

УДК 616.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF321745>

Научная статья



Адипонектин плазмы как предиктор эффективности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с метаболическим синдромом

Э.М. Фирова, Д.А. Танянский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Адипонектин — белок жировой ткани, оказывающий влияние на течение метаболического синдрома и атерогенез. В связи с этим указанный адипокин может рассматриваться в качестве возможной терапевтической мишени.

Цель — установить, в какой мере изменение концентрации адипонектина плазмы в ходе терапии ишемической болезни сердца, а также его концентрация до начала указанной терапии коррелируют с эффективностью лечения данного заболевания у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. В исследование отобран 31 пациент с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (возраст $59,7 \pm 5,9$ года, 10 мужчин, 21 женщина), которым было проведено повторное обследование через 2–3 года. Большинство больных получали терапию статинами ($n = 26$), несколько пациентов принимали фибраты ($n = 4$) и гипогликемические препараты ($n = 4$). Пациенты также получали гипотензивную и антитромботическую терапию. Эффективность терапии ИБС оценивали по изменению функционального класса стенокардии и показателей толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии. При первом и повторном заборе крови в образцах плазмы определяли уровни глюкозы, инсулина, адипонектина, лептина, показатели липидограммы.

Результаты. У пациентов на фоне терапии улучшились показатели чувствительности к инсулину и липидного спектра плазмы, концентрация лептина в плазме уменьшилась, а адипонектина — увеличилась. Кроме того, у ряда пациентов возрастала переносимость физической нагрузки. Среди исследованных биохимических параметров только изменение инсулинорезистентности в ходе терапии коррелировало с улучшением показателей работоспособности при проведении велоэргометрии ($r = -0,32 \dots -0,36$, $p < 0,05$). В то же время, по данным множественного регрессионного анализа начальная концентрация адипонектина служила независимой детерминантой изменения инотропного резерва и объема выполненной работы ($\beta = 0,44$, $p = 0,04$ и $\beta = 0,64$, $p = 0,008$ соответственно).

Выводы. Полученные данные о связи концентрации адипонектина в плазме с изменениями показателей толерантности к физической нагрузке на фоне терапии ишемической болезни сердца дают основание для будущих разработок специфических путей воздействия на уровень данного адипокина.

Ключевые слова: адипонектин; метаболический синдром; ишемическая болезнь сердца; толерантность к физической нагрузке.

Как цитировать:

Фирова Э.М., Танянский Д.А. Адипонектин плазмы как предиктор эффективности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с метаболическим синдромом // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2023. Т. 21. № 2. С. 179–189. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF321745>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF321745>

Research Article

Plasma adiponectin as a predictor of the effectiveness of coronary heart disease therapy in patients with metabolic syndrome

Elvira M. Firova, Dmitry A. Tanyanskiy

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Adiponectin, an adipose tissue protein, plays a crucial role in the development of metabolic syndrome and atherosclerosis. As a potential therapeutic target, this adipokine can be considered in the context of treatment strategies.

AIM: The aim of this study was to assess the correlation between changes in plasma adiponectin concentration during coronary heart disease therapy and the effectiveness of the treatment, as well as to examine the relationship between initial adiponectin levels and treatment outcomes in patients with metabolic syndrome.

MATERIALS AND METHODS: The study included 31 patients with coronary heart disease and metabolic syndrome (age 59.7 ± 5.9 years, 21 women) which underwent the reexamination after 2–3 years. Most patients received statins ($n = 26$), while some received fibrates ($n = 4$) and hypoglycemic drugs ($n = 4$). Additionally, the patients were on hypotensive and antithrombotic therapies. The effectiveness of coronary heart disease therapy was assessed by evaluating changes in the functional class of angina pectoris and exercise tolerance measured through cycle ergometry. Plasma samples were collected at the initial and reexamination periods to determine glucose, insulin, adiponectin, leptin, and lipidogram parameters.

RESULTS: The study revealed improvements in insulin sensitivity and plasma lipid spectrum, along with reduced levels of plasma leptin and increased adiponectin levels during the course of therapy. In addition, some patients showed enhanced exercise tolerance. Among the biochemical parameters, changes in insulin resistance during therapy correlated with improvements in exercise performance indicators during cycle ergometry ($r = -0.32 \dots -0.36$, $p < 0.05$). Moreover, multiple regression analysis indicated that the initial adiponectin concentration independently determined changes in inotropic reserve and the amount of work performed ($\beta = 0.44$, $p = 0.04$ and $\beta = 0.64$, $p = 0.008$).

CONCLUSIONS: The study's findings regarding the association of plasma adiponectin concentration with changes in exercise tolerance during coronary heart disease therapy suggest the potential for developing specific approaches to raise adiponectin levels in the future.

Keywords: adiponectin; metabolic syndrome; coronary heart disease; exercise tolerance.

To cite this article:

Firova EM, Tanyanskiy DA. Plasma adiponectin as a predictor of the effectiveness of coronary heart disease therapy in patients with metabolic syndrome. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(2):179–189. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF321745>

Received: 31.03.2023

Accepted: 18.04.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболический синдром (МС) — один из ведущих факторов риска развития атеросклероза, его клинических проявлений и осложнений. При этом, несмотря на имеющиеся возможности коррекции МС [воздействие на массу тела, дислипидемию, уровни артериального давления (АД), глюкозы], далеко не всегда удается замедлить прогрессирование атеросклероза. У ряда пациентов на этом фоне сохраняется «резидуальный риск» возникновения острых эпизодов ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Предполагается, что направленное воздействие на процессы в сосудистой стенке усилит эффективность предлагаемых выше подходов.

Одним из перспективных направлений исследований в этом плане является оценка использования адипонектина (АН) в качестве терапевтической мишени, так как АН оказывает как целый ряд метаболических влияний, так и способен воздействовать на события в сосудистой стенке. АН — это белок, секретируемый жировой тканью (адипокин), продукция которого снижается при ожирении [2, 3]. Клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют, что АН повышает чувствительность к инсулину и оказывает благоприятное влияние на липидный спектр плазмы крови — снижение уровня триглицеридов (ТГ) и повышение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [4–7]. Кроме того, АН модулирует воспалительный ответ макрофагов и эндотелиальных клеток [8, 9], замедляет захват макрофагами модифицированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [10], подавляет миграцию и пролиферацию гладких миоцитов [11, 12], модулирует выработку матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов [13, 14]. Сам АН обнаружен в атеросклеротических бляшках человека, но не в нормальной сосудистой интиме, и попадает в атеросклеротическую бляшку, вероятно, вследствие активации эндотелия [15]. АН в плазме обратно коррелирует с наличием и распространенностью атеросклероза [16, 17], но при этом положительно — с риском развития его осложнений [18, 19].

В связи с вышеизложенным поиск мер, направленных на повышение плазменного уровня данного адипокина с целью терапии атеросклероза, является весьма перспективным. Известно, что концентрация АН в плазме возрастает при снижении массы тела [20], приеме статинов [21] и препаратов глитазонового ряда [22]. Однако имеются лишь единичные сведения о том, в какой мере достигнутые изменения концентрации АН коррелируют с улучшением течения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным М. Li и соавт. [23], терапия статинами и амлодипином в течение 14 нед. приводила к повышению уровня АН в крови у пациентов с ИБС и АГ, а степень возрастания его концентрации коррелировала со снижением уровня АД и повышением величины эндотелий-зависимой вазодилатации у данных лиц [23]. В то же время повышение уровня АН плазмы через

8–12 мес. на фоне приема статинов не проявляло взаимосвязей с изменением объема атеросклеротических бляшек [24] и улучшением работоспособности при проведении велоэргометрического теста у пациентов с острым коронарным синдромом [25].

В настоящем исследовании мы попытались выяснить, в какой мере концентрация АН в плазме, в том числе ее изменение в ходе терапии ИБС, коррелирует с тяжестью течения данного заболевания у пациентов с МС. Выбор пациентов с указанным нарушением обусловлен относительно низкими уровнями у них АН [5, 26]. В связи с этим представляет интерес, возможна ли коррекция содержания АН в плазме на фоне терапевтических воздействий у данных пациентов. В качестве возможных факторов, влияющих на течение ИБС, определяли также такие параметры, как объем абдоминального жира, содержание в плазме лептина, инсулина, глюкозы, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП.

Цель — установить, в какой мере изменение концентрации адипонектина плазмы в ходе терапии ишемической болезни сердца, а также его концентрация до начала указанной терапии коррелируют с эффективностью лечения данного заболевания у пациентов с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был отобран 31 пациент (10 мужчин и 21 женщина) из когорты обследованных лиц в клинике Института экспериментальной медицины [27]. Возраст пациентов составил $59,7 \pm 5,9$ года. Критериями отбора были наличие метаболического синдрома (критерии К.Г. Alberti и соавт. [28]) и проведение повторного обследования через 2–3 года после начала терапии ИБС. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «ИЭМ» (протокол № 5/20 от 08.07.2020).

Клиническая характеристика обследованных пациентов приведена в табл. 1.

Все пациенты на момент первого обследования страдали ИБС в форме стенокардии, а также АГ, у части пациентов в анамнезе определялись острые сосудистые эпизоды и имелся сопутствующий сахарный диабет 2-го типа. Большинство больных получали терапию статинами, несколько пациентов принимали фибраты, а также гипогликемические препараты. Кроме того, пациенты получали гипотензивную и антитромботическую терапию.

Течение ИБС на фоне указанной терапии оценивали через 2–3 года по изменению функционального класса стенокардии, появлению острых сосудистых эпизодов — острый инфаркт миокарда (ОИМ), нарушения мозгового кровообращения), изменению показателей толерантности к физической нагрузке (ФН) по данным велоэргометрии (ВЭМ). Последнее определяли с помощью пороговой пробы с ФН на ВЭМ-комплексе Marquette Hellige 900 ERG, Case 16 (США) с компьютерным анализом ЭКГ, как

Таблица 1. Клинические данные пациентов на момент первого обследования и проводимая терапия

Группы препаратов	Количество пациентов (% общего числа)
Ишемическая болезнь сердца, стенокардия	31 (100)
Инфаркт миокарда в анамнезе	5 (16)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1 (3)
Артериальная гипертензия	31 (100)
Сахарный диабет 2-го типа	8 (26)
Статины (симвастатин, аторвастатин)	26 (84)
Фибраты (фенофибрат)	4 (13)
Гипогликемические средства (метформин, бигуаниды)	4 (13)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	25 (81)
Бета-блокаторы	27 (87)
Блокаторы кальциевых каналов	13 (42)
Антиагреганты	29 (94)
Длительность наблюдения и терапии, годы	2,1 ± 0,4

описано ранее [27]. В качестве показателей физической работоспособности оценивались: время работы (ВР, мин), максимальная мощность работы (Вт), объем выполненной работы (ОВР):

$$ОВР = \sum_{i=1}^N T_i \cdot W_i,$$

где N — число ступеней изменения нагрузки в ходе ВЭМ; T_i и W_i — продолжительность (мин) и мощность (Вт) нагрузки на i -й ступени ВЭМ, хронотропный резерв (ХР) — разность между максимально достигнутой и исходной частотой сердечных сокращений (ЧСС), инотропный резерв (ИР) — разность между максимально достигнутым и исходным систолическим артериальным давлением (САД) и двойное произведение — произведение ЧСС (уд./мин) на величину предельного САД (мм рт. ст.) [27].

При первом и повторном заборах крови в образцах плазмы определяли уровни глюкозы, инсулина, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, АН и лептина, как описано ранее [27]. Рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА и холестеринный коэффициент атерогенности [27]. У всех пациентов определяли показатели антропометрии — индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) и окружность талии (см).

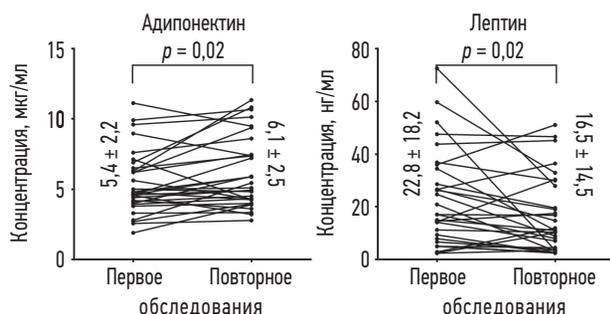


Рис. 1. Индивидуальные изменения уровней адипокинов плазмы на фоне терапии ишемической болезни сердца. Представлены также средние $\pm SD$ и значения достоверности различий между группами

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$), относительные единицы — в %. В статистическом анализе такие показатели, как концентрации глюкозы, инсулина, индекс НОМА, концентрации ТГ, ХС ЛПВП для нормализации их распределения трансформировали в логарифмированную форму. Достоверность различий средних оценивали при помощи t -критерия Стьюдента для связанных выборок, относительных показателей — методом χ^2 . Для выявления связей показателей пробы ВЭМ с различными параметрами проводили корреляционный, а также множественный линейный регрессионный анализы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как и ожидалось, на фоне терапии ИБС, а также сопутствующих заболеваний (гипертензия, сахарный диабет 2-го типа) у пациентов при повторном обследовании определялись более низкие значения АД, концентрации в крови инсулина, индекса НОМА, ТГ, ХС ЛПНП (табл. 2). Уровень ХС ЛПВП плазмы также уменьшался, что, вероятно, может быть следствием отказа этих лиц от приема алкоголя [29]. Следует отметить, что показатели накопления жировой массы (индекс массы тела и окружность талии) по результатам повторного обследования не изменялись (табл. 2), при этом концентрация АН в плазме повышалась, а лептина — уменьшалась (рис. 1). Таким образом, проводимая терапия оказала влияние на липидный обмен, инсулиночувствительность и секреторную функцию жировой ткани.

На фоне перечисленных выше метаболических и гормональных сдвигов указанная терапия не приводила к изменению функционального класса стенокардии, хотя

Таблица 2. Изменение показателей антропометрии, уровней артериального давления и метаболических параметров у пациентов на фоне терапии ишемической болезни сердца ($M \pm SD$, $n = 31$)

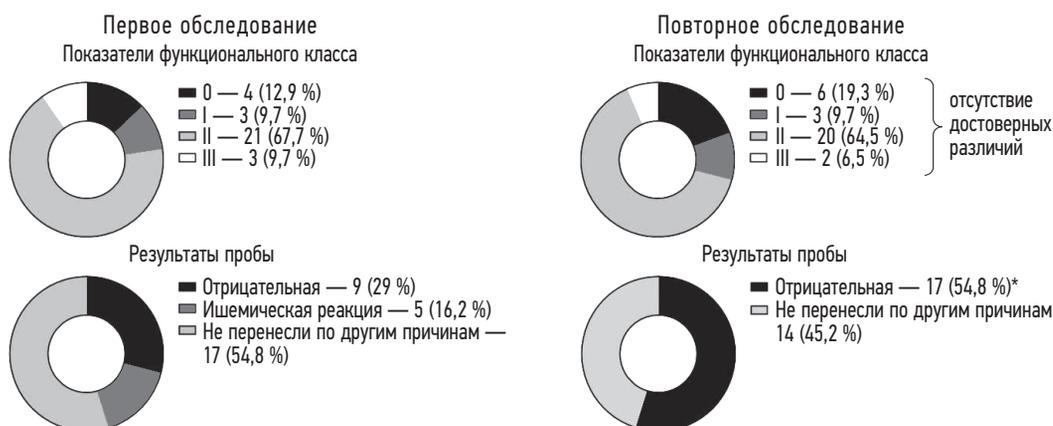
Показатель	Первое обследование	Повторное обследование	p
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 ± 3,5	31,5 ± 3,7	0,35
Окружность талии, см	102,4 ± 6,9	100,2 ± 14,5	0,33
САД, мм рт.ст.	197,9 ± 29,5	176,2 ± 12,4	0,0003
ДАД, мм рт.ст.	112,9 ± 16,0	100,1 ± 10,1	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	6,2 ± 1,8	5,9 ± 0,7	0,47
Инсулин, мкЕД/мл	9,6 ± 3,9	8,6 ± 4,3	0,049
Индекс НОМА	2,7 ± 1,4	2,2 ± 1,2	0,047
Триглицериды, ммоль/л	3,1 ± 2,4	2,4 ± 1,8	0,009
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,2 ± 1,1	3,6 ± 1,1	0,01
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,03 ± 0,14	0,95 ± 0,18	0,02
Коэффициент атерогенности	5,6 ± 1,7	5,1 ± 1,4	0,13

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; САД и ДАД — систолическое и диастолическое артериальное давление; НОМА — показатель инсулинорезистентности, homeostasis model assessment; ЛПНП, ЛПВП — липопротеины низкой и высокой плотности.

Таблица 3. Показатели велоэргометрии у пациентов на фоне терапии ишемической болезни сердца

Показатель	Все пациенты ($n = 31$)		Пациенты с улучшением переносимости теста с нагрузкой на фоне терапии ($n = 10$)	
	первое обследова- ние	повторное обследование	первое обследование	повторное обследование
Время работы, мин	7,1 ± 3,0	7,3 ± 2,5	6,8 ± 3,3	9,1 ± 1,8*
Мощность, Вт	83,2 ± 33,5	82,2 ± 30,9	81,0 ± 34,8	99,0 ± 24,7
Объем выполненной работы	407,4 ± 295,2	424,8 ± 240,9	390,0 ± 315,9	570,0 ± 181,1*
Хронотропный резерв	59,3 ± 17,3	65,0 ± 18,6	59,6 ± 19,1	74,7 ± 18,1
Илотропный резерв	69,4 ± 25,2	56,2 ± 23,7	65,5 ± 26,9	55,8 ± 25,9
Двойное произведение	263,2 ± 54,2	254,0 ± 52,7	252,3 ± 64,7	286,7 ± 31,5

Примечание. * $p < 0,05$.

**Рис. 2.** Показатели функционального класса стенокардии и результаты велоэргометрической пробы у пациентов до и на фоне терапии ишемической болезни сердца. По каждой градации указано количество пациентов и % их общего количества. * $p < 0,05$

переносимость ФН в ходе ВЭМ-теста возрастала (рис. 2). Так, в ответ на ФН после проводимой терапии отсутствовали случаи ишемической реакции у пациентов, а частота отрицательной пробы среди них увеличивалась (рис. 2).

Хотя показатели работоспособности, такие как ВР, мощность, ОВР, ХР и ИР, в ходе терапии в целом не изменялись, среди пациентов, у которых наблюдалось улучшение переносимости теста с ФН, время и объем выполненной работы достоверно возрастали (табл. 3).

Таким образом, у ряда пациентов наблюдалось улучшение течения ИБС на фоне терапии, что сопровождалось изменением концентрации ряда метаболических параметров и уровня адипокинов в плазме. Выявленное улучшение переносимости ФН может быть обусловлено влиянием принимаемых препаратов (дезагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов) на тонус сосудов, вязкость крови, уровень АД, функцию миокарда [30, 31]. Кроме того, применение статинов, фибратов, гипогликемических средств приводит к нормализации уровней ХС ЛПНП, ТГ, инсулиночувствительности, изменению профиля адипокинов, что также могло благоприятно сказаться на функции сосудов у этих лиц [30, 32–34].

Ранее показано, что прием статинов в течение нескольких месяцев вызывает повышение продукции АН и его уровня в плазме [21], вероятно, вследствие их противовоспалительного влияния на жировую ткань [35, 36]. Фибраты как частичные агонисты PPAR γ также стимулируют продукцию АН [37]. Снижение уровня лептина в ходе терапии, вероятно, отражает уменьшение гиперинсулинемии у обследованных лиц [38].

Далее мы попытались ответить на вопрос, в какой мере изменения (Δ) уровней адипокинов и метаболических показателей могут предсказывать улучшение течения ИБС на фоне терапии. Для этого были проведены корреляционный и множественный регрессионный анализы (табл. 4–6). Выяснилось, что среди изучаемых биохимических параметров только Δ глюкозы и Δ индекса НОМА коррелировали с Δ ВР, Δ ОВР и Δ мощности; были выявлены достоверные обратные взаимосвязи между данными параметрами (табл. 4). Хотя Δ АН не коррелировало с изменениями параметров ВЭМ в ходе терапии (табл. 4), исходный уровень данного адипокина (при

первом обследовании) был положительно взаимосвязан с Δ ИР (табл. 5). Кроме того, исходные значения индекса НОМА имели положительные корреляции с изменениями ряда параметров ВЭМ — Δ ВР, Δ ОВР, Δ мощности, Δ ХР (табл. 5).

По данным множественного регрессионного анализа, исходные значения ОТ и концентраций АН являлись независимыми детерминантами Δ ИР, в то время как исходные значения индекса НОМА, концентраций АН и лептина — независимыми детерминантами Δ ОВР (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют, что среди изученных параметров основными предикторами эффективности терапии ИБС при МС являются инсулинорезистентность и концентрации адипокинов. Известно, что МС оказывает неблагоприятное влияние на толерантность к ФН у пациентов с ССЗ [39]. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании [40]. Указанное влияние происходит вследствие структурных изменений миокарда в виде гипертрофии и фиброза стенки левого желудочка, а также в результате метаболических нарушений, влияющих на функцию сосудистой стенки. По данным В. Ugur-Altun и соавт. [41], инсулинорезистентность служит предиктором ухудшения переносимости нагрузочных тестов. Интересно, что, по нашим данным, более высокая степень инсулинорезистентности, наоборот, предсказывала улучшение толерантности к ФН на фоне терапии ИБС. Вероятно, это связано с возможностью коррекции указанного метаболического нарушения у наших пациентов. Действительно, чем значительнее уменьшалась инсулинорезистентность в ходе терапии, тем в большей мере возрастали значения параметров физической работоспособности — ВР, ОВР, мощность (табл. 4).

Таблица 4. Корреляции изменений значений метаболических параметров с изменениями показателей велоэргометрии у пациентов на фоне терапии ишемической болезни сердца

Параметр	Δ ВР	Δ мощности	Δ ОВР	Δ ХР	Δ ИР	Δ ДП
Δ окружности талии	-0,26	-0,22	-0,21	-0,25	-0,08	-0,48*
Δ глюкозы	-0,33*	-0,32*	-0,33*	-0,21	-0,31	-0,15
Δ инсулина	-0,24	-0,24	-0,24	0,05	0,1	-0,05
Δ индекса НОМА	-0,35*	-0,36*	-0,34*	-0,05	-0,08	-0,11
Δ триглицеридов	0,15	0,15	0,17	0,06	-0,05	0,13
Δ холестерина ЛПНП	0,05	-0,02	0,07	0,1	0,03	0,12
Δ холестерина ЛПВП	-0,08	-0,09	-0,03	-0,18	0,21	-0,22
Δ коэффициента атерогенности	0,14	0,1	0,13	0,31	-0,1	0,29
Δ адипонектина	-0,04	-0,11	-0,06	-0,18	-0,08	-0,001
Δ лептина	-0,15	-0,1	-0,13	-0,19	-0,28	-0,27

Примечание. Δ — изменение параметра; ВР — время работы; ОВР — объем выполненной работы; ХР — хронотропный резерв; ИР — инотропный резерв; ДП — двойное произведение; НОМА — показатель инсулинорезистентности, homeostasis model assessment; ЛПНП, ЛПВП — липопротеины низкой и высокой плотности. * $p < 0,05$.

Таблица 5. Корреляции исходных значений метаболических показателей (при первом обследовании) с изменениями показателей велоэргометрии у пациентов на фоне терапии ишемической болезни сердца

Параметр	Δ ВР	Δ мощности	Δ ОВР	Δ ХР	Δ ИР	Δ ДП
Окружность талии	-0,03	0,08	0,03	0,06	-0,42*	-0,12
Глюкоза	0,27	0,25	0,24	0,22	0,28	0,09
Инсулин	0,26	0,25	0,35*	0,26	-0,15	0,03
Индекс НОМА	0,34*	0,32*	0,39*	0,32*	0,03	0,07
Триглицериды	0,12	0,07	0,04	0,16	0,09	0,04
Холестерин ЛПНП	-0,11	-0,1	-0,12	-0,3	0,26	0,03
Холестерин ЛПВП	-0,01	0,003	-0,06	-0,06	-0,14	-0,03
Коэффициент атерогенности	-0,02	-0,04	-0,06	0,008	0,29	-0,03
Адипонектин	0,24	0,16	0,3	-0,09	0,45*	0,28
Лептин	0,07	0,04	0,17	-0,02	0,08	-0,008

Примечание. Δ — изменение параметра; ВР — время работы; ОВР — объем выполненной работы; ХР — хронотропный резерв; ИР — инотропный резерв; ДП — двойное произведение; НОМА — показатель инсулинорезистентности, homeostasis model assessment; ЛПНП, ЛПВП — липопротеины низкой и высокой плотности. * $p < 0,05$.

Таблица 6. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи исходных значений метаболических показателей с изменениями инотропного резерва и объема выполненной работы у пациентов на фоне терапии ишемической болезни сердца

Параметр	Δ ИР		Δ ОВР	
	коэффициент β	p	коэффициент β	p
Пол	0,28	0,17	-0,23	0,3
Возраст	0,28	0,13	-0,34	0,09
Окружность талии	-0,41*	0,05*	-0,03	0,9
Индекс НОМА	0,15	0,4	0,63*	0,005*
Триглицериды	0,12	0,5	-0,07	0,7
Холестерин ЛПНП	0,22	0,2	-0,22	0,2
Холестерин ЛПВП	-0,1	0,6	-0,05	0,7
Адипонектин	0,44*	0,04*	0,64*	0,008*
Лептин	0,16	0,5	-0,51*	0,04*

Примечание. Δ — изменение параметра; ИР — инотропный резерв; ОВР — объем выполненной работы; НОМА — показатель инсулинорезистентности, homeostasis model assessment; ЛПНП, ЛПВП — липопротеины низкой и высокой плотности. * $p < 0,05$.

Влияние инсулинорезистентности на течение ИБС может быть отчасти обусловлено формированием дислипидемии у этих лиц. Согласно литературным данным, пациенты с повышенным содержанием ТГ и ХС ЛПНП и со сниженным уровнем ХС ЛПВП в плазме хуже переносят пробу с ФН [30]. Однако в нашем исследовании значения указанных параметров не коррелировали с изменениями показателей ВЭМ. Возможно, течение ИБС при МС в большей мере определяется накоплением в крови мелких, плотных ЛПНП, обладающих повышенной атерогенностью, уровень которых при ожирении и инсулинорезистентности значительно возрастает [42].

Другой показатель, который коррелировал с изменениями ряда параметров физической работоспособности (ИР, ОВР) в ходе терапии ИБС, — уровень АН (табл. 6). В более раннем исследовании нам не удалось выявить связь концентрации АН с параметрами теста с ФН, однако

это было одномоментное исследование [27]. Надо отметить, что исходный уровень АН, но не изменение его концентрации в ходе терапии, предсказывал улучшение переносимости ФН (табл. 4–6). По данным других авторов, повышение уровня АН в крови на фоне терапии статинами ассоциировалось с увеличением степени эндотелий-зависимой вазодилатации у лиц с ИБС и АГ [23], но не проявляло взаимосвязей с изменениями объема атеросклеротических бляшек [24] и улучшением работоспособности на ВЭМ у пациентов с острым коронарным синдромом [25]. При этом сниженные базальные уровни АН предсказывали наступление острых коронарных событий у этих лиц [24].

Вероятно, более отчетливое влияние АН на течение ИБС у наших пациентов могло быть определено в случае более значимых изменений уровня данного адипокина в плазме, например, при значительном снижении веса.

В исследовании С. Herder и соавт. [43] показано, что, хотя после коррекции массы тела с применением бариатрической хирургии повышение уровня АН не ассоциировалось со снижением частоты ОИМ и инсульта, изменение уровня данного адипокина на фоне лечения ожирения терапевтическими воздействиями коррелировало с частотой возникших ОИМ. Эти данные указывают на то, что способ воздействия на организм пациента (хирургическое вмешательство, назначение различных лекарств и проч.) может маскировать вероятные эффекты изменений концентраций АН на течение заболевания. Иными словами, перечисленные выше исследования, так же как и проведенное нами, оставляют неясным вопрос о влиянии повышения уровня АН *per se* на течение ИБС.

Ограничения нашего исследования состояли в небольшом объеме выборки, различиях в спектре лекарственных препаратов, принимаемых пациентами, и их дозировок, а также в отсутствии контрольной группы без лекарственной терапии. Это не дает ответа на вопрос, в какой мере изменения концентраций адипокинов у данных пациентов обусловлены тем или иным терапевтическим воздействием. В то же время полученные нами сведения о корреляции концентрации АН в плазме с изменениями показателей толерантности к ФН на фоне терапии ИБС дают основание для будущих разработок специфических путей воздействия на уровень данного адипокина. Вполне вероятно, что АН является не только маркером течения ИБС, но и оказывает влияние на этот процесс за счет модуляции функции эндотелия, противовоспалительного действия и его эффектов на углеводный и липидный обмен.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ИБС у пациентов с метаболическим синдромом приводила к благоприятным сдвигам обменных показателей и адипокинового профиля, а по данным ВЭМ-пробы — к улучшению течения ИБС. Среди изученных параметров с улучшением переносимости ФН коррелирует

только изменение в ходе терапии инсулинорезистентности у этих лиц. В то же время исходно более высокий уровень АН, наряду с инсулинорезистентностью, предсказывает улучшенный отклик на терапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Авторы выражают благодарность медицинскому персоналу клиники ФГБНУ «ИЭМ» за помощь в проведении инструментальных и лабораторных исследований, а также профессору А.Д. Денисенко (отдел биохимии ФГБНУ «ИЭМ») за обсуждение рукописи и критические замечания.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в соответствии с госзаданием (шифр № FGWG-2022-0003).

ADDITIONAL INFORMATION

Acknowledgments. Authors thank the medical staff of the Institute of Experimental Medicine clinic for their assistance in conducting instrumental and laboratory studies, as well as to Professor A.D. Denisenko (Department of Biochemistry of Institute of Experimental Medicine), for discussing the manuscript and critical comments.

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out according to the state task (code No. FGWG-2022-0003).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берштейн Л.Л. Новые возможности снижения резидуального риска при ишемической болезни сердца // Кардиология. 2020. Т. 60, № 11. С. 110–116. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1370
2. Kern P.A., Di Gregorio G.B., Lu T., et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression // Diabetes. 2003. Vol. 52, No. 7. P. 1779–1785. DOI: 10.2337/diabetes.52.7.1779
3. Разгильдина Н.Д., Бровин Д.Л., Побожева И.А., и др. Экспрессия гена *ADIPOQ* в подкожной и интраабдоминальной жировой ткани у женщин с различной степенью ожирения // Цитология. 2018. Т. 60, № 7. С. 531–535. DOI: 10.31116/tsitol.2018.07.08
4. Tschritter O., Fritsche A., Thamer C., et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and

lipid metabolism // Diabetes. 2003. Vol. 52, No. 2. P. 239–243. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.239

5. Танянский, Д.А., Фирова Э.М., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией // Кардиология. 2008. Т. 48, № 12. С. 20–25.

6. Yamauchi T., Nio Y., Maki T., et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions // Nat Med. 2007. Vol. 13. P. 332–339. DOI: 10.1038/nm1557

7. Ma Y., Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance // Gene Ther. 2013. Vol. 20, No. 8. P. 846–852. DOI: 10.1038/gt.2013.8

8. Folco E.J., Rocha V.Z., Lopez-Illasaca M., Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10 // *J Biol Chem*. 2009. Vol. 284, No. 38. P. 25569–25575. DOI: 10.1074/jbc.M109.019786
9. Wang Y., Wang X., Lau W.B., et al. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor- α -induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation // *Circ Res*. 2014. Vol. 114, No. 5. P. 792–805. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302439
10. Ouchi N., Kihara S., Arita Y., et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages // *Circulation*. 2001. Vol. 103, No. 8. P. 1057–1063. DOI: 10.1161/01.cir.103.8.1057
11. Motobayashi Y., Izawa-Ishizawa Y., Ishizawa K., et al. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells // *Hypertens Res*. 2009. Vol. 32. P. 188–193. DOI: 10.1038/hr.2008.19
12. Zhang W., Shu C., Li Q., et al. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway // *Mol Med Rep*. 2015. Vol. 12, No. 3. P. 4703–4707. DOI: 10.3892/mmr.2015.3899
13. Adya R., Tan B.K., Chen J., Randeve H.S. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis // *J Vasc Res*. 2012. Vol. 49. P. 534–543. DOI: 10.1159/000338279
14. Saneipour M., Ghatreh-Samani K., Heydarian E., et al. Adiponectin inhibits oxidized low density lipoprotein-induced increase in matrix metalloproteinase 9 expression in vascular smooth muscle cells // *ARYA Atheroscler*. 2015. Vol. 11, No. 3. P. 191–195.
15. Тянянский Д.А., Пигаревский П.В., Мальцева С.В., и др. Адипонектин в нормальной и атеросклеротически измененной интима аорты человека // *Архив патологии*. 2022. Т. 84, № 6. С. 16–22. DOI: 10.17116/patol20228406116
16. Bang O.Y., Saver J.L., Ovbiagele B., et al. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis // *Neurology*. 2007. Vol. 68, No. 22. P. 1931–1937. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263186.20988.9f
17. Wang Y., Zheng A., Yan Y., et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 235, No. 2. P. 392–397. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910
18. Sook Lee E., Park S.-s., Kim E., et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis // *Int J Epidemiol*. 2013. Vol. 42, No. 4. P. 1029–1039. DOI: 10.1093/ije/dyt087
19. Wu Z.-J., Cheng Y.-J., Gu W.-J., Aung L.H.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *Metabolism*. 2014. Vol. 63, No. 9. P. 1157–1166. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.001
20. Christiansen T., Paulsen S.K., Bruun J.M., et al. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010. Vol. 298, No. 4. P. E824–E831. DOI: 10.1152/ajpendo.00574.2009
21. Chruściel P., Sahebkar A., Rembek-Wieliczko M., et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms // *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 253. P. 194–208. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897
22. Sharma P.K., Bhansali A., Sialy R., et al. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006. Vol. 65, No. 6. P. 722–728. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02658.x
23. Li M., Xu A., Lam K.S.L., et al. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin // *Postgrad Med*. 2011. Vol. 123, No. 6. P. 66–71. DOI: 10.3810/pgm.2011.11.2496
24. Ohashi T., Shibata R., Morimoto T., et al. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 212, No. 1. P. 237–242. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.005
25. Jin H., Liu Y., Schweikert B., et al. Serial changes in exercise capacity, NT-proBNP, and adiponectin in patients with acute coronary syndrome before and after phase II rehabilitation as well as at the 12-month follow-up // *Cardiol Res Pract*. 2022. Vol. 2022. ID6538296. DOI: 10.1155/2022/6538296
26. Liu Z., Liang S., Que S., et al. Meta-analysis of adiponectin as a biomarker for the detection of metabolic syndrome // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. ID1238. DOI: 10.3389/fphys.2018.01238
27. Фирова Э.М., Тянянский Д.А., Шатилина Л.В., Денисенко А.Д. Связь показателей обмена липидов и углеводов с толерантностью к физической нагрузке у пациентов с ИБС // *Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова*. 2008. № 1. С. 76–80.
28. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120, No. 16. P. 1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
29. Huang S., Li J., Shearer G.C., et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study // *Am J Clin Nutr*. 2017. Vol. 105, No. 4. P. 905–912. DOI: 10.3945/ajcn.116.144832
30. LaMonte M.J., Eisenman P.A., Adams T.D., et al. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: The LDS Hospital Fitness Institute Cohort // *Circulation*. 2000. Vol. 102, No. 14. P. 1623–1628. DOI: 10.1161/01.cir.102.14.1623
31. Wang M., editor. *Coronary artery disease: Therapeutics and drug discovery*. 1st ed. 2020. Vol. 1177. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9
32. Ouchi N., Ohishi M., Kihara S., et al. Association of hypo adiponectinemia with impaired vasoreactivity // *Hypertension*. 2003. Vol. 42, No. 3. P. 231–234. DOI: 10.1161/01.HYP.0000083488.67550.B8
33. Kim D.H., Kim C., Ding E.L., et al. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Hypertension*. 2013. Vol. 62, No. 1. P. 27–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453
34. Kshatriya S., Liu K., Salah A., et al. Obesity hypertension: the regulatory role of leptin // *Int J Hypertens*. 2011. Vol. 2011. ID 270624. DOI: 10.4061/2011/270624
35. Abe M., Matsuda M., Kobayashi H., et al. Effects of statins on adipose tissue inflammation: their inhibitory effect on MyD88-

independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. Vol. 28, No. 5. P. 871–877. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160663

36. He Y., Lu L., Wei X., et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha // *Endocrine.* 2016. Vol. 51, No. 3. P. 456–468. DOI: 10.1007/s12020-015-0741-4

37. Sahebkar A., Watts G.F. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Atherosclerosis.* 2013. Vol. 230, No. 1. P. 110–120. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026

38. Russell C.D., Ricci M.R., Brodin R.E., et al. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001. Vol. 280, No. 3. P. E399–404. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E399

39. Caminiti G., Volterrani M., Marazzi G., et al. Metabolic syndrome predicts lower functional recovery in female but not in male patients

after an acute cardiac event // *Int J Cardiol.* 2009. Vol. 135, No. 3. P. 296–301. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.094

40. Фирова Э.М. Течение ишемической болезни сердца при метаболическом синдроме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010. 21 с.

41. Ugur-Altun B., Altun A., Tatli E., et al. Relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and exercise test variables in asymptomatic middle-aged patients with type 2 diabetes // *J Endocrinol Invest.* 2004. Vol. 27. P. 455–461. DOI: 10.1007/BF03345291

42. Ivanova E.A., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A., et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases // *Oxid Med Cell Longev.* 2017. Vol. 2017. ID1273042. DOI: 10.1155/2017/1273042

43. Herder C., Peltonen M., Svensson P.-A., et al. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37, No. 5. P. 1401–1409. DOI: 10.2337/dc13-1362

REFERENCES

1. Bershtein LL. New possibilities to reduce the residual risk in patients with ischemic heart disease. *Kardiologija.* 2020;60(11): 110–116. (In Russ.) DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1370

2. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes.* 2003;52(7): 1779–1785. DOI: 10.2337/diabetes.52.7.1779

3. Razgildina ND, Brovin DL, Pobozheva IA, et al. Adiponectin gene expression in subcutaneous and intra-abdominal adipose tissue in women with varying degrees of obesity. *Tsitologiya.* 2018;60(7): 531–535. (In Russ.) DOI: 10.31116/tsitol.2018.07.08

4. Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes.* 2003;52(2):239–243. DOI: 10.2337/diabetes.52.2.239

5. Tanyansky DA, Firova EM, Shatilina LV, Denisenko AD. Adiponectin: lowering in metabolic syndrome and independent relation to hypertriglyceridemia. *Kardiologija.* 2008;48(12):20–25. (In Russ.)

6. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. *Nat Med.* 2007;13:332–339. DOI: 10.1038/nm1557

7. Ma Y, Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther.* 2013;20(8):846–852. DOI: 10.1038/gt.2013.8

8. Folco EJ, Rocha VZ, Lopez-Illasaca M, Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem.* 2009;284(38):25569–25575. DOI: 10.1074/jbc.M109.019786

9. Wang Y, Wang X, Lau WB, et al. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ Res.* 2014;114(5):792–805. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302439

10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057–1063. DOI: 10.1161/01.cir.103.8.1057

11. Motobayashi Y, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, et al. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activa-

tion, but not Akt in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res.* 2009;32:188–193. DOI: 10.1038/hr.2008.19

12. Zhang W, Shu C, Li Q, et al. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):4703–4707. DOI: 10.3892/mmr.2015.3899

13. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis. *J Vasc Res.* 2012;49:534–543. DOI: 10.1159/000338279

14. Saneipour M, Ghatreh-Samani K, Heydarian E, et al. Adiponectin inhibits oxidized low density lipoprotein-induced increase in matrix metalloproteinase 9 expression in vascular smooth muscle cells. *ARYA Atheroscler.* 2015;11(3):191–195.

15. Tanyanskiy DA, Pigarevsky PV, Maltseva SV, et al. Adiponectin in normal and atherosclerotic intima of human aorta. *Arkhiv Patologii.* 2022;84(6):16–22. (In Russ.) DOI: 10.17116/patol20228406116

16. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, et al. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology.* 2007;68(22): 1931–1937. DOI: 10.1212/01.wnl.0000263186.20988.9f

17. Wang Y, Zheng A, Yan Y, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):392–397. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910

18. Sook Lee E, Park S-s, Kim E, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2013;42(4):1029–1039. DOI: 10.1093/ije/dyt087

19. Wu Z-J, Cheng Y-J, Gu W-J, Aung LHH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2014;63(9):1157–1166. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.001

20. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, et al. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects: a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010;298(4): E824–E831. DOI: 10.1152/ajpendo.00574.2009

21. Chruściel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis*. 2016;253:194–208. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897
22. Sharma PK, Bhansali A, Sialy R, et al. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(6):722–728. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02658.x
23. Li M, Xu A, Lam KSL, et al. Impact of combination therapy with amlodipine and atorvastatin on plasma adiponectin levels in hypertensive patients with coronary artery disease: combination therapy and adiponectin. *Postgrad Med*. 2011;123(6):66–71. DOI: 10.3810/pgm.2011.11.2496
24. Ohashi T, Shibata R, Morimoto T, et al. Correlation between circulating adiponectin levels and coronary plaque regression during aggressive lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome: subgroup analysis of JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):237–242. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.005
25. Jin H, Liu Y, Schweikert B, et al. Serial changes in exercise capacity, NT-proBNP, and adiponectin in patients with acute coronary syndrome before and after phase II rehabilitation as well as at the 12-month follow-up. *Cardiol Res Pract*. 2022;2022:6538296. DOI: 10.1155/2022/6538296
26. Liu Z, Liang S, Que S, et al. Meta-analysis of adiponectin as a biomarker for the detection of metabolic syndrome. *Front Physiol*. 2018;9:1238. DOI: 10.3389/fphys.2018.01238
27. Firova EM, Tanyanskiy DA, Shatilina LV, Denisenko AD. Svyaz' pokazatelei obmena lipidov i uglevodov s tolerantnost'yu k fizicheskoi nagruzke u patsientov s IBS. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2008;(1):76–80. (In Russ.)
28. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
29. Huang S, Li J, Shearer GC, et al. Longitudinal study of alcohol consumption and HDL concentrations: a community-based study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):905–912. DOI: 10.3945/ajcn.116.144832
30. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, et al. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: The LDS Hospital Fitness Institute Cohort. *Circulation*. 2000;102(14):1623–1628. DOI: 10.1161/01.cir.102.14.1623
31. Wang M, editor. *Coronary artery disease: Therapeutics and drug discovery*. 1st ed. 2020. Vol. 1177. DOI: 10.1007/978-981-15-2517-9
32. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231–234. DOI: 10.1161/01.HYP.0000083488.67550.B8
33. Kim DH, Kim C, Ding EL, et al. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2013;62(1):27–32. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453
34. Kshatriya S, Liu K, Salah A, et al. Obesity hypertension: the regulatory role of leptin. *Int J Hypertens*. 2011;2011:270624. DOI: 10.4061/2011/270624
35. Abe M, Matsuda M, Kobayashi H, et al. Effects of statins on adipose tissue inflammation: their inhibitory effect on MyD88-independent IRF3/IFN-beta pathway in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(5):871–877. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160663
36. He Y, Lu L, Wei X, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha. *Endocrine*. 2016;51(3):456–468. DOI: 10.1007/s12020-015-0741-4
37. Sahebkar A, Watts GF. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):110–120. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026
38. Russell CD, Ricci MR, Brolin RE, et al. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(3):E399–404. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.3.E399
39. Caminiti G, Volterrani M, Marazzi G, et al. Metabolic syndrome predicts lower functional recovery in female but not in male patients after an acute cardiac event. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):296–301. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.094
40. Firova EM. *Techenie ishemicheskoi bolezni serdtsa pri metabolicheskom sindrome* [dissertation abstract]. Saint Petersburg, 2010. 21 p. (In Russ.)
41. Ugur-Altun B, Altun A, Tatli E, et al. Relationship between insulin resistance assessed by HOMA-IR and exercise test variables in asymptomatic middle-aged patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2004;27:455–461. DOI: 10.1007/BF03345291
42. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1273042. DOI: 10.1155/2017/1273042
43. Herder C, Peltonen M, Svensson P-A, et al. Adiponectin and bariatric surgery: associations with diabetes and cardiovascular disease in the Swedish Obese Subjects Study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1401–1409. DOI: 10.2337/dc13-1362

ОБ АВТОРАХ

Эльвира Михайловна Фирова, канд. мед. наук, заведующая кардиологическим отделением клиники; e-mail: firova@yandex.ru

***Дмитрий Андреевич Таянский**, д-р мед. наук, заведующий отделом биохимии; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; eLibrary SPIN: 9303-9445; e-mail: dmitry.athero@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Elvira M. Firova, Cand. Sci. (Med.), head of the Cardiology Department of the Clinic; e-mail: firova@yandex.ru

***Dmitry A. Tanyanskiy**, Dr. Sci. (Med.), head of the Biochemistry Department; address; 12 Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5321-8834>; eLibrary SPIN: 9303-9445; e-mail: dmitry.athero@gmail.com