крови и их положительные ассоциации с повышенными уровнями адипоцитокинов. Полученные результаты демонстрируют, что лица с избыточной массой тела имеют повышенный риск развития не только ожирения, но и ССЗ.

Липокалин-2 представляет собой секретируемый гликопротеин, который первоначально был идентифицирован, как продукт нейтрофилов [17]. Во время воспаления липокалин-2 может действовать как медиатор воспаления. Кроме того, он может образовывать комплекс с матриксной металлопротеиназой-9, тем самым предотвращая ее ингибирование тканевым ингибитором металлопротеиназы-1 [18]. Экспрессия липокалина-2 адипоцитами индуцируется различными провоспалительными цитокинами, которые, как известно, играют роль в развитии ожирения, включая ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 [19]. Например, было показано, что уровни липокалина-2 в сыворотке коррелируют с уровнями СРБ и предсказывают серьезные неблагоприятные сердечные события, а также смертность от всех причин у пациентов с ССЗ [20]. Недавние исследования показывают, что повышенный уровень липокалина-2 в сыворотке повышается при ИБС [21, 22] и что такое повышение может быть связано с тяжестью атеросклеротического процесса. В другом исследовании Şahinarslan et al. [23] продемонстрировали более высокие уровни липокалина-2 у пациентов с ОКС по сравнению с пациентами со стабильной ИБС.

В нашем исследовании у пациентов с коронарным атеросклерозом были обнаружены значительно более высокие уровни липокалина-2 по сравнению с пациентами группы контроля. Тем не менее различия между пациентами со стабильными и нестабильными АБ установлено не было. Кроме того, повышенный уровень липокалина-2 в нашем исследовании достоверно коррелировал с маркерами воспаления, это может быть обусловлено его действием как на метаболические, так и на воспалительные процессы. Полученные результаты позволяют прийти к выводу, что липокалин-2 можно использовать в качестве биомаркера для заболеваний воспалительного генеза и повышенного риска коронарного атеросклероза.

Резистин – является членом семейства резистиноподобных молекул [24]. Свою воспалительную роль опосредует посредством внутриклеточной активации транскрипционного фактора, что приводит к секреции

различных цитокинов. Эти цитокины инициируют множественные внутриклеточные воспалительные каскады, что, в свою очередь, может приводить к атеротромбозу [25]. Повышенные уровни резистина могут являться предикторами коронарного атеросклероза, повторного стеноза после стентирования коронарных артерий и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС. Более того, уровни резистина коррелируют с воспалительными и фибринолитическими маркерами, такими как СРБ, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, в общей популяции и у лиц с коронарным атеросклерозом, СД2, хронической болезнью почек, ревматоидным артритом [26]. Несмотря на то, что в нашем исследовании не было значимой разницы в содержании резистина между пациентами с коронарным атеросклерозом и пациентами без ИБС, нами были установлены прямые корреляционные связи содержания резистина с СРБ и ИЛ-6, что может говорить о тяжести течения ИБС.

Ингибитор активатора плазминогена (РАI-1) является основным антагонистом тканевого активатора плазминогена. В литературе классифицируется как реагент острой фазы [27]. Воспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , могут стимулировать его эндотелиальную продукцию [28]. При атеросклерозе повышенные концентрации РАI-1 отрицательно сказываются на формировании АБ. Было установлено, что повышенное содержание РАI-1 может являться предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ИМ, тромбоз и рестеноз стента, у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства [29]. Однако до оперативного вмешательства исходные значения РАI-1 не всегда повышаются [30]. В нашей работе забор биологического материала производился до операции коронарного шунтирования, а наличие острых коронарных событий, таких как нестабильная стенокардия или ИМ, были давностью более 6 месяцев до поступления. Следовательно, повышения уровня РАI-1 у пациентов с коронарным атеросклерозом не наблюдалось. Установленные ассоциации между РАI-1, ФНО- $\alpha$  и СРБ демонстрируют взаимодействие окислительно-воспалительных механизмов и, возможно, могут быть связаны с увеличением сердечно-сосудистого риска (ССР).

Как известно, ИЛ-6 является не только провоспалительной биомолекулой, но также и адипоцитокином, вырабатываемым висцеральной жировой тканью [31, 32]. Благодаря тому, что ИЛ-6 выполняет множество функций, включая активацию эндотелиальных клеток, стимулируя выработку белков острой фазы в печени, усиление коагуляции и стимулирование пролиферации и дифференцировки лимфоцитов [33], он может влиять на развитие, прогрессирование и осложнения атеросклероз-ассоциированных болезней [34]. Zamani et al. [35] было

показано, что ИЛ-6 может способствовать образованию и разрыву АБ, ускоряя прогрессирование атеросклероза. Кроме того, высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов с избыточной массой тела могут указывать на высокий ССР и необходимость инвазивного подхода в лечении [36]. В нашем исследовании содержание ИЛ-6 в крови у мужчин с нестабильными АБ было в 6,5 раз выше, а в подгруппе мужчин со стабильными АБ в 5,9 раз выше, чем у мужчин без ИБС. Кроме того, по данным логистического регрессионного анализа шанс наличия значимого стеноза коронарных артерий увеличивается с повышением ИЛ-6 в 2,5 раза. Таким образом, ИЛ-6 может представлять собой адипоцитокин, который отражает воспалительную реакцию [37], а также являться биомаркером-кандидатом для прогнозирования риска ССЗ.

### Ограничения

Данное исследование является пилотным и ограничено небольшой выборкой пациентов. Поэтому исследование будет продолжено в более крупном формате,

что позволит более полно представить изменения адипокино-цитокинового профиля у лиц с верифицированным коронарным атеросклерозом.

### Заключение

Изменения в содержании адипокинов крови, ассоциированные с повышением уровней провоспалительных цитокинов, могут являться фактором, повышающим вероятность наличия клинически значимого стеноза (>70%) коронарных артерий у мужчин с коронарным атеросклерозом и избыточной массой тела.

### Финансирование

Работа проведена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 122031700094-5 и гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 07.07.2022

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chaulin A.M., Grigorieva Yu.V., Duplyakov D.V. Modern ideas about the pathophysiology of atherosclerosis. Part 1. The role of lipid metabolism disorders and endothelial dysfunction (literature review). *Medicine in Kuzbass*. 2020;19(2):34–41. [Russian: Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции (обзор литературы). *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(2):34–41]. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10015
2. Soylu K, Aksan G, Nar G, Ozdemir M, Gulel O, Inci S et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2015;15(16):450–5. DOI: 10.5152/akd.2014.5513
3. Akhmedov V.A., Shevchenko A.S., Isaeva A.S. Current view on the atherosclerosis emergence and progression factors. *Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019;1(II):57–62. [Russian: Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):57–62]
4. Ikonomidis I, Michalakeas CA, Parissis J, Paraskevaidis I, Ntai K, Papadakis I et al. Inflammatory markers in coronary artery disease. *BioFactors*. 2012;38(5):320–8. DOI: 10.1002/biof.1024
5. Martinez E, Martorell J, Rimbau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis. *Journal of Vascular Surgery*. 2020;71(1):329–41. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.04.488
6. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cardiology*. 2014;63(4):250–9. DOI: 10.1016/j.jjcc.2013.11.006
7. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwé K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62(11):1513–21. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.06.004
8. Ragino Yu.I., Shcherbakova L.V., Oblaukhova V.I., Polonskaya Ya.V., Stakhneva E.M., Kuzminykh N.A. et al. Blood Adipokines in Young People with Early Ischemic Heart Disease on the Background of Abdominal Obesity. *Kardiologiya*. 2021;61(4):32–8. [Russian: Рагино Ю.И., Щербаклова Л.В., Облаухова В.И., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Кузьминых Н.А. и др. Адипокины крови у молодых людей с ранней ишемической болезнью сердца на фоне абдоминального ожирения. *Кардиология*. 2021;61(4):32–8]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1369
9. Qasim A, Mehta NN, Tadesse MG, Wolfe ML, Rhodes T, Girmann C et al. Adipokines, Insulin Resistance, and Coronary Artery Calcification. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(3):231–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.016
10. Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, Wolfe ML, Scally M, Localio AR et al. Plasma Leptin Levels Are Associated with Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(8):3872–8. DOI: 10.1210/jc.2003-031676
11. Martin SS, Qasim AN, Rader DJ, Reilly MP. C-Reactive Protein Modifies the Association of Plasma Leptin With Coronary Calcium in Asymptomatic Overweight Individuals. *Obesity*. 2012;20(4):856–61. DOI: 10.1038/oby.2011.164
12. Jover E, Hernández-Romero D, Hurtado JA, Romero-Aniorte AI, Casas T, Valdés M. Serum adiponectin level as a biomarker of coronary artery calcification and severe coronary lesions. *Revista Española de Cardiología*. 2012;65(11):1060–1. DOI: 10.1016/j.recresp.2012.03.031
13. Miller SW, Boxt LM, Abbara S. *Cardiac Imaging: The Requisites E-Book*. 3rd ed. -Elsevier Health Sciences: Mosby;2009. - 456 p. ISBN 978-0-323-07674-6
14. *Handbook of the Vulnerable Plaque*. 1st Edition. Waksman R, Seruys PW, editors -London: CRC Press;2004. - 48 p. ISBN 978-0-203-48989-5
15. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2006;6(10):772–83. DOI: 10.1038/nri1937
16. Hu FB. *Obesity epidemiology*. -Oxford: Oxford Univ. Press;2008. - 498 p. ISBN 978-0-19-531291-1
17. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and mouse. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;1482(1–2):272–83. DOI: 10.1016/S0167-4838(00)00152-7
18. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The High Molecular Weight Urinary Matrix Metalloproteinase (MMP) Activity Is a Complex of Gelatinase B/MMP-9 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL). *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(40):37258–65. DOI: 10.1074/jbc.M106089200

19. Zhang Y, Foncea R, Deis JA, Guo H, Bernlohr DA, Chen X. Lipocalin 2 Expression and Secretion Is Highly Regulated by Metabolic Stress, Cytokines, and Nutrients in Adipocytes. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96997. DOI: 10.1371/journal.pone.0096997
20. Lindberg S, Pedersen SH, Mogelvang R, Jensen JS, Flyvbjerg A, Galatius S et al. Prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in predicting mortality and cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(4):339–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.017
21. Zografos T, Haliassos A, Korovesis S, Giazitzoglou E, Voridis E, Katriotis D. Association of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin With the Severity of Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(7):917–20. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.023
22. Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):203–7. DOI: 10.1530/EJE-07-0633
23. Sahinarslan A, Kocaman SA, Bas D, Akyel A, Ercin U, Zengin O et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in acute myocardial infarction and stable coronary artery disease: *Coronary Artery Disease*. 2011;22(5):333–8. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3283472a71
24. Niaz S, Latif J, Hussain S. Serum resistin: A possible link between inflammation, hypertension and coronary artery disease. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2019;35(3):641–6. DOI: 10.12669/pjms.35.3.274
25. Calabrò P, Cirillo P, Limongelli G, Maddaloni V, Riegler L, Palmieri R et al. Tissue Factor Is Induced by Resistin in Human Coronary Artery Endothelial Cells by the NF- $\kappa$ B-Dependent Pathway. *Journal of Vascular Research*. 2011;48(1):59–66. DOI: 10.1159/000318775
26. Park HK, Kwak MK, Kim HJ, Ahima RS. Linking resistin, inflammation, and cardiometabolic diseases. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2017;32(2):239–47. DOI: 10.3904/kjim.2016.229
27. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(8):1879–83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x
28. Badran M, Gozal D. PAI-1: A Major Player in the Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea? *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5516. DOI: 10.3390/ijms23105516
29. Golukhova E.Z., Grigoryan M.V., Ryabinina M.N., Bulaeva N.I. Clinical and Laboratory Predictors of Major Adverse Cardiac Events in Patients with Ischemic Heart Disease Following Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(5):528–35. [Russian: Голухова Е.З., Григорян М.В., Рыбинина М.Н., Булаева Н.И. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(5):528–35]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-5-528-535
30. Pärsson H, Holmberg A, Siegbahn A, Bergqvist D. Activation of Coagulation and Fibrinolytic Systems in Patients with CLI is not Normalized after Surgical Revascularisation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2004;27(2):186–92. DOI: 10.1016/j.ejvs.2003.10.015
31. Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov G.P., Mitrokhin V.M., Kamkin A.G., Latyshev T.V. Correlations of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. *Kardiologija*. 2017;17(S1):355–9. [Russian: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов Г.П., Митрохин В.М., Камкин А.Г., Латышев Т.В. Взаимосвязь уровня ИЛ-18, ИЛ-6 и уровня потребления натрия у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом. *Кардиология*. 2017;57(S1):355–9]. DOI: 10.18087/cardio.2389
32. Markova T.N., Mishchenko N.K., Petina D.V. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(1):73–80. [Russian: Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокины: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(1):73–80]. DOI: 10.14341/probl12805
33. Wang Y, Meng R, Liu G, Cao C, Chen F, Jin K et al. Intracranial atherosclerotic disease. *Neurobiology of Disease*. 2019;124:118–32. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.11.008
34. Su J-H, Luo M-Y, Liang N-, Gong S-X, Chen W, Huang W-Q et al. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:745061. DOI: 10.3389/fphar.2021.745061
35. Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Bao W, Libby P et al. Inflammatory Biomarkers, Death, and Recurrent Nonfatal Coronary Events After an Acute Coronary Syndrome in the MIRACL Study. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(1):e003103. DOI: 10.1161/JAHA.112.003103
36. Wainstein MV, Mossman M, Araujo GN, Gonçalves SC, Gravina GL, Sangalli M et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(1):67. DOI: 10.1186/s13098-017-0266-5
37. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology*. 2019;73(1):22–7. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010