

Рагино Ю. И., Щербакова Л. В., Облаухова В. И.,
Полонская Я. В., Стахнева Е. М., Кузьминых Н. А., Каштанова Е. В.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия

АДИПОКИНЫ КРОВИ У МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ С РАННЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Цель	Изучение спектра адипокинов крови у людей в возрасте 25–44 лет с ранней ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе на фоне абдоминального ожирения (АО).
Материал и методы	Проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения в возрасте 25–44 лет г. Новосибирска. Обследованы 1457 человек (653 мужчины, 804 женщины). В данное исследование были включены 123 человека, из которых были сформированы 4 подгруппы обследованных: 1-я – лица с ИБС на фоне АО (n=24); 2-я – лица с ИБС без АО (n=25); 3-я – лица без ИБС с АО (n=44); 4-я – лица без ИБС и без АО (n=30). Одновременный анализ концентраций адипокинов в сыворотке крови проводили методами мультиплексного анализа на проточном флуориметре Lumindex MAGPIX и иммуноферментного анализа на анализаторе MULTISCAN.
Результаты	У лиц с ранней ИБС выявлены более низкие, чем у лиц без ИБС, концентрации в крови адипсина и висфатина. У лиц с ранней ИБС на фоне АО в крови выявлены более высокие концентрации адипсина, ингибитора активатора плазминогена 1-го типа и лептина и более низкие концентрации моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа (MCP-1) и висфатина, по сравнению с лицами с ранней ИБС без АО. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, более низкая концентрация в крови MCP-1 ассоциирована с шансом наличия ранней ИБС.
Заключение	У молодых людей в возрасте 25–44 лет более низкая концентрация в крови MCP-1 ассоциирована с шансом наличия ранней ИБС, в том числе на фоне АО.
Ключевые слова	Ранняя ишемическая болезнь сердца; абдоминальное ожирение; адипокины крови; моноцитарный хемоаттрактантный белок 1-го типа; мультиплексный анализ
Для цитирования	Ragino Yu. I., Shcherbakova L. V., Oblaukhova V. I., Polonskaya Ya. V., Stakhneva E. M., Kuzminykh N. A. et al. Blood Adipokins in Young People With Early Ischemic Heart Disease on the Background of Abdominal Obesity. Kardiologiya. 2021;61(4):32–38. [Russian: Рагино Ю. И., Щербакова 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):32–38]
Автор для переписки	Облаухова Вероника Игоревна. E-mail: nikamedicine@mail.ru

Введение

Несмотря на значительные успехи в улучшении диагностики и терапии ишемической болезни сердца (ИБС), число сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у молодых людей неуклонно растет во всем мире [1]. Это обусловлено главным образом ростом распространенности факторов риска (ФР) развития ССЗ. По сравнению с лицами пожилого возраста у больных с ранним дебютом ИБС чаще встречаются такие ФР, как курение, абдоминальное ожирение (АО), отягощенная наследственность, чем такие, как сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия [2–4].

Большое внимание уделяется концепции, согласно которой АО вызывает хроническую системную воспалительную реакцию слабой степени выраженности, возникающую в результате сочетания повышенной резистентности к инсулину и повышенной продукции медиаторов воспаления за счет увеличения количества висцеральных/абдоминальных адипоцитов [5, 6].

Изучение биомолекул, секретируемых клетками жировой ткани при АО, – адипокинов, и их эффектов является важным направлением в современной медицине. Адипокины, являясь в том числе эндогенными биологически активными медиаторами воспаления, секретируемыми висцеральными адипоцитами, регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность клеток и процессы их апоптоза. Адипокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологические воздействия [7]. Адипоцитокины, продуцируемые как адипоцитами, так и нежировыми клетками (активированными макрофагами, которые образуют гигантские клетки), представляют собой широкий спектр различных биомолекул, таких как гормоны (адипонектин, резистин, лептин, висфатин), провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL) – 1-бета, IL-6, IL-8, моноцитарный хемоаттрак-

тантный белок 1-го типа (MCP-1), альфа-фактор некроза опухоли (TNF-альфа), липокалин-2, оментин-1; молекулы системы комплемента (адипсин) и сосудистого гемостаза (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа – PAI-1) и др. [8].

В настоящее время висцеральную жировую ткань рассматривают как интегральное связующее звено между формированием метаболических нарушений и ССЗ. Многие исследования демонстрируют, что адипокиновый дисбаланс в большой степени сопряжен с повышенным риском развития кардиометаболических заболеваний и их осложнений [9–11].

Учитывая влияние висцерального ожирения на здоровье человека в целом и на ИБС в частности, в этом исследовании мы проверили гипотезу о существующей связи между развитием ранней ИБС на фоне АО и изменением концентрации адипокинов в крови в этой конкретной популяции. В частности, мы предполагали повышение соотношения лептин/адипонектин [12], увеличение уровней висфатина и MCP-1, согласно данным последних исследований [13, 14].

Цель

Изучить спектр адипокинов крови у лиц в возрасте 25–44 лет с ранней ИБС, в том числе на фоне АО.

Материал и методы

В НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН проведено одномоментное популяционное обследование случайной выборки населения Новосибирска в возрасте 25–44 лет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. От всех участников было получено информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. В рамках обследования проводили анкетирование с использованием комплекса валидизированных анкет, включая кардиологический опросник Роуза; антропометрию, включающую измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) с последующим расчетом отношения ОТ/ОБ, индекса массы тела; сбор анамнестических данных; регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) с расшифровкой по Миннесотскому коду, ультразвуковое исследование и др. Диагноз ИБС уста-

навливали при наличии следующих критериев: перенесенный крупноочаговый инфаркт миокарда (ИМ) по данным ЭКГ, стенокардия напряжения согласно данным опросника Роуза, ишемические изменения на ЭКГ без гипертрофии левого желудочка, нарушения ритма и проводимости. АО регистрировали при ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.

Из популяционной выборки в исследование были включены все пациенты с ИБС и сформирована контрольная группа, сопоставимая по возрасту и полу – всего 123 человека, которые были разделены на 4 подгруппы: 1-я – лица с ИБС на фоне АО – 24 человека (8 мужчин, 16 женщин); 2-я – лица с ИБС без АО – 25 человек (10 мужчин, 15 женщин); 3-я – лица без ИБС с АО – 44 человека (20 мужчин, 24 женщины); 4-я – лица без ИБС и без АО – 30 человек (12 мужчин, 18 женщин).

Подробные характеристики обследованных подгрупп приведены в табл. 1.

У всех пациентов образцы крови для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи.

Применение современной мультиплексной технологии биохимического анализа в медико-биологических исследованиях позволяет оценивать в крови концентрации большого спектра цитокинов/хемокинов, в том числе тех, роль которых в патогенезе ССЗ мало изучена. Поэтому одновременный анализ концентраций адипокинов в сыворотке крови проводили методом мультиплексного анализа на проточном флуориметре Luminex MAGPIX с использованием двух панелей (Millipore): панель HADK1MAG-61KMILLIPLEXMAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1, включающая определение таких адипокинов, как адипонектин, адипсин, липокалин-2, ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), резистин; панель HADK2MAG-61KMILLIPLEXMAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2, включающая определение таких адипокинов, как IL-1-бета, IL-6, IL-8, инсулин, лептин, MCP-1, TNF-альфа, фактор роста нервов (NGF). Кроме того, 2 адипокина – висфатин и оментин-1 – были определены в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе MULTISCAN с помощью тест-систем RayBiotech.

Таблица 1. Антропометрическая и клиническая характеристика обследованных лиц

Показатель	Лица без ИБС			Лица с ИБС		
	без АО	с АО	P	без АО	с АО	P
Возраст, годы	35,0 [31,0; 40,3]	37,0 [30,5; 42,0]	0,590	34,5 [31,3; 41,5]	41,0 [36,8; 45,3]	0,042
ОТ, см	74,9 [70,5; 76,2]	90,7 [84,0; 98,2]	<0,001	67,2 [66,0; 78,0]	86,1 [83,2; 96,5]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	22,9 [20,8; 25,4]	28,9 [25,6; 33,1]	<0,001	21,5 [19,6; 24,0]	28,7 [26,8; 33,6]	<0,001
ЧСС, уд/мин	73,5 [64,0; 79,0]	77,0 [68,5; 81,0]	0,024	69,0 [63,0; 82,8]	71,0 [66,3; 80,8]	0,298
АГ, %	6,7	18,2	0,159	8,0	37,5	0,017
САД, мм рт. ст.	118,0 [108,0; 126,8]	118,2 [112,1; 130,0]	0,758	120,5 [109,4; 132,6]	124,8 [111,0; 147,4]	0,190
ДАД, мм рт. ст.	77,5 [71,4; 83,4]	80,0 [71,6; 87,5]	0,352	79,7 [66,1; 84,5]	80,5 [72,4; 94,4]	0,250

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль], для АГ – в виде относительной частоты (%). ИБС – ишемическая болезнь сердца; АО – абдоминальное ожирение; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ЧСС – частота сердечных сокращений; АГ – артериальная гипертензия; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0). Результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Сравнение выборок выполняли с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни, критерия Вилкоксона, дисперсионного анализа ANOVA с использованием критерия Даннета для множественного сравнения. Проводили логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Нами выявлены изменения концентрации некоторых адипокинов у молодых людей с ранней ИБС по сравнению с лицами без ИБС (табл. 2). У лиц с ИБС концентрации в крови таких адипокинов, как адипсин и висфатин, были в 1,1 и 1,05 раза соответственно ниже, чем у лиц без ИБС. Кроме того, при ИБС выявлена тенденция ($p=0,05$) к более низкому уровню в крови МСР-1 (в 1,3 раза).

Далее мы провели аналогичный анализ в зависимости от наличия АО у молодых людей (табл. 3). У лиц с ИБС на фоне АО концентрации в крови таких адипокинов, как адипсин, PAI-1 и лептин, были выше в 1,25, 1,3 и 3,3 раза соответствен-

Таблица 2. Содержание исследованных адипокинов в сыворотке крови при ИБС

Адипокин	Лица без ИБС (n=74)	Лица с ИБС (n=49)	p
Адипсин, нг/мл	6188,52 [5145,15; 8854,56]	5409,43 [4429,71; 7137,06]	0,024
Висфатин, пг/мл	8,74 [7,78; 9,72]	8,32 [7,11; 8,82]	0,027
МСР-1, пг/мл	451,26 [296,33; 639,50]	349,98 [201,38; 575,92]	0,049
Адипонектин, пг/мл	103,16 [49,06; 439,40]	144,50 [57,69; 241,10]	0,833
Резистин, нг/мл	33,06 [25,54; 45,26]	28,93 [22,14; 37,16]	0,194
IL-1-бета, пг/мл	1,58 [0,72; 2,23]	1,47 [0,62; 2,26]	0,711
IL-6, пг/мл	1,73 [1,05; 2,76]	1,76 [1,03; 6,14]	0,280
IL-8, пг/мл	9,54 [6,22; 13,43]	9,10 [5,66; 15,01]	0,715
Инсулин, пг/мл	171,95 [72,89; 389,74]	198,74 [107,51; 383,09]	0,715
Лептин, пг/мл	2393,00 [862,12; 4731,50]	1939,50 [808,80; 4671,00]	0,719
PAI-1, нг/мл	58,54 [44,70; 84,29]	55,28 [42,26; 84,60]	0,359
NGF, пг/мл	0,47 [0,32; 0,56]	0,39 [0,31; 0,56]	0,529
TNF-альфа, пг/мл	15,39 [10,78; 20,23]	13,88 [9,36; 19,67]	0,266
Липокалин-2, нг/мл	204,73 [132,17; 302,82]	167,04 [127,99; 206,25]	0,112
Оментин-1, пг/мл	0,065 [0,034; 0,084]	0,057 [0,041; 0,087]	0,997

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ИБС – ишемическая болезнь сердца; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1-го типа; IL – интерлейкины; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; NGF – фактор роста нервов; TNF-альфа – альфа-фактор некроза опухоли.

Таблица 3. Уровни исследованных адипокинов при ИБС с АО и без него

Адипокин	Лица без ИБС (n=74)		p	Лица с ИБС (n=49)		p
	без АО (n=30)	с АО (n=44)		без АО (n=25)	с АО (n=24)	
Адипсин, нг/мл	6099,6 [4820,7; 9945,6]	7416,5 [5708,4; 9956,4]	0,049	4736,6 [3980,3; 6806,3]	5929,7 [4904,7; 7580,3]	0,041
PAI-1, нг/мл	56,37 [42,61; 81,32]	63,88 [52,83; 104,86]	0,049	48,92 [39,75; 68,90]	63,01 [48,89; 89,18]	0,048
Инсулин, пг/мл	118,87 [56,57; 212,44]	353,98 [140,73; 449,57]	0,019	154,16 [68,18; 308,37]	315,80 [144,90; 395,92]	0,015
Лептин, пг/мл	867,23 [726,34; 2571,0]	3610,5 [2383,7; 8471,0]	0,001	1300,0 [462,39; 1968,2]	4247,5 [2014,5; 7961,7]	0,001
МСР-1, пг/мл	394,65 [294,39; 510,46]	577,14 [454,75; 711,32]	0,052	375,23 [279,13; 642,85]	250 [162,02; 517,03]	0,101
Висфатин, пг/мл	9,42 [8,0; 9,87]	8,17 [7,47; 8,98]	0,048	8,38 [7,37; 9,02]	7,92 [6,60; 8,58]	0,019
IL-1-бета, пг/мл	1,57 [0,64; 2,18]	1,23 [0,56; 2,2]	0,267	1,56 [0,62; 5,24]	2,1 [0,52; 3,13]	0,662
IL-6, пг/мл	2,34 [1,18; 3,58]	2,26 [1,22; 3,57]	0,362	2,08 [1,05; 7,06]	1,46 [1,02; 4,76]	0,529
IL-8, пг/мл	8,9 [5,78; 12,53]	9,75 [6,99; 15,17]	0,694	8,57 [4,25; 15,29]	9,50 [6,24; 14,96]	0,609
Липокалин-2, нг/мл	201,82 [141,13; 255,78]	258,95 [111,44; 352,69]	0,243	134,38 [115,12; 243,85]	178,55 [153,52; 205,68]	0,355
Адипонектин, пг/мл	236,25 [69,91; 458,78]	61,95 [22,08; 426,56]	0,419	144,50 [75,43; 400,77]	147,27 [36,98; 191,19]	0,517
Резистин, нг/мл	31,66 [26,77; 40,30]	34,56 [21,30; 48,79]	0,507	25,54 [19,13; 45,17]	30,53 [25,79; 34,88]	0,589
NGF, пг/мл	0,44 [0,39; 0,56]	0,47 [0,31; 0,65]	0,496	0,39 [0,31; 0,54]	0,44 [0,39; 0,58]	0,377
TNF-альфа, пг/мл	15,07 [13,17; 21,45]	17,39 [0,42; 20,47]	0,961	14,52 [9,72; 20,92]	13,83 [8,92; 19,67]	0,515
Оментин-1, пг/мл	0,069 [0,049; 0,091]	0,050 [0,033; 0,082]	0,177	0,063 [0,043; 0,093]	0,045 [0,035; 0,082]	0,233

Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ИБС – ишемическая болезнь сердца; АО – абдоминальное ожирение; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1-го типа; IL – интерлейкины; NGF – фактор роста нервов; TNF-альфа – альфа-фактор некроза опухоли.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**



Небиволол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



**Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³**



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксацемином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (пережимающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок 5
Тел.: [495] 785-01-00, факс: [495] 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

Таблица 4. Результаты логистического регрессионного анализа связи адипокинов с риском развития ИБС

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Exp B	95% ДИ	p	Exp B	95% ДИ	p
Адипсин	0,999	0,998–1,001	0,062	0,999	0,998–1,001	0,550
РАI-1	0,999	0,997–1,005	0,219	0,999	0,997–1,002	0,634
Инсулин	1,001	0,999–1,002	0,365	1,002	0,999–1,004	0,102
Лептин	0,998	0,997–1,001	0,742	0,999	0,998–1,001	0,622
МСР-1	0,998	0,997–1,002	0,122	0,997	0,995–0,999	0,008
Висфатин	1,005	0,970–1,041	0,779	1,001	0,964–1,038	0,980

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДИ – доверительный интервал; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1-го типа.

Таблица 5. Результаты логистического регрессионного анализа связи адипокинов с риском развития ИБС на фоне абдоминального ожирения

Показатель	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ExpB	95% ДИ	p	Exp B	95% ДИ	p
Адипсин	0,999	0,998–1,001	0,096	0,999	0,998–1,001	0,109
РАI-1	0,999	0,997–1,001	0,341	1,000	0,998–1,001	0,222
Инсулин	1,000	0,997–1,002	0,829	1,003	0,998–1,007	0,174
Лептин	1,000	0,999–1,001	0,934	0,999	0,997–1,002	0,905
МСР-1	0,997	0,995–0,999	0,018	0,995	0,991–0,999	0,006
Висфатин	0,869	0,652–1,159	0,341	0,835	0,612–1,139	0,254

ИБС – ишемическая болезнь сердца; ДИ – доверительный интервал; РАI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1-го типа; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1-го типа.

но, а таких адипокинов, как МСР-1 и висфатин, были ниже в 1,5 и 1,05 раза соответственно, чем у лиц с ИБС без АО. Уровень инсулина был также выше у лиц с АО.

Результаты проведенного нами далее одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа (стандартизация по возрасту и полу) связи адипокинов с риском развития ранней ИБС у всех молодых людей, включенных в исследование, представлены в табл. 4. По данным однофакторного регрессионного анализа выявлена лишь тенденция ($p=0,062$), что риск развития ранней ИБС ассоциирован с более низким уровнем в крови адипсина (ОШ 0,999 при 95% ДИ 0,998–1,001). Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, риск развития ранней ИБС ассоциирован с более низкой концентрацией в крови МСР-1. Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, риск развития ранней ИБС оказался ассоциирован с более низкой концентрацией в крови МСР-1 (ОШ 0,997 при 95% ДИ 0,995–0,999; $p=0,008$).

Результаты проведенного далее одно- и многофакторного логистического регрессионного анализа (стандартизация по возрасту и полу) связи адипокинов с риском развития ранней ИБС у молодых людей с АО, включенных в исследование, представлены в табл. 5. По данным как одно-, так и многофакторного регрессионных анализов выявлено, что риск развития ранней ИБС при АО оказался ассоциирован с более низкой концентрацией в крови МСР-1.

Таким образом, нами выявлены более низкие уровни адипсина и висфатина у всех лиц с ранней ИБС, а также тенденция к более низкому уровню МСР-1. Деление лиц с ранней

ИБС на подгруппы с АО и без него показало, что ранняя ИБС на фоне АО ассоциирована с более высокими уровнями адипсина, РАI-1, лептина и инсулина, в то время как уровни висфатина и МСР-1 были статистически значимо ниже.

Обсуждение

Обсуждая полученные нами результаты, важно отметить, что только некоторые из них согласуются с данными мировой литературы.

Так, адипсин (фактор D системы комплемента) как член семейства пептидаз трипсина в основном секретируется адипоцитами, моноцитами и макрофагами, катализируя лимитирующий этап альтернативного пути комплемента. Его патофизиологическая роль в развитии ССЗ мало изучена. Т. Ohtsuki и соавт. [15] после обследования 370 пациентов с коронарным атеросклерозом заключили, что уровень адипсина в сыворотке крови прямо ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (смертность и повторная госпитализация) у пациентов с ИБС. G. G. Tafere и соавт. [16] выявили, что у лиц с СД уровни в крови адипсина низкие, и можно использовать эту биомолекулу как новый вспомогательный биомаркер в диагностике инсулинорезистентности и СД. Наши данные по адипсину, на первый взгляд, не совсем согласуются с данными литературы. Это можно объяснить тем фактом, что, во-первых, мы исследовали более молодую популяцию, а во-вторых, у лиц с ранней ИБС на фоне АО в нашем исследовании также выше и уровень инсулина, в то время как снижение уровня адипсина при СД происходит при формировании недостаточности бета-клеток [17].

PAI-1 принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и, по определению, участвует в процессе свертывания крови, нарушение которого в той или иной степени потенцирует процессы атерогенеза. Известны данные о прямой ассоциации уровня в крови PAI-1 с некоторыми ФР развития ИБС, такими как ожирение, гипергликемия [18], метаболический синдром [19]. В некоторых проспективных исследованиях показана ассоциация повышенного уровня PAI-1 в крови с риском развития ИБС [20, 21]. Полученные нами данные по PAI-1 также не противоречат приведенным исследованиям.

Секретируемый адипоцитами лептин является важным связующим звеном между ожирением и развитием ССЗ. Описаны ассоциации между уровнем в крови лептина и развитием инсульта, хронической сердечной недостаточности, острого ИМ, ИБС [22]. Результаты исследования NHANES III показали, что высокий уровень в крови лептина независимо связан с острым ИМ у мужчин и женщин [23]. P.J. W. H. Kappelle и соавт. [24] в когортном исследовании случай–контроль показали, что у мужчин частота развития ССЗ прямо ассоциирована с уровнями в крови лептина, адипонектина и отношением лептин/адипонектин. По заключению авторов, именно отношение лептин/адипонектин может быть наиболее чувствительным маркером ССЗ у мужчин по сравнению с отдельными показателями в крови лептина и адипонектина. В своем исследовании мы также получили более высокие уровни лептина у лиц с ранней ИБС на фоне АО.

Полученные нами данные в отношении висфатина мало соответствуют результатам других исследований. Секретируемый адипоцитами висфатин является белком острой фазы воспаления, угнетает развитие апоптоза. Результаты мета-анализа F. Yu и соавт. [14], включавшего 15 статей, 1053 пациентов с ИБС и 714 лиц контрольных групп, указывают, что концентрации висфатина в крови при ИБС значительно выше, чем в контроле. Результаты свидетельствуют, что повышение концентрации висфатина в крови может быть маркером риска развития ИБС. T. Auguet и соавт. [25] выявили, что содержание висфатина в нестабильной атеросклеротической бляшке (АСБ) сонной артерии было значительно выше, чем в не пораженной атеросклерозом сосудистой артериальной стенке. L.-Y. Zheng и соавт. [26] показали, что уровни в крови висфатина у пациентов с СД и с АСБ в сонной артерии были выше, чем у пациентов с СД без АСБ. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что более высокий уровень висфатина в крови был независимым предиктором наличия АСБ. Все эти данные по висфатину являются результатами исследований, проведенных у пациентов в возрасте старше 45 лет. В нашем исследовании уровень висфатина в крови отрицательно связан с наличием ранней ИБС. Возможно, это связано с более молодым возрастом обследованных на-

ми людей (25–44 года), и в этом возрасте ассоциации висфатина с ИБС несколько отличаются от имеющихся в мировой литературе. Может быть, факторы острого воспалительного процесса не играют ключевой роли в развитии заболевания в таком раннем возрасте.

Полученные нами результаты в отношении провоспалительного MCP-1 также мало соответствуют данным других исследований. Так, известно, что MCP-1 является одним из связующих звеньев между воспалением, индуцированным адипоцитами, и развитием атеросклеротического процесса, посредством индукции миграции макрофагов в развивающуюся АСБ. Концентрация его в крови повышена у лиц с ожирением, что приводит к рекрутированию моноцитов из костного мозга через кровоток в ткани [27, 28]. MCP-1 может индуцировать деление макрофагальных клеток в имплантатах жировой ткани, тогда как дефицит MCP-1 *in vivo* уменьшает пролиферацию макрофагов жировой ткани [29]. Хотя большинство данных подтверждают роль MCP-1 в развитии патологии, связанной с ожирением, в литературе есть некоторые несоответствия. Например, K.E. Inoue и соавт. [30] сообщили об отсутствии изменений в количестве макрофагов в жировой ткани у мышей с дефицитом MCP-1 при ожирении, вызванном жировой диетой. Однако те же авторы показали, что эти мыши набирали большую массу тела, были нетолерантны к глюкозе. T.L. Cranford и соавт. [31] показали, что недостаток MCP-1 может по-разному влиять на метаболические и воспалительные процессы в зависимости от генетического фона. Результаты нашего исследования по MCP-1 также в некоторой степени не соответствуют традиционным данным мировой литературы в отношении этой биомолекулы. Как мы уже указали, возможно, это связано с более молодым возрастом обследованных нами людей (25–44 года), и в этом возрасте ассоциации MCP-1 с ранней ИБС не столь очевидны. Гипотетически это может напрямую зависеть от нормального гормонального статуса молодого организма, когда достаточный уровень гормонов сдерживает активность провоспалительных хемотаксических нарушений. Кроме того, возможно, это связано с небольшим числом лиц с ИБС в нашем исследовании, но мы были ограничены в этом отношении молодым возрастом обследованных.

Заключение

Обобщая полученные результаты, важно отметить, что подобных исследований адипокинов при ранней ишемической болезни сердца у молодых людей проводится мало. Нами выявлено, что у молодых людей в возрасте 25–44 лет более низкий уровень в крови моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа ассоциирован с риском развития ранней ишемической болезни сердца, в том числе на фоне абдоминального ожирения. Однако пока рано говорить о безусловной практической значимости определения уров-

ня моноцитарного хемоаттрактантного белка 1-го типа в крови для оценки рисков развития ранней ишемической болезни сердца. Тем не менее данное направление является перспективным для дальнейших исследований в области

изучения развития ишемической болезни сердца, особенно ранней, на фоне абдоминального ожирения.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 20.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, Feigin V, Mensah GA, Naghavi M et al. Global and Regional Patterns in Cardiovascular Mortality From 1990 to 2013. *Circulation*. 2015;132(17):1667–78. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008720
2. Andreenko E.Yu., Yavelov I.S., Loukianov M.M., Vernohaeva A.N., Drapkina O.M., Boytsov S.A. Ischemic Heart Disease in Subjects of Young Age: Current State of the Problem: Prevalence and Cardio-Vascular Risk Factors. *Kardiologiia*. 2018;58(10):53–8. [Russian: Андреев Е.Ю., Явелов И.С., Лукьянов М.М., Вернохаева А.Н., Драпкина О.М., Бойцов С.А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска. *Кардиология*. 2018;58(10):53–8]. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10184
3. Krzysztoszek J, Laudańska-Krzemińska I, Bronikowski M. Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019;26(2):341–9. DOI: 10.26444/aaem/97226
4. Neeland IJ, Ross R, Després J-P, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2019;7(9):715–25. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1
5. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:22. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022
6. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2):291. DOI: 10.3390/biom10020291
7. Francisco V, Pino J, Gonzalez-Gay MA, Mera A, Lago F, Gómez R et al. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? Obesity and inflammatory diseases. *British Journal of Pharmacology*. 2018;175(10):1569–79. DOI: 10.1111/bph.14181
8. Ragino YI, Stakhneva EM, Polonskaya YV, Kashtanova EV. The Role of Secretory Activity Molecules of Visceral Adipocytes in Abdominal Obesity in the Development of Cardiovascular Disease: A Review. *Biomolecules*. 2020;10(3):374. DOI: 10.3390/biom10030374
9. Ha EE, Bauer RC. Emerging Roles for Adipose Tissue in Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(8):e137–44. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311421
10. Carbone S, Canada JM, Billingsley HE, Siddiqui MS, Elagizi A, Lavie CJ. Obesity paradox in cardiovascular disease: where do we stand? *Vascular Health and Risk Management*. 2019;15:89–100. DOI: 10.2147/VHRM.S168946
11. Dutheil F, Gordon BA, Naughton G, Crendal E, Courteix D, Chaplais E et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(6):2082–95. DOI: 10.1177/0300060517706578
12. Otelea MR, Streinu-Cercel A, Băicuș C, Maria Nătescu M. The Adipokine Profile and the Cardiometabolic Risk in Non-Obese Young Adults. *Balkan Medical Journal*. 2019;36(3):155–61. DOI: 10.4274/balkanmedj.galenos.2018.2018.0789
13. Pello AM, Cristóbal C, Tarín N, Huelmos A, Aceña Á, Carda R et al. Differential profile in inflammatory and mineral metabolism biomarkers in patients with ischemic heart disease without classical coronary risk factors. *Journal of Cardiology*. 2015;66(1):22–7. DOI: 10.1016/j.jcc.2014.11.006
14. 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):825–34. DOI: 10.1177/0003319718771125
15. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T et al. Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(23):e013716. DOI: 10.1161/JAHA.119.013716
16. Tafere GG, Wondafrash DZ, Zewdie KA, Assefa BT, Ayza MA. Plasma Adipsin as a Biomarker and Its Implication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:1855–61. DOI: 10.2147/DMSO.S253967
17. Lo JC, Ljubicic S, Leibiger B, Kern M, Leibiger IB, Moede T et al. Adipsin Is an Adipokine that Improves β Cell Function in Diabetes. *Cell*. 2014;158(1):41–53. DOI: 10.1016/j.cell.2014.06.005
18. Yarmolinsky J, Bordin Barbieri N, Weinmann T, Ziegelmann PK, Duncan BB, Schmidt ML. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*. 2016;6(1):17714. DOI: 10.1038/srep17714
19. Smits MM, Woudstra P, Utzschneider KM, Tong J, Gerchman F, Faulenbach M et al. Adipocytokines as features of the metabolic syndrome determined using confirmatory factor analysis. *Annals of Epidemiology*. 2013;23(7):415–21. DOI: 10.1016/j.annepidem.2013.03.001
20. Tofler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, Wilson PWF, Vasan RS, Sutherland PA et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thrombosis Research*. 2016;140:30–5. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.02.002
21. Meltzer ME, Doggen CJM, de Groot PG, Rosendaal FR, Lisman T. Plasma levels of fibrinolytic proteins and the risk of myocardial infarction in men. *Blood*. 2010;116(4):S29–36. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263103
22. Singh M, Bedi US, Singh PP, Arora R, Khosla S. Leptin and the clinical cardiovascular risk. *International Journal of Cardiology*. 2010;140(3):266–71. DOI: 10.1016/j.ijcard.2009.07.019
23. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R et al. Relation of Increased Leptin Concentrations to History of Myocardial Infarction and Stroke in the United States Population. *The American Journal of Cardiology*. 2007;100(2):234–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.088
24. Kappelle PJWH, Dullaart RPF, van Beek AP, Hillege HL, Wolffenbuttel BHR. The plasma leptin/adiponectin ratio predicts first cardiovascular event in men: A prospective nested case-control study. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(8):755–9. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.06.013
25. Auguet T, Aragonès G, Guiu-Jurado E, Berlanga A, Curriu M, Martínez S et al. Adipo/cytokines in atherosclerotic secretomes: increased visfatin levels in unstable carotid plaque. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16(1):149. DOI: 10.1186/s12872-016-0320-5
26. Zheng L-Y, Xu X, Wan R-H, Xia S, Lu J, Huang Q. Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):60. DOI: 10.1186/s13098-019-0455-5
27. Bremer AA, Devaraj S, Afify A, Jialal I. Adipose Tissue Dysregulation in Patients with Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(11):E1782–8. DOI: 10.1210/jc.2011-1577
28. Arner E, Mejhert N, Kulyte A, Balwiercz PJ, Pachkov M, Cormont M et al. Adipose Tissue MicroRNAs as Regulators of CCL2 Production in Human Obesity. *Diabetes*. 2012;61(8):1986–93. DOI: 10.2337/db11-1508
29. Amano SU, Cohen JL, Vangala P, Tencerova M, Nicoloso SM, Yaw JC et al. Local Proliferation of Macrophages Contributes to Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation. *Cell Metabolism*. 2014;19(1):162–71. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.11.017
30. Inouye KE, Shi H, Howard JK, Daly CH, Lord GM, Rollins BJ et al. Absence of CC Chemokine Ligand 2 Does Not Limit Obesity-Associated Infiltration of Macrophages Into Adipose Tissue. *Diabetes*. 2007;56(9):2242–50. DOI: 10.2337/db07-0425
31. Cranford TL, Enos RT, Velázquez KT, McClellan JL, Davis JM, Singh UP et al. Role of MCP-1 on inflammatory processes and metabolic dysfunction following high-fat feedings in the FVB/N strain. *International Journal of Obesity*. 2016;40(5):844–51. DOI: 10.1038/ijo.2015.244