

# Связь биомолекул секреторной активности висцеральных адипоцитов с отдаленными результатами реваскуляризации миокарда у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне метаболического синдрома

Ю.И. Рагино<sup>1</sup>, Н.А. Тимошенко<sup>1</sup>, А.М. Чернявский<sup>2</sup>, С.Ю. Цымбал<sup>2</sup>, Е.В. Каштанова<sup>1</sup>, В.С. Шрамко<sup>1</sup>, Л.В. Щербакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (НИИТПМ), Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБУ «Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр имени ак. Е. Н. Мешалкина» Минздрава РФ (СФБМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина), Новосибирск

## Абстракт

**Цель исследования.** Изучение в крови при коронарном атеросклерозе (КА) и метаболическом синдроме (МС) биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, и поиск их ассоциаций с отдаленными 5-летними результатами операции коронарного шунтирования (КШ).

**Материал и методы.** В исследование включили 123 мужчин 41–79 лет с КА, верифицированным коронароангиографией, со стабильной стенокардией напряжения. Оценили компоненты и признаки МС: окружность талии (ОТ), артериальное давление, уровни липидов и глюкозы. В крови методом иммуноферментного анализа определили уровни фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6 (ИЛ-6), лептина, резистина, адипонектина. Получены результаты 5-летнего течения КА после хирургической реваскуляризации миокарда и выделены 4 группы мужчин с осложненным течением КА: инфаркт миокарда (ИМ), сердечно-сосудистая смерть (ССС), повторная хирургическая реваскуляризация миокарда, неблагоприятный отдаленный период в целом.

**Результаты.** МС выявлен у 86 мужчин (69,9%) с абдоминальным ожирением и КА. Уровень ФНО-альфа был повышен у 47,2% мужчин, ИЛ-6 – у 72,4%, вчСРП – у 64,2%, лептина – у 47%, резистина – у 54%, уровень адипонектина был снижен в 22% случаев. У мужчин в 5-летнем отдаленном периоде с развившимся ИМ, с повторной операцией и с неблагоприятным отдаленным периодом до операции КШ уровень лептина был выше в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ), в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, в сравнении с лицами без осложнений в отдаленном периоде. У мужчин со случаями ССС в отдаленном периоде до операции КШ уровни ФНО-альфа и резистина были выше в 2,8 и 1,6 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), в сравнении с лицами без ССС в отдаленном периоде. Обнаружены положительные корреляции ( $p < 0,05$ ) между уровнем лептина и ИМ, реоперацией и в целом неблагоприятным отдаленным периодом, а также между уровнями ФНО-альфа, резистина и случаями ССС в отдаленном периоде. При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что повышенный уровень лептина ассоциирован с относительным риском реоперации в 5-летний период после КШ (OR = 1,261; 95% CI: 0,994–1,599;  $p < 0,047$ ) и относительным риском в целом неблагоприятного отдаленного периода после КШ (OR = 1,265; 95% CI: 1,016–1,577;  $p < 0,036$ ).

**Заключение.** Имеется связь повышенного уровня лептина в крови с неблагоприятными отдаленными 5-летними результатами реваскуляризации миокарда у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** коронарный атеросклероз, метаболический синдром, лептин, адипонектин, резистин, ФНО-альфа, ИЛ-6.

## Association of biomolecules of secretory activity of visceral adipocytes with long-term results of myocardial revascularization in men with coronary atherosclerosis on the background of metabolic syndrome

Yu. I. Ragino<sup>1</sup>, N. A. Timoshenko<sup>1</sup>, A. M. Chernjavskiy<sup>2</sup>, S. Y. Tsimbal<sup>2</sup>, E. V. Kashtanova<sup>1</sup>, V. S. Shramko<sup>1</sup>, L. V. Scherbakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine SB RAMS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Siberian Federal Biomedical Research Center named Academician E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

### Abstract

**Aim.** *The study in coronary atherosclerosis (CA) and metabolic syndrome (MS) of blood biomolecules associated with secretory activity of visceral adipocytes, and the search for their associations with long-term 5-year results of coronary artery bypass grafting (CABG).*

**Material and methods.** *The study included 123 men 41–79 years with a CA, verified coronary angiography and with stable angina pectoris. Components and signs of MS were evaluated: waist circumference (OT), arterial pressure (SBP, DBP), blood lipids and glucose levels. In blood, the levels of biomolecules associated with the secretory activity of visceral adipocytes (tumor necrosis factor alpha, TNF-alpha, interleukin 6, IL-6, leptin, resistin, adiponectin) were determined by blood enzyme immunoassay. The results of a 5-year course of CA after surgical myocardial revascularization were obtained and 4 groups of men with complicated CA flow were identified (myocardial infarction, MI, cardiovascular death, CVD, repeated surgical myocardial revascularization, unfavorable long-term period in general).*

**Results.** *MS as a whole in the group was revealed in 86 men (69.9%) with abdominal obesity and CA. The level of TNF-alpha, was elevated in 47.2% of men, the level of IL-6 in 72.4%, the level of hBCR in 64.2%, the level of leptin in 47%, the level of resistin 54%, the level of adiponectin was reduced in 22% of cases. In men in the 5-year distant period with developed MI, with a repeated operation and with an unfavorable long-term period in general (MI and/or CVD and/or reoperation), the level of blood leptin was 2.8 times higher before the operation of the CABG ( $p < 0.0001$ ), 1.8-fold ( $p < 0.05$ ), and 1.6-fold ( $p < 0.05$ ), respectively, compared with persons without complications in the long-term period. In men with CVD cases in the long-term period prior to the CABG operation, the blood levels of TNF-alpha, and resistin were 2.8 times higher and 1.6 times, respectively ( $p < 0.05$ ), compared to those without CVD in the distant period. Positive correlations ( $p < 0.05$ ) between the level in the blood of leptin and MI, reoperations and, in general the unfavorable long-term period, as well as between the levels of TNF-alpha, resistin and cases of CVD in the long-term period were found. In multivariate regression analysis, it was found that an elevated blood level of leptin is associated with a relative risk of reoperation in the 5-year period after CABG (OR = 1.261; 95% CI: 0.994–1.599;  $p < 0.047$ ) and the relative risk of a generally unfavorable long-term period (OR = 1.265, 95% CI: 1.016–1.577,  $p < 0.036$ ).*

**Conclusion.** *There is an association of elevated leptin levels in the blood with adverse long-term 5-year results of myocardial revascularization in men with coronary atherosclerosis in the background of metabolic syndrome.*

**Keywords:** *coronary atherosclerosis, metabolic syndrome, leptin, adiponectin, resistin, TNF-alpha, IL-6.*

#### Список сокращений:

АГ – артериальная гипертензия  
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИМТ – индекс массы тела  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
КА – коронарный атеросклероз  
КАГ – коронароангиография  
КШ – коронарное шунтирование  
ЛВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности  
ЛНП-ХС – холестерин липопротеинов низкой плотности

МС – метаболический синдром  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОТ – окружность талии  
САД – систолическое артериальное давление  
СН – сердечная недостаточность  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая смерть  
ТГ – триглицериды  
ХС – общий холестерин  
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли – альфа  
ЭКГ – электрокардиография  
OR – отношение шансов  
95% CI – доверительный интервал

## Введение

Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остаются главной причиной смертности населения России. Активно изучается метаболический синдром (МС), характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, вызывающих развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии (АГ). У лиц с МС риск развития коронарного атеросклероза (КА), ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений значительно выше в сравнении с лицами без МС [1–4].

Открыт целый ряд гормонов висцеральной жировой ткани и их влияние в той или иной степени на сердечно-сосудистую систему. Исследования в этой области многочисленны, однако результаты противоречивы. Высокий уровень лептина является одним из прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом кровеносных сосудов. Антисклеротическое действие адипонектина включает в себя стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление экспрессии в эндотелии молекул адгезии. Вместе с тем есть исследования с противоположными результатами [4–7].

В патогенезе МС значимую роль играет воспаление, так как адипоцитами висцеральной жировой ткани активно секретируются воспалительные цитокины [8, 9]. Давно известна роль фактора некроза опухоли – альфа (ФНО-альфа), вызывающего ингибирование активности тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, что способствует развитию инсулинорезистентности [10]. Кроме ФНО-альфа, развитию инсулинорезистентности при ожирении способствуют и другие воспалительные цитокины и медиаторы, активно секретируемые адипоцитами и мигрирующими в жировую ткань моноцит/макрофагами, тучными клетками и лимфоцитами – интерлейкин-6 (ИЛ-6), моноцит хемоаттрактантный протеин – 1.

Настоящее исследование было посвящено изучению вышеописанных биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, у мужчин с КА и с МС и поиску их ассоциаций с отдаленными 5-летними результатами хирургической реваскуляризации миокарда операцией коронарного шунтирования (КШ).

## Материал и методы исследования

Исследование проведено в рамках программы совместных научно-исследовательских работ НИИТПМ и ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»

Минздрава России и одобрено этическими комитетами обоих учреждений. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование было включено 123 мужчины в возрасте 41–79 лет со стенозирующим коронарным атеросклерозом, верифицированным коронароангиографией, без острого коронарного синдрома (ОКС), со стабильной стенокардией напряжения II–IV ФК – жителей Западной Сибири (Новосибирск, Омск, Тюмень, Барнаул, Томск, Красноярск, Кемерово), поступивших в клинику на операцию КШ. Критериями исключения пациентов из исследования были инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, острые воспалительные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, активные заболевания печени, почечная недостаточность, онкологические заболевания.

Для диагностики компонентов и признаков МС были использованы критерии Российских рекомендаций экспертов ВНОК 2009 года [1]. Основным критерием МС является абдоминальное ожирение, когда окружность талии (ОТ) у мужчин  $>94$  см. Дополнительными критериями МС являются наличие артериальной гипертензии и артериального давления (АД)  $\geq 130/85$  мм рт. ст., повышение уровней триглицеридов (ТГ) крови  $\geq 1,7$  ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП-ХС)  $>3$  ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП-ХС)  $<1,0$  ммоль/л, гипергликемия плазмы крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л. Диагноз «МС» ставится при наличии у мужчин абдоминального ожирения и двух из дополнительных критериев.

У всех пациентов однократно забирали кровь из локтевой вены утром натощак через 12 часов после приема пищи. Методами иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем ELISAs на иммуноферментном анализаторе MultiscanEX (ThermoFisher, Финляндия) определяли в сыворотке крови уровни биомаркеров секреторной активности висцеральных адипоцитов: фактора некроза опухоли – альфа, ФНО-альфа, интерлейкина-6, ИЛ-6 (тест-системы Cytimmune), лептина (тест-системы DBC, Канада), адипонектина и резистина (тест-системы Mediagnost).

Всем пациентам с КА и ИБС была выполнена хирургическая реваскуляризация миокарда операцией КШ. Отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда были изучены через 5 лет после операции.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ SPSS (версия 11.5). Использовали критерии оценки статистических гипотез: независимый t-критерий Стьюдента, критерий Стьюдента для альтернатив. Применяли корреляционный, линейно регрессионный и логистический регрессионный анализы, One-Way ANOVA анализ с использованием критерия Даннета для множественного межгруппового

сравнения. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты комплексной оценки исследованных признаков МС (основного и дополнительных) в целом в группе выявили его наличие у 86 мужчин с абдоминальным ожирением, т.е. у 69,9% мужчин с КА. Это свидетельствует о высокой распространенности метаболического синдрома при коронарном атеросклерозе.

У всех мужчин с КА были проанализированы биомаркеры, ассоциированные с секреторной активностью висцеральных адипоцитов: ФНО-альфа, ИЛ-6, лептина, адипонектина и резистина. Анализ результатов по уровням этих биомаркеров в крови проводился с ориентиром на разные литературные источники. Известна значимая роль повышенных ИЛ-6, ФНО-альфа в риске внезапной смерти, развития острого коронарного события, особенно при нестабильных формах стенокардии. Для аналогичной оценки критических значений этих биомаркеров ориентиром были результаты законченных немногочисленных, но крупных исследований в Европе или в США. При этом учитывался весьма предварительный, требующий дальнейших многолетних исследований, характер этих значений. Тем не менее ориентиром для оценки повышенных уровней в крови для ИЛ-6 был уровень  $\geq 5$  пг/мл, для ФНО-альфа –  $\geq 2,0$  пг/мл. Ориентиром для оценки повышенных уровней в крови у мужчин лептина ( $> 5,6$  мг/мл) и резистина ( $> 8,2$  нг/мл) и сниженного уровня адипонектина ( $< 3,8$  мкг/мл) были условные нормативы согласно данным тест-систем ELISAs (Mediagnost, Лаборатория проф. J. Kratzsch, Германия; DBC, Канада).

Уровень ФНО-альфа в крови оказался повышенным у 47,2% обследованных мужчин с КА. Средний уровень ФНО-альфа в группе был незначительно повышен – 3,8 пг/мл. Уровень ИЛ-6 крови оказался повышенным у 72,4% обследованных мужчин с КА. Средний уровень ИЛ-6 в группе был высоким – 11,6 пг/мл. Уровень вЧСРП в крови оказался повышенным у 64,2% мужчин с КА. В целом в группе средний уровень вЧСРП оказался высоким – 7,4 мг/л. У 28 мужчин (22,8%) уровень вЧСРП был выше 10,0 мг/л. Уровень лептина в крови у мужчин с КА был повышен в 47% случаев, средний его уровень в общей группе был 8,8 мг/мл. Уровень адипонектина в крови у мужчин с КА был снижен в 22% случаев, средний его уровень в общей группе мужчин с КА был 8,5 мкг/мл. Уровень резистина в крови у мужчин с КА был повышен в 54% случаев, средний его уровень в общей группе был 10,6 нг/мл.

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда изучены через 5 лет после КШ. Эффективность реваскуляризации миокарда оценивалась по следующим основным показателям:

выживаемость, частота возникновения ИМ, частота утяжеления дооперационного класса стенокардии напряжения, частота повторных операций (транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием). Оценивалась также прогрессия КА (тромбоз, стеноз или окклюзия одной, двух или трех ветвей коронарных артерий) по данным повторной КАГ. В течение 5 лет после операции сердечно-сосудистая смерть (ССС) была зарегистрирована у 15,5% мужчин (табл. 1). Выживаемость в течение 5 лет составила 84,5%. У 10,5% пациентов в течение 5 лет развился нефатальный или фатальный ИМ. Повторная операция по поводу утяжеления функционального класса стенокардии была проведена у 25,2% пациентов. Все мужчины с КА были разделены на две группы: с неосложненным послеоперационным течением КА и осложненным (неблагоприятный отдаленный период в целом). Вторую группу составили 42,3% мужчин (ССС и/или ИМ и/или реоперация).

Согласно данным табл. 1, у мужчин с КА в 5-летнем отдаленном периоде с развившимся ИМ, с повторной операцией и с неблагоприятным отдаленным периодом в целом изначально до операции КШ уровень в крови лептина был выше в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ), в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, в сравнении с лицами без осложнений в отдаленном периоде. У мужчин со случаями СССР в отдаленном периоде изначально до операции КШ уровни в крови ФНО-альфа и резистина были выше в 2,8 и 1,6 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), в сравнении с лицами без СССР в отдаленном периоде.

При анализе результатов реваскуляризации миокарда в отдаленный период обнаружены несколько значимых корреляционных связей уровней в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов (табл. 2). У мужчин с КА обнаружены положительные корреляции ( $p < 0,05$ ) между уровнем в крови лептина и ИМ, реоперацией и в целом неблагоприятным отдаленным периодом, а также между уровнями в крови ФНО-альфа, резистина и случаями СССР в отдаленном периоде.

Проведен многофакторный линейный регрессионный анализ влияния уровней в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов, причем независимо от возраста, наличия МС, АГ, ИМ в анамнезе, курения, ИМТ (эти переменные были стандартизованы), на результаты отдаленного 5-летнего наблюдения пациентов после операции КШ (табл. 3).

Выявлено, что у мужчин с КА повышение уровня в крови лептина на 1 нг/мл ассоциировано с увеличением на 26% относительного риска реоперации в 5-летний период после КШ (OR = 1,261; 95% CI: 0,994–1,599;  $p < 0,047$ ) и с увеличением на 27% относительного риска в целом неблагоприятного отдаленного периода после операции (OR = 1,265; 95% CI: 1,016–1,577;  $p < 0,036$ ).

**Таблица 1.** Уровень в крови биомолекул, ассоциированных с секреторной активностью висцеральных адипоцитов до операции КШ, в зависимости от наличия осложнений в отдаленном 5-летнем периоде после операции у мужчин с коронарным атеросклерозом (ANOVA-анализ)

Биомолекулы активности висцеральных адипоцитов (M ± m)	Осложнения в отдаленном 5-летнем периоде		* – P
	Инфаркт миокарда, 10,5% мужчин	Без инфаркта миокарда, 89,5% мужчин	
ФНО-альфа, пг/мл	4,2 ± 3,6	2,1 ± 0,6	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	9,4 ± 4,7	9,6 ± 1,1	>0,05
Лептин, нг/мл	13,4 ± 4,6**	4,8 ± 0,6	0,0001
Адипонектин, мкг/мл	5,3 ± 1,2	7,9 ± 0,8	>0,05
Резистин, нг/мл	10,0 ± 2,7	11,2 ± 0,9	>0,05
	Сердечно-сосудистая смерть, 15,5% мужчин	Нет сердечно-сосудистой смерти, 84,5% мужчин	
ФНО-альфа, пг/мл	7,1 ± 4,0*	2,6 ± 0,7	0,046
ИЛ-6, пг/мл	11,6 ± 2,3	9,1 ± 1,0	>0,05
Лептин, нг/мл	6,7 ± 1,9	5,5 ± 0,7	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	8,7 ± 2,1	7,5 ± 0,7	>0,05
Резистин, нг/мл	17,2 ± 2,8*	11,0 ± 0,9	0,012
	Реооперация, 25,2% мужчин	Без реоперации, 74,8% мужчин	
ФНО-альфа, пг/мл	2,8 ± 1,2	2,4 ± 0,8	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	6,0 ± 1,9	10,3 ± 1,3	>0,05
Лептин, нг/мл	8,2 ± 2,6*	4,5 ± 0,4	0,034
Адипонектин, мкг/мл	7,3 ± 1,5	7,6 ± 0,8	>0,05
Резистин, нг/мл	10,4 ± 1,8	11,4 ± 1,0	>0,05
	Неблагоприятный отдаленный период в целом, 42,3% мужчин	Благоприятный отдаленный период в целом, 57,7% мужчин	
ФНО-альфа, пг/мл	4,9 ± 1,7	2,1 ± 0,8	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	8,0 ± 1,2	10,5 ± 1,4	>0,05
Лептин, нг/мл	7,4 ± 1,5*	4,5 ± 0,4	0,039
Адипонектин, мкг/мл	7,6 ± 1,1	7,9 ± 0,9	>0,05
Резистин, нг/мл	13,1 ± 1,6	11,2 ± 1,1	>0,05

Полученные нами данные не противоречат другим исследованиям. Так, согласно результатам проспективного 8-летнего наблюдения, высокий уровень лептина в крови ассоциирован с повышенным риском развития АГ у мужчин, независимо от массы тела и инсулинорезистентности [11]. Согласно данным большого метаанализа 7 законченных исследований (более 44 тыс. обследованных лиц), некоторые полиморфизмы гена рецептора лептина значительно ассоциированы с повышенным риском развития ИБС [12]. Высокий уровень в крови лептина является предиктором развития сердечной

недостаточности или ОКС или ССС у пациентов с ИБС независимо от наличия других факторов риска [13]. Это еще раз подчеркивает значимую роль лептина в регуляции таких сердечных и сосудистых эффектов, как тромбоз, ангиогенез и сердечная гипертрофия [14].

## Выводы

1. МС в целом в группе выявлен у 86 мужчин (69,9%) с абдоминальным ожирением и КА. Уровень ФНО-альфа был повышен у 47,2% мужчин,

**Таблица 2.** Корреляционные связи биомолекул активности висцеральных адипоцитов с отдаленными результатами реваскуляризации миокарда у мужчин с КА (коэффициент корреляции Пирсона)

Биомолекулы активности висцеральных адипоцитов	Инфаркт миокарда	Сердечно-сосудистая смерть	Реоперация	Неблагоприятный отдаленный период в целом
ФНО-альфа	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ИЛ-6	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Лептин	0,550**	$p > 0,05$	0,345*	0,312**
Адипонектин	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Резистин	$p > 0,05$	0,376*	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание: \* связь с ЭКГ-маркером при  $p < 0,05$ , \*\* при  $p < 0,005$ .

**Таблица 3.** Относительный риск развития неблагоприятных отдаленных результатов реваскуляризации миокарда у мужчин с КА в зависимости от наличия исходно (до операции КШ) повышенных уровней в крови биомолекул активности висцеральных адипоцитов

Биомолекулы активности висцеральных адипоцитов	Инфаркт миокарда	Сердечно-сосудистая смерть	Реоперация	Неблагоприятный отдаленный период в целом
ФНО-альфа	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ИЛ-6	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Лептин	$p > 0,05$	$p > 0,05$	<b>OR = 1,261*</b> ; 95% CI: 0,994–1,599	<b>OR = 1,265*</b> ; 95% CI: 1,016–1,577
Адипонектин	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Резистин	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примечание: OR – отношение шансов; CI – 95% доверительный интервал; \* при  $p < 0,05$ .

уровень ИЛ-6 – у 72,4%, уровень вчСРП – у 64,2%, уровень лептина – у 47%, уровень резистина – в 54%, уровень адипонектина был снижен в 22% случаев.

2. У мужчин с КА в 5-летнем отдаленном периоде с развившимся ИМ, с повторной операцией и с неблагоприятным отдаленным периодом в целом (ИМ и/или ССС и/или реоперация) изначально до операции КШ уровень в крови лептина был выше в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ), в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) соответственно, в сравнении с лицами без осложнений в отдаленном периоде. У мужчин со случаями ССС в отдаленном периоде изначально до операции КШ уровни в крови ФНО-альфа и резистина были выше в 2,8 и 1,6 раза соответственно ( $p < 0,05$ ), в сравнении с лицами без ССС в отдаленном периоде.

3. У мужчин с КА обнаружены положительные корреляции ( $p < 0,05$ ) между уровнем в крови лептина и ИМ, реоперацией и в целом неблагоприятным отдаленным периодом, а также между уровнями в крови ФНО-альфа, резистина и случаями ССС в отдаленном периоде.

4. При многофакторном регрессионном анализе выявлено, что у мужчин с КА повышенный уровень в крови лептина ассоциирован с относительным риском реоперации в 5-летний период после КШ (OR = 1,261; 95% CI: 0,994–1,599;  $p < 0,047$ ) и относительным риском в целом неблагоприятного отдаленного периода после КШ (OR = 1,265; 95% CI: 1,016–1,577;  $p < 0,036$ ).

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. *Recommendations of experts of Russian Scientific Society of Cardiology for Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Second revision. Russian Scientific Society of Cardiology, Moscow, 2009, 32 p. Russian (Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов, Москва, 2009, 32 с.).*
2. *Voevoda MI, Ragino YuI, Chernjavski AM, Tsymbal SY, Semaeva EV, Polonskaya YaV, Ivanova MV. High prevalence of metabolic syndrome in men with coronary atherosclerosis in Siberia. Russian Journal of Cardiology, 2010;1:65-70. Russian (Воевода МИ, Рагино ЮИ, Чернявский АМ, Цымбал СЮ, Семаева ЕВ, Полонская ЯВ, Иванова МВ. Высокая распространенность метаболического синдрома у мужчин с коронарным атеросклерозом в Сибири. Российский кардиологический журнал, 2010;1:65-70).*
3. *Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Borodkina DA, Karetnikova VN, Dyleva YuA, Kokov AN, Fedorova TS, Barbarash OL. Correlation of obesity and adipokines at risk of developing type 2 diabetes within a year after myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology, 2015;4(120):59-67. Russian (Груздева ОВ, Акбашева ОЕ, Бородкина ДА, Каретникова ВН, Дылева ЮА, Коков АН, Федорова ТС, Барбараш ОЛ. Взаимосвязь показателей ожирения и адипокинов с риском развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал, 2015;4(120):59-67).*
4. *Stakhneva EM, Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Kurguzov AV, Kamenskaya OV, Ragino YuI, Chernyavskiy AM. The connection of fatty tissue hormones with markers of inflammation and homocysteine in coronary atherosclerosis. Atherosclerosis and dyslipidemia, 2016;3(24):75-9. Russian (Стахнева ЕМ, Каштанова ЕВ, Полонская ЯВ, Кургузов АВ, Каменская ОВ, Рагино ЮИ, Чернявский АМ. Связь гормонов жировой ткани с маркерами воспаления и гомоцистеином при коронарном атеросклерозе. Атеросклероз и дислипидемии, 2016;3(24):75-9).*
5. *Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines novel link between inflammation and vascular function? J. Physiol. Pharmacol., 2006;57(4):505-28.*
6. *Farvid MS, Ng TW, Chan DC et al. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia. Diabetes Obes. Metab., 2005;7(4):406-13.*
7. *Karastergiou K, Mohamed-Ali V, Jahangiri M, Kaski JC. Adiponectin for prediction of cardiovascular risk? Br. J. Diabetes Vascular. Dis., 2009;9:150-4.*
8. *Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity and inflammation // Circulation, 2005 111:1448-54.*
9. *Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome // Curr. Hypertens. Rep., 2010;12(2):99-104.*
10. *Aldhabi W, Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes // Curr. Diab. Rep., 2003;3(4):293-8.*
11. *Galletti F, D'Eia L, Barba G. et al. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study // J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008;93(10):3922-6.*
12. *Wu L, Sun D. Leptin receptor gene polymorphism and the risk of cardiovascular disease: a systemic review and meta-analysis. // Int. J. Environ. Res. Public. Health, 2017;14(4):375-87.*
13. *Puurunen VP, Kiviniemi A, Lepojärvi S, Piira OP, Hedberg P, Junttila J, Ukkola O, Huikuri H. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease // Ann. Med., 2017;49(5):448-54.*
14. *Schulze PC, Kratzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. Clin. Chim. Acta, 2005;362:1-11.*