

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ДРАГАНОВА

Анна Сергеевна

**АДИПОЦИТОКИНЫ (ОМЕНТИН-1, ЛЕПТИН) и микроРНК-27а
У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST,
ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО**

14.01.05 – кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Беляева Ольга Дмитриевна

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Неблагоприятные исходы и определяющие их факторы у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство	13
1.2 Роль жировой ткани в патогенезе ишемической болезни сердца	17
1.2.1 Ишемическая болезнь сердца и ожирение	17
1.2.2 Адипоцитокнины и ишемическая болезнь сердца	19
1.2.3 Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца.....	21
1.2.4 Лептин и ишемическая болезнь сердца.....	29
1.3 МикроРНК-27а и ишемическая болезнь сердца.....	35
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Методика клинического исследования и характеристика обследованных групп.....	39
2.2 Методы исследования.....	49
2.2.1 Определение антропометрических показателей.....	49
2.2.2 Измерение артериального давления.....	49
2.2.3 Методика определения лабораторных показателей.....	49
2.2.3.1 Методика определения уровня глюкозы, тропонина I.....	50
2.2.3.2 Методика определения липидного состава сыворотки крови	50
2.2.3.3 Методика определения уровня инсулина сыворотки крови, уровня инсулинорезистентности	50
2.2.3.4 Методика определения концентрации оментина-1 и лептина в сыворотке крови.....	51

2.2.3.5 Методика определения уровня тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани	51
2.2.3.6 Методика определения уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови	52
2.2.4 Методика выполнения инструментальных исследований	53
2.2.4.1 Методика проведения эхокардиографического исследования с оценкой толщины эпикардальной жировой ткани и ультразвукового исследования с определением толщины подкожной жировой ткани ..	53
2.2.4.2 Методика проведения коронароангиографии	53
2.2.5 Методы статистического анализа	54

Глава 3 КОНЦЕНТРАЦИЯ ОМЕНТИНА-1, ЛЕПТИНА, УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК-27а В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, И У ОБСЛЕДОВАННЫХ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ...	57
3.1 Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и в группах сравнения	57
3.2 Концентрация лептина в сыворотке крови у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и в группах сравнения	67
3.3 Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и в группах сравнения	77

Глава 4 УРОВЕНЬ ТКАНЕВОГО БЕЛКА ОМЕНТИНА-1 И ЛЕПТИНА В ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, И У ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА.....	87
4.1 Уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и у обследованных без ишемической болезни сердца	87
4.2 Уровень тканевого лептина в подкожной жировой ткани у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и у обследованных без ишемической болезни сердца	92
Глава 5 РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ (12 МЕСЯЦЕВ) ЗА БОЛЬНЫМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, В СВЯЗИ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST.....	99
Глава 6 ОБСУЖДЕНИЕ	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	136
ВЫВОДЫ	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	140
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	143

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает одну из лидирующих позиций среди причин смертности во всем мире и является сложной медико-социальной проблемой [60, 95, 115]. Так, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за последние 20 лет число летальных исходов от этой болезни выросло более чем на 2 млн и достигло почти 9 млн в год [79]. Аналогичная тенденция отмечена и в Российской Федерации (РФ): по данным Министерства Здравоохранения РФ на 19 ноября 2020 года смертность от болезней системы кровообращения, в том числе от ИБС и инфаркта миокарда (ИМ), за период январь – ноябрь 2020 года стала выше на 9,4%, чем за тот же период 2019 года [22].

В последние годы для лечения ИБС, наряду с медикаментозной терапией, используются эффективные эндоваскулярные методы, в частности, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), которые нашли широкое применение, как у больных со стабильным течением ИБС, так и у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [56, 118]. Вместе с тем, известно, что у части больных ОКС, перенесших ЧКВ, наблюдаются неблагоприятные исходы после оперативного лечения, среди которых возобновление клинических проявлений стенокардии, повторные инфаркты миокарда (ИМ), рестенозы и тромбозы стентов, летальный исход и ряд других осложнений [37, 123, 270]. При этом у больных ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) неблагоприятные исходы наблюдаются чаще, чем у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [135, 184].

Одним из важных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является ожирение [26, 69]. Установлено, что при ожирении развивается дисбаланс продукции противовоспалительных (адипонектин, оментин-1 (ОМ-1) и других) и провоспалительных (лептин (ЛН), резистин, фактор некроза опухоли-

альфа и многих других) факторов, секретируемых преимущественно белой жировой тканью (ЖТ) – адипоцитокинов (АЦ), которые могут играть важную роль в патогенезе различных заболеваний, ассоциируемых с ожирением, в том числе и ИБС [243]. В настоящее время, среди АЦ активно изучается роль ОМ-1 и ЛН в процессах формирования атеросклеротического поражения коронарных артерий и течения различных форм ИБС, однако результаты опубликованных работ достаточно противоречивы. Так, в ряде исследований была выявлена связь между низким уровнем ОМ-1 и высоким уровнем ЛН в крови, и неблагоприятным прогнозом у больных с ИМ [74, 264]. Вместе с тем, в работе Л.М. Гинзбург и соавторов (2011) различий в уровне ЛН у больных с ИБС и без данной патологии установлено не было [23]. Также в исследовании А. Smekal et al. (2017) было показано, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови у больных со стабильным течением ИБС и ОКС не отличался [229]. Более того, в ряде работ было установлено, что повышенный уровень ЛН является благоприятным прогностическим фактором у больных ИБС, в том числе при ОКС [109, 261], а сниженный уровень ОМ-1 ассоциируется с более низким кардиоваскулярным риском у пациентов с ИБС [120]. Связь между концентрацией ЛН и ОМ-1 в сыворотке крови, уровнем их белков в жировой ткани, и влиянием этих факторов на течение ИБС у пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ в настоящее время окончательно не установлена [89, 102, 163, 254].

К одним из факторов, определяющих течение ИБС, в последние годы относятся и различные эпигенетические факторы, среди которых микроРибонуклеиновые кислоты (микроРНК) – молекулы, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [192]. МикроРНК-27а рассматривается в ряде работ как потенциально возможный фактор регулирования апоптоза, ангиогенеза, липидного обмена, гипертрофии, фиброза и дисфункции миокарда [189, 192]. Однако в настоящее время нет единого мнения исследователей о роли этой микроРНК в патогенезе и прогнозе течения ИБС, в том числе и у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ [82, 202].

Таким образом, поиск новых молекулярных маркеров неблагоприятного прогноза у пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, представляется в настоящее время актуальной темой для научного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В соответствии с данными системы поиска Pubmed с 2016 по 2021 год опубликовано 4 902 резюме и полнотекстовых статей, посвященных проблеме неблагоприятного течения ИБС у больных ОКС [223].

Хорошо известно, что ОКС – одна из жизнеугрожающих форм ИБС, которая может сопровождаться фатальными осложнениями, несмотря на несомненный прогресс в лечении, в первую очередь, за счет, широкого применения эндоваскулярных методов лечения [80, 85, 133, 136]. Ожирение является одним из факторов риска ИБС [13, 258]. В последние годы продолжает активно изучаться характер влияния адипоцитокинов – молекул, секретируемых жировой тканью, среди которых ОМ-1 и ЛН, на развитие и течение ИБС, в том числе, у больных ОКСбпST, после перенесенного ЧКВ. Однако, необходимо отметить, что результаты опубликованных работ во многом противоречивы [73, 88, 163]. Кроме того, до конца не уточнены патогенетические механизмы, определяющие уровень и характер связей между ОМ-1 и ЛН в циркулирующей крови и их уровнем в жировой ткани у больных с острыми формами ИБС [89, 102, 150, 167].

В настоящее время среди исследователей активно ведется поиск принципиально новых факторов риска ОКС, среди которых особое место уделяется микроРНК. В ряде работ было высказано предположение, что повышенный уровень микроРНК-27а в крови может ассоциироваться с неблагоприятным течением ИБС. Вместе с тем, в других исследованиях аналогичных закономерностей не установлено [183, 188, 202].

В связи с этим, сохраняется необходимость дальнейшего изучения потенциально возможных факторов неблагоприятного течения

коронарного атеросклероза у больных ОКСбпST, перенесших чрескожные коронарные вмешательства.

Цель исследования

Выявить предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Задачи исследования

1. Оценить концентрацию оментина-1 и лептина, уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, у больных со стабильным течением ишемической болезни сердца и у обследованных без ишемической болезни сердца.
2. Определить уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST и у обследованных без ишемической болезни сердца.
3. Сопоставить уровень тканевого белка оментина-1, лептина в подкожной жировой ткани, концентрацию этих адипоцитокинов и уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, имеющих различную тяжесть поражения коронарных артерий.
4. Установить предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

Научная новизна исследования

Установлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца выше при многососудистом поражении коронарного русла, чем при поражении одной или двух коронарных артерий. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови более 2,07 УЕЭ ассоциирован с увеличением риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в 3,1 раза.

Получены новые данные о том, что у больных с различными формами ишемической болезни сердца и различной тяжестью поражения коронарного русла, и у обследованных без ишемической болезни сердца, уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани не отличается.

Показано, что наиболее значимым фактором неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, является помимо гемодинамически значимого стеноза левой коронарной артерии, повышение концентрации лептина в сыворотке крови более или равное 12,71 нг/мл.

Теоретическая и практическая значимость

У больных ишемической болезнью сердца установлена целесообразность определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови, так как значение этого показателя более 2,07 УЕЭ ассоциировано с повышенным риском острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Обоснована рациональность определения концентрации лептина в сыворотке крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Установлено, что содержание лептина в крови более или равное 12,71 нг/мл и наличие гемодинамически значимого стеноза левой коронарной артерии характеризуется повышенным риском неблагоприятного течения ишемической болезни сердца после острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Сведения об установленных предикторах неблагоприятного течения ишемической болезни сердца могут быть использованы в практическом здравоохранении для выявления групп повышенного риска развития острых коронарных событий.

Методология и методы исследования

Обследовано 246 человек (128 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ – основная группа; 80 больных со стабильным течением ИБС и 38 обследованных без ИБС, составивших две группы сравнения). В работе использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Также было проведено проспективное наблюдение (12 месяцев) с целью выявления предикторов неблагоприятного течения ИБС, в которое было включено 104 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ. Набор использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования пациентов кардиологического профиля. Применённые методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных ишемической болезнью сердца выявлены особенности адипоцитокинового профиля в жировой ткани и в кровяном русле: низкая концентрация протективного адипоцитокина оментина-1 в сыворотке крови, особенно при многососудистом поражении коронарных артерий и высокая концентрация провоспалительного фактора лептина у мужчин с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST; уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, и у обследованных без ишемической болезни сердца, у пациентов с одно-/двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла не различается; высокий уровень тканевого белка лептина в подкожной

жировой ткани ассоциируется с более высокой концентрацией лептина в крови у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.

У больных ишемической болезнью сердца повышенный уровень экспрессии в крови микроРНК-27а ассоциируется с увеличением риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

К наиболее значимым факторам неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, наряду с гемодинамически значимым стенозом левой коронарной артерии, относится повышение концентрации адипоцитокина лептина в сыворотке крови.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все основные разделы работы выполнены лично автором. Автором самостоятельно выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, определены основные направления исследования, проведен отбор больных в исследование, подготовлены образцы биоматериала для анализа, выполнено проспективное наблюдение за больными с ОКСбпST, сформирована база данных результатов клинико-лабораторного обследования пациентов, проведена статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на: Образовательном Форуме «Российские Дни Сердца» (Санкт-Петербург, 2017); V международной научно-практической конференции «Современные биотехнологии для науки и практики», посвященной Международному Дню ДНК (Санкт-Петербург, 2018); 55 научно-

теоретической конференции аспирантов, ординаторов и студентов – 2018 (Санкт-Петербург, 2018); XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019); исследовательском курсе Университета Северных и Балтийских стран (Гданьск, 2019); «Российском национальном конгрессе кардиологов» (Казань, 2020).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института ССЗ научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, учебный процесс кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав результатов исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 27 таблиц и 14 рисунков. Список литературы включает 275 источников (79 отечественных и 196 иностранных авторов).

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Неблагоприятные исходы и определяющие их факторы у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из важнейших причин инвалидизации и смертности трудоспособного населения не только во всем мире, но и в Российской Федерации (РФ). По данным РОССТАТА с 2010 г. по 2019 г. наблюдается рост заболеваемости ИБС, и прежде всего ИМ [17].

Заболеваемость острым коронарным синдромом (ОКС) остается высокой, в РФ ежегодно регистрируется в среднем 520 000 случаев ОКС [63]. Смертность от «острых форм» ИБС в России среди людей в возрасте старше 50 лет выше как среди женщин (в 1,3 раза), так и среди мужчин (в 1,7 раза), чем в США [64].

В последние годы все шире применяются эндоваскулярные методы лечения ИБС, в частности, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). ЧКВ – малоинвазивный и постоянно совершенствующийся метод лечения ИБС. В настоящее время ЧКВ играют важную роль в решении основных задач при ведении пациентов с ОКС – они позволяют улучшить отдалённый прогноз и повысить качество жизни больных ИБС. Не вызывает сомнения высокая эффективность ЧКВ, однако при оценке отдаленных результатов этого метода, выявляются достаточно высокая частота неблагоприятных событий [37]. При этом их частота выше у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, чем у больных ОКС с подъемом сегмента ST [68].

В последние годы активно ведется поиск причин неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ и, выявление предикторов возникновения осложнений.

В качестве оценки неблагоприятного исхода большинство исследователей в последние годы используют собирательное понятие комбинированной конечной

точки (ККТ) – большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE – major adverse cardiovascular event) [78]. Общепринятого подхода в отношении того, какие события должны быть включены в ККТ у больных ИБС в настоящее время нет, но, как правило, во многих исследованиях в нее входят летальный исход, ОКС (возобновление клиники стенокардии, повторные ИМ), необходимость повторной реваскуляризации, рестеноз/тромбоз стента, ОНМК и др.

В большинстве исследований в качестве ККТ рассматривается один из самых неблагоприятных исходов течения ИБС – летальный исход [66, 120]. Так, по результатам трехлетнего проспективного наблюдения Р.С. Тарасова и соавторов (2016), было установлено, что частота летального исхода у больных ОКСб/ИСТ, перенесших ЧКВ, составила 8,3%. Основной причиной смерти больных было развитие ИМ, в том числе на фоне тромбоза стента. Также летальные исходы были обусловлены высокой технической сложностью выполняемого ЧКВ и тяжестью коронарного атеросклероза [51]. Кроме этого, в исследовании Х. Ма et al. (2020) было установлено, что у больных ОКС и сахарным диабетом 2 типа (СД), перенесших ЧКВ, частота возникновения ККТ, в том числе смерти от всех причин, составляет 24,2%, и показано, что в качестве предиктора неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может выступать повышение глюкозо-триглицеридного индекса, который рассчитывается как произведение уровня триглицеридов натощак и уровня глюкозы натощак [267].

Встречаемость больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих ОКС, у больных ИБС, перенесших ЧКВ, в мире составляет от 19% до 70,8% [106, 116, 166]. В России по данным разных исследователей частота ОКС, в том числе вследствие развития рестеноза стента, у больных ИБС, перенесших ЧКВ, варьирует от 7,1% до 64,4% [7, 37, 53]. По данным крупных эпидемиологических исследований рестеноз стента, как правило, определяемый как диаметр стеноза $\geq 50\%$ в области стентированного сегмента при последующей коронарографии, выявляют у 6-31% пациентов [158, 166]. В работе S. Cassese et al. (2014) было показано, что малый диаметр стентированного сосуда, большая

протяженность стентированного сегмента, предшествующее шунтирование коронарных артерий являются предикторами развития рестеноза в стентах [159].

Во многих работах в качестве неблагоприятного сердечно-сосудистого события после перенесенного ЧКВ рассматривается острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, являющееся серьезным осложнением, которое ассоциировано с инвалидизацией пациентов, значимым снижением качества жизни больных и плохим прогнозом. Его встречаемость по результатам некоторых исследований составляет от 1,3 до 1,5% [51, 66, 120].

В ряде исследований было показано, что непосредственно ЧКВ является травмирующей процедурой для заинтересованной артерии, так как в результате стентирования в ходе разрушения атеросклеротической бляшки возникает повреждение эндотелия [170]. В зоне стентирования в результате миграции и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток прогрессирует эндотелиальная дисфункция и утолщение неоинтимы [18, 70, 252]. Наличие стента не препятствует местной воспалительной реакции, тромбозу и гиперплазии неоинтимы [6, 265]. Так, в ряде работ описана особая роль агрегации тромбоцитов в месте стентированного сегмента, что может приводить как к формированию пристеночного тромба, так и к активации фибринолитической системы крови, развитию апоптоза тромбоцитов, что может также являться одной из причин неблагоприятного течения ИБС после перенесенного ЧКВ [6, 57].

В последние годы еще одним фактором риска неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ рассматривается так называемый «неоатеросклероз» в коронарных артериях. Так, в исследовании А.А. Комкова и соавторов (2016) было показано, что в зоне стентированного сегмента помимо неоинтимальной гиперплазии и фибромышечной пролиферации, развивается неоатеросклероз, по механизму возникновения схожий с первичным атеросклерозом [25]. Особенностью «неоатеросклероза» является ранняя инфильтрация пенистых макрофагов в месте стентирования [265].

Необходимо отметить, что до настоящего времени исследователи не находят убедительного подтверждения тому, что неблагоприятный прогноз

у больных ИБС ассоциирован с имплантацией голометаллических стентов или стентов с лекарственным покрытием [31, 140, 185]. В ряде исследований было установлено, что у больных с имплантированными голометаллическими стентами после перенесенного ЧКВ неблагоприятное течение ИБС (повторные ИМ, клиника нестабильной стенокардии, возникновение рестенозов и тромбозов в стенте) документировалось чаще, чем у больных со стентами с лекарственным покрытием [77, 266]. Вместе с тем в других работах было показано, что в ходе более длительного проспективного наблюдения за пациентами после перенесенного ЧКВ развитие рестенозов внутри стентов и других осложнений более характерно для стентов с лекарственным покрытием, чем для голометаллических, что, в частности, связано с развитием неоатеросклероза и тромботическими процессами в коронарных артериях [25, 139]. Эту проблему призвано решить применение стентов новой генерации (с биодегадирующим покрытием), которое ассоциировано с более низкой частотой рестенозов, и что не менее важно, реже сопряжено с возникновением позднего тромбоза в стенте [20].

Хорошо известно, что одной из значимых причин неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ является низкая приверженность пациентов к назначенному лечению, в частности нерегулярный прием ингибиторов ГМК-коА – редуктазы и антиагрегантов, не соблюдение сроков антиагрегантной терапии, что может приводить к повышению риска тромботических осложнений, острым коронарным событиям, рестенозам в стентах, прогрессированию хронической сердечной недостаточности (СН) и летальным исходам [12, 94].

Одним из важнейших сопутствующих заболеваний, которое повышает риск неблагоприятного прогноза у больных ИБС, перенесших ЧКВ, является наличие СД 2 типа. Это объясняется как изначально более неблагоприятным характером поражения коронарного русла при СД 2 типа (многососудистое, диффузное, окклюзионное, дистальное поражение и др.), так и увеличением неоинтимального ответа при гипергликемии [21, 52, 240].

В последние десятилетия отводится особая роль генетическим и эпигенетическим факторам в развитие неблагоприятного течения ИБС после ЧКВ.

Среди генетических факторов, которые могут оказывать влияние на риск неблагоприятного прогноза у больных ИБС, выделяют 155m и q192r полиморфизмы гена параоксоназы 1 (*PON1*), носительство некоторых полиморфных вариантов гена тромбоцитарного гликопротеина Ia (C807T), гена А-субъединицы фактора XIII свертывания крови (*F13A1*) (V34L), гена фактора VII свертывания крови (R304Q), генов интерлейкина-10 (ИЛ) (rs1800872), ИЛ-8 (T (251) T (781)), рецепторов витамина D, TNF- α (rs1800629) и ряда других [1, 36, 47, 122, 162, 164, 274]. Среди эпигенетических маркеров обсуждается роль малых некодирующих микроРНК – молекул, ряд из которых может рассматриваться как маркеры ССЗ [148, 192].

Кроме того, в настоящее время исследователи активно занимаются изучением еще одного фактора, который может ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом у больных ИБС – ожирением, сопровождающимся развитием дисбаланса продукции АЦ [3, 69, 99].

1.2 Роль жировой ткани в патогенезе ишемической болезни сердца

1.2.1 Ишемическая болезнь сердца и ожирение

В Российской Федерации, по данным Минздрава России на 2013 год, распространенность ожирения среди мужчин в возрасте от 25 до 64 лет составила 26,9%, среди женщин в возрасте от 25 до 64 лет – 30,8% [34]. Более того, согласно результатам крупного эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в РФ, ожирение занимает третье место среди факторов сердечно-сосудистого риска после дислипидемии и артериальной гипертензии [258]. Установлено, что ожирение является одним из важнейших независимых факторов риска ИБС, и в том числе ОКС [197]. В ряде работ была установлена связь между течением ИБС и ожирением, оцененным как по индексу массы тела (ИМТ),

так и по окружности талии (ОТ) [205]. Так, в метаанализе, выполненном Z.J. Wang et al. (2015), была выявлена линейная связь между показателем ИМТ и частотой повторной реваскуляризации у пациентов, перенесших ЧКВ. Более того, риск рестеноза был самым низким среди пациентов с нормальной массой тела и самым высоким среди пациентов с ожирением 3 степени [110].

Развитие ожирения может приводить к возникновению артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности и СД 2 типа, то есть к формированию кластера факторов риска ССЗ – метаболическому синдрому (МС), что, в свою очередь, ускоряет развитие и прогрессирование ИБС [169, 234, 242]. Так, в работе О.В. Арсеничевой и соавторов (2013) установлено, что у больных ИБС, перенесших ЧКВ, рестеноз документировался чаще в группе пациентов с МС, одним из неотъемлемых компонентов которого является АО, чем у больных без МС (12,2% и 3,1% соответственно) [3]. Вместе с тем, в исследовании В.П. Мазаева и соавторов (2016), в котором оценивались факторы риска рестенозов в стенке в зависимости от продолжительности проспективного наблюдения, было показано, что при длительности проспективного наблюдения более 9 месяцев в группах пациентов с АО рестеноз в стенке выявлялся реже, чем у больных без АО [32].

Важным для возникновения заболеваний, ассоциированных с ожирением, в том числе ИБС, является не только сам факт наличия ожирения, но и характер распределения ЖТ. Как было показано в многочисленных исследованиях, показатель ОТ, отражающий наличие абдоминального (висцерального) ожирения, в большей степени связан с риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с этой патологией [65, 72]. Более того, в работе Г.А. Чумаковой и соавторов (2017) было установлено, что именно висцеральное ожирение в большей степени ассоциировано с неблагоприятным течением ИБС и риском ОКС [75].

В ряде исследований была показана значимая роль эпикардальной ЖТ в течении ИБС. Так, в работе Н.Г. Веселовской и соавторов (2013) было выявлено, что один из важнейших факторов, который оказывает влияние на развитие

рестеноза – эпикардальное (висцеральное) ожирение, суррогатным маркером которого является толщина ЭЖТ [46]. В исследовании, выполненном Е.С. Осиповой и соавторами в 2018 году, было установлено, что одним из наиболее значимых факторов риска развития рестеноза в стенке у женщин в период менопаузы наряду с возрастом и уровнем инсулина в сыворотке крови также является толщина ЭЖТ [69]. Более того, в исследовании M.N. Kim et al. (2018) было показано, что толщина ЭЖТ была непосредственно связана с риском развития коронарного атеросклероза [99]. Вместе с тем, в крупном когортном исследовании Z. Liu et al. (2019) было продемонстрировано, что уменьшение толщины ЭЖТ ассоциировано с более высоким риском ИБС [98].

До настоящего времени патогенетические механизмы влияния ожирения на возникновение, течение и прогрессирование ИБС до конца не определены и требуют уточнения. Большинство исследователей считают, что ключевую роль в патогенезе ассоциированных с ожирением состояний, в том числе ИБС, играют адипоцитокينات [АЦ] [243].

1.2.2 Адипоцитокины и ишемическая болезнь сердца

Известно, что ЖТ секретирует множество биологически активных молекул, называемых адипоцитокинами [АЦ] [24, 243]. АЦ принимают участие в регуляции многих процессов в организме: регулируют пищевое поведение и процессы воспаления, принимают участие в метаболизме глюкозы и липидов, термогенезе, выполняют нейроэндокринную функцию, определяют чувствительность тканей к инсулину и, могут оказывать непосредственное влияние на работу сердечно-сосудистой системы [269]. В связи с этим, в последние годы особое внимание стало уделяться изучению АЦ в качестве новых биомаркеров развития и прогрессирования ССЗ, в том числе ИБС.

Адипоцитокينات можно разделить на две большие группы – провоспалительные и противовоспалительные. К провоспалительным относятся ЛН, резистин, TNF- α , ИЛ-6, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ретинол-связывающий белок-4, адипонутрин и многие другие. Противовоспалительных адипоцитокитинов известно гораздо меньше, к основным представителям относят – адипонектин и ОМ-1. Дисбаланс в продуцировании про- и противовоспалительных АЦ, возникающий при ожирении, может приводить к нарушениям липидного и углеводного обмена, повышению АД, хроническому воспалению, эндотелиальной дисфункции и может играть важную роль в патогенезе и прогрессировании атеросклероза [26, 235].

Хорошо известно, что ОКС – один из наиболее неблагоприятных вариантов течения ИБС, ассоциированный с тяжелыми осложнениями, инвалидизацией пациентов и высокой смертностью [38, 133]. В последние годы продолжает изучаться характер влияния АЦ на течение ИБС.

Так, в исследовании Y.K. On et al. (2007), в котором оценивалась прогностическая значимость резистина у пациентов с ИБС и СД 2 типа, перенесших ЧКВ, повышение уровня резистина в сыворотке крови было независимым фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий, а при проведении многофакторного анализа ассоциировалось с развитием атеросклероза коронарных артерий [249]. Более того, концентрация резистина в сыворотке крови была выше в группе пациентов с развившимся рестенозом в стенке, чем у больных без рестеноза. В работе Е.С. Осиповой и соавторов (2018) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса и возникшим рестенозом в стенке после ЧКВ, определялись, помимо более высоких показателей толщины ЭЖТ, более высокие значения ИЛ-6 и TNF- α [45].

В ряде работ проводилась оценка роли противовоспалительных АЦ в течении хронических форм ИБС. В исследовании F.C. Sasso et al. (2019) было показано, что низкие концентрации адипонектина (АН) в сыворотке крови у больных со стабильным течением ИБС могут быть связаны с нарушением функций эндотелия, воспалением и пролиферацией гладкомышечных клеток,

что в итоге может приводить к неблагоприятному прогнозу у больных ИБС [88]. В работе K. Shioji et al. (2007) у пациентов с уровнем АН в сыворотки крови менее или равным 4,5 мкг/мл была выше частота возникновения конечных точек (смерть от любой причины, повторный ИМ, повторная коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу хронической СН и ОНМК), чем у больных с уровнем АН более 4,5 мкг/мл.

В проспективном двенадцатимесячном наблюдении была установлена высокая прогностическую значимость сниженного уровня резистина в сыворотке крови (≤ 5196 пг/мл) в развитии ремоделирования миокарда у больных, перенесших ОКС с подъемом сегмента ST, с ожирением и МС [261]. В исследовании Л.В. Квитковой и соавторов (2013) оценивался уровень ряда АЦ в разные периоды инфаркта миокарда. Было установлено, что в остром периоде инфаркта миокарда отмечается снижение уровня АН и повышение уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, независимо от метаболического статуса пациента, тогда как на 12-е сутки ИМ концентрация АН повышалась, а уровень свободных жирных кислот снижался, но достиг нормальных значений у 75,0% больных с нормальной массой тела, у 66,7% с ИЗМТ и у 48,1% с ожирением [67].

В исследовании X.H. Wang et al. (2014) был оценен уровень висфатина у больных ИБС и у пациентов с ОКС [230]. Было показано, что его уровень в сыворотке крови не отличался в группах больных со стенокардией напряжения и нестабильной стенокардией, однако при проведении логистического регрессионного анализа висфатин явился независимым фактором риска ИБС у общей когорты больных.

1.2.3 Оментин-1 и ишемическая болезнь сердца

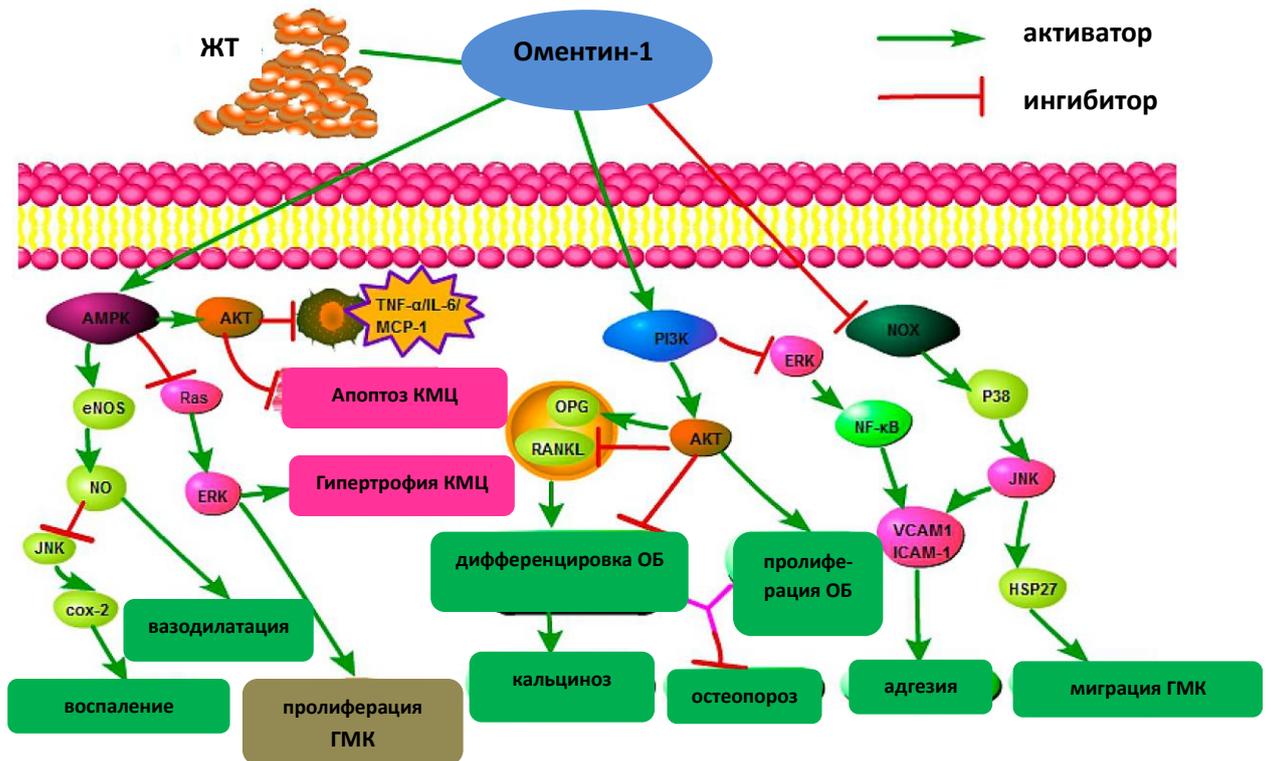
Адипоцитокин оментин, известный также как интелектин, впервые был идентифицирован в 2003 году. Он представляет собой секреторный белок,

состоящий из 313 аминокислот, имеет молекулярную массу 38 Кд [146, 155]. Известно две изоформы оментина: оментин-1 (ОМ-1) и оментин-2. Оментин-2 является гомологом ОМ-1 и по аминокислотному составу идентичен ОМ-1 на 83%. Оментин кодируется двумя генами – оментин-1 и оментин-2, расположенными близко друг к другу в хромосомной области 1q22-q23 [5, 213]. ОМ-1 является основной циркулирующей формой оментина. Уровень ОМ-1 в сыворотке крови варьирует у здоровых людей по данным литературы от 1,61 нг/мл до 815,3 нг/мл [117, 259].

ОМ-1 преимущественно секретируется висцеральной ЖТ (например, забрюшинной, эпикардальной жировой тканью), и в меньшей степени подкожной ЖТ, а также кишечными клетками Панета, эндотелиальными клетками [207].

В ряде исследований было показано, что концентрация ОМ-1 в крови у женщин выше, чем у мужчин [138, 199]. М.А. Martínez-García et al. (2013) объясняют гендерные особенности уровня ОМ-1 возможным половым диморфизмом жировой ткани, и, в частности, предполагается, что не только эстрогены, но и андрогены могут влиять и на распределение жировой ткани, и на ее функции [138]. Вместе с тем другие исследователи аналогичных закономерностей не выявили [186].

Большинство исследователей относят ОМ-1 к категории противовоспалительных АЦ. Так, данный адипоцитокин обладает рядом плеiotропных эффектов: повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает процессы воспаления, влияет на нейроэндокринную активность, работу сердечно-сосудистой системы, пищевое поведение, гормональные изменения, репродуктивную функцию, метаболизм костной ткани и многое другое [131] (рисунок 1).



Примечание – ЖТ – жировая ткань; КМЦ – кардиомиоциты; ОБ – остеобласты; AMPK – протеинкиназа, активированная Аденозин 5-монофосфатом (АМФ); ГМК – гладкомышечные клетки; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; Соx-2 – циклооксигеназа-2; ERK – внутриклеточные регулируемые протеинкиназы; TNF- α – фактор некроза опухоли α ; IL-6 – интерлейкин-6; MCP-1 – моноцитарный хемотаксический белок-1; PI3K – фосфатидилинозитол-3 киназа; АКТ – протеинкиназа В; OPG – остеопротегерин; RANKL – рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- κ B; VCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа; ICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа; NOX – НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный)-оксидаза; JNK – Jun N терминальные киназы; HSP27 – белок теплового шока 27; NF- κ B – транскрипционный фактор NF- κ B.

Рисунок 1 – Механизмы действия оментина-1 при различных патофизиологических процессах (адаптировано из Zhou Y. et al. [207])

Молекулярные механизмы данных эффектов ОМ-1 продолжают активно изучаться. В настоящее время установлено, что ОМ-1 способен ингибировать экспрессию циклооксигеназы-2 за счет активации аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы, которая, в свою очередь, активировывает путь

эндотелиальной синтазы оксида азота и блокирует передачу сигналов от Jun N терминальной киназы [206]. Кроме этого, оментин-индуцированное фосфорилирование аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы также может ингибировать сигнальный каскад внутриклеточных регулируемых протеинкиназ, что сопровождается уменьшением гипертрофии миокарда и пролиферации гладкомышечных клеток [121, 210]. В связи с этим, и было высказано предположение, что ОМ-1 обладает противовоспалительными эффектами.

В исследовании Y. Kataoka et al. (2014) было установлено, что ОМ-1 может улучшать репаративные процессы при остром ишемическом повреждении миокарда, подавляя апоптоз миоцитов, воздействуя на протеинкиназу В и аденозин-5-монофосфат-активируемую протеинкиназу [215].

Кроме этого, в одном из проведенных исследований было показано, что ОМ-1 может непосредственно способствовать снижению экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин – 6 и моноцитарный хемотаксический белок-1 [209].

Более того, ОМ-1 может препятствовать развитию артериального кальциноза, ингибируя дифференцировку остеобластов кальцифицирующих гладкомышечных клеток сосудов через сигнальный путь фосфатидилинозитол-3 киназа / протеинкиназа В [211]. Это может быть связано с повышенной продукцией остеопротегерина и снижением активации рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора NF- κ B как в кальцифицирующих гладкомышечных клеток сосудов, так и в остеобластах [217]. Кроме этого, в реализации плеiotропных эффектов ОМ-1 играет роль его способность к индуцированию пролиферации остеобластов по пути фосфатидилинозитол-3 киназа/ протеинкиназа В [221].

Важно отметить, что в экспериментальных исследованиях было показано, что ОМ-1 способен подавлять адгезию моноцитов к TNF- α -активированным эндотелиальным клеткам. Механизмы данного влияния различны, в частности обсуждается ингибирование экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа и молекул межклеточной адгезии 1-го типа как за счет передачи сигналов по пути фосфатидилинозитол-3 киназа/протеинкиназа В,

так и посредством блокирования пути – внутриклеточные регулируемые протеинкиназы/транскрипционный фактор NF-κB [212].

Кроме того, OM-1 способен ингибировать экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа в гладкомышечных клетках посредством фосфорилирования митоген-активированной протеинкиназы p38 и Jun N терминальной киназы, по крайней мере частично, за счет предотвращения продукции супероксида, производного НАДФН (никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного) -оксидазы [214].

OM-1 также может ингибировать пути НАДФН-оксидаза/O2-/митоген-активированная протеинкиназа p38/белок теплового шока 27, и, таким образом, способен предотвращать миграцию гладкомышечных клеток, вызванную фактором роста тромбоцитов, что может объяснять его протективную роль при неинтимальной гиперплазии [81].

Известно, что уровень OM-1 в крови и в тканях может изменяться при различных заболеваниях (таблица 1).

Таблица 1 – Уровень оментина-1 при различных заболеваниях (адаптировано из Zhou Y. et al. [207])

Заболевание	Исследуемый материал	Уровень OM-1 в группе контроля, нг/мл	Уровень OM-1 у больных, нг/мл	p
ИБС	СК	34,58±4,23	10,66±3,41	<0,01
		659,39	373,71	<0,001
		815,3±185,32	518,61±191,10	<0,001
		254,00±72,98	113,08±61,43	<0,0001
ХСН	СК	1,115±0,361	0,718±0,229	<0,0001
Ожирение	СК	370±20	310±20	<0,01
СД2	СК	18,85±3,23	16,12±4,08	<0,05
СД2+ожирение	СК	355,94±42,61	216,41±51,33	<0,0001
СД2+ИБС	СК	12,44±2,12	10,31±2,35	<0,05

Примечание – ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД2 – сахарный диабет тип 2; СК – сыворотка крови.

Так в ряде исследований было показано, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови снижен у больных с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, хронической сердечной недостаточностью, ИБС и при некоторых других заболеваниях (таблица 1) [93, 97, 104, 213, 219, 225, 226, 230, 259].

Причины изменения уровня ОМ-1 при различных заболеваниях продолжают активно изучаться. Было установлено что ОМ-1 способствует неореваскуляризации в ишемизированном миокарде у крыс [143]. Более того, в работе Н. Yamawaki et al. (2010) было показано, что ОМ-1 усиливает вазодилатацию в изолированных кровеносных сосудах у крыс [208].

Вместе с тем, в ряде исследований не было получено данных о положительных эффектах ОМ-1 при ожирении и ассоциированных с ним состояниях, в том числе ИБС. Так, в работе А. Onat et al. (2018) были выявлены значимые ассоциации между повышенным уровнем ОМ-1 сыворотки крови и наличием гипертонической болезни (ГБ), СД 2 типа и метаболического синдрома у мужчин [232]. Авторы считают, что выявленные неблагоприятные эффекты ОМ-1 могут свидетельствовать о провоспалительной конверсии ОМ-1, индуцированной окислительным стрессом, что, в свою очередь, может приводить к нивелированию его противовоспалительных свойств.

Более того, результаты исследования J. Menzel et al. (2017) свидетельствуют о том, что уровень ОМ-1 не линейно связан с прогрессированием хронической СН, обусловленной ИБС [96]. Авторы данной работы предполагают, что это может обусловлено различным метаболическим статусом пациентов при включении в исследование, то есть у больных без дислипидемии, ожирения и МС связь сниженного уровня ОМ-1 с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями сильнее, чем у больных с наличием данных состояний. Таким образом, имеются сложные молекулярные взаимодействия между ОМ-1 и метаболическими нарушениями в отношении ССЗ.

Результаты опубликованных работ о роли ОМ-1 при ОКС малочисленны, а результаты их противоречивы. Так в исследовании N.F. Kadoglou et al. (2015) было установлено, что концентрация ОМ-1 в сыворотке крови ниже у пациентов

с инфарктом миокарда, чем у обследованных без ИБС [248]. В работе J.P. Zhou et al. (2017) было показано, что больные, имевшие после ОКС (инфаркт миокарда/нестабильная стенокардия) более развитую сеть коллатерального кровоснабжения и соответственно более благоприятный прогноз, имели и более высокий уровень ОМ-1 в сыворотке крови [231].

Вместе с тем, в проспективном исследовании, выполненном H. Saely et al. (2015), было показано, что у пациентов с ИБС и высоким уровнем ОМ-1 в сыворотке крови частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и в том числе ОКСбпСТ, была выше, чем у больных ИБС с низким уровнем ОМ-1 в сыворотке крови [120].

Кроме того, в работе T. Watanabe et al. (2017) было показано, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови может повышаться при острых формах ИБС [90].

Описаны эффекты ОМ-1 на углеводный обмен, в частности, в работе П.П. Кравчун и соавторов (2015) было выявлено снижение уровня ОМ-1 в сыворотке крови у больных с постинфарктным кардиосклерозом при нарастании степени инсулинорезистентности [27]. В ряде работ было показано, что ОМ-1 может служить интегральным маркером чувствительности тканей к инсулину и его уровень в крови снижен у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа [9, 10, 130]. Вместе с тем, в работе Z. Matloch (2018) et al. аналогичных закономерностей не выявлено [114].

В ряде исследований была выявлена ассоциация между носительством различных полиморфных вариантов гена ОМ-1 (*ITLN1*) и ИБС, ожирением. Так, в исследовании С.К. Jha et al. (2019) было установлено, что носительство rs2274907 А>Т полиморфного варианта гена *ITLN1* ассоциировано с ИБС в индийской популяции [137]. Кроме того, в исследовании Ж.Т. Исаковой и соавторов (2016) при обследовании больных кыргызской национальности с АО и практически здоровых добровольцев было установлено, что полиморфный вариант Val109Asp гена *ITLN1* ассоциирован с развитием абдоминального ожирения [5]. Вместе с тем, в исследовании выполненном С.К. Jha et al. (2019) не было выявлено связи между rs2274908 G>А полиморфизмом гена *ITLN1* и ИБС [137].

В последние годы пристальное внимание исследователей уделяется изучению роли уровня ОМ-1 не только в крови, но и в различных образцах ЖТ при ИБС. Так, в исследовании К. Harada et al. (2016) было установлено, что экспрессия ОМ-1 в ЭЖТ значительно выше у пациентов с ИБС, чем у больных без ИБС [150]. Вместе с тем, аналогичных закономерностей в ПЖТ авторами установлено не было.

В экспериментальном исследовании А. Fernández-Trasancos et al. (2017) изучалось регулирование ЭЖТ экзогенным ОМ-1 и оценивалось его влияние на коронарные сосуды [216]. Было показано, что экзогенный ОМ-1, полученный из пуповинной крови, обладает кардиопротективными свойствами благодаря его воздействию на ЭЖТ в виде поглощения глюкозы, противовоспалительному ответу и паракринному эффекту на клетки гладкой мускулатуры.

В работе, проведенной американскими исследователями в 2017 году, была изучена взаимосвязь между уровнем экспрессии мРНК гена *ITLN1* в миокарде и уровнем циркулирующего ОМ-1 в сыворотке крови у больных после острой ишемии миокарда [167]. Образцы сыворотки крови и биопсийный материал левого желудочка были взяты в начале оперативного вмешательства и после 82 минут ишемии. Было показано, что уровень мРНК ОМ-1 снижался в ткани левого желудочка после острой ишемии, тогда как концентрация ОМ-1 в сыворотке крови увеличивалась.

В исследовании I. Jialal et al. (2018) было установлено, что при метаболическом синдроме определяется снижение уровня ОМ-1 в ПЖТ [254]. Авторы данной работы подчеркивают, что нарушения в регуляции ПЖТ может быть связано не только с МС, но и с ассоциированными с ним состояниями, в том числе ИБС.

Таким образом, с учетом полученных результатов, необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных изучению прогностической роли ОМ-1 в сыворотке крови и в ЖТ на течение ИБС.

1.2.4 Лептин и ишемическая болезнь сердца

Лептин – один из важнейших адипозоспецифичных, провоспалительных адипоцитокинов, который был выделен в 1994 году Y. Zhang et al. [145, 151]. Он представляет собой белок, состоящий из 167 остатков аминокислот, имеет общую молекулярную массу 16 КДа [169]. ЛН кодируется геном лептина (*LEP*), у человека он локализуется в 7 α 31.3 хромосоме [253]. ЛН преимущественно синтезируется в подкожной жировой ткани [169], но также вырабатывается и в висцеральной ЖТ, клетками скелетных мышц, желудка и плаценты [14]. По данным литературы у здорового человека уровень ЛН в крови варьирует от 4,15 до 16,3 нг/мл [42, 58].

Известно, что у женщин концентрация ЛН в сыворотке крови выше, чем у мужчин, в связи с большим объемом ЖТ, а также с активным участием эстрогенов в синтезе ЛН начиная с пубертатного периода [181]. Рецепторы ЛН представлены в различных тканях (гипоталамус, печень, почки, скелетные мышцы, сердце и другие) [172]. В настоящее время известно пять изоформ рецепторов к ЛН, среди которых Ob-Rb (длинная форма) и Ob-Re (растворимая форма). Ob-Re ЛН циркулирует в сыворотке крови и выступает в роли ЛН-связывающего белка [172]. Исследования, проведенные на мышах, показали, что Ob-Rb (длинная форма), признана наиболее значимой для передачи сигнала, локализована преимущественно в гипоталамусе [251].

ЛН у здорового человека принимает участие в регулировании синтеза различных пептидов в гипоталамусе, которые участвуют в регуляции аппетита. Он ингибирует продукцию нейропептида Y, приводя к снижению аппетита, повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС) и расходу энергии, а также усилению метаболизма глюкозы и жиров в периферических органах и тканях [251]. Было установлено и прямое действие ЛН на вкусовые клетки, приводящее к уменьшению аппетита [178].

Известно, что концентрация ЛН в сыворотке крови у людей с ожирением повышена. Чем больше масса ЖТ, тем больше секретирует она ЛН, что приводит к гиперлептинемии [246]. Считается, что возникновение гиперлептинемии при ожирении обусловлено относительной резистентностью гипоталамуса к центральному действию ЛН, однако воздействие ЛН на периферические ткани сохраняется. Исходя из этого, была выдвинута гипотеза «селективной лептинорезистентности», механизмы развития которой в настоящее время окончательно не уточнены. Предполагается, что ее возникновение может быть обусловлено нарушением функции рецептора лептина, нарушением транспорта ЛН через гематоэнцефалический барьер, торможением пострецепторных механизмов проведения гормонального сигнала, нарушением суточного ритма секреции ЛН [29, 30].

Несмотря на то, что ЛН является одним из первых открытых АЦ, его роль в развитии и прогрессировании ССЗ, в частности ИБС, продолжает активно изучаться, так как результаты проведенных исследований противоречивы.

ЛН может оказывать влияние на эндотелиальную функцию, липидный обмен в сосудистой стенке, способствовать местному тромбообразованию, стимулировать гипертрофию гладкомышечных клеток [24, 204]. Так, в проспективном исследовании, проведенном В.А. Larsen et al. (2017), в которое были включены и мужчины, и женщины без ССЗ, было показано, что повышенный уровень ЛН был связан с увеличением тяжести кальциноза коронарных артерий – суррогатного маркера коронарного атеросклероза – независимо от пола [86]. В связи с этим предполагается неблагоприятное влияние повышенного уровня ЛН при ИБС как у мужчин, так и у женщин.

В ряде работ было установлено, что повышенные концентрации ЛН в сыворотке крови оказывают повреждающее действие на миокард, сосудистую стенку, способствуют пролиферации неоинтимы и воспалительным процессам, ведущим к прогрессированию атеросклероза и дестабилизации атеросклеротической бляшки [112, 147, 228].

В работе F. Montazerifar et al. (2016) оценивалась прогностическая значимость ЛН сыворотки крови у пациентов со стабильным течением ИБС и ожирением. Было установлено, что повышенный уровень ЛН в сыворотке крови может считаться независимым предиктором ССЗ, в частности ИБС, влияние которого во многом опосредуется именно наличием ожирения [204].

Результаты работы Y. Du et al. (2018) свидетельствуют о том, что у женщин уровень ЛН в сыворотке крови значительно выше у больных со стабильным течением ИБС, чем у обследованных без атеросклеротического поражения коронарных артерий [161]. Более того, при проведении многофакторного регрессионного анализа было показано, что уровень ЛН сыворотки крови независимо связан с уровнем СРБ и другими воспалительными маркерами и, таким образом, авторы данной работы указывают на наличие независимых взаимосвязей между уровнем ЛН и уровнем воспалительных агентов сыворотки крови у женщин с ИБС.

Известно, что ЛН может не только повышать уровень медиаторов воспаления крови, но и способствовать прогрессированию атерогенеза за счет прямого воздействия на сосудистую стенку [142]. Так, по данным метаанализа R. Zeng et al. (2014), в котором были проанализированы результаты восьми крупных исследований, было установлено, что риск ИБС увеличивается на 4% с каждой дополнительной единицей уровня ЛН в сыворотке крови после исключения влияния таких факторов, как возраст, ИМТ и уровень АД [100].

ЛН может оказывать влияние на активность параоксаназы 1 (PON1). Он уменьшает активность PON1 в аорте, почках и костном мозге [107]. Имеются данные, указывающие на то, что гиперлептинемия может привести к дефициту PON1 и снижению уровня ЛПВП плазмы крови у человека [227].

В исследовании V.P. Puurunen et al. (2017) при проспективном наблюдении было установлено, что высокий уровень ЛН в сыворотке крови у пациентов со стабильным течением ИБС является независимым предиктором развития первичной (летальный исход, госпитализация по поводу СН) и вторичной конечной точки (острый коронарный синдром, ОНМК) [179]. Вместе с тем,

Л.М. Гинзбург и соавторы (2011) не выявили достоверных различий уровней ЛН в сыворотке крови у мужчин и женщин без ИБС и с ИБС (стенокардия напряжения I-го, II-го и III-го функциональных классов) [23].

Вместе с тем, в работе L.A. Simiti et al. (2016) была показана возможная протективная роль ЛН у пациентов с ИБС и ИЗМТ/ожирением независимо от пола [109]. Так, авторами представленной работы было установлено, что пациенты с ИБС и уровнем ЛН в сыворотке крови более 2 000 пг/мл и индексом массы тела более 28 кг/м² имели более благоприятный прогноз и меньшее число повторных госпитализаций по поводу коронарных событий, чем пациенты с меньшим уровнем ЛН и меньшим значением ИМТ. Авторы данной работы объясняют защитные эффекты ЛН его регулируемыми влияниями на окисление незатерифицированных свободных жирных кислот в миокарде и скелетных мышцах. Так, в частности, ЛН способен предотвращать апоптоз кардиомиоцитов за счет противодействия накоплению цитотоксических липидов и церамидов в миокарде.

Известно, что ЛН может принимать участие в регуляции уровня АД [173].

Отдельного внимания заслуживают исследования, посвященные изучению уровня ЛН у пациентов с ИБС и СД 2 типа. В работе А.В. Отт и соавторов (2016) было установлено, что нарушение обмена ЛН может приводить к формированию «метаболически тучного» фенотипа ожирения, инсулинорезистентности и возможным кардиометаболическими осложнениями [39]. По результатам ряда исследований было установлено, что у больных с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа определяется повышенный уровень ЛН, который вносит значительный вклад в неблагоприятное течение ИБС у данной категории больных [10, 255]. К тому же ЛН может играть патологическую роль в патогенезе развития рестеноза в стенте у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, что может быть обусловлено тем, что ЛН в повышенных концентрациях при гипергликемии участвует в формировании окислительного стресса, пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [168]. Так, в исследовании P.A. Nguyen et al. (2015) было показано, что повышенный уровень соотношения

ЛН/АН ассоциируется с прогрессированием атеросклероза коронарных артерий после эндоваскулярного лечения у пациентов с СД 2 типа, а не у нормогликемических пациентов [171]. Вместе с тем, в работе Л.М. Гинзбург и соавторов (2011) различия в уровне ЛН сыворотки крови у пациентов с ИБС не достигли достоверных значений у пациентов с СД 2 типа и без данной патологии [23]. Более того, в крупном проспективном исследовании, в которое было включено 2 330 пациентов с ИБС и СД 2 типа в статистически скорректированной модели повышенный уровень базового ЛН сыворотки крови и повышение его исходного уровня были связаны с благоприятным течением ИБС у больных с СД 2 типа и ожирением [236]. Результаты исследования M.R. Carnethon et al. (2012) также свидетельствуют о более высоком риске смертности среди больных СД 2 типа с нормальным ИМТ, чем у больных с СД 2 типа и ИЗМТ/ожирением [105].

Все это отражает сложные патофизиологические механизмы формирования кардиоваскулярных заболеваний, в частности ИБС, при ожирении и СД 2 типа, которые продолжают уточняться.

Результаты исследований по изучению роли ЛН при ОКС представляются не вполне однозначными. В ряде работ получены данные о повышении концентрации ЛН в сыворотке крови у больных, перенесших ИМ [176, 179]. Вместе с тем A.V. Khera et al. (2015) показали, что повышенная концентрация ЛН в сыворотке крови ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом, гипертриглицеридемией и повышением уровня высокочувствительного СРБ, однако не было выявлено связи между уровнем ЛН в крови и рецидивирующими коронарными событиями (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смерть) [222]. В исследовании V. Michalski et al. (2017), у больных с ИМ без метаболического синдрома, перенесших ЧКВ, уровень ЛН в крови более 52,18 нг/мл являлся хорошим прогностическим маркером повышения ФВ ЛЖ более чем на 5%, при этом у больных с метаболическим синдромом какого-либо влияния уровня ЛН в крови на прогноз выявлено не было [261]. Во многих исследованиях было установлено, что ЛН влияет на рост кардиомиоцитов за счет активации симпатической нервной системы, в том числе

при ОКС. Отсутствие изменения ФВ ЛЖ у больных с метаболическим синдромом авторы данной работы объясняют более значимой исходной дисфункцией эндотелия и нивелированием сосудорасширяющего действия ЛН на эндотелий у больных с МС.

Немаловажная роль в изучении механизмов влияния лептина отводится генетическим исследованиям, посвященным изучению различных полиморфных вариантов гена ЛН (*LEP*). Считается, что ряд из них могут играть важную роль в регуляции патофизиологических механизмов развития дислипидемии, ожирения и ассоциированных с ним состояний [2]. Так, по данным работы П.Г. Кравчун и соавторов (2017) было выявлено, что аллель G и вариант G/G Arg223Gln гена *LEP* у больных ИБС могут быть ассоциированы с наличием ожирения [40]. В другом исследовании было установлено, что полиморфный вариант G-2548A гена *LEP* был ассоциирован с ожирением после поправки на возраст, анамнез курения, физическую активность, наличие ГБ и ИБС у женщин в Бразилии [175].

В последние годы также продолжается изучение уровня ЛН в различных образцах ЖТ, а также оценка взаимосвязей между уровнем циркулирующего ЛН в сыворотке крови и его уровнем в ЖТ. В недавно опубликованном исследовании, выполненном О.В. Груздевой и соавторами (2018), было установлено, что уровень ЛН у больных со стабильной ИБС и висцеральным ожирением в ЭЖТ выше, чем в ПЖТ. Кроме этого, у больных ИБС и ожирением был повышен уровень соотношения ЛН/АН в ЭЖТ, однако в ПЖТ данная закономерность не выявлена [269]. В работе Н. Kaneda et al. (2018) были выявлены положительные корреляции между уровнем ЛН в сыворотке крови и толщиной ЭЖТ и ПЖТ, однако при проведении многофакторного анализа наиболее значимая взаимосвязь выявлена с толщиной именно ЭЖТ [102]. Вместе с тем, в работе J.J. Lee et al. (2016) в рамках масштабного исследования Framingham Heart Study сравнивалась метаболическая активность висцеральной и ПЖТ. Было установлено, что ЛН в сыворотке крови имел более значимую положительную корреляционную связь с толщиной ПЖТ, чем с висцеральной ЖТ [89].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ЛН, его роль в патогенезе и прогнозе у больных ИБС, и, в частности у больных ОКС, до конца не уточнена.

1.3 МикроРНК-27а и ишемическая болезнь сердца

В последние годы ведется поиск принципиально новых факторов развития и прогрессирования ИБС, к которым, в первую очередь относятся генетические и эпигенетические маркеры. Среди эпигенетических факторов особую роль отводят микроРНК, которые осуществляют регуляцию экспрессии генов на посттранскрипционном уровне. Стоит отметить, что микроРНК не подвержены разрушению ферментами РНКазами [187]. Важным достоинством этих молекул является то, что уровень их экспрессии может быть оценен в различных средах организма, в связи с тем, что они способны выходить из клеток, в том числе в сыворотку крови [201]. К настоящему времени известно более 2 500 микроРНК человека [192, 202].

МикроРНК могут играть важную роль в развитии ССЗ, участвуя в различных биологических процессах, таких как клеточная адгезия, ангиогенез, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек, процессах пролиферации, метаболизма и апоптоза [132, 160, 198]. В настоящее время активно изучаются микроРНК, ассоциированные с ИБС, на сегодняшний день их известно около 700 и данный список постоянно расширяется [49, 192, 194]. Одна из них – микроРНК-27а.

Было установлено, что микроРНК-27а принимает участие в метаболизме жирных кислот и регуляции гомеостаза холестерина [193]. МикроРНК-27а могут регулировать дифференцировку адипоцитов посредством воздействия на рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом γ [196]. Кроме этого, в работе Y. Zhu et al. (2014) было выявлено, что микроРНК-27а может принимать

непосредственное участие в регуляции липидного обмена путем торможения раннего фактора транскрипции адипогенеза [195].

Установлено, что уровень микроРНК-27а может рассматриваться как фактор, ассоциированный с атеросклерозом и ИБС. В ряде работ было показано, что микроРНК-27а выступает и как диагностический и прогностический маркер атеросклероза, так как она может принимать участие в ангиогенезе, адипогенезе, воспалении, липидном обмене, окислительном стрессе, повышении инсулинорезистентности и соответственно может обсуждаться как перспективная терапевтическая мишень при атеросклерозе [189, 257].

Так, по данным исследования Т.А. Shvangiradze et al. (2016), в которое были включены пациенты со стабильным течением ИБС и СД 2 типа, было установлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а был выше в группе больных ИБС и СД 2 типа, чем у пациентов без атеросклеротического поражения коронарных артерий, но с СД 2 типа [49]. В работе E.L.Vegter et al. (2017) было показано, что более низкие концентрации микроРНК-27а-3р (экзосомальная фракция) в сыворотке крови ассоциировались с тяжестью атеросклероза [183]. Более того, по результатам проведенного проспективного наблюдения в течение 18 месяцев были выявлены взаимосвязи между более низким уровнем микроРНК-27а-3р и повторными госпитализациями по сердечно-сосудистым причинам, в том числе ОКС. Авторы данной работы предполагают наличие взаимосвязей между микроРНК-мишенями и биомаркерами, связанными с воспалением, ангиогенезом и эндотелиальной дисфункцией, такими как галектин-3, нейтрофилин-1, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, но считают, что характер этих взаимодействий требует дальнейшего изучения.

Результаты исследований по изучению роли микроРНК-27а при ОКС также не вполне однозначны. В работе Y. Zhu et al. (2016), в которую были включены пациенты с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией и больные без ИБС, было показано, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови может быть биомаркером развития инфаркта миокарда, но не нестабильной стенокардии, однако конкретный уровень экспрессии микроРНК-27а, ассоциированный с ИМ

не определялся в данной работе [202]. Значительным ограничением данной работы явилось то, что больным не выполнялась коронароангиография (КАГ). Кроме того, в исследовании Y. Devaux et al. (2013) у пациентов, перенесших передний ИМ, при оценке влияния комбинации из 4 микроРНК (микроРНК-16/-27a/-101/-150) на риск нарушения сократительной способности ЛЖ в ходе проспективного наблюдения было установлено, что пациенты с низким уровнем микроРНК-150 или микроРНК-101 и повышенным уровнем микроРНК-16 или микроРНК-27a имели более высокий риск нарушения сократимости ЛЖ [82]. Данные результаты, как считают авторы, обусловлены ответом микроРНК-27a на гипертрофию ЛЖ. Однако, в исследовании H. Nishi et al. (2011), в котором также оценивалось влияние микроРНК-27a на сократительную способность миокарда, было показано, что микроРНК-27a усиливает экспрессию бета-миозина в миоцитах сердца посредством индукции гена бета-1 рецептора щитовидной железы, что в свою очередь улучшает сократительную способность ЛЖ [190].

В ряде работ было установлено, что микроРНК-27a может принимать участие в процессах неоваскуляризации и эндотелиальной дисфункции, в том числе ассоциированных с имплантацией стентов. Это важный механизм, который обсуждается при изучении роли микроРНК-27a у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ. Так, D. Veliceasa et al. (2015), изучали роль микроРНК-27b, родственной к микроРНК-27a, на экспериментальной модели ишемии у крыс и показали, что микроРНК-27b оказывает влияние при критической ишемии в виде повышенной васкуляризации, снижения фиброза, активации повторной васкуляризации тканей и перфузии [262]. Авторы данной работы предполагают, что данные влияния, возможно, обусловлены уменьшением экспрессии дельта-подобного белка-4, ИЛ-10 и рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом. Аналогичные результаты получены и в работе T. Staszal et al. (2011) [244].

С учетом этого, требуется проведение дальнейших исследований, которые могут способствовать лучшему пониманию молекулярных механизмов и роли микроРНК-27a в прогрессировании коронарного атеросклероза у пациентов, перенесших ЧКВ.

Таким образом, ишемическая болезнь сердца, которая остается главной причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире, как многофакторное заболевание, требует использования расширенного алгоритма в поиске предикторов ее неблагоприятного течения, в первую очередь, у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

Не вызывает сомнения большой интерес исследователей к изучению одного из важнейших факторов риска ИБС – ожирения и его биомаркеров – адипоцитокинов как в сыворотке крови, так и в различных образцах ЖТ. Результаты опубликованных работ, посвященных оценке патогенетической и прогностической роли оментина-1 и лептина при ИБС, в том числе при ОКС, во многом неоднозначны. Требуется дальнейшее изучение ассоциаций между уровнем этих адипоцитокинов в крови, жировой ткани, тяжестью поражения коронарного русла и прогноза у больных с различными формами ИБС и, в первую очередь, у пациентов с ОКСбпСТ.

Стоит отметить, что проведенные в последние годы исследования показали наличие нового направления в изучении ИБС – уточнение роли разных микроРНК в патогенезе и прогнозе у больных с этой патологией. В настоящее время результаты имеющихся работ, посвященных данной теме, противоречивы и требуют проведения дальнейших исследований, в том числе не уточнена роль микроРНК-27а у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

В связи с этим, данное исследование является важным и актуальным для современной медицины.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Методика клинического исследования и характеристика обследованных групп

Исследование было выполнено на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ. Всего в исследование было включено 246 человек. Основную группу составили 128 больных (92 мужчины и 36 женщин) ОКСбпST, перенесших ЧКВ (группа 1).

Также было проведено обследование в группах сравнения. В качестве первой группы сравнения были обследованы 80 больных (57 мужчин и 23 женщины) со стабильным течением ИБС (группа 2). Вторую группу сравнения составили 38 обследованных (15 мужчин и 23 женщины) без ИБС (группа 3).

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет;
- наличие ОКСбпST;
- перенесенное экстренное ЧКВ;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включались пациенты, перенесшие ранее коронарное шунтирование, ОКС с подъемом сегмента ST и имеющие следующие заболевания: вторичную артериальную гипертензию; заболевания щитовидной железы; значимую легочную патологию, в том числе с формированием тяжелой легочной гипертензии и легочного сердца (тромбоэмболия легочной артерии, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные

заболевания легких); острую сердечную недостаточность при включении в исследование (Killip II-IV) и/или хроническую сердечную недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ<40%); значимую патологию почек и печени; злокачественное новообразование; системные заболевания и васкулиты в анамнезе; активность хронической ревматической болезни сердца, инфекционный эндокардит, мио-/перикардит в анамнезе; органическое заболевание головного мозга; вторичный характер ожирения; алкоголизм, наркомания, психические заболевания.

Все включенные в исследование пациенты были европеоидной расы, постоянно проживающие на территории Санкт-Петербурга, Ленинградской области, Псковской области, Мурманской области, республики Карелия.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе помимо сбора анамнеза, у всех пациентов проводилось клиническое обследование, которое включало оценку антропометрических показателей. Определяли рост, массу тела, с расчетом индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) по формуле Кетле. Степень ожирения определялась по величине ИМТ согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (World Health Organization, 1999). Абдоминальный тип ожирения диагностировался согласно рекомендациям Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation (IDF), 2005): у мужчин при ОТ более или равной 94 см, у женщин при ОТ более или равной 80 см. Всем больным проводилось измерение уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления (АД) по методу Н.С. Короткова, выполнялось эхокардиографическое исследование с определением толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), определение толщины подкожной жировой ткани (ПЖТ), было выполнено определение показателей липидного спектра сыворотки крови, тропонина I, уровня глюкозы плазмы крови, инсулина сыворотки крови, производился расчет уровня инсулинорезистентности НОМА-ИР. Кроме этого, у всех больных ОКСбпСТ (n=104), перенесших ЧКВ, и у всех больных в группах сравнения (n=118) определялась концентрация оментина-1 (ОМ-1), лептина (ЛН) в сыворотке крови; у 60 больных ОКСбпСТ, 80 больных в группе 2,

20 обследованных в группе 3 определялся уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, а также у 42 больных ОКСбпST, 20 обследованных в группе сравнения 3 проводилось определение уровня тканевого белка оментина-1 (ТБОМ-1) и лептина (ТБЛН) в подкожной жировой ткани.

План исследования представлен на рисунке 2.

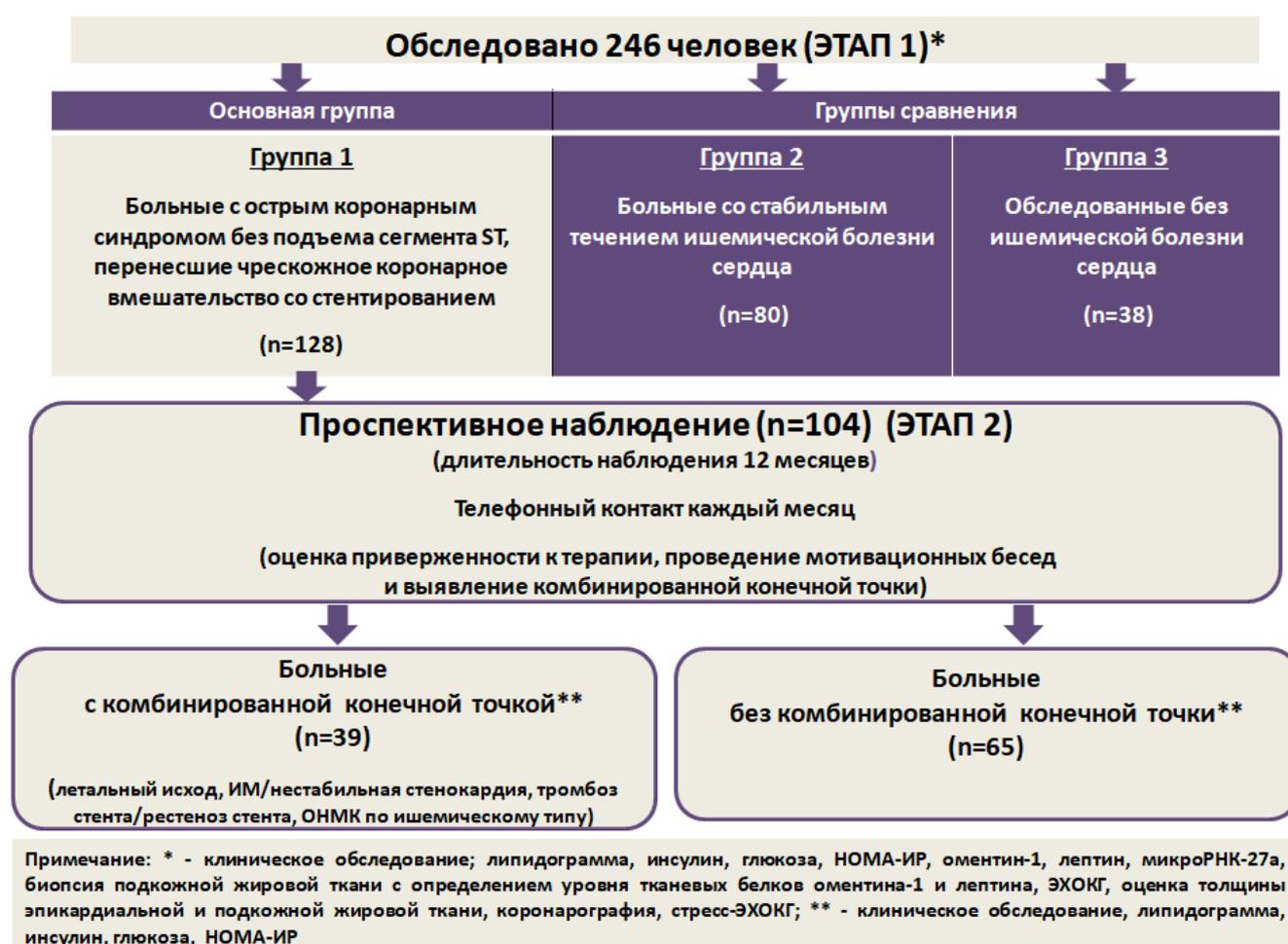


Рисунок 2 – План исследования

После первичного обследования пациенты с ОКСбпST, перенесшие ЧКВ, находились под наблюдением в клинике терапии факультетской ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Всем больным с ИБС была назначена регламентированная при данной патологии терапия, включавшая двойную антиагрегантную терапию на установленный в зависимости от типа стента и клинической ситуации срок, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (сартаны), бета-блокаторы,

ингибиторы ГМГ-Коа-редуктазы [38, 54]. В дальнейшем, на втором этапе исследования было проведено проспективное наблюдение на протяжении 12 месяцев за больными с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, с целью выявления комбинированной конечной точки (ККТ) и факторов неблагоприятного течения ИБС. За ККТ принимали возникновение:

- нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда;
- тромбоза стента или функционально значимого рестеноза стента;
- острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу;
- летального исхода.

В течение указанного срока с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты на предмет выявления ККТ и оценки приверженности к терапии. В ходе телефонного контакта проводились разъяснительные и мотивационные беседы для повышения приверженности пациентов к назначенной терапии. Всем пациентам после первичного обследования было рекомендовано ведение дневников самоконтроля артериального давления, контроль показателей липидного спектра 1 раз в 3 месяца. При не достижении целевых значений показателей липидного спектра крови, цифр артериального давления проводилась коррекция терапии. Через 12 месяцев пациенты были повторно обследованы. Было проведено клиническое обследование, которое включало оценку антропометрических показателей, оценку уровня АД, повторное определение показателей липидного спектра сыворотки крови, уровня глюкозы плазмы крови, инсулина сыворотки крови, расчет показателя инсулинорезистентности НОМА-ИР. Из всех включенных в проспективное наблюдение пациентов, 15 (14,4%) больным была выполнена повторная КАГ в связи с развитием клиники ОКС. Пациенты, которые не принимали всю назначенную терапию (то есть больные с низкой приверженностью к лечению) (7 человек), а также больные, которые не смогли приехать на повторное обследование или отказались от повторного обследования (17 человек) составили 18,8% (24 человека). Таким образом, из 128 пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, в проспективное исследование были включены 104 человека (72 мужчины и 32 женщины) (81,2%).

Всем пациентам с ОКСбпСТ, перенесшим ЧКВ (n=104), и всем больным в группе 2 (n=80), 16 больным в группе 3 была выполнена КАГ. 80 (77,0%) больных ОКСбпСТ имели правый тип коронарного кровоснабжения, 12 (11,5%) пациентов имели левый и 12 (11,5%) сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. По результатам КАГ у больных ОКСбпСТ гемодинамически значимое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) имели 12 (11,5%) больных ОКСбпСТ, гемодинамически значимое поражение передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) – 71 (68,2%), гемодинамически значимое поражение огибающей артерии (ОА) – 36 (34,6%), гемодинамически значимое поражение ствола правой коронарной артерии (ПКА) – 58 (55,7%) больных ОКСбпСТ. При оценке количества пораженных артерий у больных ОКСбпСТ 26,9% (n=28) больных ОКСбпСТ имели однососудистое поражение, 24,1% (n=25) – двухсосудистое поражение, 24,9% (n=26) – трехсосудистое поражение, и 24,1% (n=25) имели более трех пораженных коронарных артерий.

По результатам КАГ у больных в группе 2 – 62 (77,5%) пациента имели правый тип коронарного кровоснабжения, 10 (12,5%) больных имели левый и 8 (10,0%) – сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. По результатам КАГ у больных в группе 2 гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА имели 15 (18,8%) больных, гемодинамически значимое поражение ПМЖВ ЛКА – 50 (62,5%) больных, гемодинамически значимое поражение ОА – 32 (40,0%) больных, гемодинамически значимое поражение ствола ПКА – 41 (51,3%) больной. При оценке количества пораженных артерий 5,0% (n=4) больных в группе сравнения 2 имели однососудистое поражение, 31,3% (n=25) – двухсосудистое поражение, 18,7% (n=15) – трехсосудистое поражение, и 45,0% (n=36) имели более трех пораженных коронарных артерий.

При проведении дальнейшего статистического анализа больные ОКСбпСТ и пациенты со стабильным течением ИБС были разделены на 2 группы: с одно- или двухсосудистым поражением (А) и с многососудистым поражением коронарного русла (Б).

У 16 больных из группы 3 по результатам КАГ не было выявлено атеросклеротического поражения коронарных артерий. Проведенная у 22 обследованных (кому не была выполнена коронароангиография) из этой группы стресс-ЭхоКГ не выявила признаков преходящей ишемии миокарда (проба отрицательная).

По результатам выполненной КАГ 62 больным ОКСбпСТ (59,6%) был имплантирован 1 стент, 32 больным ОКСбпСТ (30,9%) было имплантировано 2 стента, 8 больным ОКСбпСТ (7,6%) – 3 стента и 2 больным ОКСбпСТ (1,9%) – 4 стента. 45 больным ОКСбпСТ (43,3%) был имплантирован стент/стенты с лекарственным покрытием, 59 больным ОКСбпСТ (56,7%) был имплантирован стент/стенты без лекарственного покрытия. Стенты новой генерации (с биодegradирующим покрытием) не имплантировались.

В результате выполненного ЧКВ полная реваскуляризация была достигнута у 35 (33,6%) больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, неполную реваскуляризацию имели 69 (66,4%) больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

Была оценена встречаемость модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ, а также встречаемость сопутствующей патологии в обследованных группах больных. Оказалось, что среди модифицируемых факторов риска ССЗ наиболее распространенным во всех группах пациентов было курение. Встречаемость курения в группе больных с ОКСбпСТ, со стабильным течением ИБС и среди обследованных без ИБС не отличалась (56,6%, 50,5%, 39,9%, соответственно; $\chi^2=2,96$, $p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$).

Встречаемость отягощенной наследственности по ССЗ у больных ОКСбпСТ, у обследованных в группах сравнения 2 и 3 не отличалась (15,5%, 10,5%, 11,3%, соответственно; $\chi^2=2,22$, $p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$).

Общая характеристика обследованных больных ОКСбпСТ и обследованных из групп сравнения представлена в таблице 2.

Пациенты с ОКСбпСТ, перенесшие ЧКВ, пациенты из групп сравнения были сопоставимы по возрасту ($p>0,05$) (таблица 2). Были проанализированы антропометрические показатели у пациентов с ОКСбпСТ и обследованных

в группах сравнения. ИМТ в изучаемых группах больных не отличался ($p>0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Возраст, уровень систолического и диастолического артериального давления, антропометрические показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у обследованных со стабильным течением ИБС и без ишемической болезни сердца

Показатели	Основная группа	Группы сравнения		p
	1	2	3	
Возраст, годы	64,00 (58,00-70,00)	62,00 (55,00-69,00)	55,00 (44,00-63,00)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00-150,00)	132,00 (120,00-145,00)	120,00 (110,00-143,75)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-90,00)	84,00 (75,00-89,00)	80,00 (70,00-88,75)	>0,05
ОТ, см	94,00 (89,00-100,00)	92,75 (83,50-102,25)	96,00 (84,00-103,50)	>0,05
Женщины				
Мужчины	101,00 (96,00-112,00)	98,50 (92,00-105,75)	92,00 (74,00-92,00)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,37 (24,80-32,20)	27,82 (25,85-31,32)	27,22 (23,55-31,42)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	5,79 (5,23-6,34)	5,33 (4,53-6,12)	3,25 (2,25-4,33)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	28,20 (19,30-38,30)	25,80 (17,20-36,50)	24,50 (16,50-34,40)	>0,05

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; 1 – основная группа (пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST); 2 – группа сравнения (пациенты со стабильным течением ИБС); 3 – группа сравнения (обследованные без ишемической болезни сердца).

В группе больных ОКСбпСТ, согласно критериям ВОЗ, нормальный ИМТ был выявлен у 26 (24,9%) больных, ИЗМТ – у 34 (32,7%), ожирение 1 степени – у 27 (25,9%), ожирение 2 степени – у 14 (13,6%), а ожирение 3 степени – у 3 (2,9%) пациентов. В группе больных со стабильным течением ИБС, нормальный ИМТ имели 12 (15,0%) больных, ИЗМТ была выявлена у 40 (50,0%) пациентов, ожирение 1 степени – у 24 (30,0%), ожирение 2 степени – у 2 (2,5%), ожирение 3 степени – у 2 (2,5%) больных. В группе 3 (обследованные без ИБС) нормальный ИМТ имели 8 (21,1%) обследованных, ИЗМТ была выявлена у 17 (44,7%), ожирение 1 степени – у 7 (18,4%) человек, а ожирение 2 – у 2 (5,3%) человек и ожирение 3 степени – у 4 (10,5%) человек. При анализе встречаемости ИЗМТ и ожирения в исследуемых группах различий выявлено не было ($p>0,05$).

Абдоминальное ожирение, согласно используемым критериям (IDF, 2005), было диагностировано у 89 (85,6%) больных ОКСбпСТ: 60 (57,7%) мужчин и 29 (27,9%) женщин. В группе больных со стабильным течением ИБС, АО было выявлено у 61 (76,3%) больного (41 (51,2%) мужчин и 20 (25,1%) женщин). Среди обследованных без ИБС у 30 человек (78,9%) диагностировано АО: 12 (31,6%) мужчин и 18 (47,3%) женщины. При анализе встречаемости АО в основной группе и в группах сравнения достоверных различий выявлено не было ($\chi^2=5,68$, $p_{1-2}>0,05$, $p_{1-3}>0,05$, $p_{2-3}>0,05$). Значения ОТ у больных с ОКСбпСТ, со стабильным течением ИБС и у обследованных без ИБС не отличались как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$) (таблица 2).

Всем пациентам с ОКСбпСТ и пациентам групп сравнения было выполнено эхокардиографическое исследование с определением толщины ЭЖТ и определение толщины ПЖТ. Толщина ЭЖТ и ПЖТ у больных в основной группе и в группах сравнения не различались ($p>0,05$) (таблица 2).

Среди больных ОКСбпСТ у 90 (86,5%) больных была верифицирована гипертоническая болезнь (ГБ), в группе 2 – у 69 (86,2%) пациентов, в группе 3 – 22 (57,8%) пациента имели ГБ ($\chi^2=12,04$, $p_{1-2}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$, $p_{1-3}>0,05$). Уровни САД и ДАД в основной группе и группах сравнения не различались ($p>0,05$) (таблица 2).

В группе больных ОКСбпST 25 (24,1%) пациентов имели СД 2 типа, среди пациентов со стабильным течением ИБС СД 2 типа был выявлен у 25 (31,3%) обследованных, в группе 3 – у 2 (5,2%) пациентов ($\chi^2=6,37$, $p_{1-3}=0,012$, $p_{3-2}=0,015$, $p_{1-2}>0,05$). У пациентов с ОКСбпST и пациентов со стабильным течением ИБС уровень глюкозы плазмы крови был выше, чем у обследованных без ИБС ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,005$) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели липидного спектра и метаболизма глюкозы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, у обследованных со стабильным течением ИБС и без ишемической болезни сердца

Показатели	Основная группа	Группы сравнения		p
	1	2	3	
ОХС, ммоль/л	4,10 (3,88-4,43)	4,20 (3,95-4,83)	5,08 (4,45-6,04)	$p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$, $p_{1-2}>0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,06 (1,51-2,35)	2,27 (1,74-2,84)	3,03 (2,66-3,70)	$p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$, $p_{1-2}>0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,03-1,45)	1,19 (1,01-1,39)	1,23 (1,08-1,48)	$>0,05$
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,15-2,11)	1,60 (1,31-2,27)	1,51 (1,01-2,04)	$>0,05$
Инсулин, микро Ед/мл	7,80 (4,25-10,80)	8,90 (5,75-15,10)	7,50 (5,20-13,00)	$>0,05$
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,50-6,78)	5,79 (5,40-6,65)	4,50 (4,62-5,60)	$p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,005$, $p_{1-2}>0,05$
Индекс НОМА-ИР	1,95 (1,48-3,97)	2,20 (1,50-4,57)	1,47 (0,80-2,12)	$p_{1-3}=0,036$, $p_{2-3}=0,023$, $p_{1-2}>0,05$

Примечание – ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; 1 – основная группа (пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST); 2 – группа сравнения (пациенты со стабильным течением ИБС); 3 – группа сравнения (обследованные без ишемической болезни сердца).

При оценке показателей липидного спектра было установлено, что уровни ОХС и ХС ЛПНП у пациентов с ОКСбпСТ и у пациентов со стабильным течением ИБС ниже, чем у обследованных без ИБС ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-3}=0,001$) (таблица 3).

Уровень инсулина сыворотки крови у больных ОКСбпСТ, у больных со стабильным течением ИБС и у обследованных без ИБС не отличался ($p>0,05$) (таблица 3). При оценке индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР было установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ и со стабильным течением ИБС его значение больше, чем у обследованных без ИБС ($p_{1-3}=0,036$, $p_{2-3}=0,023$) (таблица 3).

Среди больных ОКСбпСТ указания в анамнезе на ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) имели 69 (66,3%) больных. Среди них 1 ИМ имели 60 (57,7%) больных, 2 ИМ имели 7 (6,7%) больных, 3 ИМ имели 2 (1,9%) больных. У больных со стабильным течением ИБС в анамнезе ИМ имели 47 (58,8%) больных, из них 1 ИМ имели 37 (46,3%) больных, 2 ИМ имели 8 (10,0%) больных, 3 ИМ имели 2 (2,5%) больных ($p>0,05$). Средний возраст больных ОКСбпСТ и больных со стабильным течением ИБС на момент документирования первого инфаркта миокарда не отличался ($p>0,05$).

ОКСбпСТ проявился у 18 (17,3%) больных основной группы – ИМ, у 86 (82,7%) больных имела место клиника нестабильной стенокардии.

Среди больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, 7 (6,7%) пациентов имели пароксизмальную форму и 3 (2,9%) больных имели постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП). В группе 2 у 7 (8,8%) пациентов была выявлена пароксизмальная форма ФП, а у 3 (3,8%) больных верифицирована постоянная форма ФП. У пациентов из группы 3 не было выявлено ФП. Встречаемость пароксизмальной и постоянной формы ФП в основной группе и в группе сравнения 2 не отличалась ($\chi^2=4,70$, $p_{1-2}>0,05$). У больных ОКСбпСТ на момент включения в исследование не были зарегистрированы клинически значимые желудочковые нарушения ритма (экстрасистолия высоких градаций, желудочковая тахикардия).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Определение антропометрических показателей

Всем больным, включенным в исследование, было проведено измерение роста, массы тела, ОТ, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле (масса тела/рост² (кг/м²)). В соответствии с классификацией ВОЗ: нормальная масса тела считалась при значении ИМТ – 18,5-24,9 кг/м², ИЗМТ при ИМТ – 25-29,9 кг/м², ожирение 1 степени – 30-34,9 кг/м², ожирение 2 степени – 35-39,9 кг/м², ожирение 3 степени – ≥ 40 кг/м².

2.2.2 Измерение артериального давления

Измерение АД проводилось механическим тонометром аускультативным методом по Н.С. Короткову с соблюдением правил измерения АД. Согласно рекомендациям российского и европейского кардиологического общества по лечению АГ диагноз гипертоническая болезнь (ГБ) устанавливался при регистрации уровня артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. [4, 165].

2.2.3 Методика определения лабораторных показателей

Забор крови был осуществлен не более чем через 48 часов от начала ОКСбпСТ, при включении в исследование. Все лабораторные исследования выполнялись на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

2.2.3.1 Методика определения уровня глюкозы, тропонина I

Уровень глюкозы в плазме крови определяли на биохимическом анализаторе «ARCHИТЕКТ 8000 С» (Россия, группа компаний “Ниармедик”) энзиматическим глюкозооксидативным методом. Уровень тропонина I определяли на биохимическом анализаторе «ARCHИТЕКТ 8000 С» (Россия, группа компаний “Ниармедик”) твердофазным двухсайтовым методом иммуноферментного анализа.

2.2.3.2 Методика определения липидного состава сыворотки крови

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП)) определяли на биохимическом анализаторе «ARCHИТЕКТ 8000 С» (Россия, группа компаний “Ниармедик”) ферментативным методом.

2.2.3.3 Методика определения уровня инсулина сыворотки крови, уровня инсулинорезистентности

Оценку уровня инсулина сыворотки проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов фирмы DRG (США). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis Model Assesment –

НОМА) с определением показателя НОМА-ИР. Расчет проводился по следующей формуле:

$$\begin{aligned} \text{НОМА-ИР} = & \text{инсулин сыворотки натощак (мкЕД/мл)} \times \\ & \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5 \text{ [153]}, \end{aligned} \quad (1)$$

2.2.3.4 Методика определения концентрации оментина-1 и лептина в сыворотке крови

Концентрацию ОМ-1 и ЛН в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «Omentin ELISA» (исследовательский набор) и «Leptin ELISA» (DRG Diagnostics, США).

2.2.3.5 Методика определения уровня тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани

Исследование включало выполнение аспирационной биопсии подкожной жировой ткани в параумбиликальной области с правой стороны с использованием шприца объемом 20 мл и иглы 18G в асептических условиях под местной анестезией 2% раствора лидокаина. После взятия материал хранился при температуре -80 °С в морозильной камере «Атлант» в течение не более 6 месяцев [124]. Определение уровня тканевого белка ОМ-1 и ЛН в ПЖТ осуществлялось методом иммуноферментного анализа (DRG, США).

*2.2.3.6 Методика определения уровня экспрессии микроРНК-27а
в сыворотке крови*

Для определения уровня микроРНК-27а в сыворотке крови выделяли тотальную РНК стандартным фенол-хлороформным методом с использованием реагента ExtractRNA («Евроген», Москва). Далее проводили обратную транскрипцию по технологии StemLoop с праймерами, специфичными для микроРНК-27а и референц малой РНК U6. Все праймеры синтезированы на фирме «Синтол» (Москва) (таблица 4). После этого выполняли ПЦР в реальном времени на приборе ДТЛайт («ДНК-Технология», Москва) с использованием набора «2,5× Реакционная смесь для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя EVA Green» по протоколам производителя («Синтол», Москва).

Полуколичественную оценку уровня микроРНК-27а в сыворотке крови осуществляли в условных единицах экспрессии (УЕЭ) по методу 2-ΔCt, применяя для нормализации уровень экспрессии малой РНК U6 [15].

Таблица 4 – Праймеры и нуклеотидные последовательности

Праймер	Нуклеотидная последовательность
<i>Для получения комплементарной ДНК</i>	
микроРНК-27а	Gtcgtatccagtgcaagggtccgaggtattcgactggatacgcgcggaа
U6	Gtcgtatccagtgcaagggtccgaggtattcgactggatacgcacaaaaatag
<i>Для полимеразной цепной реакции</i>	
микроРНК-27а «прямой»	Gcccgttcacagtggctaagtt
U6 «прямой»	Gcgcgtcgtgaagcgttc
Общий «обратный»	Gtgcagggtccgaggt

2.2.4 Методика выполнения инструментальных исследований

Все инструментальные исследования выполнялись на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

2.2.4.1 Методика проведения эхокардиографического исследования с оценкой толщины эпикардальной жировой ткани и ультразвукового исследования с определением толщины подкожной жировой ткани

Всем пациентам проводили стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) в 2D-режиме, в М-режиме, а также доплеровское исследование с использованием импульсного, постоянно-волнового, цветного и тканевого режимов доплерографии (аппарат GE Vivid E90, США) [149].

Толщину ЭЖТ оценивали в миллиметрах, проводя измерения в конце систолы над свободной стенкой правого желудочка в трех сердечных циклах с вычислением среднего значения между ними [154].

Толщина ПЖТ определялась мультичастотным линейным датчиком 10L. ПЖТ определялась как эхонегативное пространство между структурами кожи и наружной фасцией прямой мышцы живота на расстоянии 2 см латеральнее пупка. При измерении исключалась компрессия живота, влияющая на толщину измеряемой жировой ткани [83].

2.2.4.2 Методика проведения коронароангиографии

Селективная КАГ выполнялась на ангиографической установке GE Innova 2100 (Польша) трансфеморальным или трансрадиальным доступом

с использованием катеторов 6F и 7F с записью шести стандартных проекций для бассейна ЛКА и двух проекций для ПКА [84]. В ходе исследования оценивалось клиническое состояние пациента, мониторировались данные электрокардиографии, измерения АД, сатурации кислорода, частоты дыхательных движений. При необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1% 5 ml в дозе до 0,6 мг для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий. Спазм определяли как уменьшение диаметра просвета от 75% до 99%, по сравнению с диаметром после инъекции нитроглицерина [119].

2.2.5 Методы статистического анализа

Массив исходных данных по работе содержал 243 исходных показателя, включающих в себя:

- клинические характеристики (анамнестические данные, жалобы, антропометрические показатели – ИМТ, ОТ, уровень АД);
- лабораторные и инструментальные показатели (биохимические параметры крови, данные ЭхоКГ и КАГ, толщину ПЖТ и ЭЖТ);
- результаты специальных исследований (уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови, уровни ЛН и ОМ-1 в сыворотке крови и в жировой ткани).

Все полученные результаты исследования вносились в оригинальную базу данных Excel Microsoft Office. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы IBM SPSS 21.0. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (для больших выборок) и Шапиро-Уилка (для малых выборок). С учетом ассиметричного распределения переменные представлены через медиану (Me) и квартили (Q1; Q3).

Для оценки межгрупповых различий в случае двух независимых групп использовался ранговый U критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, в случае трёх

и более независимых групп – однофакторный дисперсионный анализ Фишера либо Краскела-Уоллиса. Для анализа изменений в динамике наблюдения использовали парный критерий Вилкоксона. Для исследования парных взаимосвязей между количественными признаками применяли корреляционный анализ Пирсона, либо Спирмена.

Производился анализ частотных характеристик качественных показателей с помощью χ^2 -критерия. В случае, когда размерность таблицы сопряженности была два на два, использовали поправку Йетса, либо точный метод Фишера.

Для установления связи исследуемых показателей с совокупностью различных потенциально влияющих на них факторов был проведен парный и множественный регрессионный анализ в различных вариантах. В качестве независимых объясняющих переменных, или предикторов, выступали те или иные комбинации анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных показателей. Для проведения многофакторного регрессионного анализа использовали предварительно отобранные существенные переменные, полученные в одномерных моделях. Окончательный отбор регрессоров выполнялся пошаговым способом в автоматическом режиме.

Для исследования многомерных связей ОМ-1 ЛН в сыворотке крови, ТБОМ-1 в ПЖТ, ТБЛН в ПЖТ, микроРНК-27а с физиологическими, антропометрическими и биохимическими показателями строили модели парной и множественной линейной регрессии. При резко ассиметричной форме распределения зависимой переменной применяли предварительное ее логарифмирование, что приводило к симметризации закона распределения и уменьшению регрессионных остатков. Качество построенных математических моделей оценивали по статистической значимости уравнения в целом (F-статистика) и отдельных предикторов, коэффициентам детерминации (R^2) и стандартной ошибки регрессии.

Для выявления независимых факторов риска возникновения комбинированной конечной точки применяли одномерную и многомерную регрессию Кокса. Достоинством регрессии Кокса является учет времени

до наступления комбинированной конечной точки, а не только факт ее наступления. Для анализа времени наступления комбинированной конечной точки у различных подгрупп пациентов строили кривые Каплана-Мейера и сравнивали их с помощью лог-рангового теста. Оценку вероятности ОКСбпСТ у конкретного пациента выполняли с помощью логистической регрессии. Для оценки качества предсказательной ценности полученной логистической модели выполняли ROC-анализ и рассчитывали показатель AUC (площадь под ROC-кривой). По результатам построения математических моделей в работе приведены регрессионные коэффициенты, отношения шансов или отношения рисков (для логистической регрессии и регрессии Кокса, соответственно) и их 95% доверительные интервалы.

Для всех видов статистического анализа получаемые результаты считали статистически значимыми при общепринятом значении $p < 0,05$ [50].

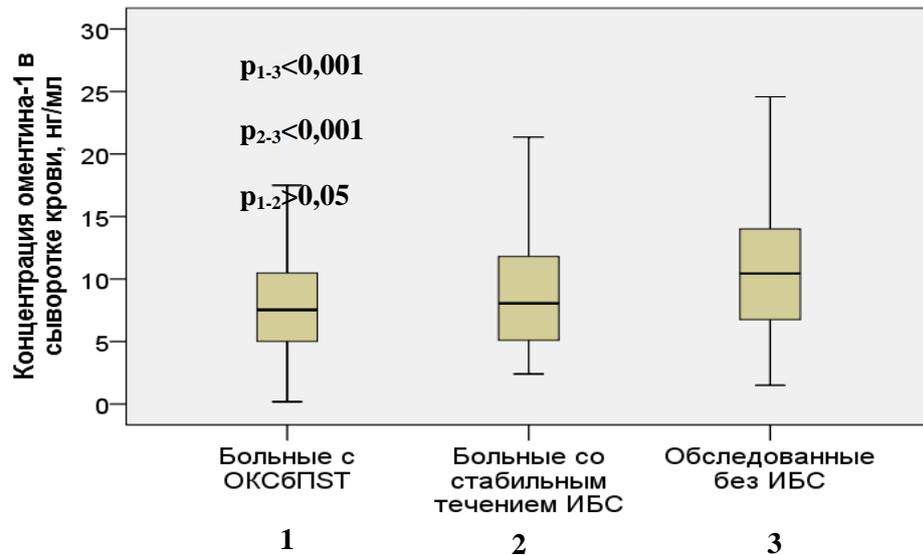
Глава 3

КОНЦЕНТРАЦИЯ ОМЕНТИНА-1, ЛЕПТИНА, УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ микроРНК-27а В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, И У ОБСЛЕДОВАННЫХ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

3.1 Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и в группах сравнения

У 104 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ (основная группа), и у 118 обследованных в группах сравнения 2 (n=80) и 3 (n=38) был проанализирован уровень ОМ-1 в сыворотке крови. Установлено, что у пациентов с ОКСбпST и у больных со стабильным течением ИБС концентрация ОМ-1 в крови ниже, чем у обследованных без ИБС (7,53 (5,00-10,55) нг/мл; 8,05 (5,03-11,80) нг/мл и 12,56 (7,84-15,34) нг/мл, соответственно; $p < 0,001$). Концентрация ОМ-1 в сыворотке крови у пациентов с ОКСбпST и у пациентов со стабильным течением ИБС не отличалась (7,53 (5,00-10,55) нг/мл и 8,05 (5,03-11,80) нг/мл, соответственно; $p > 0,05$) (рисунок 3).

У женщин во всех обследованных группах уровень ОМ-1 был выше, чем у мужчин в соответствующих группах (таблица 5).



1 – больные с ОКСбпST; 2 – больные со стабильным течением ИБС;
3 – обследованные без ишемической болезни сердца.

Рисунок 3 – Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных с ОКСбпST, со стабильным течением ИБС и у обследованных без ишемической болезни сердца

Таблица 5 – Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС и у обследованных без ишемической болезни сердца

ОМ-1, нг/мл	Основная группа	Группы сравнения	
	1	2	3
Женщины	9,43 (6,59-17,50)	9,29 (2,40-31,98)	14,59 (6,23-19,56)
Мужчины	7,43 (4,40-9,93)	7,30 (2,60-21,36)	12,32 (8,52-16,92)
P	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Примечание – ОМ-1 – концентрация оментина-1 в сыворотке крови; 1 – основная группа (пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST); 2 – группа сравнения (пациенты со стабильным течением ИБС); 3 – группа сравнения (обследованные без ишемической болезни сердца).

С учетом выявленных гендерных отличий в уровне ОМ-1 в сыворотке крови, дальнейший анализ проведен отдельно в группах мужчин и женщин.

У больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА концентрация ОМ-1 в сыворотке крови была ниже, чем у больных ОКСбпСТ без гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА как у мужчин, так и у женщин (7,30 (4,39-9,74) нг/мл и 9,84 (6,72-12,16) нг/мл, соответственно; $p=0,026$; 8,50 (5,44-11,98) нг/мл и 12,35 (5,85-17,16) нг/мл) соответственно; $p=0,019$). При оценке концентрации ОМ-1 в сыворотке крови у больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий различий не выявлено ($p>0,05$). У больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда концентрация ОМ-1 в сыворотке крови была выше, чем у больных ОКСбпСТ с неполной реваскуляризацией как у мужчин, так и у женщин (8,27 (4,98-10,50) нг/мл и 6,14 (4,12-9,16) нг/мл, соответственно; $p=0,040$; 13,43 (6,81-16,89) нг/мл и 7,53 (5,96-10,08) нг/мл, соответственно; $p=0,015$).

Больные с одно- или двухсосудистым поражением (группа 1А) и многососудистым поражением коронарного русла (3 артерии и более) (группа 1Б) были сопоставимы по возрасту (64,00 (57,00-70,00) года и 64,00 (59,00-70,00) года, соответственно, $p>0,05$). Уровни САД и ДАД, антропометрические и лабораторные показатели, а также показатели толщины ПЖТ и ЭЖТ в этих изучаемых группах пациентов не различались ($p>0,05$) (таблица 6).

У больных ОКСбпСТ концентрация ОМ-1 в сыворотке крови при многососудистом поражении коронарного русла была ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении коронарного русла (7,30 (3,91-8,17) нг/мл и 9,44 (6,54-9,93) нг/мл, $p<0,001$).

Все пациенты со стабильным течением ИБС были разделены на две группы – группа 2А (с одно- или двухсосудистым поражением) и группа 2Б (с многососудистым поражением коронарного русла), аналогично основной группе.

Таблица 6 – Уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с одно-/двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла

Показатели	Больные ОКСбпСТ		p
	Группа 1А n=53 (51%)	Группа 1Б n=51 (49%)	
САД, мм рт.ст.	129,00 (116,00-140,00)	130,00 (120,00-156,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-80,00)	80,00 (70,00-90,00)	>0,05
ОТ, см			
Женщины	99,00 (92,50-113,00)	105,00 (94,50-113,50)	>0,05
Мужчины	104,50 (98,75-109,50)	104,50 (102,25-116,00)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,63 (24,34-32,73)	29,50 (25,80-32,00)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,79 (5,50-6,09)	6,03 (5,50-7,26)	>0,05
Инсулин, Ед/мл	7,50 (5,10-13,00)	7,95 (5,60-39,78)	>0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48-3,97)	2,03 (1,47-9,96)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,50 (3,87-5,02)	4,2 (3,88-4,60)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,71 (1,33-2,01)	1,68 (1,24-1,83)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,23 (1,01-1,51)	1,22 (1,03-1,40)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,60 (1,15-2,19)	1,48 (1,17-1,94)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	8,10 (5,58-10,65)	8,40 (5,00-11,10)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	26,55 (21,20-34,40)	31,10 (19,20-42,00)	>0,05

Примечание – 1А группа – больные ОКСбпСТ с одно-/двухсосудистым поражением коронарного русла; 1Б группа – больные ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Были проанализированы концентрации ОМ-1 в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС и с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС. Уровни значимости были оценены с поправкой Бонферрони на множественные сравнения для исключения случайных находений различий при межгрупповых сравнениях.

Концентрация ОМ-1 была ниже у мужчин с ОКСбпСТ в группах 1А и 1Б, а также у больных со стабильным течением ИБС в группах 2А и 2Б, чем у мужчин в группе сравнения 3. У мужчин с ОКСбпСТ концентрация ОМ-1 в крови при многососудистом поражении (группа 1Б) была ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении коронарного русла (группа 1А). Аналогичные закономерности установлены у мужчин со стабильным течением ИБС (группа сравнения 2А и 2Б) (таблица 7).

Таблица 7 – Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у мужчин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у мужчин со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у мужчин без ишемической болезни сердца

Группы больных	n (%)	Оментин-1, нг/мл
Основная Группа 1А	41 (57%)	8,75 (4,17-10,07)
Основная Группа 1Б	31 (43%)	6,91 (4,61-9,87)
Группа сравнения 2А	18 (32%)	9,21 (6,85-12,42)
Группа сравнения 2Б	39 (68%)	6,82 (4,03-10,13)
Группа сравнения 3	15 (40%)	12,32 (8,52-16,92)
Р	Р 3-1А, 3-1Б, 3-2Б<0,001; Р3-2А=0,002; Р1А-1Б=0,005; Р2А-2Б=0,038; Р1А-2А, 1Б-2Б >0,05	
Примечание – основная группа 1А – больные ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; основная группа 1Б – больные ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2А – больные со стабильным течением ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2Б – больные со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 3 – обследованные без ишемической болезни сердца.		

У женщин при оценке концентрации ОМ-1 в исследуемых группах установлены аналогичные закономерности. У женщин с ОКСбпСТ концентрация ОМ-1 в сыворотке крови достоверно не отличалась от концентрации ОМ-1 в сыворотке крови у женщин со стабильным течением ИБС (таблица 8). Концентрация ОМ-1 в крови у женщин была выше в группе сравнения 3, чем у пациентов с ОКСбпСТ как в 1А, так и в 1Б группе и у больных со стабильным течением ИБС как в 2А, так и в 2Б группе (таблица 8). У женщин как с ОКСбпСТ, так и со стабильным течением ИБС концентрация ОМ-1 в крови при многососудистом поражении коронарного русла была ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении коронарного русла (таблица 8).

Таблица 8 – Концентрация оментина-1 в сыворотке крови у женщин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у женщин со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у женщин без ишемической болезни сердца

Группы больных	n (%)	Оментин-1, нг/мл
Основная Группа 1А	12 (38%)	12,50 (6,59-17,12)
Основная Группа 1Б	20 (62%)	7,10 (6,49-9,44)
Группа сравнения 2А	11 (48%)	12,30 (9,00-15,40)
Группа сравнения 2Б	12 (52%)	8,76 (5,69-17,43)
Группа сравнения 3	23 (60%)	14,59 (6,23-19,56)
Р	Р _{3-1А} =0,031; Р _{3-1Б} =0,002; Р _{3-2А} =0,042; Р _{3-2Б} =0,004; Р _{1А-1Б} =0,003; Р _{2А-2Б} =0,005; Р _{1А-2А, 1Б-2Б} >0,05	
Примечание – основная группа 1А – больные ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; основная группа 1Б – больные ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2А – больные со стабильным течением ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2Б – больные со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 3 – обследованные без ишемической болезни сердца.		

Была проанализирована концентрация ОМ-1 в крови у пациентов с АО и без АО. У мужчин с ОКСбпСТ и АО уровень ОМ-1 в крови ниже, чем у мужчин с ОКСбпСТ без АО (6,61 (3,67-9,59) нг/мл и 11,42 (8,70-19,18) нг/мл,

соответственно; $p=0,004$). Аналогичная закономерность была выявлена и у женщин с ОКСбпСТ (8,01 (5,62-0,47) нг/мл и 12,52 (8,39-25,41) нг/мл, соответственно; $p=0,034$).

Была оценена концентрация ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ с нормальной массой тела, ИЗМТ, ожирением, верифицированном на основании расчета ИМТ, отдельно у мужчин и женщин. При оценке концентрации ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ мужского пола в группах с нормальной массой тела, ИЗМТ и ожирением было установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ и нормальным ИМТ концентрация ОМ-1 в крови выше, чем у больных ОКСбпСТ с ИЗМТ и ожирением 1, 2, 3 степени (10,62 (7,25-18,25) нг/мл, 7,12 (5,17-9,67) нг/мл, 5,14 (3,21-7,37) нг/мл, 9,71 (3,36-10,17) нг/мл и 0,83 (0,83-1,96) нг/мл, $p_{1-2}=0,032$; $p_{1-3}=0,003$; $p_{2-3}=0,035$, соответственно). При оценке концентрации ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ женского пола в группах с нормальной массой тела, ИЗМТ и ожирением было установлено, что у пациенток с ОКСбпСТ и нормальным ИМТ концентрация ОМ-1 в крови была выше, чем женщин с ОКСбпСТ с ИЗМТ и ожирением 1, 2, 3 степени (19,10 (9,44-24,10) нг/мл, 9,43 (6,66-17,13) нг/мл, 6,85 (4,06-14,66) нг/мл, 4,09 (3,26-5,05) нг/мл, 3,50 (3,50-3,50) нг/мл, $p_{1-2}=0,021$; $p_{1-3}=0,010$; $p_{1-4}<0,001$, соответственно).

Для оценки взаимосвязи содержания ОМ-1 в крови с антропометрическими показателями, уровнями САД и ДАД, исследуемыми лабораторными показателями, толщиной ЭЖТ и ПЖТ больные ОКСбпСТ были разделены на 3 группы по концентрации ОМ-1 (по тертилям). Уровни САД и ДАД, исследуемые лабораторные показатели у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, при различных концентрациях ОМ-1 в крови не различались как у мужчин, так и у женщин (таблицы 9, 10). У мужчин с ОКСбпСТ обращают на себя внимание более высокие значения ОТ, ИМТ у больных с низкими уровнями ОМ-1 (тертиль 1) крови (таблица 9). У женщин с более высокими значениями ИМТ определялись более низкие концентрации ОМ-1 в сыворотке крови (тертиль 1) (таблица 10).

Толщина ПЖТ и ЭЖТ у больных ОКСбпСТ и различной концентрацией ОМ-1 в крови не отличалась как у мужчин, так и у женщин (таблицы 9, 10).

Таблица 9 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от концентрации оментина-1 в сыворотке крови

Показатели	Оментин – 1, нг/мл			p
	<6,07 1 тертиль n=26	6,07-9,66 2 тертиль n=22	>9,66 3 тертиль n=24	
Возраст, годы	61,50 (51,00-67,00)	63,00 (59,25-69,25)	59,00 (47,00-64,00)	>0,05
САД, мм рт.ст.	120,00 (117,00-130,00)	130,00 (110,00-137,50)	130,00 (115,00-150,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (75,00-80,00)	80,00 (70,00-87,50)	80,00 (70,00-90,00)	>0,05
ОТ, см	114,00 (109,00-123,00)	99,00 (96,00-104,00)	101,50 (89,30-105,00)	₁₋₂ =0,008
ИМТ, кг/м ²	30,50 (27,30-32,00)	29,40 (25,80-31,60)	26,10 (24,10-34,10)	₁₋₃ =0,040
Глюкоза, ммоль/л	6,00 (5,50-7,50)	5,90 (5,50-6,90)	5,70 (5,50-6,70)	>0,05
Инсулин, Ед/мл	8,30 (4,10-1,90)	11,30 (6,20-26,80)	10,70 (5,00-40,80)	>0,05
Индекс НОМА-ИР	2,10 (1,00-3,10)	3,00 (1,70-7,50)	3,40 (1,10-10,60)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,41 (3,79-5,05)	3,97 (3,51-4,76)	4,50 (3,64-5,05)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,13 (1,80-2,69)	2,17 (1,63-2,97)	2,28 (1,60-2,93)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,91-1,37)	1,17 (0,98-1,40)	1,20 (1,02-1,48)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,65 (1,36-2,31)	1,40 (1,09-2,31)	1,89 (1,26-2,39)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	7,40 (5,70-10,60)	8,30 (5,70-11,30)	5,60 (2,70-10,00)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	36,40 (23,00-89,80)	31,10 (19,30-39,20)	22,90 (9,80-36,40)	>0,05
Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.				

Таблица 10 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у женщин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от концентрации оментина-1 в сыворотке крови

Показатели	Оментин – 1, нг/мл			P
	<6,07 1 тертиль n=7	6,07-9,66 2 тертиль n=12	>9,66 3 тертиль n=13	
Возраст, годы	74,00 (68,00-78,00)	66,00 (59,00-70,00)	68,50 (63,75-71,50)	>0,05
САД, мм рт.ст.	125,00 (120,00-130,00)	130,00 (125,00-143,50)	115,00 (105,00-140,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-80,00)	90,00 (80,00-90,00)	80,00 (67,50-93,50)	>0,05
ОТ, см	115,00 (108,00-121,00)	95,00 (79,00-106,50)	92,50 (79,30-101,00)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	36,35 (33,20-39,10)	29,70 (26,84-33,46)	26,50 (23,43-34,75)	₁₋₃ =0,030
Глюкоза, ммоль/л	6,25 (6,00-7,82)	5,73 (5,58-7,77)	5,58 (5,28-6,23)	>0,05
Инсулин, Ед/мл	9,00 (5,25-19,90)	7,50 (5,20-22,40)	8,40 (5,65-31,50)	>0,05
Индекс НОМА-ИР	2,50 (1,30-6,81)	1,79 (1,35-7,70)	2,19 (1,33-8,90)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,20 (4,10-4,85)	4,35 (4,08-4,70)	4,39 (3,67-4,75)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,99 (1,77-2,09)	2,25 (1,74-2,71)	2,01 (1,46-2,47)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,44 (1,37-1,58)	1,21 (1,12-1,44)	1,39 (1,14-1,72)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,69 (1,28-2,02)	1,57 (1,01-2,06)	1,87 (1,27-2,26)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	11,30 (11,10-11,90)	9,00 (5,60-12,25)	11,10 (4,75-13,85)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	34,60 (23,00-44,50)	32,50 (8,42-41,30)	32,00 (26,40-40,20)	>0,05

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

Была оценена концентрация ОМ-1 в крови у курящих и некурящих больных ОКСбпСТ – достоверных различий в данных группах больных получено не было как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

Концентрация ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ с отягощенной наследственностью по ССЗ не отличалась от концентрации ОМ-1 у больных без отягощенного анамнеза по ССЗ как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

При оценке концентрации ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ с сахарным диабетом 2 типа и без данной патологии, с повышенным уровнем инсулинорезистентности, рассчитанной по индексу НОМА-ИР, и с нормальным уровнем инсулинорезистентности – достоверных различий в данных группах больных получено не было как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

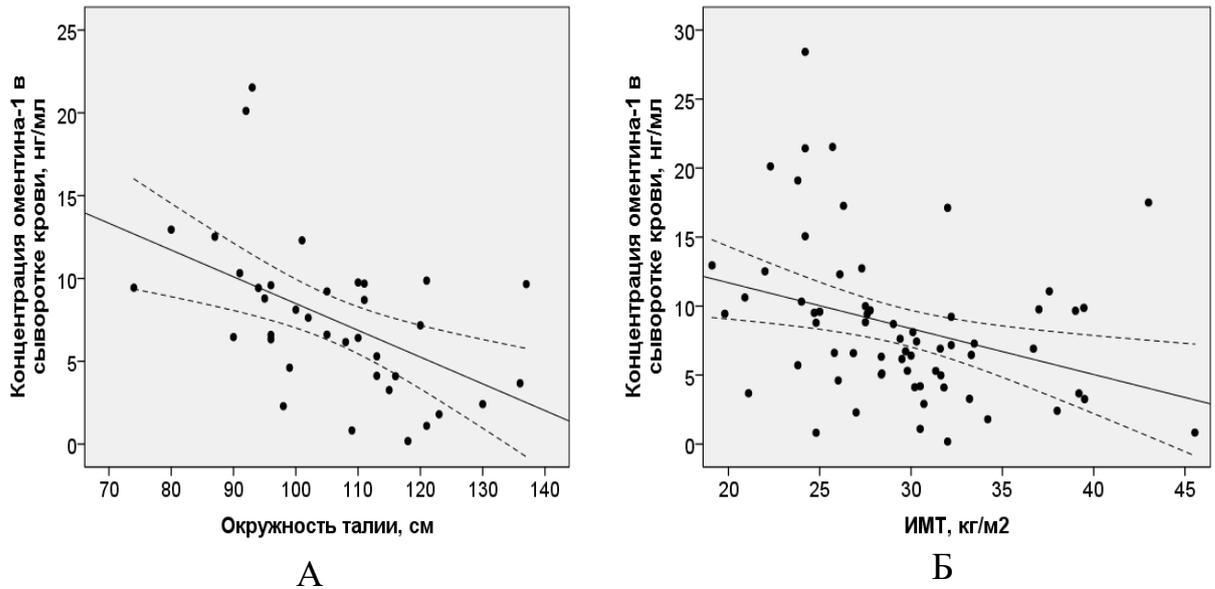
При оценке концентрации ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ с гипертонической болезнью и без данной патологии, с фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Концентрация ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с имплантацией стента/стентов с лекарственным покрытием и без лекарственного покрытия не отличалась как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

Концентрация ОМ-1 в крови у больных ОКСбпСТ, имеющих в анамнезе ИМ, и у больных ОКСбпСТ без данного осложнения не отличалась ($p>0,05$).

При проведении линейного регрессионного анализа в группе больных ОКСбпСТ выявлены отрицательные связи между концентрацией ОМ-1 в сыворотке крови и числом пораженных коронарных сосудов ($r=-0,299$, $p<0,001$). Также выявлены отрицательные связи между концентрацией ОМ-1 в крови и ОТ ($r=-0,486$, $p=0,002$), ИМТ ($r=-0,388$, $p=0,001$) (рисунок 4).

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей были выделены наиболее значимые факторы, определяющие концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови у больных ОКСбпСТ. К ним относятся: ИМТ ($b=-0,30$, $\beta=-0,23$, $p=0,002$) и пол пациента ($b=2,21$, $\beta=0,16$, $p=0,029$).



А – концентрация оментина-1 в сыворотке крови и окружность талии;
 Б – концентрация оментина-1 в сыворотке крови и индекс массы тела (ИМТ).

Рисунок 4 – Концентрация оментина-1 в сыворотке крови и окружность талии, индекс массы тела (результаты линейного регрессионного анализа)

Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\text{ОМ-1} = 15,32 + 2,21 \times X1 - 0,30 \times X2, \quad (2)$$

где $X1$ – пол (для мужчин $\text{пол}=1$, для женщин $\text{пол}=2$);

$X2$ – ИМТ.

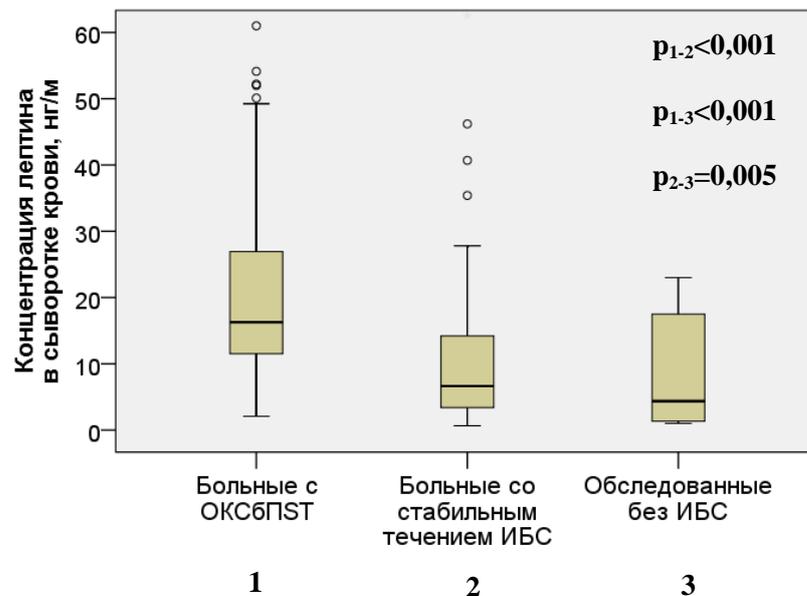
Статистическая значимость для модели в целом: $F=5,0$, $p=0,029$,
 $SE \text{ regr}=6,43$.

3.2 Концентрация лептина в сыворотке крови

у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и в группах сравнения

У 104 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ (основная группа), и у 118 обследованных в группах сравнения 2 ($n=80$) и 3 ($n=38$) был проанализирован

уровень ЛН в сыворотке крови. Установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ уровень ЛН в крови был выше, чем у пациентов со стабильным течением ИБС и у обследованных без ИБС (16,29 (11,51-27,06) нг/мл и 6,65 (3,33-14,45) нг/мл, 4,35 (1,35-17,50) нг/мл, соответственно, $p < 0,001$). Концентрация ЛН в крови у больных со стабильным течением ИБС была выше, чем у обследованных без ИБС (6,65 (3,33-14,45) нг/мл и 4,35 (1,35-17,50) нг/мл, соответственно $p = 0,005$) (рисунок 5).



1 – больные с ОКСбпСТ; 2 – больные со стабильным течением ИБС;
3 – обследованные без ишемической болезни сердца.

Рисунок 5 – Концентрация лептина в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, со стабильным течением ИБС и у обследованных без ишемической болезни сердца

У женщин во всех обследованных группах уровень ЛН в крови был выше, чем у мужчин в соответствующих группах (таблица 11).

С учетом выявленных гендерных отличий в уровне ЛН в сыворотке крови, (в данном исследовании и по данным литературы) дальнейший анализ уровня лептина проведен отдельно в группах мужчин и женщин.

У мужчин с ОКСбпСТ с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА концентрация ЛН в крови была выше, чем у больных ОКСбпСТ без гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА (18,80 (11,55-31,58) нг/мл и 14,75 (4,83-26,13) нг/мл, соответственно; $p = 0,022$). У женщин с ОКСбпСТ

с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА и без гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА концентрация ЛН в крови не отличалась ($p>0,05$). При оценке концентрации ЛН в крови у больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий различий не выявлено как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$). У больных ОКСбпСТ с полной и неполной реваскуляризацией миокарда концентрация ЛН в крови не отличалась как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

Таблица 11 – Концентрация лептина в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС и у обследованных без ишемической болезни сердца

ЛН, нг/мл	Основная группа	Группы сравнения	
	1	2	3
Женщины	26,71 (15,00-35,40)	12,20 (0,89-79,71)	27,40 (12,40–39,00)
Мужчины	14,10 (8,41-19,30)	4,98 (0,65-40,70)	2,70 (1,00-2,80)
P	$p<0,001$	$p<0,001$	$p<0,001$
Примечание – ЛН – концентрация лептина в сыворотке крови; 1 – основная группа (пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST); 2 – группа сравнения (пациенты со стабильным течением ИБС); 3 – группа сравнения (обследованные без ишемической болезни сердца).			

Была оценена концентрация ЛН в крови у больных ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением и многососудистым поражением: было установлено, что уровень ЛН в крови в данных группах больных не отличался ($p>0,05$).

Были проанализированы концентрации ЛН в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС и с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС (таблица 12). Концентрация ЛН в крови была выше у мужчин с ОКСбпСТ в группах 1А и 1Б, а также у больных со стабильным течением ИБС в группах 2А и 2Б, чем у обследованных в группе сравнения 3. У мужчин с ОКСбпСТ

и со стабильным течением ИБС концентрация ЛН в крови при различной тяжести поражения коронарного русла не отличалась ИБС (таблица 12).

Таблица 12 – Концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, у мужчин со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у мужчин без ишемической болезни сердца

Группы больных	n (%)	Лептин, нг/мл
Основная Группа 1А	41 (57%)	14,14 (8,25-19,00)
Основная Группа 1Б	31 (43%)	14,98 (9,55-25,10)
Группа сравнения 2А	18 (32%)	4,65 (2,53-12,25)
Группа сравнения 2Б	39 (68%)	6,50 (3,78-14,05)
Группа сравнения 3	15 (40%)	2,70 (1,00-2,80)
Р	Р3-1А, 3-1Б, 1А-2А, 1Б-2Б<0,001; Р3-2А=0,003; Р 3-2Б=0,002; Р2А-2Б, 1А-1Б>0,05	
Примечание – основная группа 1А – больные ОКСбпST с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; основная группа 1Б – больные ОКСбпST с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения группа сравнения 2А – больные со стабильным течением ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2Б – больные со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла; 3 – обследованные без ишемической болезни сердца.		

Концентрация ЛН в крови у женщин с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ИБС не отличалась (таблица 13).

Концентрация ЛН в крови у мужчин с ОКСбпST и АО выше, чем у мужчин с ОКСбпST без АО (16,64 (11,90-26,30) нг/мл и 9,10 (6,97-12,03) нг/мл, соответственно $p=0,021$), Аналогичная закономерность была установлена и у женщин с ОКСбпST (25,22 (20,11-35,83) нг/мл и 17,92 (15,03-27,94) нг/мл, соответственно $p=0,012$).

Концентрация ЛН в крови была оценена у больных ОКСбпST и нормальной массой тела, ИЗМТ, ожирением, верифицированном на основании расчета ИМТ, отдельно у мужчин и женщин.

Таблица 13 – Концентрация лептина в сыворотке крови у женщин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у женщин со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у женщин без ишемической болезни сердца

Группы больных	n (%)	Лептин, нг/мл
Основная Группа 1А	12 (38%)	23,12 (13,15–48,70)
Основная Группа 1Б	20 (62%)	29,21 (22,32–46,06)
Группа сравнения 2А	11 (48%)	15,92 (5,04–26,45)
Группа сравнения 2Б	12 (52%)	13,80 (3,49–25,80)
Группа сравнения 3	23 (60%)	27,40 (12,40–39,00)
Р	Р _{1А-2А, 1Б-2Б, 1А-1Б, 2А-2Б, 3-1А, 3-1Б, 3-2А, 3-2Б} >0,05	
Примечание – основная группа 1А – больные ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; основная группа 1Б – больные ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения группа сравнения 2А – больные со стабильным течением ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2Б – больные со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла; 3 – обследованные без ишемической болезни сердца.		

При оценке концентрации ЛН в сыворотке крови у больных ОКСбпСТ в группах с нормальной массой тела, ИЗМТ, ожирением 1-3 степени было установлено, что у пациентов с ОКСбпСТ и нормальным ИМТ концентрация ЛН в сыворотке крови была ниже, чем у больных ОКСбпСТ с ИЗМТ и ожирением 1 и 2 степени как у мужчин, так и у женщин (мужчины: 9,26 (6,13-13,95) нг/мл, 14,10 (11,53-16,76) нг/мл, 18,70 (12,30-25,90) нг/мл, 23,64 (13,00-54,79) нг/мл, 49,24 (39,25-49,24) нг/мл, $p_{1-2}=0,006$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$, соответственно; женщины: 15,16 (12,03-21,36) нг/мл, 23,73 (15,00-27,18) нг/мл, 31,70 (23,01-56,97) нг/мл, 43,92 (39,62-43,92) нг/мл, 54,13 (54,13-54,13) нг/мл, $p_{1-2}=0,003$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{1-4}<0,001$, соответственно).

Для оценки взаимосвязи содержания ЛН в крови с антропометрическими показателями, уровнями САД и ДАД, исследуемыми лабораторными показателями, толщиной ПЖТ и ЭЖТ пациенты с ОКСбпСТ были разделены на 3 группы по концентрации ЛН в крови (тертили) отдельно у мужчин и женщин.

Обращают на себя внимание более высокие значения ОТ, ИМТ и толщины ПЖТ у больных ОКСбпСТ с более высокой концентрацией ЛН в крови (2 и 3 тертиль) как у мужчин, так и женщин (таблицы 14, 15). Кроме этого, более высокие значения ТГ определялись у мужчин с более высокой концентрацией ЛН (3 тертиль) в крови (таблица 14). У женщин подобных закономерностей выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 15).

Было установлено, что у мужчин более высокие значения толщины ЭЖТ определялись у больных ОКСбпСТ с более высокой концентрацией ЛН в крови (2 и 3 тертиль) (таблица 14). У женщин с ОКСбпСТ аналогичных закономерностей выявлено не было (таблица 15).

Таблица 14 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови

Показатели	Лептин, нг/мл			p
	<12,71 1 тертиль n=27	12,71-23,69 2 тертиль n=26	>23,69 3 тертиль n=19	
Возраст, годы	60,50 (49,75-69,25)	62,00 (55,50-66,50)	60,00 (50,50-65,50)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (120,00-132,50)	123,00 (110,00-140,00)	130,00 (115,00-160,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-90,00)	76,00 (70,00-90,00)	80,00 (80,00-90,00)	>0,05
ОТ, см	96,00 (90,00-104,50)	111,00 (103,50-116,80)	115,00 (110,50-119,50)	$_{1-2}=0,022$ $_{1-3}=0,010$
ИМТ, кг/м ²	24,90 (24,20-30,20)	29,00 (25,30-30,30)	32,00 (30,60-38,80)	$_{1-3}<0,001$ $_{2-3}<0,001$
Глюкоза, ммоль/л	5,80 (5,50-6,10)	6,30 (5,80-7,20)	5,70 (5,30-6,40)	>0,05
Инсулин, микро Ед/мл	12,80 (7,50-15,00)	7,50 (6,80-9,10)	22,10 (4,20-26,75)	>0,05
Индекс НОМА ИР	3,40 (1,90-4,80)	2,00 (1,80-2,40)	5,10 (1,10-7,90)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,40 (3,80-4,90)	4,00 (3,50-4,70)	4,40 (3,60-4,90)	>0,05

Продолжение таблицы 14

Показатели	Лептин, нг/мл			P
	<12,71 1 тертиль n=27	12,71-23,69 2 тертиль n=26	>23,69 3 тертиль n=19	
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20 (1,70-3,00)	2,10 (1,70-2,50)	2,30 (1,50-3,33)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 (1,10-1,40)	1,20 (0,90-1,40)	1,10 (1,00-1,30)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,20-2,20)	1,40 (1,10-2,10)	2,20 (1,80-2,70)	1-3=0,002 2-3<0,001
Толщина ЭЖТ, мм	6,50 (3,40-9,90)	7,20 (4,90-9,30)	11,30 (6,40-12,80)	1-3=0,005 2-3=0,010
Толщина ПЖТ, мм	20,80 (9,80-46,80)	28,20 (19,30-33,80)	44,10 (38,30-48,50)	1-3=0,003 2-3=0,004
Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.				

Таблица 15 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у женщин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от концентрации лептина в сыворотке крови

Показатели	Лептин, нг/мл			P
	<12,71 1 тертиль n=7	12,71-23,69 2 тертиль n=9	>23,69 3 тертиль n=16	
Возраст, годы	74,00 (71,00-75,00)	59,00 (58,50-73,50)	68,00 (64,50-70,75)	>0,05
САД, мм рт.ст.	127,50 (110,00-132,50)	140,00 (115,00-153,00)	133,00 (112,50-150,00)	>0,05

Продолжение таблицы 15

Показатели	Лептин, нг/мл			p
	<12,71 1 тертиль n=7	12,71-23,69 2 тертиль n=9	>23,69 3 тертиль n=16	
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-90,00)	80,00 (69,50-85,00)	80,00 (71,30-90,00)	>0,05
ОТ, см	89,00 (76,00-94,50)	93,00 (78,50-100,00)	95,00 (93,00-111,30)	$_{1-3}=0,005$
ИМТ, кг/м ²	23,80 (18,80-26,20)	27,50 (21,10-30,30)	30,00 (27,30-36,70)	$_{1-3}<0,001$ $_{2-3}<0,001$
Глюкоза, ммоль/л	5,60 (5,30-5,90)	5,60 (5,40-6,10)	5,70 (5,60-6,70)	>0,05
Инсулин, микро Ед/мл	5,20 (2,90-7,00)	5,20 (5,10-8,10)	17,20 (7,30-21,30)	>0,05
Индекс НОМА ИР	1,30 (0,70-1,90)	1,50 (1,30-2,20)	4,50 (1,80-6,50)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,20 (3,90-4,30)	4,60 (4,50-4,80)	4,20 (4,00-4,60)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,90 (1,70-2,20)	2,20 (2,00-3,60)	2,00 (1,60-2,40)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,70 (1,30-1,90)	1,40 (1,10-1,50)	1,30 (1,20-1,40)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,40 (0,70-1,90)	1,70 (1,60-2,50)	1,70 (1,10-2,10)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	9,20 (8,00-10,50)	9,35 (6,18-13,65)	9,70 (7,25-12,25)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	10,50 (2,60-23,80)	28,80 (24,60-36,40)	36,90 (26,30-42,20)	$_{1-3}=0,013$ $_{2-3}=0,041$

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

У больных ОКСбпСТ курящих и некурящих, с отягощенной наследственностью по ССЗ и без отягощенного анамнеза по ССЗ концентрация ЛН в крови не отличалась как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

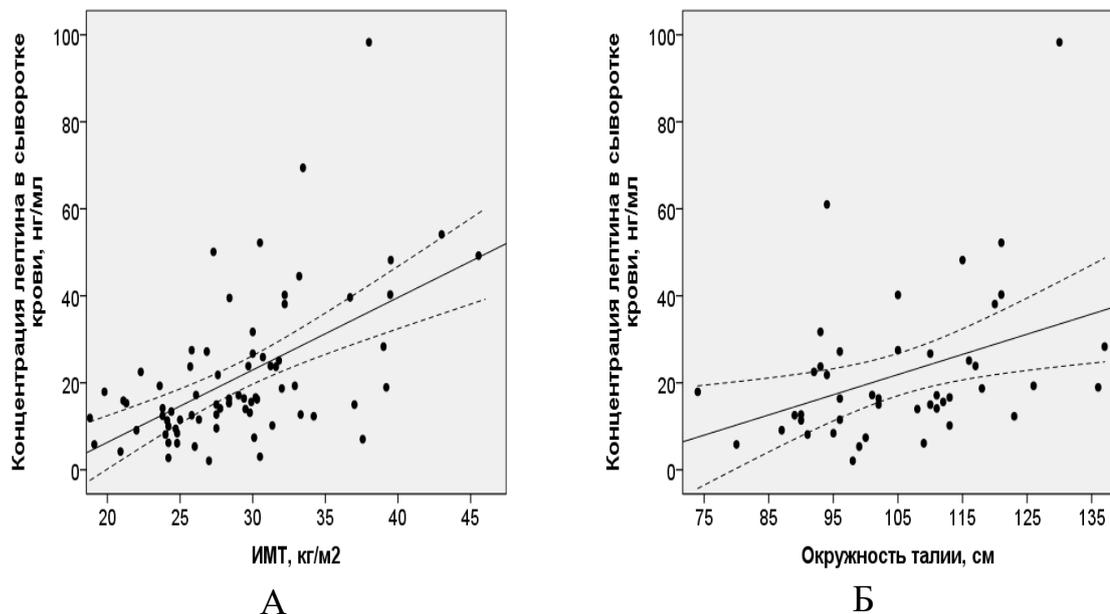
При оценке уровня ЛН в сыворотке крови у больных ОКСбпСТ с сахарным диабетом 2 типа и у больных без данной патологии, с наличием инсулинорезистентности, рассчитанной по индексу НОМА-ИР, и без данной

патологии достоверных различий в данных группах больных не выявлено как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

У больных с ОКСбпСТ и гипертонической болезнью и без данной патологии, фибрилляцией предсердий и без данного нарушения ритма концентрация ЛН в крови не отличалась как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

Концентрация ЛН в крови у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с имплантацией стента/стентов с лекарственным покрытием и без лекарственного покрытия, имеющих в анамнезе ИМ и без ИМ не отличалась как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

При проведении линейного регрессионного анализа в группе больных ОКСбпСТ были установлены положительные связи между концентрацией ЛН в сыворотке крови и ИМТ ($r=0,537$, $p=0,0001$) (рисунок 6), ОТ ($r=0,412$, $p=0,005$) (рисунок 6), уровнем ТГ ($r=0,372$, $p=0,020$) (рисунок 7), толщиной ПЖТ ($r=0,529$, $p=0,005$) (рисунок 8), толщиной ЭЖТ ($r=0,442$, $p=0,001$) (рисунок 8), уровнем ТБЛН в ПЖТ ($r=0,542$, $p=0,001$).



А – концентрация лептина в сыворотке крови и индекс массы тела (ИМТ);

Б – концентрация лептина в сыворотке крови и окружность талии.

Рисунок 6 – Концентрация лептина в сыворотке крови и индекс массы тела, окружность талии (результаты линейного регрессионного анализа)

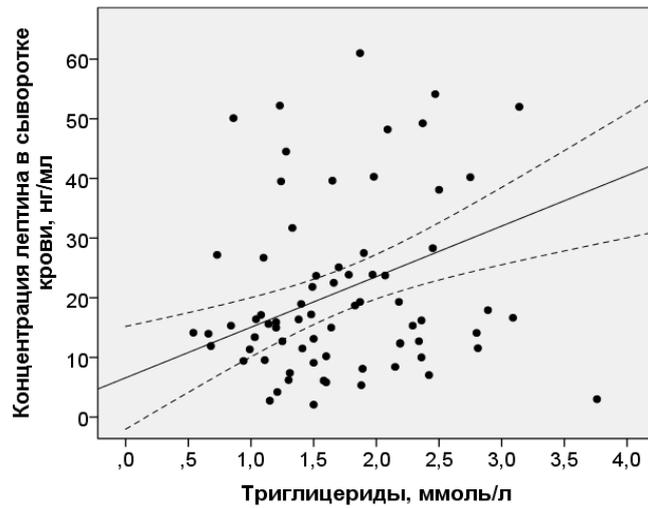
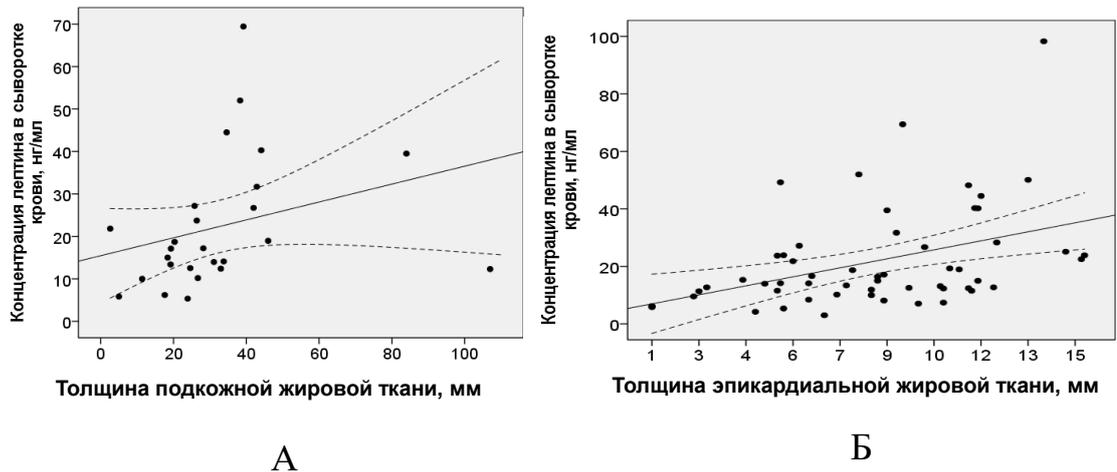


Рисунок 7 – Концентрация лептина в сыворотке крови и уровень триглицеридов в сыворотке крови (результаты линейного регрессионного анализа)



А – концентрация лептина в сыворотке крови и толщина подкожной жировой ткани;
 Б – концентрация лептина в сыворотке крови и толщина эпикардиальной жировой ткани.

Рисунок 8 – Концентрация лептина в сыворотке крови и толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани (результаты линейного регрессионного анализа)

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей были выделены наиболее значимые факторы, определяющие концентрацию ЛН в сыворотке крови. К ним относятся: пол ($b=13,00$, $\beta=0,35$, $p=0,004$), ИМТ ($b=0,025$, $\beta=0,45$, $p<0,001$), уровень ТГ сыворотки крови ($b=6,58$, $\beta=0,30$, $p=0,015$). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\text{Лептин} = -26,57 + 0,025 \times X1^2 + 13 \times X2 + 6,58 \times X3, \quad (3)$$

где X1 – ИМТ;

X2 – пол (для мужчин пол=1, для женщин пол=2);

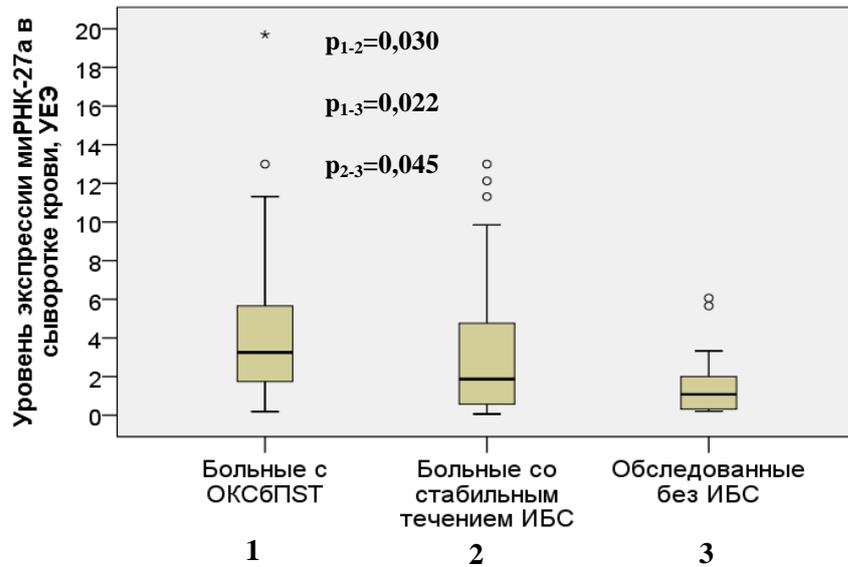
X3 – уровень ТГ в сыворотке крови.

Статистическая значимость для модели в целом: $F=13,3$, $p<0,001$,
SE regr=12,8.

3.3 Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и в группах сравнения

У 60 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, и 100 пациентов в группах сравнения был проанализирован уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови. Установлено, что у пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, и у больных со стабильным течением ИБС уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови был выше, чем у обследованных без ИБС (3,25 (1,74-5,66) УЕЭ, 1,87 (0,57-4,84) УЕЭ и 1,08 (0,31-2,66) УЕЭ, соответственно; $p_{1-3}=0,022$, $p_{2-3}=0,045$). Более того, у больных ОКСбпST уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови был выше, чем у больных со стабильным течением ИБС (3,25 (1,74-5,66) УЕЭ, 1,87 (0,57-4,84) УЕЭ, соответственно; $p_{1-2}=0,030$) (рисунок 9).

При оценке уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов с ОКСбпST и в группах сравнения отдельно у мужчин и женщин были получены следующие результаты. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у мужчин и женщин с ОКСбпST и в группах сравнения не отличался, в связи с чем дальнейший анализ произведен без учета пола (таблица 16).



1 – больные с ОКСбпST; 2 – больные со стабильным течением ИБС;
3 – обследованные без ишемической болезни сердца.

Рисунок 9 – Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных с ОКСбпST, со стабильным течением ИБС и у обследованных без ишемической болезни сердца

Таблица 16 – Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС и у обследованных без ишемической болезни сердца

микроРНК-27а, УЕЭ	Основная группа	Группы сравнения	
	1	2	3
Женщины	2,14 (1,52-5,28)	1,92 (0,96-4,97)	0,97 (0,31-2,35)
Мужчины	3,25 (0,62-5,66)	1,65 (0,64-4,36)	1,12 (0,45-2,56)
р	р>0,05	р>0,05	р>0,05

Примечание – микроРНК-27а – уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови; 1 – основная группа (пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST); 2 – группа сравнения (пациенты со стабильным течением ИБС); 3 – группа сравнения (обследованные без ишемической болезни сердца).

У больных ОКСбпST с гемодинамически значимыми стенозами ЛКА и ПКА выявлены более высокие уровни экспрессии микроРНК-27а, чем у пациентов с гемодинамически не значимыми стенозами данных артерий (4,45 (2,16-15,40) УЕЭ

и 2,64 (0,57-5,28) УЕЭ, соответственно; $p=0,040$; 3,25 (2,00-7,46) УЕЭ и 1,74 (0,53-2,56) УЕЭ, соответственно; $p=0,032$). При оценке уровня экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимыми стенозами ПМЖВ ЛКА, ОА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий различий не выявлено ($p>0,05$). У больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда уровень экспрессии микроРНК-27а в крови был ниже, чем у больных ОКСбпСТ с неполной реваскуляризацией (2,71 (1,14-6,26) УЕЭ и 3,55 (1,96-9,64) УЕЭ, $p=0,011$).

У пациентов, перенесших ОКСбпСТ, с поражением трех и более артерии (группа 1Б) коронарного русла был выявлен более высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в крови, чем у больных с ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением (группа 1А) (таблица 17).

Таблица 17 – Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, у больных со стабильным течением ИБС с разным числом пораженных коронарных артерий, и у обследованных без ишемической болезни сердца

Группы больных	n (%)	МикроРНК-27а, УЕЭ
Основная Группа 1А	29 (48%)	2,83 (1,23-5,28)
Основная Группа 1Б	31 (52%)	3,25 (1,80-11,42)
Группа сравнения 2А	29 (36%)	1,62 (0,54-3,38)
Группа сравнения 2Б	51 (64%)	2,25 (1,00-4,59)
Группа сравнения 3	20 (53%)	1,08 (0,31-2,66)
p	Р3-1А=0,025; Р3-1Б=0,012; Р3-2А=0,043; Р3-2Б=0,034; Р1А-1Б=0,010; Р2А-2Б=0,005; Р1А-2А=0,045; Р1Б-2Б=0,043	
Примечание – основная группа 1А – больные ОКСбпСТ с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; основная группа 1Б – больные ОКСбпСТ с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2А – больные со стабильным течением ИБС с одно- или двухсосудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 2Б – больные со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла; группа сравнения 3 – обследованные без ишемической болезни сердца.		

Пациенты со стабильным течением ИБС с многососудистым поражением коронарного русла (группа 2Б), как и пациенты с ОКСбпСТ, имели более высокий уровень экспрессии микроРНК-27а в крови, чем пациенты с одно- или двухсосудистым поражением (группа 2А) (таблица 17).

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ с АО и без АО не отличался как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

У больных ОКСбпСТ был оценен уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови в группах с нормальной массой тела, ИЗМТ, ожирением, верифицированном на основании расчета ИМТ. Достоверных различий по уровню экспрессии микроРНК-27а в исследуемых группах пациентов выявлено не было ($p>0,05$).

Для оценки взаимосвязи уровня экспрессии микроРНК-27а в крови с антропометрическими показателями, уровнями САД и ДАД, показателями липидного спектра, показателями метаболизма глюкозы, толщиной ЭЖТ и ПЖТ пациенты с ОКСбпСТ были разделены на 3 группы (тертили) по уровню экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови (таблица 18).

Таблица 18 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардальной жировой ткани у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови

Показатели	микроРНК-27а, УЕЭ			p
	<1,80 1 тертиль n=19	1,80-4,91 2 тертиль n=21	>4.91 3 тертиль n=20	
Возраст, годы	67,50 (60,75-72,25)	63,00 (58,75-67,25)	62,00 (57,00-70,00)	>0,05
САД, мм рт.ст.	125,00 (110,00-160,00)	142,50 (120,00-152,50)	130,00 (118,75-150,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-90,00)	85,00 (70,00-90,00)	80,00 (70,00-90,00)	>0,05

Продолжение таблицы 18

Показатели	микроРНК-27а, УЕЭ			P
	<1,80 1 тертиль n=19	1,80-4,91 2 тертиль n=21	>4.91 3 тертиль n=20	
ОТ, см				
Женщины	111,50 (96,25-121,50)	100,00 (91,75-111,50)	94,00 (87,00-102,00)	>0,05
Мужчины	99,50 (94,50-102,50)	103,00 (97,50-113,75)	101,50 (95,25-107,75)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	26,15 (23,60-30,88)	29,90 (23,90-32,85)	25,90 (21,33-30,05)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,63 (5,28-6,38)	5,67 (5,46-6,98)	5,50 (5,10-6,00)	>0,05
Инсулин, микро Ед/мл	7,80 (3,75-15,70)	7,35 (4,13-12,95)	7,50 (3,90-27,00)	>0,05
Индекс НОМА ИР	1,85 (0,89-4,72)	1,82 (1,35-3,83)	1,95 (0,81-7,20)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,50 (4,05-5,23)	4,35 (3,79-4,73)	4,50 (3,88-5,00)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,00 (1,64-2,83)	2,26 (1,85-2,91)	2,40 (1,75-3,13)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,20 (1,01-1,52)	1,15 (0,98-1,32)	1,37 (1,09-1,63)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,14-2,36)	1,58 (1,08-2,19)	1,34 (1,11-1,65)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	8,20 (5,85-10,73)	9,95 (3,81-11,18)	8,20 (6,93-11,13)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	21,70 (11,40-21,70)	37,50 (21,45-90,75)	20,30 (10,51-36,45)	>0,05
Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.				

При сравнении уровней САД и ДАД, антропометрических показателей, лабораторных данных, толщины ЭЖТ и ПЖТ при различном уровне экспрессии микроРНК-27а в крови достоверных различий получено не было (таблица 18).

Для выявления пороговых значений уровня экспрессии микроРНК-27а в крови, при которых увеличивается риск развития ОКСбпСТ у больных ИБС был использован метод множественной логистической регрессии. Установлено,

уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови более 2,07 УЕЭ ассоциируется с увеличением риска ОКСбпСТ у больных ИБС более чем в 3 раза (ОШ 3,07; 95% ДИ (1,29-7,27); $p=0,048$). Чувствительность ROC-модели или доля истинно положительных результатов, а именно – наличие ОКСбпСТ, составила 67,5%, специфичность или доля истинно отрицательных результатов (отсутствие ОКСбпСТ) составила 59,6%. Площадь под ROC-кривой (AUC) равна 0,620 (рисунок 10).

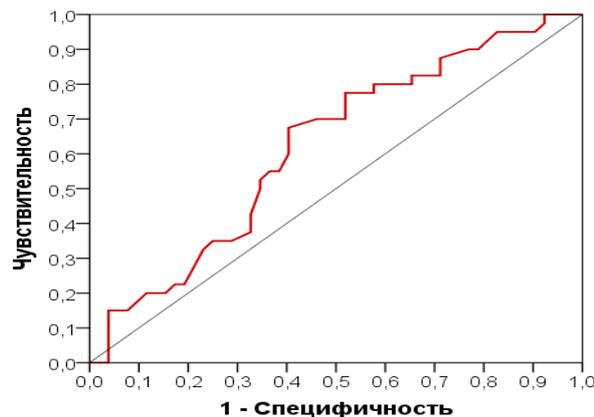


Рисунок 10 – ROC- кривая модели прогнозирования острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца для микроРНК-27а

Был оценен уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у курящих и некурящих, с отягощенной наследственностью по ССЗ и без отягощенного анамнеза по ССЗ больных ОКСбпСТ – различий уровня экспрессии микроРНК-27а в данных группах больных получено не было ($p>0,05$).

При оценке уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с сахарным диабетом 2 типа и наличием инсулинорезистентности, рассчитанной по индексу НОМА-ИР, и без данных патологий достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ с гипертонической болезнью, фибрилляцией предсердий и без данных патологий был сопоставим ($p>0,05$).

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с имплантацией стента/стентов с лекарственным покрытием и без лекарственного покрытия не отличался ($p>0,05$).

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ, имеющих в анамнезе ИМ, и у больных ОКСбпСТ без данного осложнения не отличался ($p>0,05$).

При проведении линейного регрессионного анализа в группе пациентов с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, была выявлена положительная связь между уровнем экспрессии микроРНК-27а в крови и числом пораженных коронарных артерий ($r=0,317$, $p=0,028$).

Заключение

Таким образом, концентрация оментина-1 в сыворотке крови у больных ИБС ниже, чем у обследованных без ИБС, независимо от наличия ОКСбпСТ как у мужчин, так и у женщин. Концентрация лептина в сыворотке крови у мужчин с ИБС выше, чем у обследованных без ИБС, и наибольший уровень лептина в сыворотке крови выявлен у мужчин с ОКСбпСТ. У женщин подобных закономерностей выявлено не было.

Выявлены гендерные особенности концентрации лептина и оментина-1 в сыворотке крови у больных ИБС. У женщин с ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, концентрация оментина-1 и лептина в сыворотке крови выше, чем у мужчин с ОКСбпСТ. Аналогичные закономерности установлены и в группах сравнения.

У больных ОКСбпСТ с гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии концентрация оментина-1 в сыворотке крови ниже как у мужчин, так и у женщин. Концентрация лептина выше у мужчин с ОКСбпСТ с гемодинамически значимым стенозом ствола левой коронарной артерии, чем у больных ОКСбпСТ без гемодинамически значимого поражения ствола левой коронарной артерии. Аналогичных закономерностей у женщин не установлено.

У больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда концентрация оментина-1 в крови была выше, чем у больных ОКСбпСТ с неполной

реваскуляризацией как у мужчин, так и у женщин, а концентрация лептина у больных ОКСбпСТ с полной и неполной реваскуляризацией миокарда не отличалась как у мужчин, так и у женщин.

У больных ИБС, независимо от наличия ОКСбпСТ концентрация оментина-1 в крови при многососудистом поражении коронарного русла была ниже, чем при одно-двухсосудистом поражении коронарного русла как у мужчин, так и у женщин. Вместе с тем концентрация лептина в сыворотке крови при различной тяжести поражения коронарного русла не отличалась как у мужчин, так и у женщин.

У больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ и имеющих абдоминальное ожирением, избыточную массу тела и ожирение (верифицированное на основании расчета ИМТ), концентрация оментина-1 в крови была ниже, а концентрация лептина выше, чем у пациентов с ОКСбпСТ, имеющих нормальные значения окружности талии и индекса массы тела, как у мужчин, так и у женщин.

Более низкие концентрации оментина-1 (тертиль 1) и более высокие – лептина в сыворотке крови определялись у больных с ОКСбпСТ с более высокими значениями индекса массы тела, как у мужчин, так и у женщин. Более низкие концентрации оментина-1 (тертиль 1) в крови определялись у больных с ОКСбпСТ мужского пола с более высокими значениями окружности талии.

Более высокие концентрации лептина в сыворотке крови определялись у больных ОКСбпСТ с более высокими значениями окружности талии, толщины подкожной жировой ткани, как у мужчин, так и у женщин (анализ по тертилям).

Более высокие концентрации лептина (тертиль 3) в крови определялись у мужчин с ОКСбпСТ с более высокими значениями толщины эпикардальной жировой ткани, и более высокими значениями триглицеридов в сыворотке крови.

Концентрация оментина-1 и лептина в сыворотке крови у больных ОКСбпСТ с сахарным диабетом 2 типа и без данной патологии, как у мужчин, так и у женщин не отличалась.

При проведении линейного регрессионного анализа были выявлены отрицательные связи между концентрацией оментина-1 в сыворотке крови

и числом пораженных коронарных сосудов, окружностью талии, индексом массы тела. Также выявлены положительные связи между концентрацией лептина в сыворотке крови и окружностью талии, индексом массы тела, уровнем триглицеридов, толщиной подкожной жировой ткани, толщиной эпикардальной жировой ткани и уровнем тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани.

При проведении множественного линейного регрессионного анализа было установлено, что у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, наиболее значимыми факторами, определяющими концентрацию оментина-1 в крови, являются пол и индекс массы тела, а концентрацию лептина – индекс массы тела, пол и уровень триглицеридов в сыворотке крови.

Установлено, что у больных ИБС уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови выше, чем у обследованных без ИБС и наибольший уровень экспрессии микроРНК-27а определялся у пациентов с ОКСбпST.

Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у мужчин и женщин с ОКСбпST не отличался.

Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови более 2,07 УЕЭ у больных ИБС ассоциировался с повышением риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST в 3 раза. Было установлено, что у больных ОКСбпST, с гемодинамически значимыми стенозами левой коронарной артерии и правой коронарной артерии имелись более высокие уровни экспрессии микроРНК-27а, чем у пациентов без гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий.

Уровень экспрессии микроРНК-27а у больных ОКСбпST с полной реваскуляризацией ниже, чем у больных с неполной реваскуляризацией.

У больных ОКСбпST и у пациентов со стабильным течением ИБС, имеющих многососудистое поражение коронарного русла, уровень экспрессии микроРНК-27а в крови был выше, чем у пациентов с одно- или двухсосудистым поражением.

Уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у пациентов ОКСбпST с АО и без АО, в группах с нормальной массой тела, избыточной массой тела, ожирением 1-3 степени не отличался.

Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ОКСбпСТ с сахарным диабетом 2 типа и без данной патологии не отличался. При проведении линейного регрессионного анализа была выявлена положительная связь между уровнем экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови и числом пораженных коронарных сосудов.

Глава 4

УРОВЕНЬ ТКАНЕВОГО БЕЛКА ОМЕНТИНА-1 И ЛЕПТИНА В ПОДКОЖНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST, ПЕРЕНЕСШИХ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, И У ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕЗ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

4.1 Уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и у обследованных без ишемической болезни сердца

У 42 больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ и у 20 обследованных без ИБС (группа сравнения 3) был проанализирован уровень тканевого белка ОМ-1 (ТБОМ-1) в ПЖТ. У пациентов с ОКСбпST и обследованных без ИБС уровень ТБОМ-1 не отличался (2,00 (0,99-2,99) нг/мл; 6,71 (0,29-40,35) нг/мл, соответственно; $p=0,051$)

Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ достоверно не различался у мужчин и женщин с ОКСбпST и у обследованных без ИБС ($p>0,05$)

Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпST с гемодинамически значимыми стенозами ствола ЛКА, ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий не отличался ($p>0,05$). У больных ОКСбпST с полной реваскуляризацией миокарда уровень ТБОМ-1 в ПЖТ был выше, чем у больных ОКСбпST с неполной реваскуляризацией миокарда (2,16 (1,79-3,33) нг/мл и 1,12 (0,36-2,64) нг/мл, соответственно; $p=0,041$).

У больных ОКСбпST с одно- и двухсосудистым поражением и многососудистым поражением коронарного русла уровень ТБОМ-1 не отличался ($p>0,05$).

У больных ОКСбпСТ был оценен уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у мужчин и женщин, имеющих АО и без АО. Оказалось, что уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у женщин с АО был ниже, чем у женщин без АО (1,98 (0,58-2,41) нг/мл и 3,61 (2,40-3,88) нг/мл, соответственно, $p=0,033$). У мужчин в исследуемых группах больных уровень ТБОМ-1 не отличался ($>0,05$).

У больных ОКСбпСТ был оценен уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у пациентов с ожирением, верифицированном на основании расчета ИМТ. Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с нормальным ИМТ был выше, чем у больных ОКСбпСТ с ожирением 1 степени (2,72 (1,57-4,13) нг/мл и 1,09 (0,69-2,60) нг/мл, соответственно, $p=0,041$). В других исследуемых группах больных ОКСбпСТ с различным ИМТ уровень ТБОМ-1 в ПЖТ достоверно не отличался ($p>0,05$).

Для оценки взаимосвязи уровня ТБОМ-1 в ПЖТ с антропометрическими показателями, уровнями САД и ДАД, исследуемыми лабораторными показателями, толщиной ПЖТ и ЭЖТ пациенты с ОКСбпСТ были разделены на 3 группы (тертили) по уровню ТБОМ-1 в ПЖТ.

При сравнении уровней САД и ДАД при различном уровне ТБОМ-1 в ПЖТ достоверных различий получено не было (таблица 19). У больных ОКСбпСТ с более низким уровнем (1 тертиль) ТБОМ-1 в ПЖТ были более высокие уровни инсулина в сыворотке крови и показателя индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР, чем у больных ОКСбпСТ с более высоким уровнем (2 и 3 тертили) ТБОМ-1 в ПЖТ (таблица 19).

Обращает на себя внимание, что у больных ОКСбпСТ с более низким уровнем (1 тертиль) ТБОМ-1 в ПЖТ были более высокие значения толщины ПЖТ и ИМТ, чем у больных ОКСбпСТ с более высоким уровнем (3 тертиль) ТБОМ-1 в ПЖТ (таблица 19). Кроме этого, более высокие значения ОТ (1 тертиль) определялись у женщин с более низким уровнем ТБОМ-1 в ПЖТ (таблица 19). У мужчин подобных закономерностей выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от уровня тканевого белка оментин-1 в подкожной жировой ткани

Показатели	Тканевой белок оментин-1, нг/мл			p
	<1,19 1 тертиль n=14	1,19-2,55 2 тертиль n=14	>2,55 3 тертиль n=14	
Возраст, годы	64,50 (58,75-69,50)	62,00 (46,00-67,75)	62,50 (58,75-67,75)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (120,00-130,00)	130,00 (110,00-147,75)	150,00 (117,50-166,25)	>0,05
ДАД,мм рт.ст.	80,00 (70,00-80,00)	80,00 (70,00-90,00)	90,00 (73,75-91,25)	>0,05
ОТ, см				$_{1-2}=0,004,$
Женщины	113,00 (111,00-121,00)	95,00 (93,00-99,50)	95,00 (83,50-109,50)	$_{1-3}=0,023,$
Мужчины	110,60 (106,00-115,00)	104,50 (96,5-110,00)	101,50 (94,00-104,50)	$_{2-3}>0,05$
ИМТ, кг/м ²	30,25 (27,34-35,75)	27,30 (24,18-30,03)	25,55 (21,78-32,48)	$_{1-2}>0,05,$
				$_{1-3}=0,043,$
				$_{2-3}>0,05$
Глюкоза, ммоль/л	6,00 (5,53-6,99)	5,73 (5,49-7,38)	5,60 (5,45-6,03)	>0,05
Инсулин, микро Ед/мл	15,70 (8,55-25,85)	10,20 (6,95-14,50)	5,20 (3,90-5,20)	$_{1-2}=0,041,$
				$_{1-3}=0,034,$
				$_{2-3}>0,05$
Индекс НОМА ИР	4,72 (2,14-7,16)	2,96 (1,86-4,59)	1,31(0,81-1,31)	$_{1-2}=0,041,$
				$_{1-3}=0,034,$
				$_{2-3}>0,05$
ОХС, ммоль/л	4,15 (3,23-5,32)	4,10 (3,87-4,63)	4,15 (3,76-5,03)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,90 (1,49-2,90)	1,34 (0,69-1,75)	1,20 (0,68-2,06)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,22 (0,90-1,51)	1,20 (1,12-1,24)	1,24 (1,01-1,45)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,07-2,47)	1,37 (1,17-1,54)	1,69 (1,24-2,53)	>0,05

Продолжение таблицы 19

Показатели	Тканевой белок оментин-1, нг/мл			P
	<1,19 1 тертиль n=14	1,19-2,55 2 тертиль n=14	>2,55 3 тертиль n=14	
Толщина ЭЖТ, мм	5,60 (4,00-6,10)	5,20 (4,30-6,30)	5,30 (4,44-6,93)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	34,20 (26,48-44,58)	26,40 (10,11-37,95)	12,10 (5,00-12,10)	$_{1-2}>0,05,$ $_{1-3}=0,046,$ $_{2-3}>0,05$
Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.				

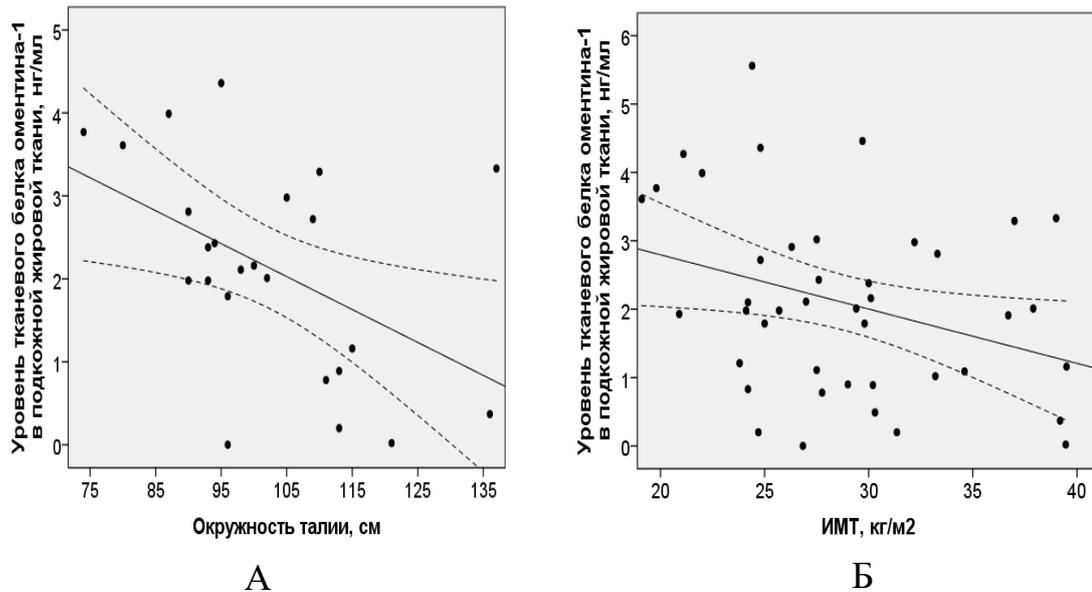
Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у курящих и некурящих, с отягощенной наследственностью по ССЗ и без отягощенного анамнеза по ССЗ больных ОКСбпСТ не отличался ($p>0,05$).

Был проанализирован уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с гипертонической болезнью, фибрилляцией предсердий и без данных патологий. Достоверных различий в уровне ТБОМ-1 в ПЖТ в указанных группах больных не выявлено ($>0,05$).

Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с сахарным диабетом 2 типа и без данной патологии достоверно не отличался ($>0,05$). Вместе с тем уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ с инсулинорезистентностью (индекс НОМА-ИР $>2,77$) был ниже, чем у больных ОКСбпСТ с индексом НОМА-ИР $\leq 2,77$ (1,56 (0,62-2,15) нг/мл и 2,01 (0,89-3,77) нг/мл, соответственно; $p=0,029$).

Уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с имплантацией стента/стентов с лекарственным покрытием и без лекарственного покрытия, имеющих в анамнезе ИМ и без ИМ не отличался как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

Был проведен линейный регрессионный анализ в группе больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ. Были установлены отрицательные связи между уровнем ТБОМ-1 в ПЖТ и ИМТ ($r=-0,305$, $p=0,049$) (рисунок 11), ОТ ($r=-0,496$, $p=0,014$) (рисунок 11), толщиной ПЖТ ($r=-0,560$, $p=0,046$), уровнем инсулина сыворотки крови ($r=-0,609$, $p=0,047$), индексом инсулинорезистентности НОМА ИР ($r=-0,636$, $p=0,035$).



А – уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани и окружность талии;

Б – уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани
и индекс массы тела (ИМТ).

Рисунок 11 – Уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани
и окружность талии, индекс массы тела
(результаты линейного регрессионного анализа)

При проведении линейного регрессионного анализа взаимосвязи между концентрацией ОМ-1 в сыворотке крови и уровнем ТБОМ-1 в ПЖТ выявлено не было ($r=0,135$, $p=0,427$).

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей, были выделены наиболее значимые факторы, определяющие уровень ТБОМ-1 в ПЖТ у больных ОКСбпСТ. К ним относятся: толщина ПЖТ в параумбиликальной области ($b=-0,05$,

beta=-0,72, p=0,013) и индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР (b=-0,33, beta=-0,73, p=0,0126). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\text{ТБОМ-1 (в ПЖТ)} = 4,70 - 0,05 \times X1 - 0,33 \times X2, \quad (4)$$

где X1 –толщина ПЖТ в параумбиликальной области;

X2 – индекс НОМА-ИР.

Статистическая значимость для модели в целом: F=11,7, p=0,013, SE regr=0,67.

4.2 Уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, и у обследованных без ишемической болезни сердца

У 42 больных ОКСбпST и у 20 обследованных без ИБС (группа сравнения 3) был проанализирован уровень тканевого белка ЛН в ПЖТ. Установлено, что у пациентов с ОКСбпST и у обследованных без ИБС уровень ТБЛН не отличался (4,16 (1,88-17,49) нг/мл и 5,26 (2,36-10,52) нг/мл, соответственно; p>0,05).

При оценке уровня ТБЛН в ПЖТ у пациентов с ОКСбпST и у обследованных без ИБС у мужчин и женщин достоверных различий выявлено не было (p>0,05).

Уровень ТБЛН в ПЖТ у больных ОКСбпST с гемодинамически значимыми стенозами ствола ЛКА, ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА и без гемодинамически значимого поражения данных артерий не отличался (p>0,05). У больных ОКСбпST с полной и неполной реваскуляризацией миокарда уровень ТБЛН в ПЖТ не отличался (p>0,05).

У больных ОКСбпСТ с одно- и двухсосудистым поражением и многососудистым поражением коронарного русла был оценен уровень ТБЛН в ПЖТ. Уровень ТБЛН в ПЖТ не различался в данных группах больных ОКСбпСТ ($p>0,05$).

У больных ОКСбпСТ был оценен уровень ТБЛН в ПЖТ у пациентов с АО и без АО отдельно у мужчин и женщин. Оказалось, что уровень ТБЛН в ПЖТ в исследуемых группах больных не отличался как у мужчин, так и у женщин ($p>0,05$).

У больных ОКСбпСТ был оценен уровень ТБЛН в ПЖТ у больных с ожирением, верифицированном на основании расчета ИМТ. Уровень ТБЛН в ПЖТ был выше у больных ОКСбпСТ с ожирением 1 и 2 степени, чем у пациентов с ОКСбпСТ с нормальной массой тела (4,41 (2,84-23,19) нг/мл, 17,29 (10,91-23,35) нг/мл, 2,00 (1,14-8,26) нг/мл, соответственно, $p_{1-3}=0,049$; $p_{2-3}=0,013$).

Для оценки взаимосвязи уровня ТБЛН в ПЖТ с антропометрическими показателями, уровнями САД и ДАД, исследуемыми лабораторными показателями, толщиной ПЖТ и ЭЖТ пациенты с ОКСбпСТ были разделены на 3 группы (тертили) по уровню ТБЛН в ПЖТ.

При сравнении уровней САД и ДАД, лабораторных показателей при различном уровне ТБЛН в ПЖТ достоверных различий получено не было (таблица 20).

Обращает на себя внимание, что у больных ОКСбпСТ, имеющих более высокие уровни ТБЛН (тертиль 3) в ПЖТ, имеются более высокие значения ИМТ (тертиль 2 и 3), толщины ЭЖТ (тертиль 2 и 3) и толщины ПЖТ (тертиль 3) (таблица 20).

От как у мужчин, так и женщин – больных ОКСбпСТ с различным уровнем ТБЛН в ПЖТ не отличалась (таблица 20).

Уровень ТБЛН в ПЖТ у курящих и некурящих, с отягощенной наследственностью по ССЗ и без отягощенного анамнеза по ССЗ больных ОКСбпСТ не отличался ($p>0,05$).

Таблица 20 – Возраст, уровень артериального давления, антропометрические и лабораторные показатели, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, в зависимости от уровня тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани

Показатели	Тканевой белок лептин, нг/мл			p
	<2,30 1 тертиль n=14	2,30-11,60 2 тертиль n=14	>11,60 3 тертиль n=14	
Возраст, годы	61,00 (55,50-67,50)	65,00 (60,50-70,00)	63,00 (52,00-68,50)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (110,00-135,00)	135,00 (117,50-170,00)	130,00 (120,00-141,25)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	75,00 (70,00-80,00)	85,00 (73,75-90,00)	80,00 (75,00-90,00)	>0,05
ОТ, см				
Женщины	95,50 (92,25-99,00)	102,50 (91,50-109,75)	112,00 (92,25-124,75)	>0,05
Мужчины	102,00 (98,50-105,75)	108,50 (105,25-112,00)	108,00 (103,75-115, 50)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	24,90 (23,65-27,50)	30,20 (26,33-33,63)	30,10 (25,30-39,05)	₁₋₂ =0,004, ₁₋₃ =0,013, ₂₋₃ >0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,55 (5,17-6,67)	5,90 (5,67-7,00)	5,70 (5,53-6,25)	>0,05
Инсулин, микро Ед/мл	7,60 (4,63-11,85)	11,25 (5,78-20,55)	9,00 (7,40-9,00)	>0,05
Индекс НОМА ИР	2,00 (1,09-4,11)	2,96 (1,47-6,27)	2,40 (1,83-2,40)	>0,05
ОХС, ммоль/л	3,90 (3,73-4,60)	4,65 (4,10-4,95)	3,90 (3,21-4,45)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20 (1,70-2,66)	1,71 (0,89-2,16)	1,76 (1,50-2,31)	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17 (0,99-1,56)	1,19 (1,12-1,42)	1,23 (0,94-1,38)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,36 (1,14-1,66)	1,59 (1,24-2,46)	1,79 (1,21-2,26)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	4,00 (2,54-7,10)	6,25 (5,13-9,53)	7,60 (5,50-11,20)	₁₋₂ =0,041, ₁₋₃ =0,004, ₂₋₃ >0,05

Продолжение таблицы 20

Показатели	Тканевой белок лептин, нг/мл			p
	<2,30 1 тертиль n=14	2,30-11,60 2 тертиль n=14	>11,60 3 тертиль n=14	
Толщина ПЖТ, мм	10,11 (2,62-10,11)	25,80 (19,20-25,80)	34,20 (28,05-43,80)	$_{1-2}>0,05,$ $_{1-3}=0,034,$ $_{2-3}>0,05$
Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.				

Достоверных различий в уровне ТБЛН в ПЖТ у больных ОКСбпST с гипертонической болезнью, фибрилляцией предсердий и без данных патологий не выявлено ($p>0,05$).

При оценке уровня ТБЛН в ПЖТ у больных ОКСбпST с сахарным диабетом 2 типа, наличием инсулинорезистентности, рассчитанной по индексу НОМА-ИР, и без данных патологий достоверных различий в данных группах больных не выявлено ($p>0,05$).

Уровень ТБЛН в ПЖТ у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, с имплантацией стента/стентов с лекарственным покрытием и без лекарственного покрытия, имеющих в анамнезе ИМ и без ИМ не отличался ($p>0,05$).

Был проведен линейный регрессионный анализ в группе больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ. Были установлены положительные связи между уровнем ТБЛН в ПЖТ и толщиной ПЖТ ($r=0,676$, $p=0,011$). Также выявлены положительные связи между уровнем ТБЛН в ПЖТ и ИМТ ($r=0,423$, $p=0,005$), концентрацией ЛН в крови ($r=0,542$, $p=0,001$) (рисунок 12).

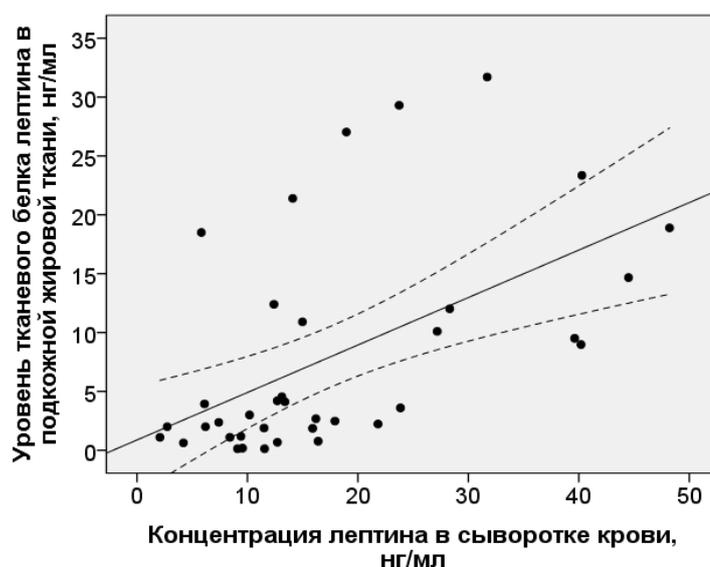


Рисунок 12 –Уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани и концентрация лептина в сыворотке крови (результаты линейного регрессионного анализа)

Методом множественной линейной регрессии, построенной пошаговым способом, из всех анализируемых показателей были выделены наиболее значимые факторы, определяющие уровень ТБЛН в ПЖТ. Наиболее значимым фактором, определяющим уровень ТБЛН в ПЖТ, явилась толщина ПЖТ в параумбиликальной области ($b=0,05$, $\beta=0,63$, $p=0,021$). Таким образом, регрессионное уравнение выглядит следующим образом:

$$\ln \text{ТБЛН (в ПЖТ)} = -0,09 + 0,05 \times X, \quad (5)$$

где X – Толщина ПЖТ в параумбиликальной области.

Статистическая значимость для модели в целом: $F=7,2$, $p=0,021$, $SE \text{ regr}=1,33$.

Заключение

Уровень тканевого белка оментина-1 и тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани у пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, и у обследованных без ИБС не различался.

Уровень тканевого белка оментина-1 и тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани у мужчин и женщин не отличался.

Уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ с полной реваскуляризацией миокарда был выше, чем у больных ОКСбпСТ с неполной реваскуляризацией миокарда.

Уровень как тканевого белка оментина-1, так и тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани не отличался у пациентов ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ с одно- и двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла.

Уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ был выше у женщин с абдоминальным ожирением, чем у пациенток с ОКСбпСТ без абдоминального ожирения. У мужчин подобных закономерностей не выявлено. Уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ с абдоминальным ожирением и без абдоминального ожирения не отличался.

Уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ с нормальным ИМТ был выше, чем у больных ОКСбпСТ с ожирением 1 степени. Уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани был выше у больных ОКСбпСТ с ожирением 1 и 2 степени, чем у пациентов с ОКСбпСТ с нормальной массой тела.

Более низкий уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани (тертиль 1) определялся у больных ОКСбпСТ с более высокими значениями инсулина сыворотки крови, индекса инсулинорезистентности НОМА-ИР, индекса массы тела, толщины подкожной жировой ткани. Более низкий уровень тканевого белка оментина-1 (тертиль 1) в подкожной жировой ткани определялся у женщин с ОКСбпСТ с более высокими значениями окружности талии.

Более высокий уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани (тертиль 3) определялся у больных ОКСбпСТ с более высокими значениями индекса массы тела, толщины эпикардальной и подкожной жировой ткани.

Уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных ОКСбпСТ с сахарным диабетом 2 типа и без данной патологии не отличался.

Методом линейного регрессионного анализа были установлены отрицательные связи между уровнем тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани и индексом массы тела, окружностью талии, толщиной подкожной жировой ткани, уровнем инсулина в крови, индексом инсулинорезистентности НОМА ИР. Были установлены положительные связи между уровнем тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани и концентрацией лептина в сыворотке крови, индексом массы тела, толщиной подкожной жировой ткани.

При проведении множественного линейного регрессионного анализа было установлено, что у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, значимыми факторами, определяющими уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани являются толщина подкожной жировой ткани в параумбиликальной области и индекс НОМА-ИР, а уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани – толщина подкожной жировой ткани в параумбиликальной области.

Глава 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ (12 МЕСЯЦЕВ) ЗА БОЛЬНЫМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО, В СВЯЗИ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Из 128 пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ (основная группа), в проспективное исследование длительностью 12 месяцев ($11,2 \pm 1,29$ месяцев), для выявления факторов, которые могут влиять на характер течения ИБС после перенесенного ОКСбпST были включены 104 человека (72 мужчины и 32 женщины) (81,2%). Эти больные выполняли данные им рекомендации в полном объеме и пришли на повторный визит. Больные ($n=24$ (18,8%)), не принимавшие всю назначенную терапию (то есть больные с низкой приверженностью к лечению) и/или не явившиеся на повторное обследование (визит 2) были исключены из исследования. Им были даны соответствующие рекомендации по лечению ИБС, гипертонической болезни, дислипидемии, ожирения и др. В течение указанного срока с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты на предмет выявления комбинированной конечной точки, возникшей ранее, чем через 12 месяцев, и оценки приверженности к терапии (в соответствии с имеющимися Российскими и Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с ОКСбпST) [38, 134]. В ходе телефонного контакта проводились также разъяснительные и мотивационные беседы для повышения приверженности пациентов к назначенной терапии.

Через 12 месяцев пациенты были повторно обследованы. Было проведено клиническое обследование, которое включало оценку антропометрических показателей, оценку уровня АД. У пациентов ОКСбпST был выполнен повторный забор крови и определены показатели липидного спектра сыворотки крови, уровень глюкозы и инсулина, рассчитан индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР.

Через 12 месяцев проспективного наблюдения уровни САД и ДАД, изучаемые антропометрические данные, показатели липидного спектра и метаболизма глюкозы не изменились по сравнению с исходными значениями. (таблица 21).

Таблица 21 – Уровни систолического и диастолического артериального давления, антропометрические показатели, показатели липидного спектра и метаболизма глюкозы у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, исходно и через 12 месяцев проспективного наблюдения

Показатель	Исходно n=104	Через 12 месяцев n=103	p
ОТ, см			
Женщины	94,00 (89,00-100,00)	96,00 (91,00-103,00)	>0,05
Мужчины	101,00 (96,00-112,00)	106,00 (101,85-118,50)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,37 (24,80-32,20)	29,95 (26,30-34,40)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00-150,00)	125,00 (112,00-140,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-90,00)	79,00 (71,00-88,00)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,10 (3,88-4,43)	3,70 (3,43-4,05)	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	2,06 (1,51-2,35)	1,65 (1,34-1,87)	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,23 (1,03-1,45)	1,35 (1,12-1,57)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,50 (1,15-2,11)	1,30 (0,98-1,76)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,50-6,78)	5,97 (5,60-7,03)	>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	7,80 (4,25-10,80)	7,95 (4,46-11,04)	>0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48-3,97)	2,09 (1,52-4,01)	>0,05

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА.

За время проспективного наблюдения у 39 (37,5%) больных (27 мужчин (26,0%), 12 (11,5%) женщин) с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, наступила ККТ. Медиана времени наблюдения до возникновения ККТ составила 6 (2,75-9,50) месяцев. Среди всех конечных точек наиболее часто встречалась клиника нестабильной стенокардии, которая была диагностирована у 27 (69,2%) больных. У 3 (7,7%) человек был задокументирован инфаркт миокарда. 15 больным ОКСбпST, перенесшим ЧКВ, при возникновении ОКС была выполнена повторная коронарография. Из них у 8 больных (20,5%) был задокументирован тромбоз стента/функционально значимый рестеноз стента, у 7 больных выявлен гемодинамически значимый стеноз артерии, ранее не подвергшейся ЧКВ. Таким образом, этой группе больных (15 человек) были определены показания к повторному ЧКВ. У одного больного был зафиксирован летальный исход вследствие внезапной сердечной смерти через 5 месяцев наблюдения. Следует отметить, что пациент, который умер, также был включен в анализ, так как при построении прогностической модели оценивались исходные параметры, рассматриваемые как потенциальные предикторы ККТ, и данный пациент выполнял все необходимые рекомендации по лечению. В ходе проспективного наблюдения такая конечная точка, как ОНМК по ишемическому типу, не была зарегистрирована.

Все больные (n=104), включенные в проспективное наблюдение, были разделены на 2 группы: пациенты с возникшей ККТ (с неблагоприятным течением ИБС) и пациенты без возникшей ККТ (с благоприятным течением ИБС). Больные с возникшей ККТ и без возникшей ККТ были сопоставимы по возрасту, уровню САД и ДАД, антропометрическим показателям, показателям липидного спектра и метаболизма глюкозы, толщине ЭЖТ и ПЖТ (таблица 22).

Таблица 22 – Возраст, уровень систолического и диастолического артериального давления, антропометрические показатели, показатели липидного спектра и метаболизма глюкозы, толщина подкожной и эпикардиальной жировой ткани у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, с возникшей комбинированной конечной точкой и без возникшей комбинированной конечной точки (при включении в исследование)

Показатель	Конечная точка (-) n=65 (62%)	Конечная точка (+) n=39 (38%)	p
Возраст, лет	63,00 (57,00-70,00)	65,00 (61,00-70,00)	>0,05
ОТ, см			
Женщины	96,00 (91,75-101,75)	94,25 (90,35-105,50)	>0,05
Мужчины	102,00 (94,75-113,75)	100,00 (93,75-111,75)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,76 (24,73-31,90)	29,85 (25,80-33,63)	>0,05
САД, мм рт.ст.	130,00 (116,00-147,50)	130,00 (113,75-150,00)	>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,00 (70,00-90,00)	80,00 (75,00-90,00)	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,30 (3,89-4,76)	4,28 (3,85-5,00)	>0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	2,24 (1,73-2,57)	2,43 (1,75-3,16)	>0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,20 (0,98-1,46)	1,24 (1,10-1,43)	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,60 (1,14-2,19)	1,49 (1,19-1,88)	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,86 (5,55-6,78)	5,86 (5,49-6,83)	>0,05
Инсулин, мкЕД/мл	7,95 (6,40-15,35)	7,50 (3,45-12,05)	>0,05
НОМА-ИР	1,95 (1,48-3,97)	2,09 (1,52-4,01)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	5,00 (4,30-6,20)	5,40 (4,80-5,90)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	31,55 (18,60-37,38)	26,40 (23,90-42,90)	>0,05

Примечание – САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань; ПЖТ – подкожная жировая ткань.

Была оценена встречаемость модифицируемых и немодифицируемых факторов риска ССЗ в группах больных ОКСбпСТ с ККТ и без возникшей ККТ. Больные в этих группах не отличались по встречаемости курения ($\chi^2=0,010$, $p>0,05$) и отягощенной наследственности по ССЗ ($\chi^2=1,26$, $p>0,05$). Больные с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС не отличались по распространенности гипертонической болезни ($\chi^2=0,022$, $p>0,05$), сахарного диабета 2 типа ($\chi^2=0,593$, $p>0,05$) и фибрилляции предсердий ($\chi^2=1,63$, $p>0,05$). Больные с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС не отличались по количеству ИМ в анамнезе ($\chi^2=0,54$, $p>0,05$). Больные ОКСбпСТ с ККТ по данным КАГ чаще имели гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА, чем больные без ККТ ($\chi^2=9,82$, $p=0,005$). У больных с ККТ и без возникшей ККТ различий по встречаемости гемодинамически значимого поражения ПМЖВ ЛКА, ОА и ПКА выявлено не было ($\chi^2=3,36$, $p=0,053$, $\chi^2=2,34$, $p>0,05$, $\chi^2=0,19$, $p>0,05$, соответственно). Больные с ККТ чаще имели неполную реваскуляризацию, чем больные без комбинированной конечной точки ($\chi^2=8,81$, $p=0,003$). Больные с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС не отличались по частоте имплантации стентов с лекарственным покрытием ($\chi^2=1,63$, $p>0,05$). По встречаемости ожирения, диагностированного по ИМТ и ОТ, больные с ККТ и больные без возникшей ККТ не отличались ($\chi^2=2,45$, $p>0,05$; $\chi^2=1,97$, $p>0,05$).

У больных с благоприятным и неблагоприятным течением ИБС были проанализированы концентрации ОМ-1 и ЛН в крови, уровни ТБОМ-1 и ТБЛН в ПЖТ и уровень экспрессии микроРНК-27а в крови. Достоверных различий по данным показателям в этих группах больных выявлено не было (таблица 23).

Таблица 23 – Концентрация оментина-1, лептина в сыворотке крови, уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани, уровень экспрессии микроРНК-27 в сыворотке крови у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ с возникшей комбинированной конечной точкой и без комбинированной конечной точки (при включении в исследование)

Показатель	Конечная точка (-)	Конечная точка (+)	p
Оментин-1, нг/мл (мужчины)	4,10 (1,80-6,61)	5,12 (2,66-8,67)	>0,05
Оментин-1, нг/мл (женщины)	18,30 (9,18-19,87)	11,08 (7,54-19,33)	>0,05
Лептин, нг/мл (мужчины)	16,64 (12,30-25,10)	18,96 (11,12-39,85)	>0,05
Лептин, нг/мл (женщины)	24,61 (14,93-47,27)	31,68 (22,29-47,48)	>0,05
Тканевой белок оментина-1, нг/мл	4,22 (0,89-10,92)	6,21 (1,79-37,53)	>0,05
Тканевой белок лептина, нг/мл	5,32 (2,88-13,76)	4,34 (1,94-12,87)	>0,05
МикроРНК-27а, УЕЭ	3,03 (1,23-5,66)	3,25 (2,08-6,37)	>0,05

Для исследования влияния различных факторов на наступление ККТ с учетом времени возникновения этих событий применяли регрессионную модель пропорционального риска Кокса. Достоинством данной модели в отличие от логистической регрессии или от дискриминантного анализа является то, что при оценке ее параметров учитывается время до наступления события. Экспоненциальные коэффициенты регрессии показывают во сколько раз больше риски у больных, подвергшихся воздействию выявленных факторов, по сравнению с некоторым базовым риском и трактуются как относительные риски (ОР). Положительные коэффициенты регрессии имеют ОР больше 1, а отрицательные меньше 1. Статистически значимые факторы риска имеют 95% доверительные интервалы (95% ДИ), не включающие 1.

Для установления факторов, определяющих риск развития неблагоприятных коронарных событий (комбинированная конечная точка) у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, оценивали совокупность тех или иных комбинаций анамнестических, клинико-лабораторных и ангиографических показателей (при включении в исследование).

Вначале применяли одномерный подход, то есть каждый потенциальный фактор риска рассматривался самостоятельно, независимо от других (таблица 24). Далее строилась модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом. Для их выявления применялось пошаговое включение по алгоритму Вальда.

Таблица 24 – Прогнозирование возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпСТ (одномерная регрессионная модель Кокса)

Потенциальные предикторы возникновения комбинированной конечной точки	Уровни предиктора	Exp(b), ОР (95%ДИ)	p
Пол	Мужской /Женский	0,86 (0,42-1,75)	>0,05
ОМ-1, нг/мл	Увеличение на 1	0,97 (0,91-1,03)	>0,05
ЛН, нг/мл (количественно)	Увеличение на 1	1,05 (1,02-1,07)	<0,001
ЛН, нг/мл (качественно)	1 тертиль <12,71	1	–
	2 тертиль 12,71-23,69	3,46 (1,19-10,05)	0,022
	3 тертиль >23,69	6,65 (2,14-20,66)	0,001
ТБОМ-1, нг/мл	Увеличение на 1	0,91 (0,60-1,38)	>0,05
ТБЛН, нг/мл	Увеличение на 1	1,00 (0,99-1,01)	>0,05
микроРНК-27а, УЕЭ (количественно)	Увеличение на 1	1,01 (0,95-1,07)	>0,05
микроРНК-27а, УЕЭ (качественно)	1 тертиль <1,8	1	–
	2 тертиль 1,8-4,91	5,17 (1,16-23,10)	0,031
	3 тертиль >4,91	1,11 (0,25-5,00)	>0,05
ОТ, см	Увеличение на 1	1,02 (1,00-1,05)	>0,05
ИМТ, кг/м ²	Увеличение на 1	1,03 (0,97-1,09)	>0,05
Толщина ПЖТ, мм	Увеличение на 1	1,02 (0,99-1,05)	>0,05
Толщина ЭЖТ, мм	Увеличение на 1	1,07 (0,96-1,19)	>0,05
Сахарный диабет 2 типа	Да/Нет	2,16 (1,02-4,58)	0,044
ОХС, ммоль/л	Увеличение на 1	1,12 (0,79-1,60)	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	Увеличение на 1	1,05 (0,68-1,61)	>0,05

Продолжение таблицы 24

Потенциальные предикторы возникновения комбинированной конечной точки	Уровни предиктора	Exp(b), ОР (95%ДИ)	p
ХС ЛПВП, ммоль/л	Увеличение на 1	1,29 (0,39-4,24)	>0,05
ТГ, ммоль/л	Увеличение на 1	1,28 (0,78-2,11)	>0,05
Тяжесть поражения коронарного русла	Многососудистое/ Одно- или двухсосудистое	1,85 (0,96-3,58)	>0,05
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	2,43 (1,12-5,25)	0,024
Значимость стеноза правой коронарной артерии	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,27 (0,62-2,58)	>0,05
Значимость стеноза передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерий	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,78 (0,77-4,10)	>0,05
Значимость стеноза огибающей ветви левой коронарной артерий	Гемодинамически значимый стеноз / Гемодинамически не значимый стеноз	1,63 (0,84-3,16)	>0,05
Оценка реваскуляризации	Неполная / Полная	2,39 (1,04-5,48)	0,040
Тип стента	Стент без лекарственного покрытия/ Стент с лекарственным покрытием	1,71 (0,65-3,78)	>0,05

Примечание – ОМ-1 – концентрация оментина-1 в сыворотке крови; ЛН – концентрация лептина в сыворотке крови; ТБОМ-1 – уровень тканевого белка оментина-1 в подкожной жировой ткани; ТБЛН – уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности НОМА; ПЖТ – подкожная жировая ткань; ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; УЕЭ – условные единицы экспрессии.

Оказалось, что среди факторов, потенциально влияющих на риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпST, статистическую значимость при одномерном подходе имели: концентрация ЛН в сыворотке крови (2 и 3 тертили), то есть более или равная 12,71 нг/мл, гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА, неполная реваскуляризации миокарда, наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета 2 типа.

Другие исследуемые факторы, а также факторы, характеризующие ожирение, в том числе толщина ЭЖТ, толщина ПЖТ не вошли в число значимых предикторов возникновения ККТ у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ в течение 12 месяцев наблюдения. Необходимо отметить, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови также не вошел в ряд статистически значимых предикторов возникновения ККТ. Вместе с тем, при сравнении риска возникновения ККТ при различных концентрациях микроРНК-27а в сыворотке крови было установлено, что больные, имеющие уровень микроРНК-27а в сыворотке крови, соответствующий среднему тертилю, имели повышенный риск возникновения неблагоприятных событий по сравнению с больными, имеющими уровень микроРНК-27а в сыворотке крови, соответствующий нижнему тертилю. Данное обстоятельство связано с тем, что у больных с верхним тертилем микроРНК-27а повышенного риска возникновения комбинированной конечной точки не наблюдали, то есть зависимость носила нелинейный характер. Это не может быть выявлено при рассмотрении признака как количественного, поскольку модель Кокса предполагает, что с каждым повышением признака на единицу на всем диапазоне его изучения риск неблагоприятного исхода увеличивается в определенное число раз. У изучаемых больных этого равномерного повышения риска не наблюдали. Поэтому разделение на отдельные диапазоны уровня экспрессии микроРНК-27а оказалось более продуктивным.

Учитывая отсутствие роли гендерного фактора в наступление комбинированной конечной точки при дальнейшем анализе пол пациентов не учитывался. При применении многомерной регрессионной модели Кокса наибольший предсказательный потенциал из установленных предикторов

возникновения ККТ был выявлен при концентрации ЛН в сыворотке крови более или равной 12,71 нг/мл и наличии гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА. Результаты прогнозирования возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпСТ с помощью многомерной регрессионной модели Кокса представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Прогнозирование возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпСТ (многомерная регрессионная модель Кокса)

Предиктор возникновения конечной точки	Уровни предиктора	Коэффициент регрессии Кокса, В	Стандартная ошибка В, SE	ОР (95% ДИ)	р
Значимость стеноза ствола левой коронарной артерии	Гемодинамически не значимый стеноз	0	0	1	–
	Гемодинамически значимый стеноз	1,38	0,44	3,96 (1,66-9,46)	0,002
Лептин, нг/мл	1 тертиль <12,71	0	0	1	–
	2 тертиль 12,71-23,69	1,68	0,62	5,38 (1,59-18,21)	0,007
	3 тертиль >23,69	2,52	0,69	12,46 (3,23-47,99)	<0,001

Уравнение прогнозирования возникновения комбинированной конечной точки с помощью регрессионной модели Кокса у больных ОКСбпСТ представлено следующим образом:

$$HR (h/h_0) = \exp (1,38 \times X_1 + b_2 \times 1), \quad (6)$$

где HR (hazard ratio) (h/h₀) – относительный риск возникновения конечной точки;

X₁=0, если гемодинамически не значимый стеноз ствола левой коронарной артерии;

X₁=1, если гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии;

b₂=0, если концентрация ЛН в сыворотке крови <12,71 нг/мл;

$b_2=1,68$, если концентрация ЛН в сыворотке крови равна от 12,71 до 23,69 нг/мл;

$b_2=2,52$, если концентрация ЛН в сыворотке крови $>23,69$ нг/мл.

Следует еще раз отметить, что регрессионная модель Кокса учитывает время до наступления события. И при совпадающих частотах возникновения конечной точки, у больных с высоким значением концентрации ЛН в сыворотке крови ККТ происходила раньше, что подтверждается при построении кривой Каплана-Мейера (рисунок 13).

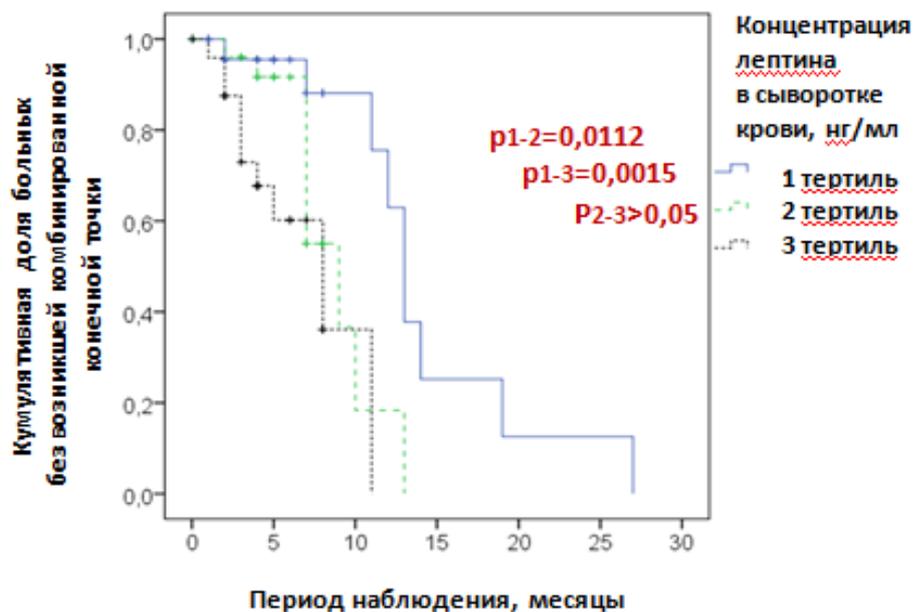


Рисунок 13 – Концентрации лептина в сыворотке крови (по тертилям) и время до возникновения комбинированной конечной точки (Кривая Каплана-Мейера)

Так, у больных ОКСбпСТ, имеющих концентрацию ЛН в сыворотке крови менее 12,71 нг/мл медиана времени до возникновения ККТ составила 13,0 (11,7-14,3) месяцев, а у больных со 2 и 3 тертилем ЛН в сыворотке крови ККТ происходила раньше (9,0 (6,00-12,00) месяцев и 8,0 (4,40-11,60) месяцев, соответственно, $p_{1-2}=0,0112$, $p_{1-3}=0,0015$, $p_{2-3}>0,05$).

Таким образом, у больных ОКСбпСТ с уровнем ЛН в сыворотке крови более или равным 12,71 нг/мл ККТ происходила раньше, чем у больных с концентрацией лептина в крови менее 12,71 нг/мл (рисунок 13, таблица 26).

Таблица 26 – Концентрации лептина в сыворотке крови (по тертилям) и время до возникновения комбинированной конечной точки

Лептин, нг/мл (качественно)	Время до возникновения конечной точки			
	медиана	стандартная ошибка	95% доверительный интервал медианы	
			нижняя граница	верхняя граница
1 тертиль <12,71	13,0	0,7	11,7	14,3
2 тертиль 12,71-23,69	9,0	1,5	6,0	12,0
3 тертиль >23,69	8,0	1,9	4,4	11,6

При построении кривой дожития в зависимости от гемодинамической значимости стеноза ствола ЛКА при одномерном подходе кривые Каплана-Мейера аналогично различались по лог-ранговому тесту. У пациентов с наличием гемодинамически значимого стеноза ЛКА ККТ происходила раньше, чем у пациентов со стенозом ствола ЛКА менее 50%: медиана времени до возникновения ККТ 7,00 (4,25-9,75) месяцев и 10,00 (7,43-12,57) месяцев ($p=0,014$), соответственно (рисунок 14, таблица 27).

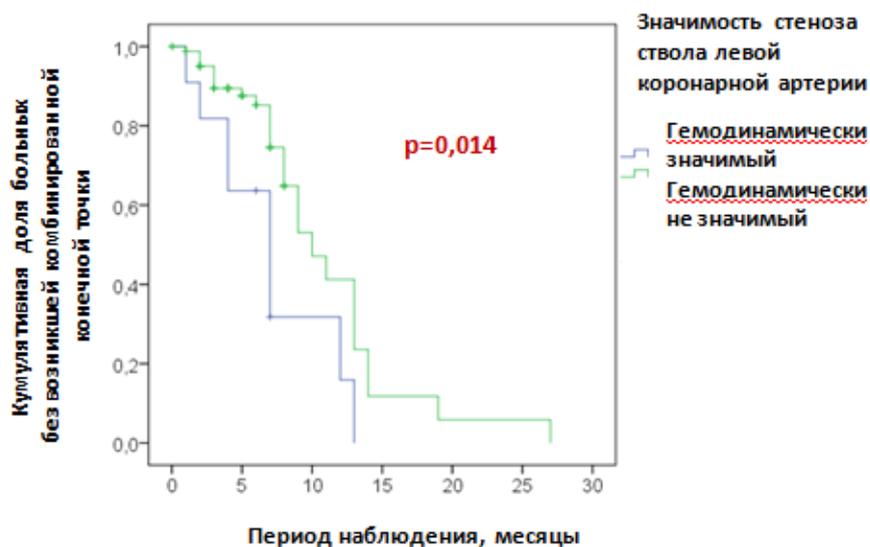


Рисунок 14 – Гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и время до возникновения комбинированной конечной точки (Кривая Каплана-Мейера)

Таблица 27 – Гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и время до возникновения комбинированной конечной точки

Стеноз ствола левой коронарной артерии	Время до возникновения конечной точки			
	медиана	стандартная ошибка	95% доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
Гемодинамически значимый стеноз	7,0	1,40	4,25	9,75
Гемодинамически не значимый стеноз	10,0	1,31	7,43	12,57

Далее приведены четыре клинических примера, которые подтверждают способ работы алгоритма, предлагающего оценивать развитие комбинированной конечной точки в течение одного года в конкретных клинических ситуациях (на основе полученной регрессионной модели) у больных ОКСбпСТ.

Пример 1. У пациента Б., 64 лет, с ОКСбпСТ по данным проведенной коронарографии не было выявлено поражения ствола левой коронарной артерии, был выявлен стеноз 70% огибающей артерии и стеноз 99% третьей ветви тупого края, по поводу чего больной перенес баллонную ангиопластику со стентированием огибающей артерии и третьей ветви тупого края от 01.12.2016. Концентрация ЛН в сыворотке крови у данного пациента составила 9,41 нг/мл (1 тертиль). На основании применения регрессионной модели Кокса получаем уравнение:

$$HR = \exp (b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2) = \exp (1,38 \times 0 + 0 \times 1) = \exp (0) = 1,0$$

Таким образом, у пациента Б. риск более раннего возникновения конечной точки в 1,0 раз выше базового, то есть не превышает базовый риск. За время проспективного наблюдения в течение 12 месяцев у пациента Б. конечная точка не была задокументирована.

Пример 2. У пациента К., 66 лет, с ОКСбпСТ по данным проведенной коронарографии не было выявлено поражения ствола левой коронарной артерии, но был выявлен стеноз правой коронарной артерий 85%, по поводу чего больной перенес баллонную ангиопластику со стентированием правой коронарной артерии от 16.01.2017. Концентрация ЛН в сыворотке крови у данного пациента составила 14,137 нг/мл (2 тертиль). На основании применения регрессионной модели Кокса получаем уравнение:

$$HR = \exp (b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2) = \exp (1,38 \times 0 + 1,68 \times 1) = \exp (1,68) = 5,4$$

Таким образом, у пациента К. риск более раннего возникновения конечной точки в 5,4 раза выше базового. За время проспективного наблюдения у пациента К. была задокументирована конечная точка 22.08.2017 (через 7 месяцев проспективного наблюдения).

Пример 3. У пациентки Е., 66 лет, с ОКСбпСТ по данным проведенной коронарографии не было выявлено гемодинамически значимого стеноза ствола левой коронарной артерии, был выявлен стеноз правой коронарной артерии 90%, по поводу чего больная перенесла баллонную ангиопластику со стентированием правой коронарной артерии от 01.12.2016. Концентрация ЛН в сыворотке крови у данной пациентки составила 39,621 нг/мл (3 тертиль). На основании применений регрессионной модели Кокса получаем уравнение:

$$HR = \exp (b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2) = \exp (1,38 \times 0 + 2,52 \times 1) = \exp (2,52) = 12,4$$

Таким образом, у пациентки Е. риск более раннего возникновения конечной точки в 12,4 раза выше базового. За время проспективного наблюдения у пациентки Е. была задокументирована конечная точка 12.05.2017 – через 5 месяцев проспективного наблюдения, что раньше, чем у пациента К. из второго примера.

Пример 4. У пациента П., 56 лет, с ОКСбпСТ по данным проведенной коронарографии был выявлен гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии до 75%, по поводу чего больной перенес баллонную ангиопластику со стентированием левой коронарной артерии от 01.02.2017.

Концентрация ЛН в сыворотке крови у данного пациента составила 52,2 нг/мл (3 тертиль). На основании применения регрессионной модели Кокса получаем уравнение:

$$HR = \exp(b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2) = \exp(1,38 \times 1 + 2,52 \times 1) = \exp(3,90) = 49,4.$$

Таким образом, у пациента П. риск более раннего возникновения конечной точки в 49,4 раза выше базового, что много выше, чем у пациентов из второго и третьего примеров. За время проспективного наблюдения у пациента К. была задокументирована конечная точка 28.03.2017 – через 1,5 месяца проспективного наблюдения, что раньше, чем у пациента К. из второго примера и пациентки Е. из третьего примера.

Заключение

За больными ОКСбпST, перенесших ЧКВ, было осуществлено проспективное наблюдение (срок наблюдения 12 месяцев) с целью выявления факторов, которые могут определять характер течения ИБС после перенесенного ЧКВ. Из 128 пациентов с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, в проспективное исследование были включены 104 человека (72 мужчины и 32 женщины) (81,2%). 24 человека (18,8%) с низкой приверженностью к лечению и/или не явившиеся на повторное обследование не вошли в статистический анализ.

За время проспективного наблюдения у 39 больных (37,5%) (27 мужчин, 12 женщин) с ОКСбпST, перенесших ЧКВ, была задокументирована комбинированная конечная точка. За комбинированную конечную точку принимали возникновение нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда, тромбоза стента или функционально значимого рестеноза стента, острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, летального исхода.

По результатам построенной регрессионной модели пропорционального риска Кокса среди факторов потенциально влияющих на риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, наибольшую значимость показали концентрация ЛН в сыворотке крови более или

равная 12,71 нг/мл, гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии, неполная реваскуляризации миокарда, наличие сопутствующей патологии в виде сахарного диабета 2 типа, однако наибольший предсказательный потенциал из них имели концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл и гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии.

Глава 6

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют за собой лидирующие позиции среди причин смертности не только в России, но и во всем мире. Согласно данным Минздрава РФ, смертность от болезней системы кровообращения за период январь – октябрь 2020 года остается высокой и составила 620,7 умерших на 100 тыс населения, что выше на 6,6% по сравнению с аналогичным периодом 2019 года [22]. Одной из целей Национального проекта здравоохранения, является снижение смертности от инфаркта миокарда к 2024 году до 30,6 случаев на 100 тыс населения в год, в том числе за счет повышения доступности и расширения применения ЧКВ. Хорошо известно, что ОКС – одна из наиболее тяжелых форм ИБС, и даже возможность широкого применения реваскуляризации миокарда при ОКС не всегда определяет дальнейшее благоприятное течение заболевания [7, 37]. Более того, отдаленный прогноз у больных ОКСбпST чаще хуже, чем у больных ОКС с подъемом сегмента ST. Это может быть связано с большим количеством причин: с наличием многососудистого поражения коронарных артерий, коморбидной патологией, с большим возрастом больных ОКСбпST и другими. Так, особое внимание в последние годы исследователи уделяют влиянию нейрогуморальной активности жировой ткани на риск неблагоприятного течения ИБС, активно обсуждается роль генетических и эпигенетических факторов [47, 203].

Таким образом, на сегодняшний день проблема выявления новых факторов, способствующих развитию и неблагоприятному течению ИБС у больных ОКСбпST, в том числе у больных, перенесших ЧКВ, с дальнейшей возможной перспективой воздействия на них является важной и актуальной для современной кардиологии.

Выполненное исследование проводилось в два этапа. На первом этапе у всех пациентов были проанализированы результаты клинического и выполненных лабораторно-инструментальных методов обследования.

Жировая ткань секретирует большое количество биологически активных молекул – адипоцитокинов, которые принимают участие в регуляции различных процессов в организме (воспаления, метаболизма липидов и глюкозы, определении чувствительности тканей к инсулину и других) и, могут вносить свой вклад в процессы формирования и течения сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС.

Известно, что ОМ-1 – адипоцитокин, который синтезируется преимущественно в висцеральной ЖТ, и в меньшей степени в подкожной ЖТ, а также некоторыми другими клетками [207]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ОМ-1 может обладать противовоспалительными и протективными свойствами при ССЗ [207, 231]. Вместе с тем, в настоящее время результаты опубликованных работ, посвященных оценки роли ОМ-1 в патогенезе ИБС противоречивы. Так, в исследовании Т.М.К. Motawi et al. (2018) было показано, что уровень ОМ-1 снижен у больных ИБС и минимальный у больных с ИБС, ожирением и СД [247]. Одной из причин таких результатов авторы данной работы называют наличие ассоциаций между уровнем ОМ-1 и другими изучаемыми в этом исследовании адипоцитокинами: положительной с васпином, а также отрицательной с апелином. Наличие перекрестных взаимодействия между АЦ, предположительно, может играть одну из решающих ролей в патогенезе ИБС у больных с СД 2 типа и ожирением.

Однако, в работе Z. Matloch et al. (2018) эти результаты не нашли подтверждения [114]. Авторами в данном исследовании было установлено, что уровень ОМ-1 в сыворотке крови у больных ИБС без СД 2 типа, пациентов с ИБС и СД 2 типа, обследованных без данных патологий перед плановым кардиохирургическим лечением не отличался. Авторы считают, что такие результаты могут быть связаны с небольшим объемом выборки и различиями в характеристике групп, в частности, в этническом происхождении больных. Также

отсутствие изменений в уровне ОМ-1 может обусловлено тем фактом, что в данном исследовании не был проанализирован гендерный фактор.

Несмотря на то, что ЛН является наиболее изученным адипоцитоклином, данные о его роли в патогенезе ИБС также неоднозначны. В исследовании T. Zhang et al. (2019) было определено, что больные ИБС имеют более высокие уровни ЛН [174]. Данные результаты авторы объясняют атерогенным действием ЛН, и в том числе возможным снижением лептином активности параоксоназы. Вместе с тем, в работе L.A. Simiti et al. (2016) было показано, что повышенный уровень ЛН может рассматриваться как благоприятный прогностический маркер у больных с ИБС и ожирением [109]. Авторы данной работы предполагают, что гиперлептинемия может не являться непосредственной причиной атерогенеза, а, в большей степени, отражать резистентность к ЛН.

В проведенном исследовании было установлено, что у больных ИБС, как с ОКСбпСТ, так и со стабильным течением ИБС концентрация ОМ-1 в крови ниже, чем у пациентов без ИБС. Такая закономерность была установлена как у мужчин, так и у женщин. Концентрация ЛН в сыворотке крови у мужчин с ИБС была выше, чем у обследованных мужчин без данной патологии. Данные результаты можно объяснить разными патогенетическими механизмами влияния ОМ-1 и ЛН на гемодинамику, эндотелиальную дисфункцию, липидный обмен. Так, известно, что ОМ-1 может обладать противовоспалительным действием, которое, в частности, проявляется в ингибировании индуцированной TNF- α экспрессии циклооксигеназы-2 [9]. Кроме того, ОМ-1 может напрямую ингибировать адгезию лимфоцитов, нивелировать эндотелиальную дисфункцию и способствовать вазодилатации [208, 243]. Лептин, обладая проатерогенным эффектом, может принимать участие в процессах хронического воспаления, пролиферации неоинтимы, гипертрофии гладкомышечных клеток [243, 260]. Более того, доказаны способность ЛН влиять на продукцию провоспалительных молекул, таких как ИЛ-2, ИЛ-6, а также его участие в процессах окислительного стресса [8, 9]. Также, в ряде работ было установлено, что уровень ЛН повышается

при инфаркте миокарда [24]. Данные эффекты могут обуславливать снижение уровня ОМ-1 и повышение уровня ЛН в сыворотке крови у больных ИБС.

Вместе с тем, в проведенном исследовании у женщин с ОКСбпST, со стабильным течением ИБС и без ИБС уровень ЛН в сыворотке крови не отличался. Отсутствие достоверного повышения уровня ЛН в сыворотке крови у женщин с ИБС, по сравнению со значением этого показателя у женщин без данной патологии, может быть обусловлено несколькими причинами. Так, на уровень ЛН в сыворотке крови у женщин оказывает значимое влияние гормональный фон, в частности уровень ЛН в сыворотке крови может повышаться в первую фазу менструального цикла, может быть повышен у женщин с заболеваниями, сопровождающимися гиперэстрогемией, а также снижен в период менопаузы [177, 250]. Кроме того, в ряде работ было показано, что в период менопаузы женщины подвержены большому риску развития ожирения, наличие которого также может влиять на уровень ЛН в сыворотке крови [125, 126]. Еще одним фактором, оказывающим влияние на уровень ЛН в сыворотке крови – является преобладание подкожной ЖТ над висцеральной ЖТ у женщин по сравнению с мужчинами [35]. Также известно, что на уровень ЛН могут оказывать непосредственное влияние и другие АЦ, такие как TNF- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, в частности, по механизму «стресса эндоплазматического ретикулума» в гипоталамусе [33, 156]. В проведенном исследовании было установлено, что у больных ОКСбпST, перенесших ЧКВ, наиболее значимыми факторами, определяющими концентрацию ОМ-1 в сыворотке крови, являются пол и ИМТ, а концентрацию ЛН – ИМТ, пол и уровень ТГ в сыворотке крови.

Было установлено, что у женщин концентрация ЛН и ОМ-1 в сыворотке крови выше, чем у мужчин. Данные закономерности согласуются с проведенными ранее исследованиями [199, 250] и могут объясняться как различиями в гормональном статусе пациентов, так и половым диморфизмом ЖТ [138, 250]. Также в проведенном исследовании было показано, что помимо пола еще одним фактором, который может влиять на концентрацию ОМ-1 и ЛН в сыворотке крови является ИМТ. ИМТ является расчетным показателем, который наиболее часто

используется для верификации ожирения [111]. Однако существенным недостатком оценки ИЗМТ и ожирения по ИМТ признается тот факт, что ИМТ не отражает характер распределения ЖТ. Вместе с тем, доказано наличие взаимосвязи между уровнем ЛН и общим количеством ЖТ, независимо от ее распределения [28, 87]. Полученные нами результаты также согласуются с исследованием, выполненным F. Montazerifar et al. (2016), в котором по данным многофакторного регрессионного анализа была выявлена связь между уровнем ЛН в сыворотке крови и ИМТ, после поправки на пол и возраст [204]. В работе M. Waluga et al. (2017) было показано, что большой объем ЖТ как висцеральной, так и подкожной, у больных с ожирением может влиять на уровень ОМ-1 в сыворотке крови. Одним из механизмов данного процесса является прогрессирование воспалительной активности ЖТ на фоне ожирения и неалкогольной жировой болезни печени [144]. Данные закономерности также согласуются с результатами исследования D.A. de Luis et al. (2018), в котором в ходе проведения множественного регрессионного анализа было установлено, что у больных, перенесших бариатрические операции, факторами, определяющими уровень ОМ-1 в сыворотке крови наряду с возрастом и полом, является ИМТ [218].

Кроме этого, по данным проведенного исследования еще одним фактором, влияющим на концентрацию ЛН в сыворотке крови, является уровень ТГ. Это согласуется с результатами экспериментальной работы W.A. Banks et al. (2018), где было показано, что ТГ способны проникать через гематоэнцефалический барьер, могут обнаруживаться в спинномозговой жидкости человека и индуцировать устойчивость к центральным рецепторам ЛН, оказывая влияние на функции лептина [268].

В последние годы большое внимание исследователей стало уделяться не только изучению уровня АЦ в крови, но и в жировой ткани. Так обсуждается проблема дисбаланса адипоцитокинов, особенностей их секреции в различных типах ЖТ и их влияние на кардиометаболический риск и прогноз у больных с различными ССЗ, в том числе разными формами ИБС. Известно, что подкожная

ЖТ высвобождает адипоцитокины в общий кровоток, оказывая системное воздействие, а висцеральная жировая ткань дополнительно может оказывать и местное действие на органы и ткани [200, 254, 272]. Необходимо отметить, что патогенетическая роль уровня тканевого белка ОМ-1 и ЛН в подкожной ЖТ при ИБС изучена недостаточно, проведенные исследования малочисленны, а их результаты не однозначны [216, 269].

В проведенном исследовании было установлено, что уровень ТБОМ-1 и ТБЛН в подкожной ЖТ у больных ОКСбпСТ и у обследованных без ИБС не отличались. Данные результаты согласуются с материалами исследования О.В. Груздевой и соавторов (2018), в котором оценивался уровень ЛН в подкожной ЖТ и эпикардиальной ЖТ у больных с клиникой стенокардии напряжения II-III ФК, и было показано, что у больных ИБС и висцеральным ожирением отмечалось повышение уровня ТБЛН в эпикардиальной ЖТ, по сравнению с больными без висцерального ожирения, тогда как в ПЖТ аналогичных закономерностей выявлено не было [269]. Кроме этого, в исследовании Y. Du et al. (2016) было установлено, что ТБОМ-1 как у больных с ИБС, так и у обследованных без ИБС преимущественно определялся в эпикардиальной ЖТ и в минимальном количестве в подкожной ЖТ. Более того, при проведении множественной линейной регрессии наличие ИБС было независимым предиктором снижения уровня ОМ-1 в сыворотке крови и экспрессии мРНК ОМ-1 в эпикардиальной ЖТ, но не уровня тканевого белка ОМ-1 в подкожной ЖТ [97]. Наиболее вероятно, одним из ведущих факторов, определяющих уровень ТБОМ-1 в ЖТ, может являться наличие ожирения и возникающий дисбаланс в продукции АЦ при данном заболевании, а также объем и характер распределения ЖТ [24, 91, 97, 254]. Так, в нашем исследовании одним из факторов, в наибольшей степени определяющих уровень тканевого белка ОМ-1 у больных ОКСбпСТ, является толщина подкожной ЖТ в параумбликальной области.

Кроме этого, в проведенном исследовании еще одним фактором, влияющим на уровень ТБОМ-1 помимо толщины подкожной ЖТ, является индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР. Это согласуется с данными других

исследователей. Так, в работе S. Greulich et al. (2013) *in vitro* было установлено, что рекомбинантный OM-1 способен нивелировать резистентность к инсулину в кардиомиоцитах, помещенных в кондиционированную среду, которая была получена из ЖТ больных СД 2 типа [113]. Аналогичные результаты получены в исследовании A. Fernández-Trasancos et al. (2017), в котором стромальные сосудистые клетки подкожной ЖТ у больных после кардиохирургического лечения подвергали воздействию OM-1. Результатом этого воздействия стало улучшение инсулиновой активности подкожной ЖТ [216].

С учетом предполагаемых связей между уровнем тканевого белка OM-1 и ЛН в подкожной ЖТ и концентрацией изучаемых АЦ в сыворотке крови в нашем исследовании был проведен поиск данных ассоциаций у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ. Не было выявлено ассоциации между концентрацией OM-1 в сыворотке крови и уровнем ТБОМ-1 в подкожной ЖТ у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ. Вместе с тем, методом линейного регрессионного анализа была установлена положительная связь между уровнем ТБЛН в подкожной ЖТ и концентрацией ЛН в крови у больных ОКСбпСТ. Данные закономерности наиболее вероятно обусловлены типом ЖТ, которая преимущественно продуцирует OM-1 и ЛН, а именно висцеральная ЖТ и подкожная ЖТ, соответственно [24, 254]. Отсутствие связи между уровнем OM-1 в крови и в ПЖТ также может быть обусловлено более низкой метаболической активностью подкожной ЖТ и меньшей плотностью липолитических рецепторов в подкожной ЖТ по сравнению с висцеральной ЖТ [272]. Полученные результаты согласуются с работой О.В. Груздевой и соавторов (2018), где была выявлена положительная корреляционная связь между содержанием ЛН в сыворотке крови и уровнем ЛН в ПЖТ у больных ИБС [269]. Более того, было показано, что в ПЖТ в отличие от ЭЖТ отмечается увеличение индекса свободного лептина, что может свидетельствовать о наличии лептинорезистентности в ПЖТ у больных ИБС. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения роли тканеспецифической продукции АЦ в ЖТ у больных ИБС.

В проведенном исследовании была оценена концентрация ОМ-1, ЛН в сыворотке крови, уровень их тканевого белка в подкожной ЖТ у больных ОКСбпСТ с разной тяжестью поражения коронарного русла. Было установлено, что у больных ИБС, независимо от наличия ОКСбпСТ, концентрация ОМ-1 в крови при многососудистом поражении коронарного русла ниже, чем при одно- и двухсосудистом поражении коронарных артерий. В ряде работ была выявлена связь между сниженным уровнем ОМ-1 в крови и тяжестью атеросклеротического поражения сонных артерий, в том числе с нестабильностью атеросклеротических бляшек [220, 259]. Механизмы антагонистического влияния ОМ-1 на прогрессирование атеросклеротического процесса многообразны и широко обсуждаются. Так, было показано, что *in vitro* ОМ-1 способствует дифференцировке макрофагов с противовоспалительным фенотипом М2 и подавляет воспалительные реакции и образование пенистых клеток [121]. Также известно, что ОМ-1 способен вызывать вазодилатацию и противодействовать эндотелиальной дисфункции за счет активации путей аденозин-5-монофосфат-активируемой протеинкиназы и эндотелиальной синтазы оксида азота [206]. Более того, в исследовании Y. Du et al. (2016) было установлено, что у больных ИБС не только снижена концентрация ОМ-1 в крови по сравнению со значением этого показателя у обследованных без ИБС, но и у больных ИБС уровень экспрессия гена ОМ-1 в эпикардальной ЖТ, окружающей коронарные сегменты с гемодинамически значимым стенозом коронарных артерий, был ниже, чем в эпикардальной ЖТ, окружающей сегменты без наличия стеноза коронарных артерий [97]. Таким образом, одним из механизмом развития многососудистого и следовательно более тяжелого поражения коронарного русла может быть более сильный провоспалительный профиль АЦ в эпикардальной ЖТ, в частности ассоциированный со снижением уровня ОМ-1. Учитывая непосредственное анатомическое соседство, в том числе на микроциркуляторном уровне, между эпикардальной ЖТ и коронарными артериями, предполагается, что тканеспецифическая экспрессия ОМ-1 в эпикардальной ЖТ тесно связана с локальным коронарным атеросклерозом через паракринные и вазокринные механизмы.

Обсуждая роль ЛН в крови при различной тяжести поражения коронарного русла, стоит отметить, что в проведенном исследовании у больных с различными формами ИБС концентрация ЛН в крови при многососудистом поражении и при одно-двухсосудистом поражении коронарных артерий не отличалась. Аналогичные результаты получены в работе Н.А. Khafaji et al. (2012), где не было выявлено достоверных ассоциаций между увеличением уровня ЛН и количеством пораженных коронарных артерий у больных с инфарктом миокарда [129]. Авторы данной работы предполагают, что уровень ЛН в крови может рассматриваться как маркер острого повреждения миокарда, но не как маркер тяжести поражения коронарного русла. Также авторы подчеркивают тот факт, что не было выявлено раннего пика в уровне ЛН в крови у пациентов, которые имели коронарную реперфузию после тромболитической терапии, по сравнению с теми, кто не достиг реперфузии. Это может свидетельствовать о том, как считают авторы, что ЛН не высвобождается из кардиомиоцитов, а является, главным образом, реактантом острой фазы, аналогично С-реактивному белку. Этот вывод авторов также согласуется и с другими исследованиями [176].

Вместе с тем, в ряде работ было установлено, что повышение уровня ЛН в крови может являться значимым фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза [24]. Эффекты ЛН при атеросклерозе разнообразны. Так, ЛН может способствовать снижению эластичности сосудистой стенки [243]. Также ЛН может оказывать влияние на гемостаз и повышение риска тромбообразования, увеличивать продукцию ХС ЛПНП и ТГ, как было показано в исследовании С.А. Сметнева (2015) и других авторов [39, 61, 102]. Кроме этого, ЛН может способствовать продукции многих воспалительных агентов (TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и др.) и таким образом инициировать процесс атерогенеза [24, 243].

Данные эффекты ЛН нашли подтверждение и в проведенном исследовании. Было установлено, что у мужчин с ОКСбпST и наличием гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА концентрация ЛН в сыворотке крови выше, чем у больных ОКСбпST без гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА. Это согласуется с результатами исследования J.F. Tsai et al. (2016), по данным

которого уровень ЛН в крови положительно коррелировал с количеством ангиографически подтвержденных стенозов коронарных артерий [103]. Кроме этого, в крупном исследовании С. Caselli et al. (2019), при проведении многофакторного регрессионного анализа было установлено, что повышенный уровень ЛН, наряду с повышенным уровнем ИЛ-6 и пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 в сыворотке крови, мужским полом, возрастом, отсутствием терапии статинами был независимым предиктором тяжести коронарного атеросклероза у больных ИБС по данным МСКТ-ангиографии коронарных артерий [101].

В проведенном исследовании было установлено, что уровень тканевого белка ОМ-1 и ЛН в подкожной ЖТ у больных ОКСбпСТ при одно- и двухсосудистом поражении и многососудистом поражении коронарных артерий не отличался. В литературе встречаются единичные исследования о роли ТБОМ-1 и ТБЛН в подкожной ЖТ при различной тяжести поражения коронарного русла у больных ИБС. В работе L. Mach et al. (2017) оценивался уровень ЛН в подкожной ЖТ и эпикардиальной ЖТ у больных до и после кардиохирургического лечения в условиях аппарата искусственного кровообращения [157]. Было установлено, что уровень ТБЛН в эпикардиальной ЖТ снижался после кардиохирургического вмешательства, тогда как уровень ТБЛН в подкожной ЖТ значимо не изменился. Кроме того, в ряде работ было показано, что в адипоцитах подкожной ЖТ увеличение содержания провоспалительных адипоцитокинов, и прежде всего ЛН, нивелируется возрастанием концентрации ИЛ-10, в том числе у больных с многососудистым поражением коронарных артерий [163, 269]. Кроме того, авторы данных работ подчеркивают, что дисбаланс АЦ в крови и в жировой ткани был связан со степенью тяжести поражения коронарного русла у больных ИБС, имеющих висцеральное ожирение, по сравнению с больными ИБС без висцерального ожирения. Таким образом, нейрогуморальная активность эпикардиальной ЖТ и подкожной ЖТ значимо отличаются, необходимы дальнейшие исследования для более точного определения роли тканевого белка ОМ-1 и ЛН в ЖТ у больных ИБС.

В последние годы пристальное внимание исследователей посвящено генетическому контролю различных биологических процессов. Был выявлен класс малых некодирующих РНК (микроРНК), которые регулируют экспрессию генов путем деградации таргетных мРНК, функционируя как фактор транскрипции [194, 241]. МикроРНК, ассоциированные с ССЗ, способны принимать участие в регуляции различных патологических процессах, в том числе ожирения и атеросклероза.

В настоящее время активно изучается ряд микроРНК, ассоциированных с ИБС, среди них микроРНК-27а [187, 192, 257]. В экспериментальном исследовании Z. Li et al. (2018) *in vivo* было показано, что микроРНК-27а участвует в связанном с ЛН снижении уровня стероидного регуляторного связывающего белка-1с, который играет ключевую роль в ингибировании активации гепатоцеллюлозы, – важного этапа фиброгенеза печени, ассоциированного с ожирением [180]. Более того, установлены взаимосвязи между уровнем микроРНК-27а и экспрессией TNF- α [195].

МикроРНК-27а относится к семейству кардиоспецифичных микроРНК27. Они способны высвобождаться из кардиомиоцитов в циркулирующую кровь и их уровень в сыворотке крови и других биологических жидкостях может изменяться при различных ССЗ, в том числе при ОКС [194, 202]. На сегодняшний день микроРНК-27а рассматривается не только как маркер атеросклероза, но и как потенциальная терапевтическая мишень при ИБС [49].

В проведенном исследовании было установлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ИБС был выше, чем у обследованных без ИБС, а наибольший уровень экспрессии микроРНК-27а выявлен у больных ОКСбпСТ. Данные результаты согласуются с работой Т.А. Shvangiradze et al. (2016), в которой было установлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а в группе больных со стабильным течением ИБС выше, чем у обследованных без ИБС [49]. МикроРНК-27а может участвовать в различных биологических процессах при атеросклерозе, таких как эндотелиальная дисфункция, липидный обмен, дестабилизация

атеросклеротической бляшки и многое другое. В исследовании М. Lucrecia Alvarez (2015) изучался механизм влияния микроРНК-27а при атеросклеротическом поражении и было установлено, что микроРНК-27а снижает уровни рецептора ХС ЛПНП в крови на 40% не только за счет прямого связывания с его 3'-нетранслируемой областью, но также косвенно, вызывая трехкратное увеличение уровня пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, что усиливает деградацию рецептора ХС ЛПНП. Более того, ингибирование микроРНК-27а с использованием блокирующих нуклеиновых кислот вызывало повышение уровней рецептора ХС ЛПНП в крови на 70% [189].

Мы предположили влияние микроРНК-27а не только на иницирование атеросклеротического процесса, но и на его тяжесть и прогрессирование. В нашей работе было выявлено, что уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови у больных ИБС, имеющих многососудистое поражение коронарного русла, был выше, чем у больных с одно- и двухсосудистым поражением коронарного русла. Данные результаты согласуются с работой E. Dudink et al. (2019), в которой было показано, что повышенный уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у женщин с ИБС ассоциируется со степенью кальцификации коронарных артерий по данным МСКТ-ангиографии коронарных артерий и положительно коррелирует с показателем Агатстона [271]. Более того, в работе С.Н. Yeh et al. (2012) было выявлено, что из 103 исследуемых микроРНК именно микроРНК-27а в экспериментальной модели иницирования гипоксии показала свое участие в процессах активации апоптоза посредством влияния на уровень ИЛ-10 [191].

В ряде работ было установлено что, уровень микроРНК-27а в крови может быть фактором риска ОКС. Так в исследовании Y. Zhu et al. (2016) были получены данные о том, что повышенный уровень микроРНК-27а в сыворотке крови может рассматриваться как фактор риска ИМ и нестабильной стенокардии [202]. В другом исследовании в ходе проспективного наблюдения было показано, что более высокие концентрации микроРНК-27а в крови ассоциировались с более частыми повторными госпитализациями по сердечно-сосудистым причинам (в том числе ОКС) [183].

В проведенном исследовании с помощью метода логистической регрессии было рассчитано пороговое значение уровня экспрессии микроРНК-27а, при котором повышается риск ОКСбпСТ у больных ИБС – $\geq 2,07$ УЕЭ (чувствительность – 67,5%, специфичность – 59,6%). Наиболее вероятно, повышенный уровень экспрессии микроРНК-27а может рассматриваться как маркер ОКСбпСТ. Кроме этого, в ряде исследований было установлено, что повышенный уровень микроРНК-27а в сыворотке крови может рассматриваться как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания у больных ИБС после перенесенного ИМ [82, 202], однако исследований, в которых рассчитывался бы пороговый уровень микроРНК-27а, ассоциированный с ОКСбпСТ у больных ИБС, в настоящее время нет.

На втором этапе исследования проводился поиск предикторов неблагоприятного течения ИБС у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ. Было проведено проспективное наблюдение за больными в этой группе длительностью 12 месяцев. В течение указанного периода с пациентами проводились ежемесячные телефонные контакты на предмет выявления комбинированной конечной точки. За комбинированную конечную точку в проведенной работе принимали возникновение: нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда, тромбоза стента или функционально значимого рестеноза стента, острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу, летального исхода.

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о достаточно высокой частоте неблагоприятного течения ИБС у больных ОКС после перенесенного ЧКВ – от 7,1% до 69,8% [7]. Эти данные согласуются с результатами проведенной работы. Так, в нашем исследовании по данным проспективного наблюдения 37,5% (39 больных) ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, имели неблагоприятное течение ИБС, то есть у них была зарегистрирована комбинированная конечная точка.

Для выявления факторов, оказавших влияние на наступление конечной точки, была использована регрессионную модель пропорционального риска

Кокса. Данная модель позволяет учесть не только сам факт возникновения конечной точки, но и время до наступления неблагоприятного события.

Первым этапом применяли одномерный подход, то есть каждый потенциальный фактор риска неблагоприятного течения ИБС у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, рассматривался самостоятельно, независимо от других. По результатам одномерного подхода среди всех изученных факторов потенциально влияющих на риск возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, статистическая значимость была определена для таких показателей, как концентрация ЛН в сыворотке крови ($\geq 12,71$ нг/мл), гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА, неполная реваскуляризации миокарда и наличие сопутствующей патологии в виде СД 2 типа.

Стоит отметить, что больные с уровнем микроРНК-27а в крови, соответствующим среднему тертилю, имели более высокий риск возникновения неблагоприятных событий по сравнению с больными со значением этого показателя, соответствующим нижнему тертилю. Однако уровень экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови не вошел в ряд статистически значимых предикторов возникновения комбинированной конечной точки у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, так как зависимость носила нелинейный характер, что, наиболее вероятно, обусловлено тем, что среди конечных точек оценивалось возникновение не только ОКСбпСТ, но и других вариантов неблагоприятного течения ИБС.

С учетом того, что гендерный фактор не вошел в ряд статистически значимых предикторов неблагоприятного прогноза ИБС у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, при дальнейшем анализе пол пациентов не учитывался. Стоит отметить, что в последние годы отмечается тенденция к увеличению распространенности ИБС не только среди мужчин, но и среди женщин, и, таким образом, гендерный фактор может не являться определяющим в прогнозе у больных с атеросклерозом коронарных артерий [245]. Так, в крупном проспективном исследовании, выполненном М.А. Синайской и соавторами (2017),

основными факторами риска летального исхода у больных ИБС, перенесших ИМ, независимо от пола являлись возраст, почечная дисфункция, желудочковые нарушения ритма, класс острой СН Killip (более II) [59]. Авторы данной работы подчеркивают, что у больных женского пола ИМ был задокументирован в более пожилом возрасте, и, таким образом, женщины имели большее количество сопутствующих патологий в более тяжелой стадии заболевания, что также вносило свой вклад в повышение госпитальной летальности у женщин. Стоит отметить, что в нашем исследовании мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту и, таким образом, данный фактор был учтен.

Вместе с тем, в исследовании И.Н. Желтовой и соавторов (2015), в которое были включены мужчины и женщины в возрасте от 60 до 74 лет, было установлено, что такой маркер ожирения как ИМТ является значимым предиктором развития инфаркта миокарда только для женщин. У мужчин аналогичных закономерностей не выявлено. Авторы данной работы указывают, что средний показатель ИМТ у женщин с ИБС был выше, чем у мужчин, чем наиболее вероятно обусловлены данные результаты [16].

В проведенном исследовании в ходе проспективного наблюдения было показано, что несмотря на известную связь между уровнем ЛН в сыворотке крови и наличием ожирения, параметры, отражающие наличие ожирения, не вошли в ряд статистически значимых предикторов неблагоприятного течения ИБС у больных ОКСБПСТ, перенесших ЧКВ.

Результаты многих исследований указывают на существование прямой связи между высокими значениями ИМТ и различными, в том числе сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако в ряде работ такая связь не нашла подтверждения. Этот феномен был назван «парадоксом ожирения». Многие исследователи поддерживают теорию «парадокса ожирения», которая основывается на утверждении, что избыточная жировая масса может защищать от неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Так, А. Sharma et al. опубликовали результаты крупного метаанализа, в котором анализировались результаты лечения пациентов с ИБС, прошедших процедуры коронарной

реваскуляризации, включая ЧКВ и коронарное шунтирование [238]. Было установлено, что у пациентов с ожирением (ИМТ 30-35 кг/м²) риск смертности от всех причин был на 27% ниже, чем у пациентов с нормальным ИМТ, а у тех, кто имел ИМТ > 35 кг/м², этот риск оказался на 22% ниже. В проведенном исследовании ИМТ не вошел в число предикторов неблагоприятного течения, что, возможно, в рамках концепции «феномена ожирения», косвенно может свидетельствовать о протективной роли жировой ткани.

Полученные нами результаты также согласуются с работой А.Н. Сумина и соавторов (2015), в которой при проведении многофакторного анализа было установлено, что уровень ИМТ у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, не является фактором дополнительного риска неблагоприятного течения заболевания [18]. Аналогичные результаты были получены в исследовании J.C. Del Prete et al. (2010), в котором в ходе проспективного наблюдения за 1163 больными ИБС также не было отмечено различий по периоперационным и отдаленным осложнениям в группах больных ИБС, перенесших коронарное шунтирование и имеющих различный уровень ИМТ [256].

Также в проспективном исследовании, в которое было включено 567 больных ИБС, при проведении пошагового дискриминантного анализа было установлено, что ИМТ не вошел в ряд статистически значимых предикторов неблагоприятного течения ИБС у больных, перенесших реваскуляризацию миокарда (ЧКВ или коронарное шунтирование) [44]. Авторами данной работы было показано, что наиболее значимыми предикторами возникновения конечной точки, за которую принимали возобновление стенокардии, развитие жизнеугрожающих аритмий, ОНМК, транзиторной ишемической атаки, ИМ, летального исхода, у больных ИБС являются наряду с СД, отягощенной наследственностью по ССЗ, числом пораженных коронарных артерий, уровнем ХС ЛПНП и стажем курения, также и генетические факторы – носительство аллеля V162 гена PPAR- α и аллеля Ala12 гена PPAR- γ 2.

Кроме этого, возможно, что уровень ЛН в сыворотке крови у больных ИБС независимо от наличия ожирения является значимым фактором неблагоприятного течения заболевания. При ИБС на первый план могут выходить влияния ЛН на атерогенез, неоинтимальную гиперплазию, дестабилизацию атеросклеротических бляшек по сравнению с его метаболическими эффектами. Также известно, что на продукцию ЛН также могут оказывать непосредственное влияние глюкокортикоиды, ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α [41]. Кроме этого, доказано, что уровень ЛН может регулироваться рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом PPAR- γ . Так в экспериментальном исследовании было показано, что избирательное удаление PPAR- γ в нейронах проопиомеланокортина мыши снижает плотность пероксисом, увеличивает количество активных форм кислорода и индуцирует чувствительность к ЛН в этих нейронах [233]. Кроме этого, *in vitro* было продемонстрировано, что уровень мРНК гена лептина может снижаться в присутствии лигандов, активирующих PPAR- γ с дозозависимым эффектом [263].

Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения механизмов взаимосвязи между избыточным весом и ожирением и благоприятными/неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, а также для уточнения патофизиологической роли ЛН при атеросклеротическом поражении коронарного русла как у больных с ожирением, так и без данной патологии.

Далее в проведенной работе строилась модель, включающая факторы с наивысшим предсказательным потенциалом, для их выявления применялось пошаговое включение по алгоритму Вальда. Таким образом, в многомерную регрессионную модель Кокса вошла комбинация двух важнейших факторов – концентрация ЛН в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл и наличие гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА. При данном подходе сопутствующий СД 2 типа и неполная реваскуляризация миокарда оказались менее значимы в определении неблагоприятного прогноза у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

Механизмы неблагоприятного влияния гипергликемии на прогноз у больных ИБС, перенесших ЧКВ, продолжают изучаться. Большинство исследователей склоняются к позиции, что при СД происходит инсулинрегулируемая неоинтимальная гиперплазия в области стента, что повышает риск рестенозов и других осложнений [52]. Кроме этого, описан так называемый феномен «no-reflow», который заключается в отсутствии адекватного кровотока после реканализации инфаркт-связанной артерии и риск его повышен у больных с СД [37]. Вместе с тем, в проведенном исследовании СД 2 типа не вошел в число предикторов неблагоприятного течения ИБС при многомерном подходе у больных ОКСбпСТ, что, наиболее вероятно, обусловлено небольшим процентом больных с СД 2 типа, включенных в исследование.

При многомерном анализе наличие неполной реваскуляризации миокарда не вошло в число значимых предикторов неблагоприятного прогноза у больных после перенесенного ЧКВ. Данные результаты согласуются с работой Е. Шахова и соавторов (2012), в которой по результатам проспективного наблюдения полная реваскуляризация миокарда не показала преимущества у больных с хроническими окклюзиями коронарных артерий по сравнению с неполной реваскуляризацией [76]. Авторы объясняют данные результаты активацией коллатерального кровообращения.

В ряде ранее проведенных исследований было установлено, что больные с поражением ствола ЛКА имеют неблагоприятный прогноз даже при использовании оптимальной медикаментозной терапии и отсутствии клиники ИБС [43, 71]. В работе J. Fajadet et al. (2011) было показано, что у больных ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию, при наличии гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА смертность в течение 3 лет составляет 50% [141]. Стоит отметить, что в проведенном исследовании по результатам коронароангиографии гемодинамически значимое поражение ствола ЛКА имели 11,5% (n=12) больных ОКСбпСТ. Но, несмотря на проведенную реваскуляризацию всем больным ОКСбпСТ с наличием гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА с использованием стентов с лекарственным

покрытием и строгое выполнение больными назначенных рекомендаций, этот фактор явился одним из важнейших в определении неблагоприятного прогноза у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ. Причины неблагоприятного прогноза у больных ИБС с поражением ствола ЛКА многообразны и продолжают изучаться с целью поиска наиболее верной стратегии лечения у этой категории больных. Так известно, что длина ствола ЛКА имеет большую вариабельность, а также ствол ЛКА имеет большое количество эластических волокон по сравнению с другими коронарными артериями. Этим объясняют так называемый «recoil-эффект» – феномен эластического спадения, т. е. повторное сужение ЛКА после баллонной ангиопластики без имплантации стента [19, 108]. Таким образом, на сегодняшний день применение изолированной ангиопластики ствола ЛКА или использование голометаллических стентов у больных с гемодинамически значимым стенозом ствола ЛКА нецелесообразно и сопряжено с неблагоприятным прогнозом [62]. Продолжает проводиться сравнительный анализ применения коронарного шунтирования и ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием у больных с наличием гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА. Согласно современным рекомендациям, решение о методе и объеме реваскуляризации должно приниматься кардиологической командой, в составе кардиолога, кардиохирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга [55]. Результаты крупных эпидемиологических исследований SYNTAX, ASAN, PRECOMBAT свидетельствуют о том, что применение ЧКВ с использованием стента с лекарственным покрытием или коронарного шунтирования сопоставимо по количеству неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако в ходе проспективного наблюдения выявляется несколько большее количество повторных реваскуляризаций в группе больных, перенесших ЧКВ [182, 224, 237].

Среди других причин неблагоприятного прогноза у больных с наличием гемодинамически значимого стеноза ствола ЛКА в исследовании A. Migliorini et al. (2009) было выявлено, что около 20% больных независимо от формы ИБС после перенесенной реваскуляризации в области ствола ЛКА имели остаточную высокую агрегационную активность тромбоцитов. И именно эта группа больных

с высокой остаточной агрегационной способностью имела более неблагоприятный прогноз, определяющийся повышенным риском тромбоза стента и сердечно-сосудистой смертности [152].

В работе О.В. Груздевой и соавторов (2018) была выявлена прямая связь между толщиной ЖТ вокруг ствола ЛКА и уровнем TNF- α в сыворотке крови [11]. В последние десятилетия ожирение и дисбаланс в продукции АЦ, возникающий при ожирении, рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у больных ИБС [3, 69, 75, 99].

И в проведенном исследовании еще одним фактором, определяющим неблагоприятный прогноз у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ, является повышенный уровень ЛН в сыворотке крови после поправки на пол, ИМТ, ОТ, уровень ТГ в сыворотке крови, т.е. факторов, которые могли оказывать влияние на уровень ЛН в крови. При этом при сравнении концентрации ЛН в сыворотке крови у больных с возникшей комбинированной КТ и без задокументированной комбинированной КТ различий выявлено не было. Вместе с тем, кривые Каплана-Майера показали, что у больных ОКСбпСТ, имеющих уровень ЛН в сыворотке крови, соответствующий верхнему и среднему тертилю ЛН, ККТ происходила раньше, чем у больных, имеющих концентрацию ЛН в сыворотке крови, соответствующую нижнему тертилю ЛН в крови. Достоинством регрессионной модели Кокса является то, что она учитывает время до возникновения неблагоприятного события. Именно факт более раннего возникновения комбинированной КТ у больных с уровнем ЛН $\geq 12,71$ нг/мл оказался решающим при математическом анализе в определении неблагоприятного прогноза у больных ОКСбпСТ, перенесших ЧКВ.

Результаты проведенной работы, согласуются с данными других исследователей, которые установили взаимосвязь между повышенным уровнем ЛН в сыворотке крови и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом у больных, перенесших ОКС [128, 275]. Так, в работе В. Amasyali et al. (2006) было установлено, что у больных с ИМ, подвергшихся тромболитической терапии, неэффективность реперфузионной терапии стрептокиназой была значительно

выше у пациентов с концентрацией ЛН в сыворотке крови ≥ 14 нг/мл по сравнению с пациентами, имеющими концентрацию ЛН в сыворотке крови < 14 нг/мл, то есть гиперлептинемия снизила вероятность успешной реперфузии [81]. В другой работе были выявлены взаимосвязи между повышенным уровнем ЛН и низкой эффективностью тромболитической терапии у больных ИБС как в течение 6 часов после перенесенного ИМ, так и при повторном ИМ [92]. Авторы данной работы предполагают, что ЛН может непосредственно вызывать агрегацию тромбоцитов и отрицательно влиять на фибринолитическую активность крови. Среди других процессов, определяющих прогностическую роль ЛН у больных после перенесенного ОКС, обсуждается участие ЛН в сигнальном каскаде после острой ишемии миокарда, что может проявляться в активации ЛН таких воспалительных цитокинов, как ИЛ-6 и высокочувствительного СРБ [203]. Также не исключается участие ЛН в перипроцедурном повреждении миокарда при ЧКВ. Так в работе A. Vuturak et al. (2016) было выявлено повышение уровня ЛН в сыворотке крови спустя 12 часов после ЧКВ по сравнению с его уровнем до планового ЧКВ [127].

Кроме этого, у больных ИБС, перенесших ИМ и экстренное ЧКВ, выявляются взаимосвязи между повышенным уровнем ЛН в сыворотке крови и сниженным уровнем витамина D в сыворотке крови, который подавляет экспрессию металлопротеиназ, непосредственно ассоциированных с нестабильностью атеросклеротической бляшки [273].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенез ишемической болезни сердца у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием, характеризуется особенностями адипоцитокинового профиля в крови и в жировой ткани. Так, установлено снижение уровня оментина-1 в сыворотке крови, особенно при многососудистом поражении коронарных артерий, как у мужчин, так и у женщин и повышение уровня лептина в сыворотке крови у мужчин. Уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, с одно-/ двухсосудистым и многососудистым поражением коронарного русла и у обследованных без ишемической болезни сердца не различается. Показано, что уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани ассоциировался с концентрацией лептина в крови у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство.

Выполнена оценка клинического и прогностического значения экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови и получено пороговое значение этого эпигенетического маркера как предиктора острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST у больных ИБС.

В проведенном исследовании у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, перенесших чрескожное коронарное вмешательство была найдена и обоснована совокупность факторов, ассоциированных с риском неблагоприятного течения ИБС, к которым относятся неполная реваскуляризации миокарда, сахарный диабет 2 типа, а наиболее значимыми являются гемодинамически значимый стеноз левой коронарной артерии и концентрация лептина в сыворотке крови.

Полученные данные могут быть использованы в клинической практике для выявления категории пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, а также

являются основой для проведения дальнейших научных исследований с целью изучения роли нейрогуморальной и провоспалительной активности жировой ткани, генетических и эпигенетических факторов в риске возникновения и течения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У больных с различными формами ишемической болезни сердца концентрация оментина-1 в крови не отличается и ниже, чем у обследованных без ишемической болезни сердца. Концентрация оментина-1 в крови у больных с ишемической болезнью сердца при многососудистом поражении коронарного русла ниже, чем при поражении одной или двух коронарных артерий.
2. У мужчин со стабильным течением ишемической болезни сердца концентрация лептина в крови выше, чем у обследованных без ишемической болезни сердца и наиболее высокая его концентрация выявлена у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Концентрация лептина в крови у больных острым коронарным синдромом, имеющих различную тяжесть поражения коронарного русла не отличается.
3. У больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, высокий уровень тканевого белка лептина в подкожной жировой ткани ассоциируется с более высокой концентрацией лептина в крови; уровень тканевого белка оментина-1 и лептина в подкожной жировой ткани у пациентов с различной тяжестью поражения коронарного русла и у обследованных без ишемической болезни сердца не отличается.
4. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови у больных ишемической болезнью сердца выше, чем у обследованных без ишемической болезни сердца; наиболее высокие значения этого показателя выявлены у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Уровень экспрессии микроРНК-27а в крови более 2,07 УЕЭ ассоциируется с повышенным риском острого

коронарного синдрома без подъема сегмента ST у больных ишемической болезнью сердца.

5. У больных ишемической болезни сердца с многососудистым поражением коронарного русла уровень экспрессии микроРНК-27а в крови выше, чем при поражении одной или двух коронарных артерий при стабильном течении ишемической болезни сердца и при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST.
6. К факторам, определяющим неблагоприятное течение ишемической болезни сердца у больных, перенесших чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST относятся: неполная реваскуляризация и сахарный диабет 2 типа, а наиболее значимыми предикторами неблагоприятного течения заболевания являются гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии и концентрация лептина в сыворотке крови более или равная 12,71 нг/мл.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с ишемической болезнью сердца рекомендовано проводить оценку уровня экспрессии микроРНК-27а в сыворотке крови с целью определения риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Больным, перенесшим чрескожное коронарное вмешательство при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, целесообразно определять концентрацию лептина в сыворотке крови для определения индивидуального риска неблагоприятного течения ишемической болезнью сердца.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АН	– адипонектин
АО	– абдоминальное ожирение
АЦ	– адипоцитокины
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГБ	– гипертоническая болезнь
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДИ	– доверительный интервал
ЖТ	– жировая ткань
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЗМТ	– избыточная масса тела
ИЛ	– интерлейкин
ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулиновая резистентность
КАГ	– коронароангиография
ККТ	– комбинированная конечная точка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛКА	– левая коронарная артерия
ЛН	– лептин
микроРНК	– микроРибонуклеиновая кислота
МС	– метаболический синдром
НАДФН	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
ОА	– огибающая артерия
ОКСбпST	– острый коронарный синдром без подъема сегмента ST
ОМ-1	– оментин-1
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения

ОР	– отношение рисков
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПЖТ	– подкожная жировая ткань
ПКА	– правая коронарная артерия
ПМЖВ	– передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии
ПЦР-РВ	– полимеразная цепная реакция в реальном времени
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
СД 2 типа	– сахарный диабет 2 типа
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТБ	– тканевой белок
ТГ	– триглицериды
УЕЭ	– условные единицы экспрессии
ФВ	– фракция выброса
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСЛПВП	– холестерин липопротеинов высокой плотности
ХСЛПНП	– холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЭЖТ	– эпикардальная жировая ткань
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХОКГ	– эхокардиография
НОМА-ИР	– индекс инсулинорезистентности НОМА
HR	– Hazard ratio – Относительный Риск
IDF	– International Diabetes Federation – Международная Федерация Диабета
PPAR	– рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом
TNF- α	– фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айткулова, А.М. Роль генетических маркеров в развитии рестенозов в различных популяциях / А.М. Айткулова, П.В. Тарлыков, Е.В. Жолдыбаева // Журнал «Биотехнология. Теория и практика». – 2013. – № 4. – С. 4-12.
2. Алипкина, С.И. Лептин и его рецептор в норме и при патологии / С.И. Алипкина, Д.С. Налобин, А.А. Галиакберова // Успехи современной биологии. – 2019. – Т. 139, № 4. – С. 352-364. – doi: 10.1134/S0042132419040033.
3. Арсеничева, О.В. Роль эндотелиальной дисфункции и метаболического синдрома в развитии осложнений интервенционных вмешательств у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Арсеничева, М.Г. Омеляненко // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 2. – С. 152-156.
4. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Российское кардиологическое общество // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786. – doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
5. Ассоциация полиморфного маркера Val109Asp гена оментина с абдоминальным ожирением в кыргызской популяции / Ж.Т. Исакова, Э.Т. Талайбекова, Д.А. Асамбаева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 3. – С. 4-8. – doi: 10.14341/probl20166234-8.
6. Березовская, Г.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры / Г.А. Березовская, В.И. Ганюков, М.А. Карпенко // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 91-95.
7. Бойцов, С.А. Чрескожные коронарные вмешательства при остром коронарном синдроме: от мировых рекомендаций к клинической практике / С.А. Бойцов, Р.М. Линчак, Е.Д. Карташева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 71-74.

8. Бояринова, М.А. Адипокины и кардиометаболический синдром / М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Кондради // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 423-426.
9. Вавилова, Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т.П. Вавилова, А.П. Плетень, Р.К. Михеев // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 5-13.
10. Вербовой, А.Ф. Лептин, резистин и оментин у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа / А.Ф. Вербовой, Е.С. Соломонова, А.В. Пашенцева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – Т. 23, № 3. – С. 52-59.
11. Взаимосвязь толщины эпикардальной и периваскулярной жировой ткани и адипокиново-цитокинового профиля у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия висцерального ожирения / О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 152, № 8. – С. 12-19. – doi: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-12-19.
12. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на приверженность к лечению у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла / А.Г. Никишин, С.Я. Абдуллаева, М.М. Пирназаров [и др.] // Медицинские Новости. – 2016. – № 5. – С. 80-84.
13. Габбасова, Н.В. Эпидемиологические аспекты избыточной массы тела и ожирения среди взрослого населения Воронежской области / Н.В. Габбасова, Н.В. Дзень // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 82-87. – doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-82-87.
14. Гормон лептин и проблемы репродукции / Е.В. Передереева, А.А. Лушникова, А.Д. Фрыкин, А.А. Пароконная // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2, № 1. – С. 35-39. – doi: 10.18027/2224-5057-2012-1-35-39.
15. Епринцев, А.Т. Идентификация и исследование экспрессии генов / А.Т. Епринцев, В.Н. Попов, Д.Н. Федорин. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2008. – 64 с.

16. Желтова, И.Н. Гендерные особенности факторов риска и клинико-гемодинамические характеристики у пациентов с инфарктом миокарда пожилого возраста / И.Н. Желтова, И.А. Сукманова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2 (часть 1). – URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2015/2/74.pdf>.
17. Заболеваемость населения по основным классам болезней / Федеральная служба государственной статистики : [сайт]. – 2020. – URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения 30.11.2020).
18. Индекс массы тела у больных ишемической болезнью сердца и непосредственные результаты коронарного шунтирования / А.Н. Сумин, А.В. Безденежных, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 127, № 11. – С. 63-69.
19. Интервенционная кардиология / А.П. Савченко, О.В. Черкавская, Б.А. Руденко, П.А. Болотов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 253-266.
20. История развития и сравнительная оценка современных стентов для коронарных артерий / К.А. Смирнов, А.В. Бирюков, Р.Д. Иванченко [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2019. – Т. 23, № 1S. – С. S9-S17. – doi: 10.21688/1681-3472-2019-1S-S9-S17.
21. Калугина, О.Ю. Влияние сопутствующего сахарного диабета 2 типа на отдаленные результаты коронарного стентирования / О.Ю. Калугина // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-soputstvuyuschego-saharnogo-diabeta-2-tipa-na-otdalennyye-rezultaty-koronarnogo-stentirovaniya> (дата обращения: 27.02.2021).
22. Камаев, Д. Минздрав: смертность от ССЗ за 10 месяцев 2020 года выросла на 6,6% / Д. Камаев // Vademecum. – 2020. – URL: <https://vademec.ru/news/2020/11/27/minzdrav-smertnost-ot-ssz-za-10-mesyatsev-2020-goda-vyrosla-na-6-6> (дата обращения 12.12.2020).
23. Клиническое значение лептина у больных ишемической болезнью сердца / Л.М. Гинзбург, М.В. Туликов, А.О. Шевченко [и др.] // Естественные и технические науки. – 2011. – Т. 55, № 5. – С. 190-193.

24. Ковалева, Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная Гипертензия. – 2015. – Т. 21, № 4. – С. 356-370. – doi: 10.18705/1607-419X-2015-21-4- 356-370.
25. Комков, А.А. Неоатеросклероз в стентированных коронарных артериях / А.А. Комков, В.П. Мазаев, С.В. Рязанова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Специальный выпуск. – 2016. – № 15. – С. 93.
26. Косыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А.В. Косыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 32-39.
27. Кравчун, П.П. Значение гормонов жировой ткани в патогенезе сахарного диабета 2 типа у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / П.П. Кравчун, О.И. Кадыкова // Лечебное Дело. – 2015. – Т. 41, № 1. – С. 39-43.
28. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек / А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 9-19. – doi: 10.24884/1561-6274-2005-9-1-9-19
29. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия / М.А. Коваренко, Л.А. Руюткина, М.С. Петрищева [и др.] // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2003. – Т. 1, вып. 1. – С. 59-74.
30. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 62-66. – doi: 10.14341/probl8740.
31. Лупанов, В.П. Реальна ли угроза позднего тромбоза стента с лекарственным покрытием? Сравнение стентов с лекарственным покрытием. Фокус на эверолимус / В.П. Лупанов, А.Н. Самко, Г.Н. Бакашвили // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 5. – С. 80-91.
32. Мазаев, В.П. Клиническое состояние и факторы сердечно-сосудистого риска как отражение неоатеросклероза в стентированных коронарных артериях при позднем развитии рестенозов / В.П. Мазаев, А.А. Комков, С.В. Рязанова //

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 64-69. doi: 10.15829/1728-8800-2016-5-64-69.
33. Манцорос, Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека / Х.С. Манцорос, // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 9. – С. 57-67.
34. Минздрав назвал страдающие от ожирения регионы / П. Звездина, Д. Линделл, В. Романов [и др.] // rbc.ru. – 2018. – URL: <https://www.rbc.ru/society/24/07/2018/5b519ee49a7947f2d4d7fa9b> (дата обращения: 27.02.2021).
35. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Л.В. Квиткова, О.Л. Барбараш // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 33-39. – doi: 10.14341/probl201662633-39
36. Нарушения липидного обмена, активность параоксоназы 1 и полиморфизм L55M и Q192R в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Войтович, М.А. Богданова, Б.И. Смирнов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 6. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-lipidnogo-obmena-aktivnost-paraoksonazy-1-i-polimorfizm-l55m-i-q192r-v-gene-paraoksonazy-1-u-bolnyh-ishemicheskoy-boleznyu> (дата обращения: 04.03.2021).
37. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы) / В.В. Плечев, Р.Ю. Рисберг, И.В. Бузаев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 6. – С. 102-108.
38. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы : клинические рекомендации / О.Л. Барабаш, Д.В. Дупляков, Д.А. Затейщиков [и др.]. – 2020. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_OKS_bST.pdf.
39. Отт, А.В. Значение лептинорезистентности в развитии различных метаболических фенотипов ожирения / А.В. Отт, Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 14-18. – doi: 10.15829/1560-4071-2016-4-14-18.

40. Оценка генотипов полиморфизма гена лептина (Arg223Gln) у больных ишемической болезнью сердца и ожирением / П.Г. Кравчун, О.И. Кадыкова, Н.Г. Рындина [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – № 2. – С. 139-142. – doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95611.
41. Панкрушина, А.Н. Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А.Н. Панкрушина, К.Ю. Толстых // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2008. – № 10. – С. 91-97.
42. Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом / Н.С. Алексеева, О.И. Салмина-Хвостова, Е.В. Белобородова [и др.] // Лечащий врач. – 2017. – URL: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436833>.
43. Поражение ствола левой коронарной артерии: взгляд кардиолога / О.Л. Барбараш, О.М. Поликутина, Е.В. Тавлуева, Н.А. Барбараш // Креативная кардиология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 5-20. – doi: org/10.15275/kreatkard.2015.02.01.
44. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения / Е.В. Шляхто, Е.Г. Сергеева, О.А. Беркович [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 7. – С. 60-66. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-7-60-66.
45. Предикторы рестеноза коронарных артерий после их стентирования у женщин с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, Н.Н. Шенина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 9. – С. 31-36. – doi: 10.15829/1560-4071-2014-9-31-36.
46. Прогнозирование риска рестеноза коронарных артерий после их стентирования у пациентов с ожирением / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, А.В. Отт [и др.] // Сердце: Журнал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 305-310.
47. Прогностическая значимость носительства аллельных вариантов генов, контролирующих систему гемостаза, и их сочетания с традиционными

- факторами риска в раннем развитии ишемической болезни сердца / Е.Ю. Андреев, Л.М. Самоходская, А.В. Балацкий [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10, № 8. – С. 32-39.
48. Проскуряков, А.И. Клинико-иммунологические аспекты формирования рестеноза после коронарного стентирования при ИБС / А.И. Проскуряков, С.П. Мироненко, А.Г. Осиев // Журнал «Медицина и образование в Сибири». – 2013. – № 3. – URL: http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1004.
49. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Т.А. Швангирадзе, И.З. Бондаренко, Е.А. Трошина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 34-38. – doi: 10.14341/ОМЕТ2016434-38.
50. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: «МедиаСфера», 2000. – 312 с.
51. Результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST при многососудистом коронарном атеросклерозе / Р.С. Тарасов, Ю.Н. Неверова, В.И. Ганюков [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 52-58. – doi: 10.15829/1728-8800-2017-2-52-58.
52. Результаты эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца у больных пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа / И.Ю. Сигаев, Р.Р. Ярбеков, Н.А. Чигогидзе [и др.] // Вестник РАМН. – 2015. – № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-endovaskulyarnogo-lecheniya-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-u-bolnyh-pozhilogo-vozrasta-s-saharnym-diabetom-2-go-tipa> (дата обращения: 27.02.2021).
53. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами после инфаркта миокарда / Д.Ю. Седых, Ю.Н. Неверова, К.М. Ваккосов, О.Л. Барбараш // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. – № 3. – С. 51-58. – doi: 10.20333/2500136-2018-3-51-58.

54. Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома – 2019 / Рабочая группа Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 3757. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
55. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018 / Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальных хирургов (EACTS) // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 8. – С. 151-226. – doi: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
56. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2017 год / Б.Г. Алекян, А.М. Григорьян, А.В. Стаферов [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 93-240.
57. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения / А.Н. Самко, Е.В. Меркулов, В.М. Власов, Д.Н. Филатов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 1. – С. 5-8.
58. Рязанцева, Е.М. Лептин в патогенезе овариальной недостаточности у женщин с ожирением / Е.М. Рязанцева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 3. – С. 18-24.
59. Синайская, М.А. Факторы риска летального исхода острого инфаркта миокарда с учетом гендерных особенностей / М.А. Синайская, О.Н. Курочкина // Вятский медицинский вестник. – 2017. – Т. 55, № 3. – С. 19-27.
60. Смертность населения от различных болезней системы кровообращения в Москве и Санкт-Петербурге в 2015 и 2018 годах / С.А. Бойцов, Е.З. Голухова, О.М. Драпкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 1. – С. 4048.
61. Сметнев, С.А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков // Рациональная

- Фармакотерапия в Кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 522-528. – doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-5-522-528.
62. Современные подходы к стентированию ствола левой коронарной артерии / В.Ю. Власов, Б.А. Руденко, А.С. Шаноян [и др.] // КардиоСоматика. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 56-59.
63. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации / А.В. Концевая, А.М. Калинина, И.Е. Колтунов, Р.Г. Оганов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 2. – С. 158-166.
64. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США / С.А. Бойцов, О.В. Зайратьянц, Е.М. Андреев, И.В. Самородская // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 6. – С. 100-107. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
65. Сравнительный анализ эффективности маркеров выявления висцерального ожирения у мужчин с метаболическим синдромом / Д.А. Деев, Б.Б. Пинхасов, В.Г. Селятицкая [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2019. – Т. 39, № 4. – С. 110-118. – <https://doi.org/10.15372/SSMJ20190414>.
66. Томилова, Д.И. Клинические исходы пациентов со стабильной стенокардией после планового чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стента с лекарственным покрытием / Д.И. Томилова, Ю.А. Карпов, В.В. Лопухова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 148, № 8. – С. 7-12. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-8-7-12.
67. Уровень лептина, адипонектина и свободных жирных кислот у пациентов с различной массой тела на фоне инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST Л.В. Квиткова, Д.А. Бородкина, О.В. Груздева [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 8-12.
68. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коронарный синдром / Н.Г. Ложкина, М.Х. Хасанова, А.А. Толмачева [и др.] // Российский

- кардиологический журнал. – 2018. – № 10. – С. 18-21. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-18-21.
69. Факторы риска рестеноза коронарных артерий после стентирования у женщин с ожирением в период менопаузы / Е.С. Осипова, Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова, В.А. Елыкомов // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 5. – С. 34-39. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-34-39.
70. Федорченко, А.Н. Рестеноз как основная проблема после чрескожных коронарных вмешательств : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.44 / Федорченко А.Н. – Новосибирск, 2009. – 42 с.
71. Халимова, Г.З. Поражение ствола левой коронарной артерии (диагностика, основные подходы к лечению) / Г.З. Халимова, А.С. Галявич // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 4. – С. 588-592.
72. Черныш, О.В. Современный взгляд на проблемы ожирения и возможности медикаментозной коррекции / О.В. Черныш, А.А. Бова, А.С. Рудой // Военная медицина. – 2018. – № 1. – С. 131-135.
73. Черняк, А.А. Перспективы использования биомаркеров (адипонектина, р-селектина, интегрин $\beta\beta 3$) в качестве биохимических предикторов рестеноза у пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарного стентирования / А.А. Черняк, В.А. Снежицкий // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 5-11. – doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-1-5-11.
74. Чумакова, Г.А. Клинические особенности пациентов, перенесших инфаркт миокарда с реваскуляризацией, в зависимости от исходного статуса ожирения / Г.А. Чумакова, А.В. Покутнев, Н.Г. Веселовская // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 5. – С. 21-26. – doi: 10.15829/1560-4071-2018-5-21-26.
75. Чумакова, Г.А. Особенности инфаркта миокарда у больных с ожирением / Г.А. Чумакова, А.В. Покутнев, Н.Г. Веселовская // Российский

- кардиологический журнал. – 2017. – Т. 144, № 4. – С. 75-80. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-4-75-80.
76. Шахов, Е.Б. Эффективность неполной реваскуляризации миокарда при хронических коронарных окклюзиях / Е.Б. Шахов, Б.Г. Алекян // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 4. – С. 43-47.
77. Эффективность применения стентов, покрытых сиролимусом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий / А.М. Бабунашвили, Д.С. Карташов, В.Е. Бабокин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 148, № 8. – С. 42-50. – doi: 10.15829/1560-4071-2017-8-42-50.
78. Явелов, И.С. Комбинированные конечные точки в клинических исследованиях: обзор публикаций / И.С. Явелов // Качественная клиническая практика. – 2010. – № 1. – С. 39-53.
79. 10 ведущих причин смерти в мире // Всемирная организация здравоохранения – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
80. A Novel ABC Score Predicts Mortality in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Who underwent Percutaneous Coronary Intervention / Y.Y. Zheng, T.T. Wu, Y. Gao [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2021. – Vol. 121, № 3. – P. 297-308. – doi: 10.1055/s-0040-1718411.
81. A novel adipocytokine, omentin, inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration through antioxidative mechanism / K. Kazama, M. Okada, H. Yamawaki [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 306. – P. H1714-H1719.
82. A panel of 4 microRNAs facilitates the prediction of left ventricular contractility after acute myocardial infarction / Y. Devaux, M. Vausort, G.P. McCann [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 8. – P. e70644. – doi: 10.1371/journal.pone.0070644.e70644.

83. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen / R. Suzuki, S. Watanabe, Y. Hirai [et al.] // *Am. J. Med.* – 1993. – Vol. 95. – P. 309-314.
84. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions / P.J. Scanlon, D.P. Faxon, A.M. Audet [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33, № 6. – P. 1756-1824. – doi: 10.1016/s0735-1097(99)00126-6.
85. Acute Coronary Syndrome Registry of High Risk Patients: 30-Day Outcome / N.V. Lomakin, L.I. Buryachkovskaya, A.B. Sumarokov [et al.] // *Kardiologiya.* – 2019. – Vol. 59, № 11. – P. 14-20. – doi: 10.18087/cardio.2019.11.n723.
86. Adipokines and severity and progression of coronary artery calcium: Findings from the Rancho Bernardo Study / B.A. Larsen, G.A. Laughlin, K. Cummins [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 265. – P. 1-6. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.022.
87. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer patients: relations to obesity phenotype of excessive body mass and features of the tumor / L.M. Berstein, T.E. Poroshina, D.A. Vasilyev [et al.] // *Obesity Metab.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 35-40. – doi: 10.14341/omet2017135-40.
88. Adiponectin and insulin resistance are related to restenosis and overall new PCI in subjects with normal glucose tolerance: the prospective AIRE Study / F.C. Sasso, P.C. Pafundi, R. Marfella [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 24. – doi: 10.1186/s12933-019-0826-0.
89. Adipose Tissue Depots and Their Cross-Sectional Associations With Circulating Biomarkers of Metabolic Regulation / J.J. Lee, K.A. Britton, A. Pedley [et al.] // *J. Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5, № 5. – P. e002936. – doi: 10.1161/JAHA.115.002936.

90. Adipose Tissue-Derived Omentin-1 Function and Regulation / T. Watanabe, K. Watanabe-Kominato, Y. Takahashi [et al.] // *Compr. Physiol.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 765-781. – doi: 10.1002/cphy.c160043.
91. Adipose Tissue Dysfunction and Inflammation in Cardiovascular Disease / N. Wronkowitz, T. Romacho, H. Sell, G. Eckel // *Front Horm. Res.* – 2014. – Vol. 43. – P. 79-92. – doi:10.1159/000360560.
92. Admission plasma leptin level strongly correlates with the success of thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction / B. Amasyali, K. Aytemir, S. Kose [et al.] // *Angiology.* – 2007. – Vol. 57, № 6. – P. 671-680.
93. Alkuraishy, H.M. New insights into the role of metformin effects on serum omentin-1 levels in acute myocardial infarction: Cross-sectional study / H.M. Alkuraishy, A.I. Al-Gareeb // *Emerg. Med. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 283021.
94. Analysis of long term results of myocardial revascularization in patients with stable ischemic heart disease with a high level of treatment adherence / N.Yu. Sokolova, E.Z. Golukhova, K.V. Shumkov, E.V. Kuznetsova // *Cardiovasc. Ther. Prevention.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 25-30. – doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-25-30.
95. Analysis Of Mortality From Cardiovascular Diseases In 12 Regions Of The Russian Federation Participating In The Study “Epidemiology Of Cardiovascular Diseases In Various Regions Of Russia” / S.A. Shalnova, A.O. Konradi, Y. Karpov [et al.] // *Russian Cardiol. J.* – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 6-11.
96. Association between chemerin, omentin-1 and risk of heart failure in the population-based EPIC-Potsdam study / J. Menzel, R. di Giuseppe, R. Biemann [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 14171. – doi: 10.1038/s41598-017-14518-2.
97. Association between omentin-1 expression in human epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis / Y. Du, Q. Ji, L. Cai [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 90. – doi: 10.1186/s12933-016-0406-5.

98. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease / Z. Liu, S. Wang, Y. Wang [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2019. – Vol. 284. – P. 230-236. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.033.
99. Association of epicardial adipose tissue with coronary spasm and coronary atherosclerosis in patients with chest pain: analysis of data collated by the KoRean wOmen'S chest pain rEgistry (koROSE) / M.-N. Kim, H.-L. Kim, S.-M. Park [et al.] // *Heart Vessels*. – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 17-24. – doi: 10.1007/s00380-017-1029-9.
100. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis / R. Zeng, C.-H. Xu, Y.-N. Xu [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 817-823.
101. Association of PCSK9 plasma levels with metabolic patterns and coronary atherosclerosis in patients with stable angina / C. Caselli, S. Del Turco, R. Ragusa [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 144. – doi: 10.1186/s12933-019-0949-3.
102. Association of serum concentrations of irisin and the adipokines adiponectin and leptin with epicardial fat in cardiovascular surgery patients / H. Kaneda, T. Nakajima, A. Haruyama [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 8. – P. e0201499. – doi: 10.1371/journal.pone.0201499. eCollection 2018.
103. Association of serum leptin levels with central arterial stiffness in coronary artery disease patients / J.P. Tsai, J.H. Wang, M.L. Chen [et al.] // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2016. – Vol. 16. – P. 80. – doi: 10.1186/s12872-016-0268-5.
104. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease / X. Zhong, H.Y. Zhang, H. Tan [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2011. – Vol. 32. – P. 873-878.
105. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes / M.R. Carnethon, P.J. De Chavez, M.L. Biggs [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 6. – P. 581-590. – doi: 10.1001/jama.2012.9282.
106. Baseline white blood cell count-to-apolipoprotein A1 ratio as a novel predictor of long-term adverse outcomes in patients who underwent percutaneous coronary

- intervention: a retrospective cohort study / Y. Pan, J. Zhang, T.T. Wu [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2020. – Vol. 19. – P. 43. – doi: 10.1186/s12944-020-01206-w.
107. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis / J. Beltowski // *Atherosclerosis.* – 2006. – Vol. 189, № 1. – P. 47-60. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003.
108. Bergelson, B.A. Left main coronary artery disease: assessment, diagnosis, and therapy / B.A. Bergelson, C.L. Tommaso // *Am. Heart J.* – 1995. – Vol. 129. – P. 350-359.
109. Better prognosis in overweight/obese coronary heart disease patients with high plasma levels of leptin / L.A. Simiti, I. Todor, M.A. Stoia [et al.] // *Clujul. Med.* – 2016. – Vol. 89, № 1. – P. 65-71. – doi: 10.15386/cjmed-524.
110. Body Mass Index and Repeat Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis / Z.J. Wang, F. Gao, W.J. Cheng [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 800-808. – doi: 10.1016/J.Cjca.2015. 01.031.
111. Borrueal, S. Surrogate Markers of Visceral Adiposity in Young Adults: Waist Circumference and Body Mass Index Are More Accurate than Waist Hip Ratio, Model of Adipose Distribution and Visceral Adiposity Index / S. Borrueal, J.F. Moltó, M. Alpañés // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 12. – P. e114112. – doi: 10.1371/journal.pone.0114112.
112. Carbone, F. The role of adipocytokines in atherogenesis and atheroprogession / F. Carbone, F. Mach, F. Montecucco // *Curr. Drug. Targets.* – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 295-320.
113. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies / S. Greulich, W.J. Chen, B. Maxhera [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e59697. – doi: 10.1371/journal.pone.0059697.
114. Changes in omentin levels and its mRNA expression in epicardial adipose tissue in patients undergoing elective cardiac surgery: the influence of type 2 diabetes and coronary heart disease / Z. Matloch, H. Kratochvílová, A. Cinkajzlová [et al.] // *Physiol. Res.* – 2018. – Vol. 18, – № 6. – P. 881-890. – doi: 10.33549/physiolres. 933909.

115. CICD investigators group. Profile and treatment of chronic coronary syndromes in European Society of Cardiology member countries: The ESC EORP CICD-LT registry / M. Komajda, F. Cosentino, R. Ferrari [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2020. – P. 2047487320912491. – doi: 10.1177/2047487320912491.
116. Clinical outcomes after PCI for acute coronary syndrome in unprotected left main coronary artery disease: Insights from the Swiss Acute Left Main Coronary Vessel Percutaneous Management (SALVage) study / S. Puricel, P. Adorjan, M. Oberhänsli [et al.] // *EuroIntervention.* – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. 697-704. – doi: 10.4244/EIJV7I6A112.
117. Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma / S. Karabulut, C.U. Afsar, M. Karabulut [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2019. – Vol. 284. – P. 230-236.
118. Contemporary use and trends in percutaneous coronary intervention in Japan: an outline of the J-PCI registry / M. Sawano, K. Yamaji, S. Kohsaka [et al.] // *Cardiovasc. Interv. Ther.* – 2020. – Vol. 35, № 3. – P. 218-226. – doi: 10.1007/s12928-020-00669-z.
119. Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction / A. Maseri, G. Davies, D. Hackett [et al.] // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81. – P. 1983-1991.
120. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk / Ch.H. Saely, A. Leiberer, A. Muendlein [et al.] // *Data Brief.* – 2015. – Vol. 11, № 6. – P. 158-161. – doi: 10.1016/j.dib.2015.11.065.
121. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis / K. Watanabe, R. Watanabe, H. Konii [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 110. – P. 118-128.
122. Cytokine Gene Polymorphisms In The Susceptibility To Acute Coronary Syndrome / B.M. Babu, B.P. Reddy, V.H. Priya [et al.] // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 359-365.
123. Diagnosis And Management Challenges Of In-Stent Restenosis In Coronary Arteries / M.C. Alraies, F. Darmoch, R. Tummala [et al.] // *World J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 640-651. – doi:10.4330/Wjc.V9.I8.640.

124. Diagnostic studies in amyloidosis / B.P.C Hazenberg, P.C. Limburg, J. Bijzet, M. van Rijswijk. – Drukkerij Van Denderen, Groningen, 2007. – 198 p. – ISBN 978-90-367-3146-1.
125. Dysregulation of Kisspeptin and Leptin, as Anorexigenic Agents, Plays Role in the Development of Obesity in Postmenopausal Women / A. Hestiantoro, B.P.K. Astuti, R. Muharam [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 1347208. – doi: 10.1155/2019/1347208.
126. Effects of resistance exercise on adipokine factors and body composition in pre- and postmenopausal women / K.M. Park, S.C. Park, S. Kang [et al.] // *J. Exerc. Rehabil.* – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 676-682. – doi: 10.12965/jer.1938368.184.
127. Elective percutaneous coronary intervention leads to significant changes in serum resistin, leptin, and adiponectin levels regardless of periprocedural myocardial injury: an observational study / A. Buturak, A. Değirmencioğlu, F. Bayrak [et al.] // *Anatol. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 16, № 12. – P. 940-946. – doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.6876 29.
128. Elevated levels of adipokines predict outcome after acute myocardial infarction: A long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort / V. Ritsinger, K. Brismar, K. Malmberg [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 77-87. – doi: 10.1177/ 1479164116678156.
129. Elevated serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction; correlation with coronary angiographic and echocardiographic findings / H.A. Khafaji, A.B. Bener, N.M. Rizk [et al.] // *BMC Res. Notes.* – 2012. – Vol. 5. – P. 262. – doi: 10.1186/1756-0500-5-262.
130. El-Mesallamy, H.O. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease / H.O. El-Mesallamy, M.O. El-Derany, N.M. Hamdy // *Diabet Med.* – 2011. – Vol. 28, № 10. – P. 1194-200. – doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03353.x.
131. Emergence of omentin as a pleiotropic adipocytokine / C. Jaikanth, P. Gurumurthy, K.M. Cherian [et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2013. – Vol. 121, № 7. – P. 377-383. – doi: 10.1055/s-0033-1345123.

132. eNOS expression and NO release during hypoxia is inhibited by miR-200b in human endothelial cells / A. Janaszak-Jasiecka, A. Siekierzycka, S. Bartoszewska [et al.] // *Angiogenesis*. – 2018. – Vol. 21, № 4. – P. 711-724. – doi:10.1007/s10456-018-9620-y.
133. Erlih, A.D. Rezul'taty Shestimesyachnogo Nablyudeniya Za Bol'nymi S Ostryimi Koronarnymi Sindromami V Rossijskom Registre REKORD / A.D. Erlih, N.A. Gracianskij // *Kardiologiya*. – 2011. – Vol. 12. – P. 18-23.
134. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation / J.-P. Collet, H. Thiele, E. Barbato [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2020. – P. ehaa575. – doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
135. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / R. Marco, P.A. Carlo, C. Jean-Philippe [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 11. – P. 1-59.
136. European Society Of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-Year Follow-Up Outcomes And Differences Across Regions / M.G. Crespo-Leiro, S.D. Anker, A.P. Maggioni [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 613-625. – doi: 10.1002/Ejhf.566.
137. Evaluation of the Association of Omentin 1 rs2274907 A>T and rs2274908 G>A Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Indian Population: A Case Control Study / K. Jha. Chandan, R. Mir, I. Elfaki [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 30. – <https://doi.org/10.3390/jpm9020030>.
138. Evidence for masculinization of adipokine gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue of obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / M.A. Martínez-García, R. Montes-Nieto, E. Fernández-Durán [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. E388-396.

139. Extended Follow-Up By Serial Angioscopic Observation For Bare-Metal Stents In Native Coronary Arteries: From Healing Response To Atherosclerotic Transformation Of Neointima / S. Yokoyama, M. Takano, M. Yamamoto [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2009. – Vol. 2. – P. 205-212.
140. Failure Mechanisms And Neoatherosclerosis Patterns In Very Late Drug-Eluting And Bare-Metal Stent Thrombosis / D. Nakamura, G.F. Attizzani, C. Toma [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2016. – Vol. 9. – P. E003785.
141. Fajadet, J. Current management of left main coronary artery disease / J. Fajadet, A. Chieffo // *Oxford J. Med. Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 33. – P. 36-50.
142. Farb, M.G. Visceral adiposopathy: a vascular perspective / M.G. Farb, N. Gokce // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 125-36. – doi: 10.1515/hmbci-2014-0047.
143. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism / S. Maruyama, R. Shibata, R. Kikuchi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 408-417. – doi: 10.1074/jbc.M111.261818.
144. Fibroblast growth factor-21 and omentin-1 hepatic mRNA expression and serum levels in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease / M. Waluga, M. Kukla, M. Zorniak [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 68, № 3. – P. 363-374.
145. Galic, S. Adipose tissue as an endocrine organ / S. Galic, J.S. Oakhill, G.R. Steinberg // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 316, № 2. – P. 129-139.
146. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue / A. Schäffler, M. Neumeier, H. Herfarth [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2005. – Vol. 30, № 1732 (1-3). – P. 96-102. – doi: 10.1016/j.bbaexp.2005.11.005.
147. Gonzalez, M. Leptin and endothelial function in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study / M. Gonzalez, L. Lind, S. Soderberg // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 228, № 2. – P. 485-490.

148. Guan, J.-J. Effects of miRNA-1, miRNA-21 in plasma on in-stent restenosis in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention / J.-J. Guan, Y. Zhang, Y.-J. Liu // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 304-308. – doi: 10.12047/J.Cjap.5643.2018.070.
149. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography / C. Mitchell, P.S. Rahko, L.A. Blauwet [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. 1-64.
150. Harada, K. Omentin-1, epicardial fat and coronary artery disease / K. Harada, T. Murohara // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 255. – P. 226-227. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.11.001.
151. Hausman, G.J. Leptin and reproductive function / G.J. Hausman, C.R. Barb, C.A. Lents // *Biochimie*. – 2012. – Vol. 94, № 10. – P. 2075-2081.
152. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease / A. Migliorini, R. Valenti, R. Marcucci [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 22. – P. 2214-2221.
153. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.
154. Iacobellis, G. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications / G. Iacobellis, H. Willens // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 23. – P. 1311-1319.
155. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action / R.Z. Yang, M.J. Lee, H. Hu [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 290, № 6. – P. E1253-1261. – doi: 10.1152/ajpendo.00572.2004.
156. IL-6 and IL-10 Anti-Inflammatory Activity Links Exercise to Hypothalamic Insulin and Leptin Sensitivity through IKK β and ER Stress Inhibition /

- E.R. Ropelle, M.B. Flores, D.E. Cintra [et al.] // PLoS Biol. – 2010. – Vol. 8, № 8. – P. e1000465. – <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000465>.
157. Impact of cardiopulmonary bypass surgery on cytokines in epicardial adipose tissue: comparison with subcutaneous fat / L. Mach, H. Bedanova, M. Soucek [et al.] // *Perfusion*. – 2017. – Vol. 32, № 4. – P. 279-284. – doi: 10.1177/0267659116683791.
158. Incidence And Characteristics Of Late Catch-Up Phenomenon Between Sirolimus-Eluting Stent and Everolimus-Eluting Stent: A Propensity Matched Study / N. Kobayashi, Y. Ito, M. Nakano [et al.] // *J. Interv. Cardiol.* – 2015. – Vol. 28, № 6. – P. 551-562. – doi: 10.1111/Joic.12247.
159. Incidence And Predictors Of Restenosis After Coronary Stenting In 10 004 Patients With Surveillance Angiography / S. Cassese, R.A. Byrne, T. Tada [et al.] // *Heart*. – 2014. – Vol. 100, № 2. – P. 153-159. – doi: 10.1136/Heartjnl-2013-304933.
160. Increased right atrial appendage apoptosis is associated with differential regulation of candidate MicroRNAs 1 and 133A in patients who developed atrial fibrillation after cardiac surgery / J. Tsoporis, A. Fazio, I.K. Rizos [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2018. – Vol. 121. – P. 25-32. – doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.06.005.
161. Increased Serum Leptin Levels in New-Onset, Untreated Female Patients with Coronary Artery Disease and Positively Associated with Inflammatory Markers / Y. Du, S.H. Yang, S. Li [et al.] // *Ann. Nutr. Metab.* – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 142-148. – doi: 10.1159/000485746.
162. Inflammation And Apoptosis Genes And The Risk Of Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention / P.S. Monraats, F. De Vries, L.W. De Jong [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics*. – 2006. – Vol. 16, № 10. – P. 747-754.
163. Influence of visceral obesity on the secretion of adipokines with epicardial adipocytes in patients with coronary heart disease / O.V. Gruzdeva, A.D. Borodkina, O.E. Akbasheva [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2018. – Vol. 90, № 10. – P. 71-78. – doi: 10.26442/terarkh2018901071-78.

164. Interleukin 8 Gene Polymorphisms And Susceptibility To Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention / K. Vogiatzi, S. Apostolakis, V. Voudris [et al.] // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2010. – Vol. 29, № 1. – P. 134-140.
165. International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines / T. Unger, C. Borghi, F. Charchar [et al.] // *J. Hypertension*. – 2020 – Vol. 38, Iss. 6. – P. 982-1004. – doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
166. Is A Bare-Metal Stent Still Useful For Improving The Outcome Of Percutaneous Coronary Intervention? From The FU-Registry / K. Gondo, A. Ike, M. Ogawa [et al.] // *J. Cardiol*. – 2016. – Vol. 69, № 4. – P. 652-659.
167. Joint analysis of left ventricular expression and circulating plasma levels of Omentin after myocardial ischemia / L.A. Saddic, S.M. Nicolero, O.T. Gupta [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol*. – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 87. – doi: 10.1186/s12933-017-0567-x.
168. Katsiki, N. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus / N. Katsiki, D.P. Mikhailidis, M. Banach // *Acta Pharmacol. Sin*. – 2018. – Vol. 39, № 7. – P. 1176-1188. – doi: 10.1038/aps.2018.40.
169. Kershaw, E.E. Adipose tissue as an endocrine organ / E.E. Kershaw, J.S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2004. – Vol. 89, № 6. – P. 2548-2556. – doi: 10.1210/jc.2004-0395.
170. Kim, M.S. In-Stent Restenosis / M.S. Kim, L.S. Dean // *Cardiovasc. Ther*. – 2011. – Vol. 29. – P. 190-198.
171. Leptin-adiponectin ratio in pre-diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention / P.A. Nguyen, W.A. Heggermont, M. Vanhaverbeke [et al.] // *Acta Cardiol*. – 2015. – Vol. 70, № 6. – P. 640-646. – doi: 10.2143/AC.70.6.3120175.
172. Leptin and reproduction / R.R. González, C. Simón, P. Caballero-Campo [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2000. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 290-300. – doi: 10.1093/humupd/6.3.290.

173. Leptin as a Mediator of Obesity-Induced Hypertension / B.B. Bell, K. Rahmouni // *Curr. Obes. Rep.* – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 397-404. – doi: 10.1007/s13679-016-0231-x.
174. Leptin Expression in Human Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Local Coronary Atherosclerosis / T. Zhang, P. Yang, T. Li [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2019. – Vol. 25. – P. 9913-9922. – doi: 10.12659/MSM.918390.
175. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women / H.M. Hinuy, M.H. Hirata, N. Forti [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 611-616. – doi: 10.1590/s0004-27302008000400006.
176. Leptin in acute myocardial infarction and period of convalescence in patients with type 2 diabetes mellitus / P. Krasnodebski, M.I. Bak, G. Opolski, W. Karnafel // *Kardiol. Pol.* – 2010. – Vol. 68, № 6. – P. 648-653.
177. Leptin, its receptor and aromatase expression in deep infiltrating endometriosis / H.F. Gonçalves, C. Zendron, F.S. Cavalcante [et al.] // *J. Ovarian Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 53. – doi: 10.1186/s13048-015-0180-0.
178. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures / N. Shigemura, R. Ohta, Y. Kusakabe [et al.] // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145, № 2. – P. 839-847. – doi: 10.1210/en.2003-0602.
179. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease / V.P. Puurunen, A. Kiviniemi, S. Lepojärvi [et al.] // *Ann. Med.* – 2017. – Vol. 49, № 5. – P. 448-454. – doi: 10.1080/07853890.2017.1301678.
180. Leptin up-regulates microRNA-27a/b-3p level in hepatic stellate cells / Z. Li, L. Ji, S. Su [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2018. – Vol. 366, № 1. – P. 63-70. – doi: 10.1016/j.yexcr.2018.03.015.
181. Leptin's sexual dimorphism results from genotype by sex interactions mediated by testosterone / L.J. Martin, M.C. Mahaney, L. Almasy [et al.] // *Obes. Res.* – 2002. – Vol. 10. – P. 14-21.

182. Long-term outcomes after stenting vs. coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry / D.W. Park, Y.H. Kim, S.C. Yun [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, № 17. – P. 1366-1375.
183. Low circulating microRNA levels in heart failure patients are associated with atherosclerotic disease and cardiovascular-related rehospitalizations / E.L. Vegter, E.S. Ovchinnikova, D.J. van Veldhuisen [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2017. – Vol. 106, № 8. – P. 598-609. – doi: 10.1007/s00392-017-1096-z.
184. Management and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in relation to previous use of antianginal therapies (from the Canadian Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) and Canadian Registry of Acute Coronary Events (CANRACE)) / J.S. Kang, S.G. Goodman, R.T. Yan [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 112, № 1. – P. 51-56.
185. Mechanisms Of Stent Thrombosis Analysed By Optical Coherence Tomography: Insights From The National PESTO French Registry / G. Souteyrand, N. Amabile, L. Mangin [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 15. – P. 1208-1216.
186. Metabolic Cytokines at Fasting and During Macronutrient Challenges: Influence of Obesity, Female Androgen Excess and Sex / M.A. Martínez-García, S. Moncayo, M. Insenser [et al.] // *Escobar-Morreale HFNutrients.* – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. E2566. – doi: 10.3390/nu11112566.
187. MicroRNA as a Therapeutic Target in Cardiac Remodeling / C. Chen, M. Ponnusamy, C. Liu [et al.] // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1278436. – doi: 10.1155/2017/1278436.
188. MicroRNA-27 Prevents Atherosclerosis by Suppressing Lipoprotein Lipase-Induced Lipid Accumulation and Inflammatory Response in Apolipoprotein E Knockout Mice / W. Xie, L. Li, M. Zhang [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0157085. – doi: 10.1371/journal.pone.0157085.
189. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis / M. Alvarez,

- M. Khosroheidari, E. Eddy [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 242, № 2. – P. 595-604. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
190. MicroRNA-27a Regulates Beta Cardiac Myosin Heavy Chain Gene Expression by Targeting Thyroid Hormone Receptor b1 in Neonatal Rat Ventricular Myocytes / H. Nishi, K. Ono, T. Horie [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 744-755.
191. MicroRNA-27a regulates cardiomyocytic apoptosis during cardioplegia-induced cardiac arrest by targeting interleukin 10-related pathways / C.H. Yeh, T.P. Chen, Y.C. Wang [et al.] // *Shock*. – 2012. – Vol. 38, № 6. – P. 607-614. – doi: 10.1097/SHK.0b013e318271f944.
192. MicroRNAs As Biomarkers Of Cardiovascular Diseases / V.V. Romakina, I.V. Zhironov, S.N. Nasonova [et al.] // *Kardiologiya*. – 2018. – Vol. 58, № 1. – P. 66-71.
193. MicroRNAs in lipid metabolism / C. Fernández-Hernando, Y. Suárez, K.J. Rayner [et al.] // *Curr. Opin Lipidology*. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 86-92. – doi: 10.1097/MOL.0b013e3283428d9d.
194. MicroRNAs: New Players in Cardiac Injury and Protection / R. Kukreja, C. Yin, F.N. Salloum [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 80, № 4. – P. 558-564. – doi: 10.1124/mol.111.073528.
195. miR-27 inhibits adipocyte differentiation via suppressing CREB expression / Y. Zhu, X. Zhang, X. Ding [et al.] // *Acta Biochim. Biophys. Sin (Shanghai)*. – 2014. – Vol. 46, № 7. – P. 590-596. – doi: 10.1093/abbs/gmu036.
196. miR-27a is a negative regulator of adipocyte differentiation via suppressing PPARgamma expression / S.Y. Kim, A.Y. Kim, H.W. Lee [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 392, № 3. – P. 323-328. – doi: 10.1016/j.bbrc.2010.01.012.
197. Mirza, A.J. Risk Factors For Acute Coronary Syndrome In Patients Below The Age Of 40 Years / A.J. Mirza, A.Y. Taha, B.R. Khdir // *Egypt Heart J.* – 2018. – Vol. 70, № 4. – P. 233-235. – doi: 10.1016/J.Ehj.2018.05.005.

198. Modulation of Angiogenic Activity by Light-Activatable miRNA-Loaded Nanocarriers / M. Lino, S. Simões, A. Vilaça [et al.] // *ACS Nano*. – 2018. – Vol. 12, № 6. – P. 5207-5220. – doi: 10.1021/acsnano.7b07538.
199. Modulatory Role of Omentin-1 in Inflammation: Cytokines and Dietary Intake / F. Zabetian-Targhi, K. Mirzaei, S.A. Keshavarz [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2016. – Vol. 35, № 8. – P. 670-678.
200. Nikaeen, F. The Association Between Epicardial Fat Thickness In Echocardiography And Coronary Restenosis In Drug Eluting Stents / F. Nikaeen, M. Pourmoghadas, H. Shemirani // *Atheroscler.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 11-17.
201. Nishiguchi, T. MicroRNAs and Cardiovascular Diseases / T. Nishiguchi, T. Imanishi, T. Akasaka // *BioMed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-14.
202. Novel Biomarker MicroRNAs for Subtyping of Acute Coronary Syndrome: A Bioinformatics Approach / Y. Zhu, Y. Lin, W. Yan [et al.] // *Biomed Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4618323. – doi: 10.1155/2016/4618323.
203. Obesity, Inflammation and Acute Myocardial Infarction – Expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in Chennai based population / K. Rajendran, N. Devarajan, M. Ganesan [et al.] // *Thromb J.* – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 13.
204. Obesity, Serum Resistin and Leptin Levels Linked to Coronary Artery Disease / F. Montazerifar, A. Bolouri, R.S. Paghalea [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2016. – Vol. 107, № 4. – P. 348-353. – doi: 10.5935/abc.20160134.
205. Obesity, subclinical myocardial injury, and incident heart failure / C.E. Ndumele, J. Coresh, M. Lazo [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2014. – Vol. 2, № 6. – P. 600-607. – doi: 10.1016/j.jchf.2014.05.017.
206. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells / H. Yamawaki, J. Kuramoto, S. Kameshima [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 408. – P. 339-343.
207. Omentin-A Novel Adipokine in Respiratory Diseases / Y. Zhou, B. Zhang, C. Hao, [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19. – P. 73.

208. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels / H. Yamawaki, N. Tsubaki, M. Mukohda [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2010. – Vol. 393 – P. 668-672.
209. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice / M. Hiramatsu-Ito, R. Shibata, K. Ohashi [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 110. – P. 107-117.
210. Omentin functions to attenuate cardiac hypertrophic response / K. Matsuo, R. Shibata, K. Ohashi [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2015. – Vol. 79. – P. 195-202.
211. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway / X.Y. Duan, P.L. Xie, Y.L. Ma [et al.] // *Amino Acids.* – 2011. – Vol. 41. – P. 1223-1231.
212. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway / X. Zhong, X. Li, F. Liu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2012. – Vol. 425. – P. 401-406.
213. Omentin Plasma Levels and Gene Expression Are Decreased in Obesity / C.M. de Souza Batista, R.Z. Yang, M.J. Lee [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56, № 6. – P. 1655-1661. – doi: 10.2337/db06-1506.
214. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells / K. Kazama, T. Usui, M. Okada [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 686. – P. 116-123.
215. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms / Y. Kataoka, R. Shibata, K. Ohashi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63, № 24. – P. 2722-2733. – doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.032. Epub 2014 Apr 23.
216. Omentin treatment of epicardial fat improves its anti-inflammatory activity and paracrine benefit on smooth muscle cells / A. Fernández-Trasancos, R.M. Agra, J.M. García-Acuña [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 1042-1049. – doi: 10.1002/oby.21832.

217. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression / H. Xie, P.L. Xie, X.P. Wu [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 92. – P. 296-306.
218. Omentin-1 Changes following Biliopancreatic Diversion and Relationship with Cardiovascular Risk Factors / D.A. de Luis, S. García Calvo, J.J. Lopez Gomez [et al.] // *Ann. Nutr Metab.* – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 106-112.
219. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome / R. Liu, X. Wang, P. Bu // *Diabetes. Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 93. – P. 21-25.
220. Omentin-1 is associated with carotid plaque instability among ischemic stroke patients / T. Xu, P. Zuo, L. Cao [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2018. – Vol. 25, № 6. – P. 505-511.
221. Omentin-1 stimulates human osteoblast proliferation through PI3K/Akt signal pathway / S.S. Wu, Q.H. Liang, Y. Liu [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 368970.
222. On-Statin Resistin, Leptin, and Risk of Recurrent Coronary Events After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome (from the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Study) / A.V. Khera, A. Qamar, S.A. Murphy [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 116, № 5. – P. 694-698. – doi: 10.1016/j.amjcard.2015.05.038.
223. Outcomes in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention [Electronic resource]. – URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term= outcomes+in+patients+with+acute+coronary+syndrome+undergoing+percutaneous+coronary+intervention&filter=datesearch.y_5](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=outcomes+in+patients+with+acute+coronary+syndrome+undergoing+percutaneous+coronary+intervention&filter=datesearch.y_5).
224. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial / M.C. Morice,

- P.W. Serruys, A.P. Kappetein [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 24. – P. 2645-2653.
225. Pan, B.L. Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus / B.L. Pan, R.M. Ma // *J. South. Med. Univ.* – 2016. – Vol. 36. – P. 1231-1236.
226. Pan, H.Y. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes* / H.Y. Pan, L. Guo, Q. Li // *Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 88. – P. 29-33.
227. Paraoxonase Activity in High-Density Lipoproteins: A Comparison between Healthy and Obese Females / G. Ferretti, T. Bacchetti, C. Moroni [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, Iss. 3. – P. 1728-1733. – doi: 10.1210/jc.2004-0486.
228. Payne, G.A. Leptin-induced endothelial dysfunction: a target for therapeutic interventions / G.A. Payne, J.D. Tune, J.D. Knudson // *Curr. Pharm. Des.* – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 603-608.
229. Plasma levels and leucocyte RNA expression of adipokines in young patients with coronaryartery disease, in metabolic syndrome and healthy controls / A. Smékal, J. Václavík, D. Stejskal [et al.] // *Cytokine*. – 2017. – Vol. 122. – P. 154017. – doi: 10.1016/j.cyto.2017.03.016.
230. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure / X.H. Wang, L.Z. Dou, C. Gu [et al.] // *Asian Pac. J. Trop. Med.* – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 55-62. – doi: 10.1016/S1995-7645(13)60192-3.
231. Plasma Omentin-1 Level as a Predictor of Good Coronary Collateral Circulation/ J.P. Zhou, X.Y. Tong, L.P. Zhu [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2017. – Vol. 24, № 9. – P. 940-948.
232. Population-based serum omentin-1 levels: paradoxical association with cardiometabolic disorders primarily in men / A. Onat, E. Ademoglu, Y. Karadeniz

- [et al.] // *Biomark. Med.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 141-149. – doi: 10.2217/bmm-2017-0197.
233. PPAR γ ablation sensitizes proopiomelanocortin neurons to leptin during high-fat feeding / L. Long, C. Toda, J.K. Jeong [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2014. – Vol. 124, № 9. – P. 4017-4027. – doi: 10.1172/JCI76220.
234. Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system / K.M. Pantalone, T.M. Hobbs, K.M. Chagin [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7. – P. e017583. – doi: 10.1136/bmjopen-2017-017583.
235. Prognostic Value Of Adipokines In Patients With Myocardial Infarction And Glucose Metabolism Disorders / K.K. Kholmatova, I.V. Dvoryashina, I.A. Fomkina, T.V. Supryadkina // *Diabetes Mellitus.* – 2014. – Vol. 3. – P. 90-95.
236. Prognostic Value of Adipokines in Predicting Cardiovascular Outcome: Explaining the Obesity Paradox / R. Wolk, M. Bertolet, P. Singh [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2016. – Vol. 91, № 7. – P. 858-866. – doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.020.
237. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease: Five-year outcomes of the PRECOMBAT study / J.M. Ahn, J.H. Roh, Y.H. Kim // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65, № 20. – P. 2198-2206. – doi:10.1016/j.jacc.2015.03.033.
238. Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis / A. Sharma, A. Vallakati, A.J. Einstein [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2014. – Vol. 89, № 8. – P. 1080-1100.
239. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention / K. Shioji, S. Moriwaki, Y. Takeuchi [et al.] // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 675-680.
240. Revascularization Trends in Patients With Diabetes Mellitus and Multivessel Coronary Artery Disease Presenting With Non-ST Elevation Myocardial Infarction: Insights From the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get with the

- Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG) / A. Pandey, D.K. McGuire, J.A. de Lemos [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2016. – Vol. 9, № 3. – P. 197-205. – doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002084.
241. Review Small Engine, Big Power: MicroRNAs as Regulators of Cardiac Diseases and Regeneration / D. Joladarashi, R.A. Thandavarayan, S.S. Babu, P. Krishnamurthy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 15891-15911. – doi:10.3390/ijms150915891.
242. Roberts, C.K. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training / C.K. Roberts, A.L. Hevener, R.J. Barnard // *Compr Physiol.* – 2013. – Vol. 3, № 1. – P. 1-58. – doi: 10.1002/cphy.c110062.
243. Role Of Adipokines In Cardiovascular Disease / H.S. Mattu, H.S. Randeve // *J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 216, № 1. – P. T17-36. – doi: 10.1530/JOE-12-0232.
244. Role of microRNAs in endothelial cell pathophysiology / T. Staszal, B. Zapała, A. Sadakierska-Chudy [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2011. – Vol. 121, № 10. – P. 361-366.
245. Sallam, T. Predictors of cardiovascular risk in women / T. Sallam, K.E. Watson // *Womens Health.* – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 491-498.
246. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 292-295. – doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
247. Serum levels of chemerin, apelin, vaspin, and omentin-1 in obese type 2 diabetic Egyptian patients with coronary artery stenosis / T.M.K. Motawi, S.G. Mahdy, M.M. El-Sawalhi [et al.] // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 96, № 1. – P. 38-44.
248. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY / N.P. Kadoglou, D.K. Tahmatzidis, C. Giannakoulas [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 341-346. – doi: 10.2459/JCM.0000000000000053.

249. Serum resistin as a biological marker for coronary artery disease and restenosis in type 2 diabetic patients / Y.K. On, H.K. Park, M.S. Hyon, E.S. Jeon // *Circ. J.* – 2007. – Vol. 71, № 6. – P. 868-873. – doi: 10.1253/circj.71.868.
250. Sex Differences in Circulating Biomarkers of Cardiovascular Disease / E.S. Lau, S.M. Paniagua, J.S. Guseh [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74, № 12. – P. 1543-1553. – doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.077.
251. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice / M.W. Schwartz, D.G. Baskin, T.R. Bukowski [et al.] // *Diabetes.* – 1996. – Vol. 45, № 4. – P. 531-535. – doi: 10.2337/diab.45.4.531.
252. Stent-Induced Expression And Activation Of The Leukocyte Integrin Mac-1 Is Associated With Neointimal Thickening And Restenosis / T. Inoue, T. Uchida, I. Yaguchi [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, № 13. – P. 1757-1763.
253. Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene / N. Isse, Y. Ogawa, N. Tamura [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1995. – Vol. 270, № 46. – P. 27728-27733. – doi: 10.1074/jbc.270.46.27728.
254. Subcutaneous adipose tissue biology in metabolic syndrome / I. Jialal, S. Devaraj // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – doi: 10.1515/hmbci-2017-0074.
255. The association of inflammatory markers and periodontal indexes with the risk of coronary heart disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / L. Chen, B. Wei, L. Xu [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 135. – P. 37-44. – doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.008.
256. The impact of obesity on long-term survival after coronary artery bypass grafting / J.C. Del Prete, F.G. Bakaeen, T.K. Dao [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 163, № 1. – P. 7-11.
257. The magic and mystery of MicroRNA-27 in atherosclerosis / W. Chen, K. Yin, G.J. Zhao [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2012. – Vol. 222, № 2. – P. 314-323. – doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.020.

258. The Prevalence Of Non-Infectious Diseases Risk Factors In Russian Population In 2012-2013 Years. The Results Of ECVD-RF / G.A. Muromtseva, A.V. Kontsevaya, V.V. Konstantinov [et al.] // *Cardiovasc. Ther. Prevention.* – 2014. – Vol. 13, № 6. – P. 4-11 – doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
259. The relationship of novel adipokines, RBP4 and omentin-1, with carotid atherosclerosis severity and vulnerability / N.P. Kadoglou, V. Lambadiari, A. Gastounioti [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 235. – P. 606-662.
260. The role of adipocytokines in coronary atherosclerosis / L. Liberale, A. Bonaventura, A. Vecchièl [et al.] // *Curr. Atheroscler Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 2. – P. 10.
261. The role of selected adipokines and ghrelin in the prognosis after myocardial infarction in a 12-month follow-up in the presence of metabolic syndrome // B. Michalski, E. Szymczyk, L. Peczek [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 13, № 4. – P. 785-794. – doi: 10.5114/aoms.2017.65659.
262. Therapeutic manipulation of angiogenesis with miR-27b / D. Veliceasa, D. Biyashev, G. Qin [et al.] // *Vasc. Cell.* – 2015. – Vol. 7. – P. 6. – doi: 10.1186/s13221-015-0031-1.
263. Thiazolidinediones repress ob gene expression in rodents via activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma / P. De Vos, A.M. Lefebvre, S.G. Miller [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol. 98, № 4. – P. 1004-1009. – doi: 10.1172/JCI118860.
264. Time-Dependent Change in Omentin-1 Level Correlated with Early Improvement of Myocardial Function in Patients with First Anterior ST-Segment Elevation Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention / Y. Zhu, C. Hu, Y. Du [et al.] // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2019. – Vol. 26, № 10. – P. 856-867. – doi: 10.5551/jat.47043.
265. Tissue Characterization Of In-Stent Neointima Using Intravascular Ultrasound Radiofrequency Data Analysis / S.J. Kang, G.S. Mintz, D.W. Park [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 1561-1565.

266. Treatment Of Left Anterior Descending Coronary Artery Disease With Sirolimus-Eluting Stents / N. Sawhney, J.W. Moses, M.B. Leon [et al.] // *Circulation*. – 2004. – V.110. – № 4. – P. 374-379.
267. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome / X. Ma, L. Dong, Q. Shao [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 31. – doi: 10.1186/s12933-020-01006-7.
268. Triglycerides cross the blood–brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance / W.A. Banks, S.A. Farr, T.S. Salameh [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2018. – Vol. 42, № 3. – P. 391-397. – doi: 10.1038/ijo.2017.231.
269. Trujillo, M.E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease / M.E. Trujillo, P.E. Scherer // *Endocr. Rev.* – 2007. – Vol. 27, № 7. – P. 762-778.
270. Understanding And Managing In-Stent Restenosis: A Review Of Clinical Data, From Pathogenesis To Treatment / D. Buccheri, D. Piraino, G. Andolina [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. E1150-E1162. – doi:10.21037/Jtd.2016.10.93.
271. Vascular Calcification and not Arrhythmia in Idiopathic Atrial Fibrillation Associates with Sex Differences in Diabetic Microvascular Injury miRNA Profiles / E. Dudink, B. Florijn, B. Weijs [et al.] // *Microna*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 127-134. – doi: 10.2174/2211536608666181122125208.
272. Visceral obesity and cardiometabolic risk: features of hormonal and immune regulation / I.V. Kologrivova, I.V. Vinnitskaya, O.A. Koshelskaya, T.E. Suslova // *Obesity Metab.* – 2017. – Vol. 14, № 3. – P. 3-10. – doi: 10.14341/omet201733-10.
273. Vitamin D is Related to Markers of Vulnerable Plaque in Acute Myocardial Infarction / N.F. Machulsky, M. Barchuk, J. Gagliardi [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 355-360. – doi: 10.2174/1570161115666170609102506.
274. Vitamin D Receptor: A New Risk Marker For Clinical Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention / P.S. Monraats, Y. Fang, D. Pons [et al.] // *Plos One*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 33511.

275. Wallander, M. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes / M. Wallander, S. Söderberg, A. Norhammar // Diabet Med. – 2008. – Vol. 25, № 8. – P. 949-955. – doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02509.x.