

Федеральное государственное научное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»

На правах рукописи

Груздева Ольга Викторовна

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА:
КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ,
ПОДХОДЫ К ОПТИМИЗАЦИИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ
СТАТИНАМИ**

14.03.03 - патологическая физиология

14.01.05 - кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание
ученой степени доктора
медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

Т. С. Федорова

доктор медицинских наук, профессор,

О. Л. Барбараш

КЕМЕРОВО 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Клинико-патофизиологическое значение инсулинорезистентности при инфаркте миокарда.....	16
1.2 Современные аспекты патогенеза инсулинорезистентности	19
1.3 Перспективные маркеры инсулинорезистентности	24
1.3.1 Маркеры воспаления и тромбогенеза.....	25
1.3.1.1 Фактор некроза опухолей альфа.....	25
1.3.1.2 Интерлейкин 6.....	27
1.3.1.3 С-реактивный белок.....	28
1.3.1.4 Ингибитор активатора плазминогена.....	31
1.3.2 Адипокины.....	33
1.3.2.1 Лептин.....	33
1.3.2.2 Резистин.....	36
1.3.2.3 Адипонектин.....	37
1.3.2.4 Ретинол-связывающий белок.....	40
1.3.2 Грелин.....	43
1.4 Роль статинов в фармакологической коррекции инсулинорезистентности при инфаркте миокарда.....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам.....	53
2.2 Оценка годового прогноза.....	59
2.3 Терапия аторвастатином.....	59
2.4 Методы обследования пациентов.....	64
2.4.1 Общеклинические и инструментальные методы обследования.....	64
2.4.2 Лабораторные методы исследования.....	65
2.5 Статистическая обработка материала.....	80
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	82
3.1 Инсулинорезистентность при инфаркте миокарда: диагностика, распространенность, особенности клинического течения ИМ.....	82
3.2 Особенности биохимических параметров у пациентов с инфарктом	

миокарда и инсулинорезистентностью в остром и раннем восстановительном периодах заболевания.....	88
3.2.1 Характеристика маркеров углеводного метаболизма.....	88
3.2.2 Особенности липидного профиля крови пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью в госпитальном периоде заболевания.....	91
3.2.3 Перекиси липидов и тиолсодержащих соединений у пациентов с инфарктом миокарда.....	96
3.2.4 Характеристики адипокинового статуса и грелина у пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью в остром и раннем восстановительном периодах заболевания.....	98
3.2.5 Характеристика маркеров воспаления и протромботического статуса у пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью.....	104
3.2.6 Оценка вклада биохимических показателей в верификации инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда.....	109
3.2.7 Результаты математического моделирования.....	113
3.3 Инсулинорезистентность и годовой прогноз инфаркта миокарда.....	117
3.4 Клинико-биохимические предикторы манифестации СД 2 типа в отдаленном периоде инфаркта миокарда.....	123
3.5 Клинико-лабораторный мониторинг эффективности длительной терапии аторвастатином у больных с инфарктом миокарда.....	142
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	157
4.1 Клинико-лабораторные особенности инсулинорезистентности и наиболее информативные диагностические показатели, ассоциированные с нею у пациентов с инфарктом миокарда.....	157
4.2 Инсулинорезистентность и кардиоваскулярный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда.....	173
4.3 Манифестация сахарного диабета 2 типа как позднее осложнение инфаркта миокарда.....	175
4.4 Особенности длительного применения статинов у пациентов с инфарктом миокарда.....	180
ВЫВОДЫ	192
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	195
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	196
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	200

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Инсулинорезистентность как патофизиологический феномен широко обсуждается при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда, который является главной причиной инвалидизации и смертности населения [15, 23, 18, 19, 386]. Общая доля кардиологических больных с нарушением толерантности к глюкозе составляет 20-36%, а доля пациентов, у которых после инфаркта миокарда (ИМ) развивается сахарный диабет (СД) 2 типа, может достигать 45-53% [443].

Традиционно считается, что ключевым механизмом развития СД 2 типа является патология углеводного обмена с увеличением содержания глюкозы и нарушением инсулинсекреторной функции поджелудочной железы [8]. Вместе с тем, при ИМ гликемия не является специфическим показателем прогрессирования ИР в силу многофакториальности процесса в условиях развития катехоламинового и глюкокортикоидного стресса [99, 117, 210]. Экспериментальные данные позволяют предположить, что более специфическими для формирования инсулинорезистентности (ИР) и СД могут быть показатели липолиза и факторы его регуляции, такие как свободные жирные кислоты (СЖК) [386], адипокины [389, 537, 556, 564], грелин [225, 226], а также маркеры воспаления и тромбогенного статуса [103, 121, 217]. Снижают чувствительность к инсулину такие аналиты как СЖК, лептин, резистин, ретинолсвязывающий белок, ингибитор активатора плазминогена 1 типа, провоспалительные цитокины и белки [239, 370, 389, 391, 551, 556]. Протективным действием в отношении поджелудочной железы и кардиомиоцитов обладают адипонектин и грелин [63, 64, 66, 225, 226, 227, 228].

С учетом сложности и многоаспектности патогенеза ИМ и СД 2 типа, экстраполяция экспериментальных данных, полученных в биологических моделях, затруднительна и не позволяет точно определить степень вовлеченности

изучаемых факторов в патологический процесс у человека. Исследование взаимосвязи фундаментальных механизмов формирования ИР и СД 2 типа с типовыми реакциями проявления атеротромбоза при ИМ является своевременным и перспективным, а полученные результаты могут быть востребованы научным обществом и в кардиологической практике.

В современной литературе активно дискутируются нежелательные последствия интервенции статинов (ингибиторов активности ключевого фермента синтеза холестерина – 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы) в углеводный обмен [14, 42, 158, 424, 480, 503, 506]. Сообщается о случаях манифестации СД 2 типа на фоне приема статинов [193, 424, 431, 471, 508, 532], связанных с дозой препарата, возрастными и гендерными характеристиками пациентов, наличием факторов риска СД 2 типа [92, 176, 284, 495, 504, 505, 507]. Среди наиболее обсуждаемых механизмов диабетогенного действия статинов – способность последних оказывать негативное влияние на чувствительность к инсулину и его секрецию β -клетками поджелудочной железы [504, 505]. Взаимосвязь между терапией статинами и частотой встречаемости впервые выявленного СД 2 типа, а также механизмы данного феномена изучены недостаточно.

Научная концепция диссертационного исследования заключается в выявлении дисрегуляции липидного и углеводного обменов, связанной с клиническими особенностями течения ИМ, степенью ИР, тромбогенезом, воспалением в зоне повреждения миокарда и формированием отдаленных осложнений. Определение и анализ направленности изменений маркеров липидного метаболизма, провоспалительных и прокоагулянтных белков, адипокинового статуса, в том числе при длительном применении статинов, имеет теоретическое и практическое значение для стратификации риска развития осложнений ИМ и повышения качества жизни лиц, перенесших заболевание.

Степень разработанности исследования

Существенный вклад в исследование ИР и СД 2 типа как факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) внесли работы отечественных и зарубежных

ученых: Дедова И. И. (2004), Балаболкина М.И. (2005), Шестаковой М. В. (2006); Драпкиной О. М., (2009); Барбараш О.Л. (2010); Быльевой А.А., 2012; DeFronzo R. A. (2000); Katz A. (2000); Cefalu W. T. (2001); Oliver M. F. (2009); Lazzeri M. (2009); Pirro M. (2011). В их работах показано, что у пациентов с СД 2 типа ИБС развивается в более раннем возрасте, ассоциируется с высоким риском развития стенокардии, ИМ, а также внезапной сердечной смерти, и в целом характеризуется неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом.

Однако в 40% случаев при ИМ значения гликемии не достигают диагностических значений СД 2 типа, и таким пациентам выставляется диагноз нарушенной толерантности к углеводам (НТУ), что патогенетически проявляется как синдром ИР. Более того, ни одно из крупных международных клинических исследований - UKPDS (Великобритания, 1998), ACCORD (США, 2008), ADVANCE (США, 2008), VADT (США, 2009) - не показало существенных преимуществ агрессивного гликемического контроля с позиций сердечно-сосудистого прогноза, несмотря на снижение рисков микрососудистых осложнений [164, 186, 299, 358]. По-видимому, гипергликемия, как традиционный маркер нарушения углеводного обмена при СД, не является единственной терапевтической мишенью при кардиоваскулярных заболеваниях. Вероятно, формирование СД 2 типа при ИМ связано с дезорганизацией взаимосвязи углеводного метаболизма с липидным обменом, нарушение которого рассматривается как основной фактор риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Традиционный подход к изучению липидного обмена базируется на определении концентрации холестерина (ХС) и его транспортных форм. Между тем, в настоящее время созданы предпосылки для исследования механизмов регуляции липидного метаболизма при ССЗ посредством адипокинов и гормонов гастроинтестинальной системы, которые также участвуют в поддержании гомеостаза глюкозы и инсулина [389, 556].

В современной научной литературе появились сведения о том, что типовые патологические процессы при ССЗ – воспаление и атеротромбоз - могут иметь отношение к нарушению функции поджелудочной железы и трансформации ИР в

СД 2 типа [154, 217, 225, 226, 228, 389, 556] Однако, несмотря на то, что общие факторы, участвующие в механизмах ИМ и СД, активно изучаются, вопрос об относительной значимости какого-либо из них пока остается открытым. Изучение механизмов развития СД 2 типа с поиском других, более информативных показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях представляет собой актуальную научную проблему.

Превалирующее значение дислипидемии для патогенеза ССЗ обусловило включение препаратов коррекции метаболизма липидов в тактику лечения такой категории пациентов. На сегодняшний день известен ряд медикаментов (статины, фибраты, ингибиторы β -окисления жирных кислот и др.), воздействующих практически на все стадии метаболизма липидов. Статины, ингибиторы синтеза ХС занимают в этом списке главенствующее положение и широко используются как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИМ [13, 28, 509, 532]. Благоприятные эффекты статинов обусловлены не только их гиполипидемическим действием, но и наличием у них противовоспалительных и антитромботических свойств [192, 433, 435]. В то же время, гораздо меньше известно о механизмах диабетогенных эффектов статинов.

Цель исследования:

Оценить при инфаркте миокарда особенности развития инсулинорезистентности и ее трансформацию в сахарный диабет второго типа, разработать патогенетически обоснованные критерии коррекции метаболизма статинами.

Задачи:

1. Оценить частоту развития инсулинорезистентности, особенности ее клинического течения, связь с факторами риска и значимость для прогноза развития осложнений инфаркта миокарда.
2. Изучить динамику изменений основных биохимических показателей, отражающих ключевые механизмы инфаркта миокарда: липидного спектра, адипокинового, провоспалительного и прокоагулянтного статусов во взаимосвязи с наличием инсулинорезистентности в остром и раннем восстановительном периодах заболевания. Определить наиболее информативные

гормонально-метаболические показатели, ассоциированные с инсулинорезистентностью у больных инфарктом миокарда.

3. Оценить частоту выявления сахарного диабета 2 типа у пациентов с инфаркта миокарда в постинфарктном периоде. Определить клинико-биохимические параметры, в наибольшей степени, ассоциированные с манифестацией сахарного диабета 2 типа. Разработать модель клинико-лабораторной оценки риска развития сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде.

4. В ранний и отдаленный периоды инфаркта миокарда оценить влияние терапии аторвастатином в дозах 20 и 40 мг в сутки на липидный профиль, показатели адипокинового и протромботического статусов, инсулинорезистентности и воспаления.

5. Выявить связь между дозозависимой терапией аторвастатином и риском развития сахарного диабета 2 типа после инфаркта миокарда.

Научная новизна исследования

Определена высокая частота (до 77%) развития инсулинорезистентности и доказана ее самостоятельная клинико-прогностическая значимость. Расширены представления об ассоциации инсулинорезистентности с рядом клинико-анамнестических характеристик больных инфарктом миокарда.

Выявлена ассоциация инсулинорезистентности с постинфарктным кардиосклерозом в анамнезе, многососудистым поражением коронарного русла, высокими максимальными значениями МВ-фракции креатинфосфокиназы, преобладанием Q-образующего инфаркта миокарда и меньшей сократительной способностью левого желудочка сердца.

Установлено, что инсулинорезистентность имеет тесную связь с наличием госпитальных осложнений инфаркта миокарда в виде нарушений ритма и проводимости сердца, ранней постинфарктной стенокардии, высокого класса острой сердечной недостаточности, а также с развитием неблагоприятного прогноза заболевания через 12 месяцев после инфарктом миокарда. Наличие инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда сопряжено

с семикратным возрастанием риска развития неблагоприятного кардиоваскулярного исхода. С помощью регрессии Кокса с учетом наличия маркеров инсулинорезистентности создана модель индивидуального прогнозирования неблагоприятных отдаленных исходов у больных с инфарктом миокарда.

Полученные в результате проведенного исследования фактические данные расширяют существующие представления о том, что инсулинорезистентность проявляется не только нарушением углеводного обмена, но формируется многообразным комплексом взаимообусловленных патологических механизмов, вовлекающихся в развитие инфаркта миокарда, - дислипидемии, атеротромбоза, активации воспаления и дисфункции адипоцитов.

Установлено, что среди показателей липидного метаболизма для выявления инсулинорезистентности в острый и подострый периоды инфаркта миокарда наибольший диагностический интерес представляет определение концентрации свободных жирных кислот. Повышение сывороточной концентрации СЖК в 9 раз в остром периоде инфаркта миокарда повышает вероятность нарушения тканевой чувствительности к инсулину в среднем в 3 раза. Диагностическая ценность определения свободных жирных кислот для оценки риска развития инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда возрастает при их определении в комбинации с инсулином и грелином.

Установлено, что при инфаркте миокарда характер изменения баланса в системе адипокинов, проявляющегося увеличением концентрации лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка (РСБ), нарушающих тканевую чувствительность к инсулину, и снижением защитного действия адипонектина, соответствует степени выраженности инсулинорезистентности. Наиболее информативным показателем с высокой специфичностью и чувствительностью для выявления инсулинорезистентности в остром периоде инфаркта миокарда является грелин. Снижение концентрации грелина в сыворотке крови в среднем в 4 раза повышает риск верификации инсулинорезистентности на 78%.

На основании полученных данных впервые разработаны дискриминантные модели диагностики ИР в остром и подостром периодах ИМ, включающие определение маркеров адипокинового, гастроинтестинального и провоспалительного статусов.

Впервые оценен феномен манифестации сахарного диабета 2 типа у больных в течение года после перенесенного инфаркта миокарда. Наиболее информативными клиническими показателями, ассоциированными с риском развития сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде, являются тяжесть острой сердечной недостаточности (СН) и размер инфаркта миокарда. В ряду биохимических показателей наиболее статистически значимыми параметрами являются адипонектин, РСБ, грелин, фактор некроза опухолей альфа (ФНО альфа) и ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1). Дефицит адипонектина и грелина в госпитальном периоде ИМ увеличивает шансы развития СД 2 типа в среднем на 50% и 80% соответственно.

Впервые установлено, что профицит провоспалительных факторов [ФНО-альфа, интерлейкина 6 (ИЛ-6)], РСБ и ИАП-1 сопряжен с риском развития СД 2 типа. С помощью логистической регрессии создана модель индивидуального прогноза СД 2 типа, которая включает в качестве независимых биохимических предикторов СЖК, адипонектин и РСБ; клинических показателей – возраст и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка, отражающую дисфункцию и постинфарктное ремоделирование кардиомиоцитов.

Показано, что аторвастатин является эффективным дозозависимым модификатором углеводного обмена, но наиболее благоприятное действие он оказывает в малых дозах. В дозе 20 мг/сут аторвастатин улучшает чувствительность тканей к инсулину, нивелирует адипокиновый дисбаланс и дефицит грелина. В дозе 40 мг/сут в большей степени проявляются негативные эффекты статина: снижение секреции инсулина, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень лептина, дефицит грелина и манифестация на этом фоне СД 2 типа.

Практическая и теоретическая значимость исследования

В настоящем исследовании научно обоснованы критерии формирования группы больных повышенного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета в отдаленном (1 год) периоде после ИМ с учетом наличия не только нарушений углеводного обмена, но и дислипидемии, дисадипокинемии, активации провоспалительного и протромбогенного статусов. Определена необходимость скринингового обследования всех пациентов с инфарктом миокарда для выявления инсулинорезистентности как фактора, отягощающего течение заболевания и его прогноз. Предложена модель оценки индивидуального риска развития СД 2 типа в течение года после перенесенного инфаркта миокарда, включающая уровень СЖК, адипонектина, РСБ, возраст и ФВ левого желудочка. В связи с большей вероятностью развития СД 2 типа на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сутки, эффективность терапии статинами следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Клиническое использование статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний требует взвешенного подхода и оценки соотношения риска и пользы терапии. Необходим тщательный мониторинг углеводного и липидного обменов, оценка адипокинового статуса особенно у пациентов с наличием факторов риска СД 2 типа.

Внедрение результатов работы

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику отделений МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, г. Кемерово, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМА, в учебный процесс кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ в раздел «Молекулярные и биохимические маркеры в лабораторной медицине».

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе ФГБНУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (директор – д.м.н., профессор О.Л.

Барбараш) было проведено исследование, включающее несколько последовательных этапов. Основной задачей первого этапа являлась оценка патогенетической взаимосвязи между гормонально-метаболическими показателями и наличием ИР у пациентов с ИМ. Второй этап исследования предполагал изучение клинико-прогностической значимости ИР в реализации неблагоприятных кардиоваскулярных исходов. Кроме того, оценивали степень вовлеченности клинико-лабораторных факторов в процесс трансформации ИР в СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Третий этап исследования заключался в оценке особенностей фармакологической коррекции аторвастатином биохимических параметров, оценкой связи между дозозависимой терапией статином и риском развития сахарного диабета 2 типа после инфаркта миокарда. Результаты проведенного исследования подвергали статистической обработке.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инсулинорезистентность, впервые выявленная в госпитальный период инфаркта миокарда у пациентов, имеет тесную связь с клинико-анамнестическими особенностями и развитием неблагоприятных ранних и отдаленных осложнений заболевания. Инсулинорезистентность ассоциирована с кластером лабораторных маркеров, отражающих профицит свободных жирных кислот, провоспалительных (С-реактивный белок, интерлейкин 6, фактор некроза опухолей альфа), протромбогенных (ингибитор активатора пламиногена типа 1) факторов, адипокинов, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину (лептин, резистин и ретинолсвязывающий белок) и депрессию антидиабетических факторов (адипонектин, грелин).
2. Манифестация сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде предопределяется тяжестью течения инфаркта миокарда на госпитальном и постгоспитальном этапах. Патогенетическими факторами, детерминирующими дебют сахарного диабета, наряду с инсулинорезистентностью является наличие в госпитальном периоде инфаркта миокарда дислипидемии, активации системного

воспаления и антифибринолитической активности, дисбаланса адипокинов и снижения уровня грелина.

3. Статины являются дозозависимыми модификаторами не только липидного, но и углеводного метаболизма, адипокинового и провоспалительного статусов. Длительная терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сутки у больных инфарктом миокарда имеет преимущества во влиянии на липидный метаболизм и снижении уровня С-реактивного белка перед терапией в дозе 20 мг/сутки. Коррекция инсулинорезистентности и адипокинового дисбаланса наиболее значима при приеме аторвастатина в дозе 20 мг/сутки. Увеличение дозировки статина до 40 мг/сутки способствует ухудшению инсулинорезистентности и манифестации сахарного диабета 2 типа в течение года после ИМ.

Степень достоверности результатов

О достоверности результатов диссертационного исследования свидетельствуют достаточная выборка больных, применение современных методов исследования, непосредственное участие соискателя в получении исходных данных, использование адекватных методов статистического анализа.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвященной 20-летию Кузбасского кардиологического центра (Кемерово, 2010), всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии» (Кемерово, 2010), XV юбилейной всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2011), II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2011), VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Современные подходы к диагностике и

лечению» (Томск, 2012), Всероссийской конференции «Актуальные проблемы лабораторной диагностики и биотехнологии» (Кемерово, 2012), 13-ой специализированной выставке «Мединтекс» (Кемерово, 2013), VI Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2013), IV международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2013), XVII форуме «Национальные дни лабораторной медицины России - 2013» (Москва, 2013 г.), ESC Congress (Amsterdam, 2013), Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2013).

Публикация результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из которых 30 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 5 статей в зарубежной печати, изданы 3 методических рекомендаций, получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 261 страницах машинописного текста, иллюстрирована 42 таблицами и 21 рисунком. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, содержит выводы, практические рекомендации и указатель литературы, включающий 50 ссылок на отечественные и 517 ссылок на зарубежные источники.

Личный вклад автора

Соискатель принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке его цели и задач. Автором совместно с сотрудниками отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний выполнены клинико-лабораторные исследования; получены, проанализированы и интерпретированы эмпирические данные; подготовлены к публикации статьи и тезисы по теме диссертации.

Оценка клинико-лабораторной эффективности длительной терапии аторвастатином у пациентов с ИМ выполнена совместно с ассистентом кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО "Кемеровская государственная медицинская

академия" Минздрава России А.А. Силоновой. Автор выражает искреннюю благодарность д.м.н., профессору кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровской государственной медицинской академии В.Н. Каретниковой и заведующему лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ КПССЗ» к.м.н. В.В. Кашталапу за консультативную помощь при оценке данных клинических исследований.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клинико-патофизиологическое значение инсулинорезистентности при инфаркте миокарда

Хорошо известно, что ИМ выступает в качестве ведущего фактора смертности и инвалидизации населения индустриально развитых стран [4, 5, 6, 9, 10, 11, 20, 22, 34, 35, 36, 357, 371, 443]. Несмотря на широкое применение современных методов лечения, направленных на снижение частоты ишемических осложнений в первые сутки развития заболевания, пациенты с ИМ продолжают оставаться в группе высокого сердечного риска: почти четверть мужчин и женщин умирают в течение года после перенесенного ИМ [21, 24, 427, 428, 429, 443]. Эти данные указывают на необходимость поиска улучшенных терапевтических стратегий, ориентированных на патофизиологические аспекты развития и течения ИМ. Изучение механизмов, лежащих в основе различных исходов ИМ, причин развития осложнений, остается одной из самых актуальных и нерешенных задач современной медицины и здравоохранения России. Точная стратификация риска имеет большое значение для выбора тактики ведения пациентов с ИМ и во многом определяет прогноз этой категории больных.

ИМ рассматривается как мультифакториальное заболевание. Традиционными факторами риска развития ИМ являются дислипидемия, курение, АГ, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия) и СД 2 типа [17, 40, 77, 116, 177, 189, 267, 304, 375, 432, 536, 566].

СД 2 типа представляет собой важный и независимый фактор риска ИМ, показана тесная связь между СД 2 типа и другими факторами риска ИБС [2, 47, 252, 258]. Тем не менее, гораздо меньше известно о заболеваемости СД 2 типа после перенесенного ИМ, особенно в отдаленном постинфарктном периоде. Так, в

исследование, проведенном в Италии у 8291 пациента с ИМ с помощью математического анализа (регрессии Кокса) оценили развитие новых случаев СД 2 типа в течение 3,5 лет. Было установлено, что за истекший период диабет регистрировался в 12% случаев. Независимыми факторами риска для вновь выявленного диабета явились пожилой возраст, высокий индекс массы тела, курение, артериальная гипертензия (АГ), использование бета-блокаторов, гиполипидемических и мочегонных препаратов. Результаты исследования показали, что ИМ эквивалентен диабету, при этом модификация кардиоваскулярных факторов риска может уменьшить вероятность развития новых случаев заболевания. Авторами особенно подчеркивается потребность в разработке профилактических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни пациентов [268].

Общепризнано, что патогенетической основой СД 2 типа является ИР, и ее также рассматривают как кардиоваскулярный фактор риска [8, 15, 26, 43, 99, 252, 293, 309]. Механизмы патологической взаимосвязи ИР и коронарного атеросклероза неизвестны и требуют дальнейшего изучения [343]. Существует мнение, что наличие ИР у пациентов с ИБС тесно и независимо от других компонентов метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, гипергликемия) связано с ангиографическими признаками атеросклероза [343]. Возможно, нарушение чувствительности к инсулину в эндотелиоцитах сопровождается уменьшением продукции оксида азота, обладающего антиатерогенными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами [343]. С другой стороны, хорошо обоснованной является точка зрения о том, что наличие метаболического синдрома в разы увеличивает скорость прогрессирования атеросклероза [145].

ИР связана с ИБС даже в отсутствие традиционных факторов риска, таких как АГ, ожирение, СД или НТГ, дислипидемия [261]. Наличие ИР повышает риск развития ИМ, сердечной недостаточности и смертности у пациентов с ИР без СД 2 типа [297, 493].

Хорошо известно о наличии ИР при ИМ [443], однако данных о частоте ее встречаемости в госпитальном периоде заболевания у пациентов без СД 2 типа немного. Так, в ранее проведенных исследованиях эта цифра варьировала от 50 до 67% [130, 443]. При этом ИР, выявленная в госпитальном периоде ИМ, сохраняется в течение трех месяцев наблюдения [130].

Следует отметить, что результаты исследований, ставивших своей целью оценить прогностическое значение ИР у пациентов с ИМ, не имеющих в анамнезе СД 2 типа, представлены весьма скромно [7]. Согласно данным Stubbs P. J. (1999), ИР была достоверным предиктором смертности в отдаленном периоде у больных с ИМ, не имеющих СД в анамнезе [494]. При этом после внесения поправки на пол, возраст, индекс массы тела ИР оставалась независимым предиктором неблагоприятного исхода ИМ [494]. Примечателен тот факт, что авторы не обнаружили подобной закономерности для пациентов со стабильной формой ИБС [494].

В работах Еленской Т.С. (2011, 2012) установлено прогностическое значение ИР у мужчин с инфарктом миокарда [7, 16]. Так автор указывает, что «инсулинорезистентность у мужчин с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ассоциирована с острой сердечной недостаточностью и является независимым прогностическим фактором, увеличивающим риск кардиоваскулярных событий в течение года после инфаркта миокарда» [7, 16].

Отдельные компоненты синдрома ИР – «классические» или традиционные факторы ИР – гиперинсулинемия, гипергликемия (высокий уровень гликированного гемоглобина), повышенный уровень триглицеридов крови, низкое содержание в крови ХС-ЛПВП, часто встречающиеся при ИМ, также могут иметь прогностическое значение [25, 24, 85, 104, 233, 260, 294, 308, 378, 383, 385, 391]. По данным клинических исследований, наличие постпрандиальной гипергликемии у пациентов с ИМ является самым сильным независимым фактором риска неблагоприятного прогноза [231, 421, 521]. Высокий постпрандиальный уровень глюкозы предсказал все случаи смертности от ССЗ после поправки на другие основные сердечно-сосудистые факторы риска, в то

время как базальный (тощаковый) уровень глюкозы или гликированный гемоглобин (HbA1c) такой способностью не обладали [112, 210, 238, 421, 545].

В то же время ряд крупных международных клинических исследований, например, таких как UKPDS (Великобритания, 1998), ACCORD (США, 2008), ADVANCE (США, 2008), VADT (США, 2009) не показали существенных преимуществ агрессивного гликемического контроля с позиций сердечно-сосудистого прогноза, несмотря на снижение рисков микрососудистых осложнений [164, 186, 299, 358, 420, 549]. По-видимому, гипергликемия, как традиционный маркер нарушения углеводного обмена при СД 2 типа, не является той единственной фундаментальной мишенью при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, воздействие на которую обеспечит полный контроль над ситуацией [189, 358]. Изучение механизмов развития СД 2 типа с поиском других, более информативных показателей при ССЗ представляет собой актуальную научную проблему.

1.2 Современные аспекты патогенеза инсулинорезистентности

Традиционно под ИР понимают нарушение утилизации глюкозы инсулин-зависимыми тканями организма [114, 117, 447]. Но поскольку биологическое действие инсулина заключается в регуляции множества метаболических реакций (углеводный, липидный, белковый обмен) и митогенных процессов (процессов роста, дифференцировки тканей, синтеза ДНК, транскрипции генов), современное понятие ИР не сводится к маркерам, характеризующим только метаболизм углеводов, и включает также изменения метаболизма жиров, белков, функции клеток эндотелия, кардиомиоцитов, экспрессии генов и др. [110, 117, 248].

Традиционно среди причин периферической ИР рассматриваются модифицированный продукт секреции бета-клеток поджелудочной железы (измененная структура молекулы инсулина или превращения проинсулина в

инсулин); циркуляция антагонистов инсулина (контринсулярные гормоны, антитела к инсулину, антитела к инсулиновым рецепторам); дефект тканей-мишеней (дефект инсулиновых рецепторов, пострецепторный дефект) [548, 483, 392].

В индукции ИР большое значение имеет ожирение и степень генетической предрасположенности, опосредованной несколькими генами в сочетании с малоподвижным образом жизни и диетой, содержащей избыток калорий [83, 115, 419, 512]. Положительный энергетический баланс приводит к увеличению синтеза и депонирования ТАГ в жировой ткани, но эволюция ожирения не предполагает увеличение «запасающей» способности адипоцитов, и поэтому ТАГ откладываются в других типах клеток, в том числе в печени, скелетных мышцах; увеличивается интрамиокардиальный пул ТАГ [296]. Нарушение метаболизма ТАГ в адипоцитах сопровождается усиленной экспрессией моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и других провоспалительных цитокинов, которые индуцируют ИР в мышцах, печени и других тканях [403, 408]. Кроме того, промежуточные продукты метаболизма ТАГ способны вызывает резистентность к инсулину в мышцах и других тканях [117].

На молекулярном уровне причиной резистентности к инсулину может стать «поломка» на любом из этапов внутриклеточной сигнальной трансдукции инсулина, в которую, как известно, вовлекаются субстрат рецептора инсулина (IRS-1), фосфатидилинозитид-3-киназы (PI3K), Akt-киназы, 3 β -киназы гликогенсинтазы (GSK-3 β), киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (SHC/ERK1/2), транскрипционные факторы FoxO3 и NF-каппа B [53, 348, 373, 496, 497, 535].

Конкретные механизмы, лежащие в основе манифестации ИР при развитии клинических осложнений атеросклероза, в частности, при ИМ, остаются недостаточно изученными. Среди обсуждаемых в литературе возможных причин формирования ИР является эндотелиальная дисфункция (ЭД) – универсальный механизм, с помощью которого реализуется действие всех факторов риска развития ИБС (дислипидемии, оксидативного стресса, провоспалительными

факторами и т.д.) [379]. В то же время не получено сколько-нибудь убедительных данных в пользу первичности или вторичности ЭД при ИР [379].

Другая гипотеза предполагает, что причиной ИР при ИМ может быть повышение активности симпатико-адреналовой системы (САС) [386]. Согласно этой гипотезе, активация САС сопровождается избыточной мобилизацией СЖК, что ведет к накоплению их в крови и приводит к снижению метаболизма глюкозы и устойчивости к инсулину и т.д. [386]. Следует отметить, что в нормальных физиологических условиях СЖК в клетках выполняют ряд ключевых функций: участвуют в синтезе АТФ, играют роль посредников передачи клеточного сигнала (активация различных изоформ протеинкиназы С, иницирование апоптоза), лигандов ядерных факторов транскрипции и основных компонентов биологических мембран [147, 286, 514]. Кроме того, СЖК имеют решающее значение для функции бета-клеток поджелудочной железы и секреции инсулина. В физиологических условиях СЖК способны стимулировать секрецию инсулина бета-клетками как через собственные рецепторы – FFAR1/GPR40, так и через интермедиаты обмена СЖК, которые являются активными участниками внутриклеточного сигналинга инсулина [218].

При ишемии миокарда основным метаболическим путем, обеспечивающим кардиомиоциты энергией, служит анаэробный гликолиз, поскольку окисление СЖК сопряжено с более высоким потреблением кислорода, и нарушение утилизации миокардом СЖК вследствие ишемии и некроза миокарда ведет к накоплению последних в кровотоке [173, 370, 386]. Известно, что резкий подъем уровня СЖК происходит в течение 1-2 часов с момента наступления ИМ. При этом степень повышения в крови уровня СЖК, обусловленное увеличением активности симпатoadреналовой системы, прямо коррелирует с частотой возникновения желудочковых аритмий и летальных исходов [123, 197, 382, 516]. Некоторые авторы считают повышение уровня СЖК самым ранним предиктором ишемии и более чувствительным показателем степени ишемии, чем электрокардиографическое измерение [402]. Результаты проспективного исследования «The Québec Cardiovascular Study» (2002) свидетельствуют о

наличии тесной связи между повышением в плазме концентрации СЖК и риском развития ИБС [402]. Более того, согласно данным Оrie L.H. (2009), СЖК рассматриваются как потенциальные биохимические маркеры постинфарктного ремоделирования миокарда [386].

Высокие концентрации СЖК крови могут иметь негативные последствия для ишемизированных кардиомиоцитов в силу индукции ПОЛ в мембранах с дисперсией мембранного потенциала, активации экспрессии цитокинов, разобщения митохондриального дыхания, торможения бета-окисления ЖК с накоплением ацилкарнитина и ацил-КоА; ингибирования Na^+ -, K^+ -АТФазы, ведущее к повышению внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} ; снижение инсулин-стимулированного внутриклеточного транспорта глюкозы [370]. Результаты экспериментальных исследований показывают, что в кардиомиоцитах активность транспортера глюкозы GLUT-4 снижена, в то время как активность термогенинов или разобщающих протеинов UCP-2 и UCP-3 существенно возрастает [115, 370]. Кроме того, избыток циркулирующих СЖК блокирует усвоение глюкозы мышцами, усиливая, таким образом, глюконеогенез, который, в свою очередь, может способствовать гипергликемии [386].

Предполагается, что высокие концентрации СЖК конкурируют с инсулином на уровне субстратов инсулиновых рецепторов, что блокирует пострецепторную передачу клеткам сигнала от инсулина и создает условия для развития ИР [386]. В бета-клетках поджелудочной железы избыток СЖК запускает разобщение процессов окислительного фосфорилирования и каскад процессов активирующих апоптоз [386].

Логично предположить, что применение фармакологических агентов, снижающих плазменный уровень СЖК при ИМ, может значительно улучшить метаболические процессы в миокарде. Действительно, применение подобного рода агентов сопровождалось уменьшением концентрации СЖК у пациентов с ИМ, уменьшало ЭКГ-признаки ишемии, но вызывало неблагоприятные гемодинамические последствия – гипотензию и кардиогенный шок [173, 385]. В свете последнего весьма актуальным является разработка или оптимизация

метаболически-ориентированной терапии, которая не только бы снижала концентрацию СЖК, но и не вызывала отрицательных гемодинамических эффектов.

По-видимому, ключевая патогенетическая роль СЖК в нарушении чувствительности к инсулину объясняет тот факт, что добавление СЖК к математическим индексам ИР значительно улучшает диагностику ИР, особенно у пациентов без избыточной массы тела и ожирения [269]. В ряде работ показано, что включение СЖК в индекс ИР QUICKI улучшает диагностические качества последнего; кроме того, модифицированный индекс имеет большую степень корреляции с показателями клэмп-теста – «золотого» стандарта определения чувствительности тканей к инсулину [148, 269, 366, 550]. Отдельно стоит отметить, что на сегодняшний день существует ряд методов с той или иной степенью точности, позволяющий судить о наличии нарушенной чувствительности к инсулину. Во многом выбор метода диагностики ИР определяется степенью технической оснащенности клиники, профессиональным уровнем персонала и задачами научного исследования. На современном этапе в клинической практике наибольшее внимание уделяется следующим методам количественной оценки действия инсулина: гиперинсулинемический эугликемический клэмп («золотой стандарт» определения нарушения чувствительности тканей к инсулину) и структурные математические модели на основе определения глюкозы и инсулина натощак (с вычислением целого ряда индексов, в том числе НОМА, QUICKI и т.д.), которые значимо коррелируют с эугликемическим инсулиновым клэмпом и хорошо зарекомендовали себя, в том числе в популяционных исследованиях [74, 250, 366, 438, 439, 550, 555]. Среди наиболее часто используемых индексов – 1) индекс НОМА (homeostasis model assessment), основанный на определении концентрации тощачовых глюкозы и инсулина с последующим вычислением коэффициентов ИР [249]. 2) QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) – количественный индекс чувствительности к инсулину. $QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл), G_0 – базальная гликемия (мг/дл) [438]. Индекса QUICKI,

позволяет оценить степень ИР, что делает последний весьма привлекательным для решения научных задач. Кроме того, индекс QUICKI является вполне приемлемым для использования оценки ИР у пациентов с ИМ в остром периоде и превосходит по своей диагностической значимости индекс НОМА [550].

Таким образом, метаболическая дисрегуляция и изменения в гомеостатической системе «СЖК-глюкоза» при ИМ являются ключевой стадией манифестации ИР и последующей ее трансформации в СД 2 типа; изучение особенностей этого процесса может иметь существенное значение для поиска диагностических критериев прогноза острого коронарного синдрома, оценки адаптивных процессов при неблагоприятных воздействиях на организм.

1.3 Перспективные маркеры инсулинорезистентности

В современной научной литературе появились сведения о том, что типовые патологические процессы при сердечно-сосудистых заболеваниях – воспаление, атеротромбоз на фоне снижения фибринолитической активности крови и активации ингибиторов системы фибринолиза могут иметь отношение к нарушению функции поджелудочной железы и трансформации ИР в СД [263, 393, 468, 551, 554, 561]. Однако, несмотря на то, что общие факторы, участвующие в механизмах инфаркта миокарда и сахарного диабета активно изучаются, вопрос об относительной значимости какого-либо из них пока остается открытым.

1.3.1 Маркеры воспаления и тромбогенеза

1.3.1.1 Фактор некроза опухолей альфа

Фактор некроза опухолей альфа, (ФНО- α), мембранный белок с молекулярной массой 26 кДа, содержит 233 аминокислоты и имеет бета-складчатую структуру. Активной формой белка является гомотример, способный связываться с рецептором и олигомеризовать его, что необходимо для трансдукции внутриклеточного сигнала цитокина [367]. В физиологических условиях ФНО- α экспрессируется на низком уровне и концентрация его в крови составляет 1-5 пкг/мл. ФНО- α синтезируется моноцитами, макрофагами, адипоцитами и др. клетками, в том числе кардиомиоцитами, в регуляции функциональной активности которых играет важную роль [217, 312, 459, 544]. ФНО- α обладает как негативными эффектами по отношению к кардиомиоцитам – подавляет сократимость кардиомиоцитов и индуцирует их апоптоз, так и, напротив, оказывает кардиопротективный эффект – блокирование ФНО- α и его растворимого рецептора с помощью генной терапии оказывает негативное воздействие на миокард мышцы, способствуя повышенному ремоделированию кардиомиоцитов [30, 31, 202, 206, 235, 372, 479]. Наблюдаемые разнонаправленные эффекты ФНО- α , по-видимому, связаны с тем, что у цитокина существуют различные рецепторы (TNFR) – TNFR1 и TNFR2 [377, 403, 408, 409, 498, 499]. Так, активация TNFR2 вызывает сердечную дисфункцию, а TNFR1 – активирует защитный механизм ослабления неблагоприятного ремоделирования миокарда [211, 266].

ФНО- α является одним из первых цитокинов, роль которого изучена при ожирении и ИР [157, 205, 285, 368, 403, 413, 548]. Не вызывает сомнения, что ФНО- α может играть ключевую роль в нарушении чувствительности к инсулину

адипоцитов [191, 543]. При экспериментальном и клиническом ожирении наблюдается сверхэкспрессия мРНК ФНО- α в адипоцитах.

Механизмы, с помощью которых ФНО- α индуцирует резистентность к инсулину, полностью не понятны и требуют уточнения. Было показано, что нокаут генов ФНО- α и/или рецепторов ФНО- α у мышей с ожирением приводил к улучшению чувствительности к инсулину [368].

Негативное влияние ФНО- α на регуляцию внутриклеточного сигналинга инсулина был изучен в различных экспериментальных исследованиях и, вероятно, включает в себя активацию различных митоген-активированных протеинкиназ (МАРК), среди которых c-Jun N-концевые киназы (JNK) и p38 МАРК; нарушение инсулин-стимулированного фосфорилирования IRS-1 и самого инсулинового рецептора [305, 543].

ФНО- α снижает экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) GLUT-4, что сопровождается нарушением транспорта глюкозы в адипоциты [205]. Было продемонстрировано, что ФНО- α снижает также экспрессию гена липопротеинлипазы, дополнительно усиливая степень ИР [157]. ФНО- α может активировать *de novo* синтез церамида с помощью индукции сфингомиелиназы [212]. В свою очередь, церамиды одновременно с диацилглицеролом (ДАГ) активируют различные киназы, блокирующие трансдукцию внутриклеточного сигнала инсулина [449].

На основании полученных данных были предприняты попытки разработать экспериментальные терапевтические подходы для лечения резистентности к инсулину с применением блокаторов цитокина, которые не показали обнадеживающих результатов. Если у мышей введение химерных антител нейтрализующих ФНО- α сопровождалось повышением чувствительности к инсулину, то у здоровых добровольцев подобного эффекта не наблюдалось [169]. В других исследованиях были получены практически аналогичные данные – лишь некоторые маркеры гликемического контроля и ИР были снижены при назначении противовоспалительных препаратов. Так, лечение пациентов с ревматоидным артритом и ИБС инфликсимабом – препаратом, содержащим

антитела к ФНО альфа, сопровождалось улучшением чувствительности к инсулину, снижением концентрации глюкозы и инсулина [76]. Следует отметить, что при проведении подобных исследований не сообщалось о снижении маркеров воспаления, связанных с ИР (например, IL-6 и ФНО).

Эти результаты показывают, что ИР – многофакторный процесс, и лечение с использованием противовоспалительных препаратов для снижения резистентности к инсулину остается дискуссионным и требует дальнейшего исследования.

1.3.1.2 Интерлейкин 6

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) состоит из 184 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу 21 кД. ИЛ-6 является членом большого семейства структурно родственных цитокинов, включающего IL-11, фактор ингибирования лейкоза, онкостатин-М, кардиотрофин-1, цилиарный нейротрофический фактор и нейротрофин-1 стимулирующий фактор-3 [98, 109].

Продуцируют ИЛ-6 различные типы клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, моноциты, кардиомиоциты, адипоциты, гладкомышечные клетки коронарных артерий [108, 109, 239]. Продукция IL-6 жировой ткани повышена у лиц с избыточной массой тела [380].

ИЛ-6 представляет собой цитокин, обладающий плеiotропными эффектами: участвует в регуляции энергетического гомеостаза жировой и мышечной тканей, а также гепатоцитов, модулирует транспорт глюкозы [70, 243, 390]. Как и ФНО- α , ИЛ-6 снижает экспрессию липопротеинлипазы, что важно для локальной регуляции поступления СЖК в жировую ткань [243]. Под влиянием ИЛ-6 отмечается увеличение продукции ТАГ печенью [303]. На кардиомиоциты ИЛ-6 может оказывать протективный (антиапоптотический) и негативные (индукция

гипертрофии) эффекты [401]. ИЛ-6 модулирует продукцию С-реактивного белка в гепатоцитах [303].

Однозначного мнения по поводу участия ИЛ-6 в индукции ИР нет. ИЛ-6 *in vitro* на клеточных линиях гепатоцитов мышей, а также на клетках человеческой HepG2 карциномы ингибирует эффекты инсулина [119]. Предполагается, что в высоких концентрациях ИЛ-6 ингибирует метаболические эффекты инсулина за счет блокирования белков-медиаторов инсулинзависимой активации синтеза гликогена [243]. ИЛ-6 активирует гликоген-фосфоорилазу и липолиз с увеличением секреции СЖК и продукции ТАГ [303]. Кроме того, ИЛ-6 оказывает прямое ингибирующее действие на трансдукцию внутриклеточного сигнала инсулина на уровне клеток печени через продукцию белков-супрессоров сигнализации цитокинов (SOCS-протеинов) [496]. В то же время ИЛ-6 играет защитную роль в гепатоцитах, блокируя окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию, способствующих ИР [303].

Таким образом, ИЛ-6 играет двойственную роль в контроле тканевой чувствительности к инсулину, механизмы которой требуют уточнения [345].

1.3.1.3 С-реактивный белок

С-реактивный белок (СРБ) принадлежит к эволюционно древнему семейству белков, названному пентраксинами. СРБ состоит из 5 одинаковых субъединиц, нековалентно связанных между собой. Молекулярная масса каждой субъединицы – 21-23 кДа, в целом – около 100 кДа.

Нормальная концентрация в крови СРБ составляет менее 1 мг/л, у женщин она значительно выше, чем у мужчин [204, 440].

СРБ синтезируется в основном гепатоцитами, однако может продуцироваться клетками альвеолярного и почечного эпителия, нейрональными клетками, присутствующими в атеросклеротической бляшке макрофагами,

лимфоцитами, адипоцитами, что, по-видимому, частично объясняет высокие уровни СРБ у пациентов с метаболическим синдромом и тесную корреляцию величины ИМТ, количества висцеральной жировой ткани и острофазового реактанта [108, 139, 140, 221, 237, 529].

СРБ имеет ряд свойств, характерных для иммуноглобулинов: он связывается с бактериальными полисахаридами и гликолипидами, с поврежденными мембранами и с экспонированными ядерными антигенами [32, 33, 108].

СРБ *in vitro* увеличивает экспрессию моноцитарного хемоаттрактанта 1, молекулы межклеточной адгезии 1, ИАП-1 в эндотелиальных клетках [137]. Эти эффекты опосредованы через Fc γ рецепторы I и II, которые в последнее время рассматривают как предполагаемые рецепторы для СРБ [137]. СРБ ингибирует синтез и секрецию оксида азота (NO) эндотелиальной NO-синтазы [54], увеличивает экспрессию рецепторов к ангиотензину на гладких мышцах сосудов [552].

СРБ является высокочувствительным маркером воспаления, тромбообразования, тканевой деструкции, включая миокард [82, 84, 142, 270, 364, 565]. Известно, что развитие ишемии миокарда влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, усиление продукции острофазовых белков [131, 270, 457]. В экспериментах, проведенных на животных с моделированным ИМ, СРБ экспрессировался в кардиомиоцитах в инфарктной зоне, усиливая апоптоз кардиомиоцитов [138]. При этом уровень экспрессии СРБ имел тесную корреляцию с обширностью ИМ и тяжестью его последствий [131, 136].

До сих пор остается открытым вопрос о роли СРБ в инициации и прогрессировании атеросклероза [32, 33, 44, 129, 133, 140, 475]. Эксперименты с трансгенными линиями мышей не дали однозначного ответа: некоторые исследователи сообщают, что СРБ обладает проатерогенным и протромботическим эффектом, в других исследованиях такого эффекта не получено [133, 376, 540].

В то же время результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют, что повышенный уровень СРБ являлся предиктором сердечно-сосудистых событий или смертности от ИБС, в том числе у пациентов с СД 2 типа, причем вклад прогностической значимости СРБ не уступает классическим факторам риска ИБС – гиперхолестеролемии, артериальной гипертензии, курению [106, 129, 134, 142, 145, 194, 247, 353, 470].

СРБ может играть существенную роль в ИР и манифестации СД 2 типа [80, 127, 135, 138, 144, 365, 559]. Результаты клинических исследований демонстрируют тесную связь между высоким уровнем СРБ и риском развития СД [138, 144, 195, 247, 295, 559]. Краткосрочное и длительное применение сахароснижающих препаратов – тиазолидиндионов, росиглитазона и пиоглитазона с различной степенью эффективности снижает концентрацию СРБ, что подтверждает ключевую роль СРБ в причинно-следственной связи между ожирением, сахарным диабетом, и высоким риском ССЗ [155, 179, 230, 476, 491], в то же время участие данного острофазного реактанта в индукции трансформации ИР в СД в постинфарктном периоде требует детализации. У трансгенных крыс, экспрессирующих человеческий СРБ в высоких концентрациях, обнаружены метаболические нарушения (гиперинсулинемия, гипергликемия и нарушение синтеза гликогена из глюкозы, стимулируемое инсулином в скелетных мышцах), присущие инсулинорезистентному синдрому [141]. Не исключено, что СРБ индуцирует фосфорилирование серина в домене инсулинового рецептора, что нарушает способность последнего активировать фосфатидил-инозитол-3-киназу и приводит к развитию инсулинорезистентности в миоцитах крыс [141].

1.3.1.4 Ингибитор активатора плазминогена 1 типа

Ингибитор активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) — гликопротеин с молекулярной массой 54 кДа, состоит из 379 аминокислотных остатков, относится к группе ингибиторов сериновых протеаз [414]. Клонирована с ДНК последовательность ИАП-1, установлена локализация его гена на хромосоме 7 – 7q22.1 [414].

ИАП-1 синтезируется эндотелиальными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, гладкомышечными клетками, фибробластами, мегакариоцитами и мезотелиальными клетками, а также в неактивной форме высвобождается из тромбоцитов [73, 105, 150, 363, 416, 417, 434]. На сегодняшний день известно, что большинство циркулирующего ИАП-1 вырабатывается жировой тканью, при этом синтез ИАП-1 в висцеральных жировых клетках превышает таковой в подкожной жировой ткани [434]. При висцеральном ожирении уровень ИАП-1 строго определяется массой висцерального жира и не зависит от чувствительности к инсулину, возраста и общей массы жировой ткани [416]. Снижение веса, равно как и повышение чувствительности к инсулину под влиянием метформина или глитазонов, понижает уровень ИАП-1 в крови [73]. Мыши с дефектом секреции ИАП-1, несмотря на высокожировую диету, имеют сниженный вес, повышенный энергетический расход, улучшенную толерантность к глюкозе и высокую чувствительность к инсулину [434]. Экспрессия ИАП-1 уменьшается при снижении массы тела, а также при приеме тиазолидиндионов [73].

Концентрация активного ИАП-1 в плазме в норме не превышает 7,0–43,0 нг/мл. В плазме крови содержится 3/4 уровня ИАП-1, значительная его часть обнаружена в α -гранулах тромбоцитов, откуда он может освобождаться при активации этих клеток [105]. Выделенный ингибитор очень лабилен, быстро разрушается в питательной среде, период полураспада составляет 20 мин., что обусловлено, вероятно, окислением метиониновых и цистеиновых остатков в его

молекуле [105]. Неактивный ИАП-1 в культуре тканей можно частично реактивировать путем обработки денатурирующими веществами (мочевина, гидрохлорид гуанидина и др) [434].

Уровень ИАП-1 имеет очень тонкую регуляцию и возрастает при многих патологических состояниях, таких как тромбозы, ИМ, рак различной локализации, септический шок, болезни печени, а также в послеоперационном периоде и при беременности [126, 196, 295, 410]. Кроме того, концентрация ИАП-1 повышена у людей с ожирением; доказана прямая корреляция между его уровнем и показателями ИМТ, индекса отношения объема талии/объема бедер, не зависящая от пола и возраста [414].

На секрецию ИАП-1 влияет довольно широкий спектр биологически активных веществ: стимулируется его продукция тромбином, трансформирующим, тромбоцитарным и инсулиноподобным факторами роста, глюкокортикоидами и эндотоксином [417]. Кроме того, результаты ранее проведенных экспериментальных работ свидетельствуют об индуцирующем влиянии провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) на продукцию ИАП-1 [150]. Активированный протеин С, напротив, ингибирует выделенный из эндотелиальных клеток ИАП-1 [105].

В физиологических условиях ИАП-1 подавляет действие активаторов плазминогена, способствующих фибринолизу [363]. ИАП-1 является важнейшим антагонистом тканевого активатора плазминогена (t-РА) и урокиназы (u-РА) в плазме [363]. ИАП-1 взаимодействует с одно- и двухцепочечными тканевыми активаторами плазминогена, высоко- и низкомолекулярными формами урокиназного активатора, но не реагирует со стрептокиназой и проурокиназой [363].

In vitro показано, что ИАП-1 принимает непосредственное участие в рецепции инсулина: модулирует инсулиновую сигнализацию в фибробластах, предотвращая связывание витронектина с $\alpha v\beta 3$ рецепторами, что, в свою очередь, снижает инсулин-индуцированное фосфорилирование протеинкиназы В [415]. В клинических исследованиях показано, что длительное назначение

тиазолидиндионов, увеличивающих чувствительность к инсулину у пациентов с СД 2 типа и дислипидемией, достоверно снижает уровень ИАП-1, а ФНО- α , напротив, соучаствует в повышении уровня ИАП-1 при ожирении и ИР [150]. Согласно данным Juhan-Vague I. et al. (2003), пациенты с ожирением и гиперинсулинемией с наличием генотипа, ассоциированного с увеличенной транскрипцией ИАП-1, имели высокий риск развития ИМ [417].

Таким образом, неоднозначность оценки роли ИАП-1 при развитии патологических процессов делает актуальным изучение взаимосвязи ИАП-1 с патологическими факторами ИМ и направлено на предотвращение повреждающего действия патогенных факторов, особенностей взаимной трансформации саногенетических и патофизиологических механизмов.

1.3.2 Адипокины

В последние десятилетие успешно развивается гипотеза о том, что ряд продуцируемых висцеральной жировой тканью субстанций – лептин, адипонектин, резистин и другие – нарушают инсулинозависимую утилизацию глюкозы [79, 310] и могут иметь важное значение в развитии ИР у пациентов с ИМ [317, 404].

1.3.2.1 Лептин

Лептин – пептидный гормон, состоящий из 167 остатков аминокислот, имеющий молекулярную массу 16 КДа [320.]. Лептин является плеiotропной молекулой с широким спектром биологического действия, в том числе на репродуктивную функцию, регуляцию гипоталамо-гипофизарной-

надпочечниковой системы, метаболизм глюкозы и инсулина, липолиз, метаболизм ХС, иммунные реакции, кроветворение и ангиогенез [58, 208, 209, 232, 244, 255, 407]. Вырабатывается лептин преимущественно в адипоцитах, но экспрессируется также в различных тканях, в том числе в плаценте, яичниках, эпителии молочных желез, костном мозге и в сердце [444, 469, 547]. Экспрессия лептина в адипоцитах зависит в основном от запасов энергии в белой жировой ткани и размера адипоцитов [321, 327, 339].

Действие лептина основано на активации специфического лептинового рецептора, представленного многочисленными изоформами [337]. В настоящее время известны, по крайней мере, шесть изоформ рецепторов (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, и ObRf) [337]. Такие рецепторы располагаются в различных областях мозга – гипоталамусе, мозжечке, коре, гиппокампе, таламусе, сосудистых сплетениях и эндотелии мозговых капилляров [338].

Лептин играет универсальную роль в поддержании энергетического гомеостаза различных клеток, включая кардиомиоциты, оказывая прямое влияние на гипоталамус, изменяя потребление энергии за счет уменьшения аппетита и расхода энергии через стимуляцию симпатической нервной системы [331].

Некоторые авторы рассматривают лептин в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний и их прогноза [101, 103, 328, 329, 341, 351, 404, 406, 422, 455, 458, 489]. Проспективное исследование, проведенное на западе Шотландии, выявило прямую независимую связь концентрации лептина и сердечно-сосудистой смертности [405]. В ряде исследований отмечено, что уровень лептина в плазме является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с ангиографически подтвержденным коронарным атеросклерозом, а также у мужчин, особенно с наличием гиперхолестеролемии [405, 302, 334, 406].

В качестве возможных нежелательных эффектов лептина рассматривается его способность к активации тромбогенеза и индукции атеросклероза коронарных артерий [241, 456, 492]. Так, у ApoE-дефицитных мышей инъекции рекомбинантного лептина вызывали коронарный атеросклероз и тромбоз, при

этом отмечено снижение жировых отложений и концентрации инсулина натощак [448]. Nakata M. обнаружил, что высокие концентрации лептина способствуют усилению АДФ- и тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов [336]. Некоторые исследователи отмечают наличие у лептина провоспалительных эффектов. *In vitro* лептин поляризует Т-хелперный (Th) ответ в сторону фенотипа Th1 и стимулирует синтез провоспалительных факторов – ИЛ-2 и интерферон(а)- γ , подавляя при этом продукцию Th2 противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4 и ИЛ-10 [102, 187, 255, 326, 335, 407].

До конца не изученной остается патофизиологическая ассоциация лептина и ИР. Имеются доказательства как активирующего, так и ингибирующего влияния лептина на секрецию и чувствительность инсулина [349, 387, 388, 394, 437]. Так, длительные интрацеребровентрикулярные инъекции лептина улучшали чувствительность к инсулину у крыс [349]. В то же время, в физиологических условиях лептин снижает секрецию инсулина панкреатическими β -клетками животных, ингибируя АДФ-чувствительные K^+ каналы через PI3K-зависимую активацию разрушающей цАМФ фосфодиэстеразы 3В (PDE3B) и снижение транспорта глюкозы в бета-клетки [437]. Лептин ингибирует каталитическую субъединицу белка фосфатазы в бета-клетках и тем самым снижает секрецию инсулина [437]. Также было показано, что лептин подавляет мРНК препроинсулина и активирует промотор инсулина *in vitro* и *in vivo*, эффективно подавляет секрецию глюкагона панкреатическими β -клетками [107]. С другой стороны, лептин активирует PI3K-зависимый путь фосфорилирования Akt-эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что приводит к увеличению продукции NO и снижению ИР периферических тканей [330]. Однако в альтернативных исследованиях было показано, что лептин активирует наработку эндотелина-1 эндотелиальными клетками, макрофагами, фибробластами и кардиомиоцитами и возможно, ингибирует вазодилатационные эффекты NO [333, 340].

Таким образом, несмотря на известные многочисленные функции лептина, его роль при патологии четко не определена, что диктует необходимость детализации механизмов при патологических процессах. Лептин может быть

полезным маркером в стратификации риска ОКС и потенциальной мишенью для лечения ИБС.

1.3.2.2 Резистин

Резистин — полипептидный гормон с молекулярной массой 12,5 кДа, принадлежит к семейству белков, содержащих большое количество цистеиновых остатков [163]. Свое название резистин получил за способность вызывать инсулинорезистентность у грызунов, у которых секретируется адипоцитами. Способность адипоцитов человеческого организма вырабатывать резистин продемонстрирована лишь в немногих исследованиях [122]. Большинство авторов главными клеточными источниками резистина у человека считают клетки костномозгового происхождения и воспаления (моноциты и активированные макрофагами) [355].

Резистин, по-видимому, обладает провоспалительным и атерогенным свойствами [198, 461, 462, 463, 464, 465]. Секреция резистина при повреждении печеночной ткани положительно коррелирует с гистологическими маркерами воспаления, такими как инфильтрация CD43-клетками. Существует предположение, что резистин у людей больше вовлечен в процессы воспалительного ответа, чем в регуляцию углеводного и липидного гомеостаза [464]. Отчасти это предположение подтверждает тот факт, что снижение массы тела не способствует уменьшению уровня резистина [203].

К проатерогенным эффектам резистина можно отнести его способность запускать активацию эндотелина-1, способствовать высвобождению молекул адгезии, хемокина-1 и пентраксина-3 (маркер NF- κ B-зависимого воспаления), СРБ, снижать экспрессию ФНО альфа-рецептор-ассоциированного фактора-3 и ингибировать активацию CD40L в эндотелиальных клетках [463].

До настоящего времени роль резистина в гомеостазе глюкозы и инсулина у человека до конца не выяснена [453]. Системное введение резистина грызунам или его чрезмерная секреция, снижает ингибирующее действие инсулина на транспорт глюкозы из печени и усиливает поглощение глюкозы мышцами [71]. Резистин оказывает негативное влияние на бета-клетки поджелудочной железы мышей [71]. Исследования показали, что резистин подавляет экспрессию рецепторов инсулина на бета-клетках поджелудочной железы мыши, снижая тем самым жизнеспособность клеток, с последующим уменьшением секреции инсулина опосредованного глюкозой и развитием ИР [71]. Инъекции резистина мышам дикого типа приводили к снижению как толерантности к глюкозе, так и инсулиновой активности, в то время как введение нейтрализующих резистин антител мышам с диабетом и ожирением улучшало чувствительность к инсулину [71]. В качестве возможных молекулярных мишеней резистина рассматривают АМРК, фосфорилирование и активацию, которой в печени и мышцах резистин ингибирует [71]. Кроме того, резистин индуцирует синтез белка-супрессора цитокинового сигнала (SOCS3) в жировой ткани и печени помимо ингибирования инсулинового сигнала [497].

Таким образом, роль резистина при патологии сердечно-сосудистой системы четко не определена, как и до конца непонятно его значение при СД 2 типа [411, 412]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов изменений активности резистина при патологических процессах.

1.3.2.3 Адипонектин

Адипонектин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 30 кДа, состоящий из 247 аминокислот [320]. Адипонектин имеет структурное сходство с FНО- α и C1q компонентом комплемента [52]. В крови адипонектин циркулирует в виде мультимерных комплексов, соединенных через коллагеновый

домен в тример, гексомер или октадекамер [259, 381]. Биологическая роль олигомеризации адипонектина до конца не выяснена, но показано, что она принципиальна для проявления биологической активности [259]. Ген, ответственный за синтез адипонектина, локализован на хромосоме 3q27 в локусе, который ассоциируется с висцеральным ожирением и метаболическим синдромом [52].

Средний уровень адипонектина в плазме составляют 2–30 мкг/мл, причем у женщин его уровень выше, чем у мужчин [519, 360]. Ранее считалось, что адипонектин является «истинным» адипокином, т.е. синтезируется только адипоцитами подкожного и висцерального жира [262, 396]. Однако позже было установлено, что клетки скелетной мускулатуры и кардиомиоциты также способны синтезировать адипонектин [86].

Процессинг адипонектина заключается в гидроксилировании молекулы по Asp 83 и гликозилировании по Glu 78, в результате чего получается восемь изоформ, шесть из которых гликозилированы [259].

Секреция адипонектина в кровотоки мало зависит от возраста, приема пищи, кратковременного голодания и циркадных ритмов [395]. *In vitro* и *in vivo* показано, что секреция адипонектина угнетается провоспалительными цитокинами ФНО- α и ИЛ-6, глюкокортикоидами, тестостероном, инсулином, агонистами β -адренергических нервных волокон и цАМФ, АФК [174, 292, 426, 513]; стимулируется гормоном роста и инсулино-подобным фактором роста-1 [120].

Уровень экспрессии адипонектина индивидуален и генетически детерминирован, в то же время увеличение массы тела отрицательно сказывается на его продукции в адипоцитах [63]. Снижение циркулирующих уровней адипонектина было продемонстрировано при генетическом и диет-индуцированном ожирении у мышей и людей [215, 59].

Адипонектин играет важную роль в модуляции метаболизма липидов в инсулин-чувствительных тканях человека и животных [215, 500]. В скелетных мышцах мышей адипонектин увеличивает экспрессию генов, кодирующих белки,

участвующие в транспорте жирных кислот и их окислении [423]. Реализуется этот эффект путем активации фактора транскрипции PPAR- α , который модулирует активность митохондриальных ферментов бета-окисления жирных кислот [370]. Индуцированное адипонектином усиление окисления жирных кислот в митохондриях печеночных и мышечных клеток снижает внутриклеточный уровень ТАГ.

В гепатоцитах адипонектин угнетает ключевые ферменты глюконеогенеза (глюкоза-6-фосфатаза и фосфоэнолпируваткарбоксикиназа) и тем самым способствует супрессорному действию инсулина на продукцию глюкозы [298]. Помимо этого, адипонектин в мышечных клетках усиливает транслокацию транспортера глюкозы ГЛЮТ-4 на клеточную мембрану и утилизацию глюкозы [298].

Стимулирование адипонектином утилизации глюкозы и окисления жирных кислот в скелетных мышцах и гепатоцитах может происходить путем активации 5'-АМР-киназы – ключевого фермента регуляции энергетического гомеостаза [67]. Тканеспецифичный эффект адипонектина на 5'-АМР-киназу был продемонстрирован в ряде работ: как глобулярная, так и полноцепочечная формы адипонектина активировали 5'-АМР-киназу в скелетных мышцах, но только полноцепочечная форма стимулировала фосфорилирование и активацию АМР-киназы в печени [67].

На моделях животных и на клеточных культурах человека было показано, что адипонектин усиливает индуцированное инсулином фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора в скелетных мышцах [398]. Вместе с тем, данные о действии инсулина на экспрессию адипонектина противоречивы. У животных в условиях гиперинсулинемического эугликемического клэмпа инсулин подавлял секрецию адипонектина, однако *in vitro* добавление инсулина к адипоцитам стимулировало выделение адипонектина [398].

На клеточных моделях показано наличие у адипонектина кардиопротективных [69] и антиатерогенных эффектов – ингибирования синтеза и секреции СРБ, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов

индуцированной ФНО- α , адгезии моноцитов к эндотелию, фагоцитоза, образования пенистых клеток в стенке артерий и др. [59, 160, 452]. В то же время, клинические наблюдения свидетельствуют о весьма неоднозначной роли адипонектина в прогнозировании риска развития сердечно-сосудистых событий и сахарного диабета 2 типа [66, 87, 121, 152, 399, 400]. Так, у лиц молодого и среднего возраста выявление низких уровней адипонектина является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий [68, 69, 86]. У лиц старшего возраста, больных ИБС и больных с ХСН повышение концентрации адипонектина, напротив, служит предиктором неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза [361].

Таким образом, даже с учетом важной роли адипонектина как защитного фактора организма при развитии патологических процессов, необходимо дальнейшее изучение его функций и метаболических эффектов для понимания потенциальной клинической значимости изучаемого адипокина.

1.3.2.4 Ретинол-связывающий белок

Ретинол-связывающий белок (РСБ) – небольшой транспортный белок из семейства липокалинов с молекулярной массой 21 кДа, содержащий 201 аминокислоту [374]. РСБ имеет характерную бета-складчатую структуру, состоящую из 8 петель [374]. РСБ образует комплекс с преальбумином в крови, но теряет свою аффинность к нему после доставки витамина А в клетки-мишени [51]. Ген РСБ расположен на хромосоме 10 (10q23-q24) вблизи области, которая ассоциирована с уровнем гликемии у некоторых этнических групп [374].

Нормальное содержание РСБ в сыворотке крови составляет 20,0-75,0 мкг/мл. РСБ синтезируется преимущественно гепатоцитами, однако к синтезу РСБ способны почки, легкие, сердце, скелетные мышцы, селезенка, тестикулы и адипоциты жировой ткани [257]. Совсем недавно было продемонстрировано, что

некоторые адипокины могут играть непосредственную роль в стимуляции экспрессии РСБ в адипоцитах человека. В частности, культивирование адипоцитов висцеральной жировой ткани в среде с разными концентрациями рекомбинантного лептина сопровождалось повышенной дозозависимой продукцией белка РСБ [482].

Предполагается, что РСБ является предиктором развития атеросклероза и его клинических проявлений [124, 200, 454, 467]. Циркулирующие уровни РСБ положительно связаны с толщиной интима-медиа – общепризнанным параметром атеросклероза [454]. Увеличение содержания РСБ обнаружено у пациентов с инсультом, связанным с ранее диагностированным атеросклерозом. При этом, концентрация РСБ была более высокой, чем у здоровых волонтеров [454, 200].

РСБ рассматривается в качестве перспективного маркера ИР и СД 2 типа [199, 214, 446]. Мыши с гетерозиготным или гомозиготным нокаутом РСБ имеют повышенную чувствительность к инсулину [61, 199, 466, 486]. С другой стороны, у нормальных мышей трансгенная гиперэкспрессия или инъекции рекомбинантного РСБ человека вызывают ИР [61]. С использованием ДНК-матриц было показано, что экспрессия РСБ увеличивается в жировой ткани тучных мышей с нокаутом инсулинзависимого транспортера глюкозы GLUT4 [61, 199, 466, 486].

Сывороточный уровень РСБ значительно увеличен у мышей с ожирением и резистентностью к инсулину [61, 199, 466, 486]. У лиц с ожирением, вне зависимости от наличия СД 2 типа, концентрация РСБ в сыворотке крови высока [199]. При этом снижение веса за счет диеты, физических упражнений или хирургического вмешательства приводит к уменьшению циркулирующего уровня РСБ и коррелирует с повышением чувствительности к инсулину [466]. Установлено, что изменение концентрации РСБ в крови предсказывает ухудшение чувствительности к инсулину с большей специфичностью, чем лептин, адипонектин, интерлейкин-6 или С-реактивный белок [466, 467].

На уровне периферических тканей РСБ может вызывать нарушение тканевой чувствительности к инсулину непосредственно путем связывания с

собственными рецепторами клеточной поверхности, либо через рецепторы ретиноевой кислоты [51]. Недавно идентифицирован рецептор клеточной поверхности РСБ, стимулируемый гомологом гена 6-ретиноевой кислоты (STRA6), который угнетает экспрессию белка-переносчика глюкозы GLUT-4, и приводит к ИР [115]. Связывание РСБ с рецептором в печени индуцирует экспрессию печеночного глюконеогенного фермента фосфоинозитол-3-киназы (PI3K), нарушает передачу сигналов инсулина в мышцах и уменьшает стимулированное инсулином поглощение глюкозы [115]. Еще один трансмембранный белок – SNPs, обладающий высоким сродством к РСБ и являющийся главным медиатором внутриклеточного поглощения ретинола, был идентифицирован, как ассоциированный с СД 2 типа [155].

При использовании розиглитазона – агониста PPAR-рецепторов, обладающего инсулин-сенсibiliзирующим свойством, у мышей с нокаутом GLUT4 уменьшаются уровни РСБ в жировой ткани и в сыворотке крови, но не в печени; отмечается нормализация чувствительности к инсулину [278]. Кроме того, у мышей с ожирением применение фенретинида, синтетического ретиноида, нормализующего уровень РСБ в кровотоке и увеличивающего его экскрецию, улучшает чувствительность к инсулину и нарушенную толерантность к глюкозе [61].

Таким образом, РСБ можно рассматривать в качестве потенциального маркера не только СД 2 типа, но и преддиабета, патологического состояния тесно сопряженного с ИР. Вместе с тем, недостаточно изучена роль РСБ в процессе трансформации ИР в СД 2 типа при ИМ; не установлена роль РСБ в кардиоваскулярном прогнозе.

1.3.3 Грелин

Грелин представляет собой пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, имеющих молекулярную массу 3,3 кДа. Средний уровень грелина в сыворотке крови составляет 25-63 нг/мл. Пептиды грелина находятся в двух различных циркулирующих формах – ацилированной и неацилированной, которые, как предполагают, могут действовать антагонистически [57]. Тип ацилирования уникален, необходим для связывания с рецептором грелина GHS-R1a и проявления основных эндокринных функций, в том числе стимуляции секреции гормона роста из гипофиза, индукции приема пищи и регулирования энергетического гомеостаза [56, 229, 201]. Помимо центральных эффектов, ацилированный грелин имеет широкий спектр периферических функций, включая роль в циркуляции, пищеварении, воспалении, метаболизме глюкозы и липидов, клеточной пролиферации [223, 132, 207].

Основное место синтеза грелина – желудок (обкладочные клетки), на втором месте – двенадцатиперстная кишка, менее выраженные концентрации присутствуют на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, убывая в дистальном направлении [225]. В небольших количествах грелин также продуцируют легкие, островки поджелудочной железы, гонады, почки, кора надпочечников, плацента, гипоталамус [369].

Рецепторы к грелину расположены как в центральной нервной системе (гипофизе, гипоталамусе), так и в других органах (поджелудочной железе, кишечнике, желудке) и тканях, а также на клетках иммунной системы [224]. Обнаружение рецепторов грелина на нейтрофилах, лимфоцитах и макрофагах позволяет говорить о его участии в регуляции иммунных процессов [224]. Подтверждается данное предположение тем, что под воздействием грелина усиливается секреция макрофагами провоспалительных (ФНО альфа, ИЛ-1) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, в то же время грелин ингибирует секрецию Ig E лимфоцитами [207].

Рецепторы грелина широко экспрессированы в тканях миокарда, где он выполняет различные функции: подавляет апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, увеличивает антиоксидантную активность ферментов, экспрессию митохондриальных антиапоптоз-связанных белков, сохраняет митохондриальный мембранный потенциал и энергетический обмен [307]. У крыс с СН грелин улучшает функционирование ЛЖ при ишемии-реперфузии и ослабляет развитие сердечной кахексии [229]. Введение грелина крысам с моделированным ИМ сопровождалось улучшением коронарного кровотока и функциональных характеристик ЛЖ, уменьшением ЧСС и снижением концентрации маркеров некроза миокарда [229]. У здоровых волонтеров грелин оказывает сосудорасширяющее воздействие, улучшает сердечную функцию и уменьшает периферическое сосудистое сопротивление у больных с хронической СН.

Грелин также взаимодействует с периферическими регуляторными системами. Обнаружено противоположное влияние грелина и лептина на аппетит, потребление пищи и вес [216]. Его уровень увеличивается при голодании, снижении массы тела, калорийности пищи и при гипогликемии [216]. Грелин играет роль в долгосрочной регуляции массы тела [216]. Показано, что уровень грелина значительно снижен у лиц с ожирением, СД 2 типа и АГ [354].

Роль грелина в патогенезе ИР до конца не изучена. Имеются весьма противоречивые сведения о влиянии грелина на обмен инсулина и глюкозы [226]. Существуют данные о том, что между ними существует реципрокная связь. Так, при введении инсулина мышам в условиях эугликемии концентрация грелина в крови снижается [229]. У животных грелин стимулирует секрецию антагонистов инсулина – гормона роста, АКТГ, глюкокортикоидов [229]. Содержание инсулина в крови здоровых добровольцев обратно коррелирует с уровнем грелина [325]. При введении глюкозы обнаружено снижение секреции грелина, а также усиление образования глюкагоноподобного протеина-1, который продуцируется в L-клетках дистального отдела кишечника и стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина [227].

В то же время экспериментально установлено, что грелин повышает секрецию инсулина как за счет непосредственного действия на инсулинпродуцирующие клетки, так и путем стимуляции вагусных холинергических путей [228]. Внутривенное введение грелина вызывает у здоровых волонтеров повышение содержания в крови инсулина и глюкозы, одновременно уменьшая индуцированную глюкозой секрецию инсулина [228].

Механизмы, посредством которых грелин оказывает свои эффекты, изучены недостаточно, в то время как их понимание может иметь важное значение для профилактики и лечения ИР и связанных с ней патологических состояний. Предполагается, что грелин вызывает активацию протеинкиназы С, высвобождение кальция из внутриклеточного депо и торможение калиевых каналов [132]. Другим потенциальным механизмом является способность грелина регулировать центральный и периферический липидный метаболизм через специфический контроль гипоталамической АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК), критический метаболический регулирующий калибратор как клеточного, так и всего тела энергетического гомеостаза [229].

Таким образом, грелин может являться универсальным маркером ИР и связанных с ней патологических состояний, а также перспективной терапевтической мишенью для лечения воспалительных процессов, ИМ и СН, ожирения, СД 2 типа. Изучение взаимосвязи грелина и маркеров ИР может иметь существенное значение для поиска диагностических критериев прогноза ИМ и оценки эффективности лечения.

1.4 Роль статинов в фармакологической коррекции инсулинорезистентности при инфаркте миокарда

Предполагаемая общность патогенеза ИР, воспаления и атеросклероза является основанием для поиска препаратов, обладающих многоцелевым

действием – противовоспалительным, антиатерогенным и модулирующим тканевую чувствительность к инсулину. Этим требованиям в большей мере отвечают ингибиторы 3-гидрокси-3-метил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины) благодаря наличию у них не только гиполипидемических свойств, но и открытию новых, холестериннезависимых эффектов, к которым относят противовоспалительный, антитромботический эффекты, положительное влияние на эндотелиальную функцию и метаболизм оксида азота [3, 27, 72, 75, 128, 149, 253, 271, 313, 348, 450, 501].

Хорошо освещенный в литературе гиполипидемический механизм статинов, заключающийся в ингибировании активности ГМГ-КоА-редуктазы, сопровождается серией последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС, происходит компенсаторное повышение активности рецепторов ЛПНП, ускорение катаболизма ХС-ЛПНП [193, 300, 301, 435, 518]. Причем эффективность статинов в отношении ОХС и ХС-ЛПНП прямо пропорциональна дозе препарата, что тесно связано с улучшением кардиоваскулярного прогноза [175, 311, 442, 522]. Некоторые статины подавляют индукцию синтеза глицерол-3-фосфат ацилтрансферазы – фермента, участвующего в синтезе ТАГ из СЖК в печени, блокируют экспрессию локализованных в ядре клеток белков ChREBP, ответственных за синтез СЖК из углеводов, с вовлечением протеинкиназы А, что сопровождается снижением сывороточного уровня ТАГ [97].

Целый ряд терапевтических эффектов статинов обусловлен наличием у них не только гиполипидемических, но и противовоспалительных свойств. Как в крупных рандомизированных исследованиях 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS, JUPITER, так и в менее бюджетных проектах продемонстрировано снижение уровня маркеров воспаления на фоне терапии статинами [111, 170, 171, 405, 433, 442, 450, 478, 528, 533].

Статины обладают антитромбогенными эффектами, характеризующимися снижением концентрации белков свертывающей системы крови, нормализацией

баланса между ингибиторами и активаторами фибринолиза, увеличением экспрессии тромбомодулина [253].

В литературе присутствуют противоречивые данные о влиянии терапии статинами на уровни адипокинов. Так, в одних исследованиях показано, что на фоне терапии статинами значительно повышается уровень адипонектина в крови [180], снижаются концентрации лептина и резистина [60], а в других исследованиях такого эффекта не обнаружено [557], менее изучены эффекты статинов на РСБ и грелин [557].

В течение последних десяти лет ведутся активные дискуссии о диабетогенных эффектах статинов [13, 14, 165, 319, 364, 424, 471, 480, 481, 495, 502, 503, 560, 567]. Поскольку СД рассматривается в качестве эквивалента ИБС, вопрос о частоте и риске развития СД на фоне терапии статинами имеет важное значение для клинической практики [13, 14, 15]. Подавляющее большинство руководств по ведению пациентов с СД содержит рекомендации, обосновывающие необходимость назначения статинов, снижающих уровень ХС и ХС-ЛПНП с целью уменьшения риска развития ССЗ. Между тем, результаты некоторых крупных клинических исследований не подтверждают увеличения показателей выживаемости пациентов с СД (ACCORD), кроме того, возникает вопрос о безопасности применения статинов, особенно с учетом неполной картины патофизиологических механизмов диабетогенных эффектов препаратов.

Результаты клинических исследований и их мета-анализов, проведенных в последнее время, свидетельствуют о том, что терапия статинами сопровождается достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД, причем частота варьирует от 9 до 18% [113, 430, 506, 507, 508, 509]. При этом риск СД, связанный с использованием статинов, может зависеть от дозы препарата [245, 471], исходного статуса по СД (наличие компонентов метаболического синдрома – нарушенной гликемии натощак, гипертонии и т.д.) и химической природы статинов [181, 183, 322].

Риск развития СД на фоне приема аторвастатина, имеющего наиболее твердую доказательную базу в отношении кардиоваскулярных эффектов,

оценивался в ряде исследований, наиболее крупными из которых считаются TNT: аторвастатин 80 мг/сут. vs аторвастатин 10 мг/сут. (пациенты с ИБС), IDEAL: аторвастатин 80 мг/сут. vs симвастатин 20 мг/сут. (пациенты, перенесшие ИМ и SPARCL: аторвастатин vs плацебо у пациентов с недавно перенесенным инсультом или транзиторной ишемической атакой. Результаты исследований продемонстрировали, что прием аторвастатина в дозе 80 мг/сут. сопровождается более частыми случаями манифестации СД по сравнению как с гр. плацебо, так и с приемом аторвастатина или симвастатина в более низких дозах [176, 246, 316].

Что же является пусковым фактором диабетогенных эффектов статинов? Гипотетически, статины могут оказывать негативный эффект как на секрецию инсулина бета-клетками, так и на чувствительность к нему периферических тканей [118, 162]. В то же время, имеются противоречивые данные, касающиеся полезных и побочных эффектов терапии статинами [192]. Некоторые исследователи считают, что статины снижают секрецию инсулина бета-клетками и не оказывают влияния на чувствительность к нему. При этом обсуждается несколько механизмов, среди которых:

1) снижение синтеза АТФ в силу блокады производства изопреноидов убихинона (CoQ10) [94, 95, 451].

2) Ингибирование потенциалуправляемых кальциевых каналов бета-клеток поджелудочной железы, сопровождающееся снижением транспорта Ca^{2+} в бета-клетки поджелудочной железы [288, 289, 502, 506]. Такая особенность характерна для симвастатина, в отношении аторвастатина существует двойная точка зрения: имеются свидетельства как угнетения, так и отсутствие такого эффекта на секрецию инсулина [287, 418]. Ловастатин с помощью блокады посттрансляционной модификации ГТФ-связывающих протеинов дозозависимо ингибирует секрецию инсулина [502, 506].

3) подавление синтеза изопреноидов, регулирующих экспрессию GLUT4, имеющего решающее значение для транспорта глюкозы [502, 506]. Установлено, что ловастатин подавляет GLUT-4 через инактивацию мембранных Rab4 и RhoA

и активирует GLUT-1 в 3T3-L1 адипоцитах, что еще более снижает метаболизм глюкозы [502, 506].

4) Накопление промежуточных плазменных дериватов ХС, оказывающих провоспалительный и прооксидантный эффект на бета-клетки [431, 502, 506].

Было высказано предположение, что увеличение внутриклеточной концентрации ХС-ЛПНП в связи со статин-индуцированным нарушением регуляции рецепторов ЛПНП может повлиять на взаимодействие между воспалением, окислительными процессами и апоптозом в бета-клетках и в сочетании с возраст-зависимым угнетением функции бета-клеток объяснить увеличение СД 2 типа среди пожилых лиц [501, 502, 506, 508]. Однако есть доказательства, что отток холестерина из бета-клеток через транспортную систему ЛПВП - ABCA1 и ABCG1 ассоциируется с улучшением в бета-клетках секреции инсулина и что увеличение ХС-ЛПВП может иметь положительное влияние на регулирование концентрации глюкозы [501, 502, 506, 508]. Не исключено, что снижение ХС-ЛПВП у пациентов с ИР может снизить функциональную активность бета-клеток и способствовать резистентности к инсулину [254].

Активно обсуждается способность статинов оказывать модулирующее влияние на чувствительность периферических тканей к инсулину [501, 502, 506, 508]. Результаты систематического мета-анализа демонстрируют отсутствие у статинов как класса препаратов влияния на вышеуказанный показатель: стандартизованное стандартное отклонение (SMD) – 0,084; 95 % ДИ -0,210 до 0,042 [158]. В других клинических исследованиях также отстаиваются «нейтральные» метаболические эффекты статинов [158, 165, 460]. Имеется и точка зрения, что статины обладают протективными по отношению к нарушенной чувствительности к инсулину эффектами [501, 502, 506, 508], например, питевастатин статистически значимо увеличивает чувствительность к инсулину [284, 501, 502, 506, 508].

Тем не менее, при сравнении отдельных статинов установлено, что ловастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин негативно влияют на

чувствительность к инсулину. Следует отметить, что обсуждаемые препараты также влияют на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы и транспорт глюкозы, что не подтверждает точку зрения о селективности статинов исключительно на сигналинг инсулина [92, 93, 156, 322]. Статин-индуцированные гипотетические механизмы нарушения инсулиновой чувствительности:

1) нарушение аутофосфорилирования остатков тирозина в инсулиновом рецепторе и ингибирование внутриклеточной трансдукции инсулинового сигнала. В частности, такая особенность обнаружена у ловастатина: инкубация адипоцитов с ловастатином уменьшает активацию фосфатидилинозитолкиназы (PI-3K), нарушается ассоциация p85 регуляторной субъединицы PI-3K с инсулиновым рецептором, что блокирует внутриклеточную передачу сигнала [431, 352]. Экспозиция адипоцитов с ловастатином уменьшила темпы фосфорилирования IRS и протеинкиназы B [158, 508, 509], в то же время не было никакого влияния на уровень мРНК рецептора инсулина и других киназ, участвующих в сигнальном пути инсулина в адипоцитах [158, 508, 509]. Кроме того, ловастатин уменьшает ингибирование статинами транспортера глюкозы GLUT2, который инициирует сигнальные каскады для секреции инсулина [158, 508, 509]; 2) ингибирование глюкокиназы плазменными дериватами ХС, накапливающимися при ингибировании синтеза последнего и соответственно нарушение транспорта глюкозы в клетки [158, 508, 509]; 3) индукция статинами апоптоза бета-клеток за счет цитокин-индуцированного синтеза оксида азота (NO) индуцибельной NO-синтазой [158, 508, 509]; 4) статин-индуцированное мышечное воспаление. Как известно, реализацию противовоспалительных эффектов связывают со способностью статинов предотвращать образование изопреноидов, которые участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков, в том числе – мономерных ГТФаз (Ras, Rho и др.), выполняющих роль «молекулярных переключателей» дифференцировки, пролиферации и апоптоза различных клеток [158, 508, 509]. Изменение функции клеток осуществляется путем активации ГТФ-азами некоторых внутриклеточных сигнальных путей, среди которых

важная роль принадлежит семейству протеинкиназ [460], в частности, митоген-активированным протеинкиназам (МАРК) [460]. МАРК передают сигнал факторам транскрипции, активация которых приводит к изменению экспрессии генов белков, участвующих в реализации воспаления и иммуномодуляции [Karin M., 2004]. В то же время накапливающиеся дериваты ХС способны активировать МАРК и тем самым индуцировать воспаление; 5) цитотоксический эффект статинов на мембранную структуру скелетных миоцитов и функцию митохондрий миоцитов [501, 502, 506, 508]; 6) генетическая предрасположенность к СД 2 типа [501, 502, 506, 508]. Кроме того, было показано, что статины косвенно снижают потребление глюкозы и ингибируют дифференцировку преадипоцитов за счет уменьшения экспрессии основных факторов транскрипции ССААТ / Enhancer Binding Белок-бета (С / ЕВР-бета) [501, 502, 506, 508].

Заключение:

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что механизмы развития ИР и СД после перенесенного ИМ остаются не до конца изученными. Высокие показатели госпитальной летальности и последующей смертности в ряде случаев являются следствием отсутствия стратификация риска трансформации нарушения толерантности к глюкозе до критических уровней, характерных для СД. Между тем, формирование СД обязательно протекает через стадию ИР, спровоцированную высоким уровнем глюкозы в крови, нарушением рецепции инсулина, выраженной воспалительной реакцией в условиях развития острого коронарного синдрома. Традиционно считается, что ключевым механизмом формирования СД является патология углеводного обмена с увеличением содержания глюкозы и нарушением ИР функции поджелудочной железы. Однако в 40% случаев при ИМ значения гликемии не достигают диагностических значений СД, и таким пациентам выставляется диагноз НТУ, что патогенетически проявляется как синдром ИР. Изучение патогенетических закономерностей, клинико-прогностического значения ИР с поиском других, более информативных показателей при ССЗ, а также оптимизация фармакологических подходов представляет собой актуальную научную проблему, которая далека от решения.

Как известно, назначение статинов пациентам с СД 2 типа является одним из основополагающих принципов современной антидиабетической терапии [13, 14, 42, 188, 313]. Ее очевидная польза, выражающаяся в многократном снижении сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности у больных СД 2 типа, доказана и не вызывает каких-либо серьезных сомнений [13, 14, 42, 188, 313]. Именно статины рассматриваются как средства первого выбора при гиполипидемической терапии у больных СД 2 типа. В то же время, несмотря на очевидные преимущества статинов в отношении первичной и вторичной профилактики ССЗ, применение препаратов данной группы может сопровождаться возникновением новых случаев СД 2 типа. Механизмы данного феномена требуют дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая клиническая характеристика больных и распределение их по группам

Исследование выполнено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер». Протокол исследования одобрен Локальным Этическим Комитетом [46, 562]. Обязательным условием включения пациента в исследование явилось подписанное им информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: наличие ИМ с подъемом сегмента ST в пределах 24 часов до поступления в клинику без возрастных ограничений.

Критерии исключения: ИМ, осложнившийся ЧКВ или коронарное шунтирование, терминальная почечная недостаточность (СКФ < 15 мл/мин.), диабетические комы в анамнезе, известная онкологическая патология, а также наличие других заболеваний, значимо сокращающих продолжительность жизни (в том числе системные заболевания соединительной ткани).

Диагноз ИМ с подъемом сегмента ST устанавливался согласно рекомендациям ВНОК (РКО) 2007 года:

- наличие болевого синдрома ангинозного характера за грудиной продолжительностью 20 и более минут;
- элевация сегмента ST на 0,1 мВт в двух и более смежных отведениях или появление полной блокады левой ножки пучка Гиса по ЭКГ;
- повышение уровня тропонина Т более 0,1 нг/мл.

Для верификации диагноза достаточным считали наличие как минимум двух критериев, обязательным из которых являлось повышение биохимических маркеров некроза миокарда.

Класс тяжести ИМ оценивали по классификации Killip (1967). В последующем для характеристики хронической СН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). При оценке функционального класса стенокардии применяли Канадскую классификацию.

В исследование включено 368 больных ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в течение 24 часов от начала клинических проявлений в период одного календарного года. Клинико-anamnestическая характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Основные клинико-anamnestические характеристики обследованных больных

Признак	абс.	%
Пол – женский/мужской	132/236	35,87/65,2
Возраст, лет	63,4 (56,5;70,7)	
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	74	20,11
Курение	166	45,11
СД 2 типа в анамнезе/впервые выявленный в госпитальном периоде	60 – в анамнезе 30 – впервые выявленный	16,30 8,15
Ожирение	262	71,19
Артериальная гипертония	333	90,49
Дислипидемия в анамнезе	49	13,32
Стенокардия в анамнезе	182	49,46
ИМ в анамнезе	100	27,17
Застойная СН в анамнезе	41	11,14
Инсульт в анамнезе	29	7,88
Хроническая ишемия головного мозга в анамнезе	18	4,89
Коронарные стенозы более 50% (75%) (по данным коронароангиографии) в анамнезе	35	9,51

У 173 (47 %) больных выявлена передняя локализация ИМ, у 185 (50,2 %) задняя. Преобладали пациенты соответствующие I и II классу сердечной недостаточности по Killip (таблица 2).

Таблица 2 – Основные клинические характеристики индексного инфаркта миокарда

Признаки	абс.	%
Локализация ИМ:		
1 – передняя стенка ЛЖ	173	47,01
2 – задняя стенка ЛЖ	185	50,27
3 – задняя стенка ЛЖ и ПЖ	10	2,72
Острая сердечная недостаточность (по Killip)		
I	289	78,53
II	53	14,40
III	18	4,89
IV	8	2,17
Ранняя постинфарктная стенокардия	69	18,75
Коронароангиография	317	86,14

Дизайн исследования представлен на рисунке 3. У 90 пациентов с ИМ был выявлен СД 2 типа (у 60 человек – в анамнезе; у 30 пациентов СД 2 типа впервые верифицировали в госпитальном периоде ИМ) (рисунок 3). В дальнейшем пациенты этой группы были исключены из анализа. Основную группу исследования составили 200 пациентов (136 мужчин и 64 женщины в возрасте $61,4 \pm 1,12$ лет) с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST (рисунок 3).

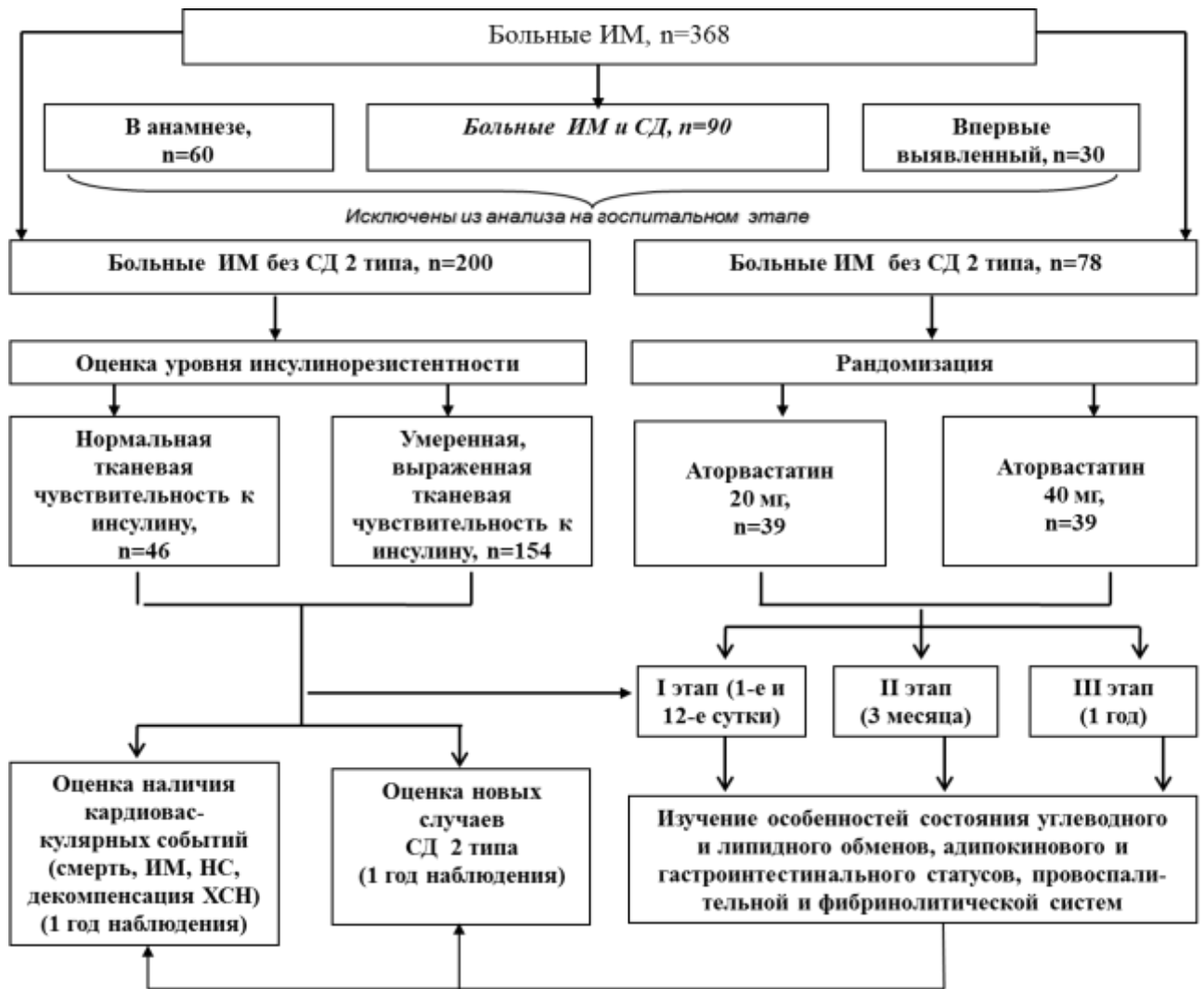


Рисунок 3 – Дизайн исследования

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов ($n=200$, 61,4 (59,15;63,23) года), включенных в исследование, представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-anamnestическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатели	абс.	%
Пол/мужской	136	68,00
АГ в анамнезе	111	55,50
Отягощенный семейный анамнез ИБС	81	40,50
Гиперхолестеролемия	98	49,00
Клиника стенокардии до развития ИМ	111	55,50
ИМ в анамнезе	21	10,50

Продолжение таблицы 3

Показатели	абс.	%
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	14	7,00
Характеристики ИМ		
Q-образующий ИМ	132	66,00
Q-необразующий ИМ	66	33,00
Локализация ИМ		
Задняя стенка ЛЖ	108	54,00
Задняя стенка ЛЖ с захватом правого желудочка	11	5,50
Передняя стенка ЛЖ	81	40,50
Осложнения госпитального периода ИМ		
Острая сердечная недостаточность (по Killip):	113	56,50
I класс	55	27,50
II класс	29	14,50
III класс	3	1,50
IV класс		
Нарушения ритма сердца	63	31,50
Ранняя постинфарктная стенокардия	14	7,00
Сопутствующая патология		
Хронический бронхит	7	3,50
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	23	11,50
Хронический пиелонефрит	7	3,50

Среди пациентов преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали АГ, курение, стенокардию, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии, 21 пациент ранее уже перенес ИМ, а 14 человек – ОНМК. У обследованных пациентов в два раза чаще регистрировали случаи появления Q-образующего ИМ передней и задней стенки левого желудочка. В структуре осложнений ИМ в госпитальном периоде более чем у половины пациентов не выявлены признаки ОСН (I класс по Killip), реже встречались II и III классы ОСН по Killip. Кардиогенный шок (ОСН IV класс) за время госпитализации развился у 3 больных. У каждого третьего пациента регистрировали нарушения ритма сердца и проводимости; РПИС встречалась у

каждого 10 пациента. Лечение больных ИМ проводили с учетом рекомендаций ВНОК (РКО) 2007 года. Пациентам при отсутствии противопоказаний в период пребывания в стационаре была назначена комбинированная коронароактивная, антитромботическая терапия, включающая ацетилсалициловую кислоту, клопидогрель, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиангинальные препараты в соответствии со стандартной практикой (таблица 4). Статины принимали 44 человека.

Таблица 4 – Терапевтическое и хирургическое лечение пациентов с ИМ

Препараты	абс.	%
Клопидогрель	93	46,50
Аспирин	194	97,00
Антагонисты Ca ²⁺	139	69,50
β-адреноблокаторы	191	95,50
Ингибиторы АПФ	190	95,00
Нитраты	79	35,00
Диуретики	70	35,00
Инотропные препараты	23	11,50
Статины	44	22,00
Методы лечения		
ТЛТ	12	6,00
ЧКВ	181	90,50

В качестве реперфузионной терапии у пациентов применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство на инфарктзависимой артерии, системный тромболизис стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ, консервативную терапию ИМ – у 7 (3,5 %) пациентов.

Смертей в госпитальном периоде зарегистрировано 10 (2,71 %) – все от осложнений ИМ (разрыв сердца, кардиогенный шок, отек легких).

На 1-е и 12-е сутки ИМ оценивали состояния углеводного и липидного обменов, адипокинового и гастроинтестинального статусов, провоспалительной и фибринолитической систем (рисунок 3).

2.2 Оценка годового прогноза

Для оценки прогноза через 1 год были проанализированы следующие конечные точки: показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных инфарктов миокарда, прогрессирование стенокардии, декомпенсации СН, госпитализации по поводу коронарных событий, выявление новых случаев СД 2 типа – данные события расценивали как неблагоприятный исход (рисунок 3). Кроме того, были проанализированы выживаемость пациентов и время до наступления неблагоприятного события. В случае летального исхода – причина смерти больного уточнялась изучением медицинской документации и при опросе родственников.

2.3 Терапия аторвастатином

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное контролируемое исследование. Критериями для включения в исследование явилось наличие верифицированного ИМ с подъемом сегмента ST. Критериями исключения для пациентов являлись: женский пол, наличие ранее установленного или впервые выявленного при госпитализации СД 2 типа, прием статинов в течение месяца до развития ИМ, тяжелые соматические патологии, влияющие на прогноз. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом учреждения, представлен на рисунке 3; все лица, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. Полностью закончили курс лечения 78 мужчин с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST, которые получали терапию аторвастатином с 1-х суток ИМ: из них 39 человек принимали аторвастатин в дозе

20 мг в сутки (группа I), 39 человек – в дозе 40 мг в сутки (группа II). Рандомизацию к приему различных доз аторвастатина проводили с помощью метода «конвертов». При этом повышение дозы препарата в течение года не проводилось. Группы пациентов, принимающих разные дозы статинов, были сопоставимы по наличию факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), таких как АГ и курение. Более чем у 30,0 % больных обеих групп был отягощенный семейный анамнез ИБС (таблица 5). В 1-й группе ИМТ составил $26,8 \pm 0,85$ кг/м² и во 2-й группе $25,3 \pm 0,63$ кг/м² ($p=0,117$). Более чем у 70% пациентов диагностирован Q-образующий ИМ, при этом преобладала задняя локализация ИМ. Большинство пациентов не имели клинических признаков острой СН, которую оценивали по классификации Killip Т. (1967) при поступлении и во время госпитального периода наблюдения. В то же время около 1/3 больных были обнаружены НРС. По частоте осложнений госпитального периода ИМ группы пациентов значимо не различались. Коронароактивная, антигипертензивная и антитромботическая терапия применялась с одинаковой частотой у пациентов данных групп на всем протяжении периода наблюдения и лечения в стационаре (в среднем 12 дней) (таблица 5). Контрольную группу составили 30 мужчин в возрасте 58 (53; 68) лет с ИМТ 23,50 (22, 60; 24, 70) кг/м² без заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Группы были сопоставимы по возрасту.

Активность КФК-МВ в обеих группах значимо не различалась. Большинство пациентов обеих групп в соответствии с классификацией Killip Т. (1967) не имели клинических признаков острой СН как при поступлении, так и во время госпитального периода наблюдения. Группы пациентов значимо не различались по частоте осложнений госпитального периода ИМ, величине фракции выброса ЛЖ, а также по наличию коронарного атеросклероза (таблица 5).

На всем протяжении периода наблюдения и лечения в стационаре (в среднем 12 дней) применялись с одинаковой частотой у пациентов данных групп β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,

блокаторы Ca²⁺-каналов, диуретики, нитраты, аспирин, гепарин и клопидогрель (таблица 5).

Таблица 5 – Исходная клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Характеристики	Группа I, n=39	Группа II, n=39	p
Мужчины	39 (100)	39 (100)	1,00
Возраст, годы	58 (54;69)	59 (55;67)	0,92
Факторы риска ИБС			
АГ в анамнезе	30 (76,92)	32 (82,05)	0,78
Курение в анамнезе	25 (64,10)	20 (51,3)	0,36
Отягощенная наследственность по:			
- ИБС	15 (38,46)	12 (30,8)	0,61
- СД	4 (10,26)	8 (20,5)	0,32
Особенности анамнеза			
Клиника стенокардии до развития инфаркта миокарда	23 (58,97)	20 (51,28)	0,65
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (17,94)	8 (20,51)	1,00
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторные ишемические атаки в анамнезе	3 (7,69)	1 (2,56)	0,62
Сопутствующая патология: <i>хронический</i> бронхит, ремиссия бронхиальная астма	4 (10,26)	2 (5,13)	0,68
- Подагра	2 (5,13)	2 (5,13)	1,00
- Язвенная болезнь в стадии ремиссии	2 (5,13)	3 (7,69)	1,00
-Хронический холецистит, ремиссия	3 (7,69)	5 (12,82)	0,71
Характеристики ИМ			
ИМ:			
- Q-образующий	28 (71,8)	31 (79,49)	0,59
- Q-необразующий	11 (28,2)	8 (20,51)	
Характеристики ИМ			
Локализация ИМ:			
- задняя стенка ЛЖ	22 (56,4)	20 (51,28)	0,82
- задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	4 (10,26)	2 (5,13)	0,68
- передняя стенка ЛЖ	13 (33,33)	16 (41,03)	0,64
- циркулярный	0	1 (2,56)	1,00

Характеристики	Группа I, n=39	Группа II, n=39	p
Осложнения ИМ (в госпитальном периоде)			
ОСН (Killip):			
I	28 (71,79)	26 (66,67)	0,60
II	6 (15,38)	8 (20,51)	0,65
III	5 (12,82)	4 (10,26)	0,69
IV	0	1 (2,56)	1,00
Нарушения ритма	13 (33,33)	11 (28,21)	0,81
Ранняя постинфарктная стенокардия	4 (10,26)	6 (15,38)	0,74
Рецидив инфаркта миокарда	1 (2,56)	0	1,00
Биохимические маркеры ИМ			
Мах МВ-КФК, мг/дл	83 (37;178)	67 (36;144)	0,593
Функциональная активность ЛЖ			
ФВ ЛЖ, %	51 (43;58)	54 (43;57)	0,627
Особенности коронарного русла			
Количество пораженных коронарных артерий (КА), n (%):			
1 КА	8 (20,5)	6 (15,4)	0,797
2 КА	11 (28,2)	13 (33,3)	
3 и более КА	20 (51,3)	20 (51,3)	
Лечение ИМ			
Госпитальный период			
Стентирование инфаркт-связанной артерии	37 (94,87)	36 (92,31)	1,00
ТЛТ системная	1 (2,56)	1 (2,56)	1,00
Консервативная терапия	1 (2,56)	2 (5,13)	1,00
- β-АБ	38 (97,44)	39 (100,00)	1,00
- и-АПФ	35 (89,74)	34 (87,18)	1,00
- Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	31 (79,49)	31 (79,49)	1,00
- Диуретики	14 (35,89)	16 (41,03)	0,82
- Нитраты	7 (17,95)	9 (23,08)	0,78
- Аспирин	38 (97,44)	39 (100,00)	1,00
- Гепарин	39 (100,00)	39 (100,00)	1,00
- Клопидогрель	37 (94,87)	36 (92,31)	1,00
Регулярность приема препаратов в течение года от развития ИМ			
- β-АБ	33 (84,62)	32 (82,05)	1,00
- иАПФ	28 (71,79)	30 (76,92)	0,80
- Блокаторы Ca ²⁺ -каналов	18 (46,15)	21 (53,85)	0,65

Характеристики	Группа I, n=39	Группа II, n=39	p
Регулярность приема препаратов в течение года от развития ИМ			
- Диуретики	10 (25,64)	10 (25,64)	1,00
- Нитраты	5 (12,82)	3 (7,69)	0,71
- Аспирин	37 (94,87)	34 (87,18)	0,43
- Блокаторы АТ1-рецепторов	6 (15,38)	5 (12,82)	1,00
- Клопидогрель	36 (92,31)	35 (89,74)	1,00
- Статины	39 (100,00)	39 (100,00)	1,00

Примечание: p – достигнутый уровень значимости

При выписке из стационара пациентам назначалось лечение согласно рекомендациям ВНОК (РКО) [12]. По терапии на амбулаторном этапе в течение года наблюдения группы больных были также сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 5).

Таким образом, по клинико-anamnestическим характеристикам, стратегии лечения ИМ и частоте приема препаратов в течение года наблюдения группа пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки, была сопоставима с группой больных, получающих терапию аторвастатином в дозе 20 мг/сутки.

В госпитальном (1-е и 12-е сутки) и постгоспитальном (3 месяца и 1 год после ИМ) периодах проводили оценку эффективности терапии статинами на биохимические показатели углеводного и липидного метаболизма, адипокинового, гастроинтестинального, провоспалительного и протромбогенного статусов (рисунок 3).

Контрольная группа

В контрольную группу были включены 30 человек (21 мужчина и 9 женщин) без заболеваний сердечно-сосудистой системы, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами, вошедшими в исследование. Средний возраст лиц контрольной группы составил $58,42 \pm 2,12$ лет. В контрольной группе концентрации кардиоспецифических маркеров: КФК-МВ и тропонина Т, составили 15,21 нг/мл и 0,09 нг/мл соответственно. Показатели липидного спектра характеризовались значениями в пределах допустимых физиологических норм

(таблица 5). Средние значения фракции выброса ЛЖ составили $65,4 \pm 2,3\%$; конечно-диастолического объема ЛЖ – $75,5 \pm 3,1$, конечно-систолического объема ЛЖ составили $72,7 \pm 1,9$ мл.

2.4 Методы обследования пациентов

2.4.1 Общеклинические и инструментальные методы обследования

У всех пациентов проводился подробный сбор жалоб, анамнестических данных, выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, физикальный осмотр, измерение артериального давления (АД), оценивались антропометрические показатели, включающие определение роста (м), массы тела (кг), объема талии (ОТ) и бедер (ОБ) в см. ИМТ рассчитывали по общепринятой формуле Кетле.

Эхокардиография (ЭхоКГ). Исследование эхокардиографических показателей сердца выполняли при поступлении пациентов в стационар. Морфометрические показатели сердца и функцию ЛЖ оценивали в положении больного лежа на левом боку. Из левого парастернального и верхушечного доступов оценивали стандартную, четырех- и двухкамерную позиции сердца путем сканирования в двухмерном режиме. Измеряли дилатацию отделов, соотношение размеров левых и правых отделов сердца, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, а также наличие аневризмы, выпота в полость перикарда. Из левой парастеральной позиции оценивали размеры и величину объемов камер сердца. Рассчитывали значение фракции выброса ЛЖ в М-режиме.

Электрокардиография. ЭКГ регистрировали в 12 отведениях, а также отведениях по Слопаку и Небу в положении больного лежа на спине по

стандартной методике на 12 канальном электрокардиографе Shiller Cardiovit AT 102 (Швейцария).

Ангиографическое исследование. 317 (86,14%) больным по экстренным показаниям выполнена коронарная ангиография (в течение 12 часов от начала клиники острого коронарного синдрома). Коронарографию проводили в условиях рентгеноперационной на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США) по методике Judkins. Степень коронарного кровотока оценивали по критериям TIMI, после чего принимали решение о целесообразности проведения чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) со стентированием. ЧТКА со стентированием симптомсвязанной артерии выполнялась при выявлении гемодинамически значимого стеноза по методике прямого стентирования. Гемодинамически значимым поражением коронарных артерий считали стенозы $\geq 75\%$ [55].

2.4.2 Лабораторные методы исследования

В таблице 6 приведены спектр исследования лабораторных маркеров, их референсные значения и параметры контрольной группы.

Таблица 6 – Содержание в сыворотке и плазме крови маркеров углеводного и липидного метаболизма, адипокинов, провоспалительных и протромбогенных факторов практически здоровых лиц

Показатель	Референсные значения	Среднее значение, n=30
Глюкоза, ммоль/л	4,00-6,10	5,19±0,55
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	4,00-7,80	4,40±0,02
HbA1c, %	4,50-7,00	4,7±0,13
Инсулин, мкМЕ/мл	2,10-12,50	12,56±0,01
Постпрандиальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	2,10-28,50	25,12±0,20

Показатель	Референсные значения	Среднее значение, n=30
С-пептид, нг/мл	0,50-3,20	1,19±0,01
С-пептид постпрандиально, нг/мл	0,78-5,20	1,78±0,01
Индекс QUICKI	0,382±0,007	0,387±0,01
Общий ХС, ммоль/л	3,10-5,20	4,89±0,20
ТАГ, ммоль/л	0,50-1,70	1,14±0,16
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,90-1,90	1,31±0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,10-3,37	2,73±0,13
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,26-1,04	0,44±0,03
Апо-В, г/л	0,80-1,00	1,02±0,02
Апо-А1, г/л	1,15-1,70	1,43±0,09
Апо-В/Апо-А1	0,57-1,00	0,71±0,14
СЖК, ммоль/л	0,10-0,60	0,20±0,01
Лептин, нг/мл	2,00-11,10	6,98±1,37
Резистин, нг/мл	7,2-8,13	7,0±0,58
Ретинол-связывающий белок, мкг/мл	20,00-75,00	47,5±0,12
Адипонектин, мкг/мл	2,00-30,00	11,35±0,53
Грелин, нг/мл	25,00-63,00	55,2±4,63
Интерлейкин-6, пг/мл	0-5,00	3,90±0,06
С-реактивный белок, мг/мл	0-3,00	1,15±0,012
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	0-8,70	1,20±0,11
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа, нг/мл	7,00-43,00	35,25±3,43

В таблице 7 указаны значения биохимических параметров здоровых мужчин, включенных в контрольную группу для оценки эффективности длительного приема аторвастатина.

Таблица 7 – Значение показателей липидного спектра, углеводного обмена, адипокинового статуса и маркеров воспаления в сыворотке крови у здоровых доноров (мужчины)

Показатели	Здоровые доноры, n=30
ОХС, ммоль/л	4,45 (3,8;4,6)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,26 (1,98;2,34)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,11;1,3)
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,56 (0,47;0,9)
Апо-А1, г/л	1,54 (1,32;1,61)

Показатели	Здоровые доноры, n=30
Апо-В, г/л	1,26 (1,03;1,62)
Апо-В/Апо-А1	0,81 (0,71;0,99)
ТАГ, ммоль/л	1,5 (1,4;1,73)
Индекс атерогенности (ИА)	2,41 (2,27;2,8)
СЖК, ммоль/л	0,35 (0,24;0,41)
Инсулин натощак, мкМЕд/мл	9,8 (7,6;12,2)
Постпрандиальный уровень инсулина, мкМЕд/мл	16,5 (14,2;18,9)
С-пептид натощак, нг/мл	1,35 (1,1;1,9)
Постпрандиальный уровень С-пептида, нг/мл	3,0 (2,7;3,1)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,05 (4,9;5,4)
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	5,35 (5,1;5,7)
HbA1c, %	5,2 (5,1;5,4)
Индекс QUICKI	0,387 (0,379;0,397)
Лептин, нг/мл	5,15 (4,6;5,3)
Резистин, нг/мл	7,45 (7,2;8,1)
Адипонектин, мкг/мл	13,35 (9,4;14,5)
Ретинол-связывающий белок, мкг/мл	58,33 (55,4;62,6)
Грелин, нг/мл	57,11 (53,2;59,3)
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	1,22 (0,97;1,33)
Ингибитор активатора плазминогена 1 типа, нг/мл	37,3 (33,21;39,18)
ИЛ-6, пг/мл	1,0 (0,8;1,5)
СРБ, мг/л	2,55 (2,1;3,3)

Пероральный тест толерантности к глюкозе. 230 больным, поступившим в клинику без указаний на нарушения углеводного обмена в анамнезе на 8-12 сутки пребывания в клинике, выполняли пероральный тест толерантности к глюкозе (ПГТТ) с определением тощачовой и постпрандиальной гликемии по общепринятой методике [1].

Определение гликемии проводили в плазме венозной крови. В предшествующие тесту 3 дня обследуемый находился на свободной диете (содержание углеводов в пище более 150 г в день), сохранял физическую активность соответственно срокам ИМ и наличию осложнений, однако существовал запрет на курение.

Для верификации диагноза СД 2 типа использовали результаты двухкратного определение уровня гликемии, а также ПГТТ. Анамнестически СД учитывали по данным медицинской документации пациентов. Нарушенную толерантность к углеводам (НТГ) диагностировали в течение госпитального периода по результатам ПГТТ.

Нарушения углеводного обмена диагностировали согласно критериям Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» (2011 год) [1]: НТГ – уровень гликемии натощак менее 7,0 ммоль/л и через 2 часа – 7,8-11,0 ммоль/л. СД диагностирован при уровне гликемии натощак более 6,9 ммоль/л и/или через 2 часа – более 11,0 ммоль/л. Нормальная толерантность к глюкозе устанавливалась при уровне гликемии – менее 6,1 ммоль/л натощак; через 2 часа после приема глюкозы – менее 7,8 ммоль/л.

Во время проведения ПГТТ помимо уровня гликемии оценивали содержание С-пептида и инсулина натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки. Физиологическими считали значения С-пептида 0,3 - 1,22 нмоль/л, инсулина натощак – до 12,5 мЕД/л, постпрандиальный уровень инсулина – до 28,5 мЕД/л.

Определение глюкозы. Концентрацию глюкозы измеряли глюкозооксидазным ферментативным методом по конечной точке на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы. Использовалась глюкозооксидаза и модифицированная цветная реакция Триндера, катализируемая ферментом пероксидазой. Глюкоза окислялась до D-глюконата с помощью глюкозооксидазы с образованием эквимольного количества пероксида водорода. В присутствии пероксидазы между 4-аминоантипирином и фенолом происходила реакция окислительного соединения с участием пероксида водорода с образованием хинониминного красителя красного цвета. Интенсивность образования цвета при реакции измерялась при 510 нм и являлась прямо пропорциональной концентрации глюкозы в исследуемом образце.

За нормальные показатели принимались значения глюкозы крови натощак 3,5-5,6 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой/постпрандиально <7,8 ммоль/л.

Определение гликогемоглобина (HbA1c). Определение уровня HbA1c производили на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия). Метод основан на турбидиметрическом ингибиторном иммуноанализе гемолизированной цельной крови. Гликогемоглобин, содержащийся в исследуемых образцах, реагировал с анти-HbA1c антителом, содержащимся в реагенте А, с образованием растворимого комплекса антиген-антитело. Полигаптены, содержащиеся в реагенте В, реагировали с избытком анти-HbA1c антител с образованием нерастворимого комплекса антитело-полигаптен, концентрация которого определялась при анализе мутности. Высвобожденный в результате гемолиза исследуемого образца гемоглобин превращался в вещество, обладающее характерным спектром поглощения, который измерялся при двух длинах волн.

Определение инсулина. Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы «Monobind Insulin ELISA» (США). Реагенты, необходимые для анализа включали высокоаффинные специфичные антитела для специфического распознавания различных эпитопов антигена. В процессе анализа на поверхности микроячеек взаимодействовали сорбированный в ячейках стрептавидин и добавляемые биотинилированные антитела к инсулину. При смешивании биотинилированных анти-инсулин-моноклональных антител, ферментного конъюгата и сыворотки, содержащей естественный антиген, между нативным антигеном и антителами происходила прямая реакция с образованием растворимого сэндвич-комплекса. Одновременно в ячейках образовывался комплекс при реакции высокоаффинного взаимодействия стрептавидина и биотинилированных антител. После достижения равновесия фракция, связанная с антителами, отделялась от несвязавшихся антигенов декантацией или аспирацией и последующей промывкой. Активность фермента во фракции связанных антител была прямо пропорциональна

концентрации нативного антигена. При использовании нескольких стандартов с известным значением концентрации антигена строилась калибровочная кривая, по которой вычислялась концентрация инсулина в исследуемых образцах.

Определение С-пептида. Уровень С-пептида в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом анализа с использованием тест-системы «Monobind C-Peptide ELISA» (США). В методике использовался принцип ферментной амплификации одностадийного «сэндвичего» ИФА. Стандарты, контроли и исследуемые образцы сыворотки инкубировались с анти-С-пептид-антителами в микроячейках, покрытых другими анти-С-пептид-антителами. После инкубации и промывки ячейки инкубировались с субстратом тетраметилбензида (ТМБ). Добавлялся кислотный стоп-раствор, и степень ферментного превращения субстрата определялась измерением на 450 нм с фильтром сравнения 620 нм. Измеренная оптическая плотность (ОП) была прямо пропорциональна концентрации С-пептида. Набор стандартов С-пептида использовался для построения калибровочной кривой, по которой рассчитывалась концентрация в исследуемых образцах.

Определение индекса инсулинорезистентности. Оценка уровня ИР проводилась на 1-е и 12-е сутки ИМ с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUICKI (Katz A. et al., 2000):

$QUICKI = 1 / [\log(I_0) + \log(G_0)]$, где I_0 – базальная инсулинемия (мМЕ/мл), G_0 – базальная гликемия (мг/дл). По данным А. Katz et al. (2000), среднее значение QUICKI, равное $0,382 \pm 0,007$, соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину; значение QUICKI, равное $0,331 \pm 0,010$ и $0,304 \pm 0,007$ – умеренной и выраженной степени тканевой ИР.

В контрольной выборке индекс QUICKI составил $0,387 (0,397; 0,379)$, что согласно данным А. Katz et al. (2000) соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину.

Исследование липидного обмена. Определение содержания свободных жирных кислот (СЖК), холестерина (ХС), триацилглицеролов (ТАГ), холестерина

липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), высокой плотности (ХС-ЛПВП), аполипопротеинов А1 и В (Апо-А1 и Апо-В) в сыворотке крови производили с помощью стандартной тест-системы фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i этой же фирмы.

Определение холестерина. Уровень ХС оценивали с помощью стандартной тест-системы фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия). Эфиры ХС ферментативно гидролизуются (при участии холестеролэстеразы) до ХС и СЖК. Свободный ХС, включая изначально присутствующий в образце, с помощью холестеролоксидазы окисляется до холест-4-ен-3-она и пероксида водорода. Пероксид водорода реагирует с гидроксibenзойной кислотой и 4-аминоантипирином с образованием хромофора (хинониминного красителя), количественный анализ которого проводится фотометрическим методом при 500-550 нм.

Определение холестерина липопротеинов высокой плотности. Определение содержания ХС-ЛПВП осуществлялось с помощью стандартной тест-системы фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия). Анализ представляет собой гомогенный ферментный колориметрический анализ, при котором в присутствии сульфата магния сульфат декстрана селективно образует растворимые в воде комплексы с ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронами, которые устойчивы к действию модифицированных полиэтиленгликолем ферментов. Концентрация холестерина в ЛПВП определяется ферментативно с использованием холестеролоксидазы, связанной с полиэтиленгликолем аминогруппами (примерно 40%). Концентрация ХС ЛПВП в пробе пропорциональна оптической плотности окрашенного продукта.

Определение холестерина липопротеинов низкой плотности. Определение содержания холестерина ЛПНП осуществлялось с помощью стандартной тест-системы фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия). Метод представляет собой гомогенный ферментативный колориметрический анализ. При добавлении реагента 1 к образцу, протективный реагент избирательно

защищает ЛПНП от ферментативного окисления. Ферменты холестеролэстераза и холестеролоксидаза полностью гидролизуют и окисляют ХС-ЛПВП, ЛПОНП и хиломикроны без образования окрашенного продукта. Образующийся гидропероксид водорода разрушается каталазой. При добавлении реагента 2 действие протективного реагента прекращается, а каталаза инактивируется азидом натрия. На втором этапе холестеролэстераза и холестеролоксидаза гидролизуют и окисляют только холестерол ЛПНП. Образующаяся перекись водорода при катализе пероксидазой реагирует с N-(2-гидрокси-3-сульфопропил-3,5-диметоксианилином и 4-аминоантипирином, образуя синий комплекс. Концентрация ХС ЛПНП пропорциональна оптической плотности окрашенного продукта, измеренной при 600-700 нм.

Определение холестерина липопротеинов очень низкой плотности. Определение содержания ХС-ЛПОНП осуществлялось непрямым методом (расчетным), который основан на том, что содержание ХС-ЛПОНП в 2,2 раза меньше, чем концентрация ТАГ в сыворотке крови:

$$\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТАГ} / 2,18 \text{ (моль/л)}$$

Определение триацилглицеролов. Определение содержания ТАГ осуществлялось с помощью стандартной тест-системы фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия). Принцип метода основан на ферментативном гидролизе ТАГ-липазой до глицерола и жирных кислот. Глицерол фосфорилируется до глицерол-3-фосфата, который затем окисляется до дигидроксиацетонфосфата и перекиси водорода. Пероксид водорода реагирует с 4-аминоантипирином и 4-хлорфенолом с образованием хинониминового красителя. Светопоглощение образовавшегося красителя измеряли при 510 нм.

Определение аполипопротеинов А1 и В. Содержания аполипопротеинов А1 и В оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия). Метод основан на измерении иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем, при 340 нм. В образцы с буферным раствором добавляется избыток специфичной антисыворотки. Затем регистрируется увеличение поглощения света, вызванное иммунопреципитацией, когда реакция

достигает своей конечной точки. Измерение светопоглощения пропорционально количеству антигена, содержащегося в растворе.

Определение свободных жирных кислот. Определение содержания СЖК осуществлялось с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия). Неэтерифицированные жирные кислоты и коэнзим А взаимодействуют в присутствии ацетилкоэнзим-А синтетазы с образованием ацетилированного коэнзима А, который окисляется с помощью ацетил-коэнзим-оксидазы с выделением перекиси водорода. Перекись водорода образует окрашенный продукт при использовании соединений Триндера в присутствии пероксидазы. Интенсивность красного красителя прямо пропорциональна концентрации неэтерифицированных жирных кислот в образце.

Определение провоспалительных факторов.

С-реактивный белок. Количественное определение СРБ производили с использованием стандартных тест-систем фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Метод основан на иммунопреципитации, усиленной полиэтиленгликолем. Измерение светопоглощения при 340 нм было пропорционально количеству антигена (СРБ), содержащегося в растворе.

Интерлейкин-6. Уровень ИЛ-6 определяли количественно иммуноферментным методом в сыворотке крови с использованием тест-системы фирмы «Monobind» (США). Антитела, специфичные к ИЛ-6, были сорбированы в ячейках планшета. ИЛ-6 исследуемых образцов, стандартов и контрольных образцов связывался с антителами в ячейках планшета. Добавляемый конъюгат биотин-моноклональные анти-ИЛ-6-антитела связывали ИЛ-6, захваченный первыми антителами. После инкубации и промывки из ячеек удалялся несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в ячейки добавлялся конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с ИЛ-6. После второй инкубации и промывки из ячеек удалялся несвязавшийся стрептавидиновый конъюгат, в ячейки добавлялся субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного

раствора. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, была прямо пропорциональна концентрации ИЛ-6, присутствующего в образцах. Концентрация ИЛ-6 в образцах определялась по стандартной кривой.

Фактор некроза опухоли альфа. Концентрацию ФНО- α оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «eBiosciens Human ELISA» (США) в сыворотке крови. В процессе анализа стандарты и исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к ФНО- α человека. Добавляемый конъюгат биотин-моноклональные анти- ФНО- α -антитела связывали ФНО- α , захваченный первыми антителами. После инкубации и промывки из ячеек удалялся несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в ячейки добавлялся конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с ФНО- α . После второй инкубации и промывки из ячеек удалялся несвязавшийся стрептавидиновый конъюгат, и в ячейки добавлялся субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, была прямо пропорциональна концентрации ФНО- α , присутствующего в образцах, которая определялась по стандартной калибровочной кривой.

Определение содержания адипокинов.

Адипонектин. Содержание адипонектина определяли методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови с использованием тест-системы «BioVendor Human Adiponectin ELISA» (Чехия). Стандарты, контроли и исследуемые образцы инкубировали в лунках микропланшета, покрытых поликлональными антителами к адипонектину человека. После инкубации в течение 60 минут и промывки в лунки добавляли конъюгат HRP с поликлональными антителами к адипонектину и лунки инкубировали 60 минут с захваченным адипонектином. После второй инкубации и промывки в лунки добавляли раствор субстрата. Энзиматическая реакция приводила к образованию голубого продукта. Окрашивание менялось на желтое при добавлении кислого стоп-раствора. Абсорбция полученного желтого раствора измерялась при длине

волны 450 нм. Интенсивность окрашивания была прямо пропорциональна концентрации адипонектина человека. Калибровочная кривая строилась по значениям оптических плотностей, полученных для стандартов адипонектина. Концентрации в образцах определяли с помощью построенной калибровочной кривой.

Лептин. Метод определения лептина основан на иммуноферментном анализе с использованием тест-системы «BioVendor» (Чехия). В наборе использованы высокоспецифичные моноклональные антитела специфичные к лептину. 1-е антитела иммобилизованы в лунках микроплашета, 2-е конъюгированы с биотином. Во время первого этапа лептин, присутствующий в исследуемых образцах и стандартах, связывался с иммобилизованными антителами и биотинилированными антителами, образуя сэндвич-комплекс. Избыток и несвязавшиеся биотинилированные антитела удаляли на этапе промывки. На втором этапе вносили конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена, который специфически связывался с биотинилированными антителами, а несвязавшийся конъюгат удаляли при промывке. После этого вносили субстрат, который в результате ферментативной реакции образовывал продукт голубого цвета, при этом окраска была прямо пропорциональна количеству присутствующего лептина. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реактива, в результате голубая окраска превращалась в желтую. Абсорбция при 450 нм измерялась с помощью микропланшетного спектрофотометра. Для построения калибровочной кривой использовался набор стандартов. Концентрация лептина в исследуемых образцах была рассчитана непосредственно по калибровочной кривой.

Растворимый рецептор к лептину. Проводили с использованием тест-системы «BioVendor» (Чехия). Во время первого этапа рецепторы лептина, присутствующие в исследуемых образцах и стандартах, связывались с иммобилизованными антителами и биотинилированными антителами, образуя сэндвич-комплекс. Избыток и несвязавшиеся биотинилированные антитела удаляли на этапе промывки. На втором этапе вносили конъюгат стрептавидин-

пероксидаза хрена, который специфически связывался с биотинилированными антителами, а несвязавшийся конъюгат удаляли при промывке. После этого вносили субстрат ТМБ, который в результате ферментативной реакции образовывал продукт голубого цвета, при этом окраска была прямо пропорциональна количеству присутствующего рецептора лептина. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента, в результате голубая окраска превращалась в желтую. Абсорбция при 450 нм измерялась с помощью микропланшетного спектрофотометра. Для построения калибровочной кривой использовался набор стандартов. Концентрация рецептора лептина в исследуемых образцах была рассчитана непосредственно по калибровочной кривой.

Резистин. Проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «BioVendor» (Чехия). В процессе анализа стандарты и исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых козьими поликлональными антителами к резистину человека. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-резистин добавляли биотинилированные поликлональные антитела к резистину человека. После второй инкубации и процедуры промывки в лунки вносили конъюгат стрептавидина с ферментом пероксидазой хрена. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки вводили субстрат ТМБ, с которым пероксидаза хрена связавшегося конъюгата вступала в реакцию, останавливающуюся добавлением раствора кислоты. Абсорбция получившегося желтого раствора определялась спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция была пропорциональна концентрации резистина в исследуемом образце. Калибровочная кривая строилась с использованием значений оптических плотностей, полученных для стандартов резистина, поставляемых с набором. Концентрация резистина в исследуемых образцах и контролях определялась непосредственно по калибровочной кривой.

Ретинол-связывающий белок. Оценку РСБ проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Immundiagnostik»

(Германия). В процессе анализа стандарты и исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых мышинными поликлональными антителами к РСБ человека. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-РСБ добавляли биотинилированные поликлональные антитела к РСБ человека. После второй инкубации и промывки в лунки вносили конъюгат стрептавидина с ферментом пероксидазой хрена, затем вводили субстрат ТМБ, развивалась синяя окраска в результате взаимодействия ТМБ и пероксидазы хрена, реакция останавливалась добавлением раствора кислоты, абсорбция получившегося желтого раствора определялась спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Концентрация РСБ в исследуемых образцах и контролях определялась непосредственно по калибровочной кривой.

Определение маркеров гастроинтестинального статуса.

Грелин. Определение концентрации грелина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Peninsula Laboratories» (США). В процессе анализа стандарты и исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к грелину человека. Добавляемый конъюгат биотин-моноклональные анти-грелин-антитела связывали грелин, захваченный первыми антителами. После инкубации и промывки из ячеек удалялся несвязавшийся биотиновый конъюгат, и в ячейки вносили конъюгат стрептавидин-пероксидаза, связывающий биотин, конъюгированный с грелином. После второй инкубации и промывки из ячеек удалялся несвязавшийся стрептавидиновый конъюгат, и в ячейки добавлялся субстратный раствор, который с ферментным комплексом давал окраску раствора, интенсивность которой, измеренная при длине волны 450 нм, была прямо пропорциональна концентрации грелина, присутствующего в образцах. Концентрация грелина в образцах определялась по стандартной калибровочной кривой.

Показатели системы про-/антиоксиданты. Для исследования системы «оксиданты–антиоксиданты» у всех пациентов определяли интегральные

показатели: содержание перекисей и тиолсодержащих веществ плазмы крови. Оценку тиолового статуса плазмы и содержания перекисей в крови осуществляли, соответственно, с помощью стандартных тест-систем фирм «ImmunDiagnostik» (Германия) и «Biomedica» (Германия).

Перекиси. Для оценки концентрации перекисей использовали метод иммуноферментного анализа и тест-системы «OxyStat (Peroxides), Biomedica» (Германия). В ячейки микропланшета вносили по 10 мкл контролей, стандартов, образцов. После добавления реакционного буфера А в каждую ячейку, производили первое измерение оптической плотности (ОП1) при 450 нм. После внесения 100 мкл АВС-реакционной смеси (буфер для разведения, ТМБ, пероксидаза хрена) инкубировали 15 мин. при температуре 37°C. Добавляли 50 мкл стоп раствора (HCL) во все ячейки микропланшета и производили второе измерение оптической плотности (ОП2) при 450 нм. Концентрацию перекисей (мкмоль/л) рассчитывали по формуле:

$$(ОП2 - ОП1) \times \text{концентрацию стандарта} / \Delta ОП \text{ стандарта}$$

Тиолсодержащие соединения. Определение концентрации тиолсодержащих соединений проводили с помощью стандартной тест-системы фирмы «ImmunDiagnostik» (Германия). В ячейки микропланшета вносили по 20 мкл сыворотки, калибратора, добавляли по 200 мкл реакционного буфера А (буфер для разведения) во все ячейки и измеряли оптическую плотность (ОП1) при 405 нм. Затем во все ячейки вносили по 20 мкл реакционного буфера В, инкубировали 30 мин при 37°C и измеряли оптическую плотность (ОП2) при 405 нм на микропланшетном ридере. Концентрацию тиолсодержащих (мкмоль/л) соединений в плазме крови рассчитывали в мкмоль/л по формуле:

$$(ОП2 - ОП1) \times \text{концентрацию калибратора} / \Delta ОП \text{ калибратора}$$

Определение уровня ингибитора активатора плазминогена 1 типа. Данный метод основан на иммуноферментном анализе с использованием двухшагового сэндвич-анализа и тест-системы «Technoclone PAI-I ELISA» (Австрия). В процессе анализа стандарты и исследуемые образцы инкубировались в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к ИАП-1

человека. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки с иммобилизованным комплексом антитела-ИАП-1 добавляли биотинилированные поликлональные антитела к ИАП-1 человека. После второй инкубации и процедуры промывки в лунки вносили конъюгат стрептавидина с ферментом пероксидазой хрена. После одночасовой инкубации и тщательной промывки в лунки вводили субстрат ТМБ. Реакция останавливалась при помощи кислоты, и абсорбция получившегося желтого раствора определялась спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Абсорбция была пропорциональна концентрации ИАП-1 в исследуемом образце. Калибровочная кривая строилась с использованием значений ОП, полученных для стандартов ИАП-1, поставляемых с набором. Концентрация резистина в исследуемых образцах и контролях определялась непосредственно по калибровочной кривой.

Определение уровня биохимических маркеров повреждения миокарда.

Тропонин Т. Определение уровня тропонина Т проводили с помощью тест-полосок «Tropoin T» с помощью иммунохимического экспресс-анализатора Cardiac Reader (Roche Diagnostics (Швейцария)). Диагностически значимый уровень <math>< 0,1</math>.

Креатинкиназа (общая и МВ фракция). Определение КФК и КФК МВ проводили ферментативным тестом по конечной точке на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем этой же фирмы.

Контроль биохимических маркеров некроза миокарда (тропонина Т, общей КФК, КФК-МВ) проводился каждые 6 часов в течение первых суток госпитализации, в последующем учитывали максимальные значения параметров.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP). Определение уровня BNP проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «BIOMEDICA» (Австрия). В ячейки сорбированного микропланшета вносили по 200 мкл рабочего буфера, стандарты, контроли и сыворотку, предварительно разведенные 1:5 буфером для разведения по 20 мкл, инкубировали 90 мин при 37°C. Промывали 4 раза промывочным буфером по 300 мкл на каждую ячейку и

добавляли ферментный конъюгат по 100 мкл на ячейку. Пробы инкубировали 30 мин при 18-26°C. Затем промывали 4 раза промывочным буфером по 300 мкл на каждую ячейку вносили субстрат по 100 мкл и вновь инкубировали 15 мин. при 18-26 °С. После инкубации добавляли по 50 мкл стоп-раствор, встряхивали и измеряют оптическую плотность при 450 нм. Абсорбция была пропорциональна концентрации BNP в исследуемом образце. Концентрация натрийуретического пептида в исследуемых образцах и контролях определялась непосредственно по калибровочной кривой.

2.5 Статистическая обработка материала

Для оценки и анализа полученных данных применялись непараметрические критерии: две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни или метода Колмогорова-Смирнова, три и более независимые группы – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу-Уоллису с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни с применением поправки Бонферрони. Две зависимые группы анализировали с использованием критерия Вилкоксона. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью и критерия (хи квадрат) с поправкой Йетса. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля [Me (25;75)]. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для учета независимых предикторов развития неблагоприятных исходов выбран метод логистической регрессии. С помощью регрессии Кокса была проведена оценка прогнозирования риска неблагоприятного события, установлено влияние независимых переменных – предикторов на этот риск. Оценка выживаемости (развития неблагоприятного

исхода) проводилась с использованием метода Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05. Для выявления показателей, определяющих межгрупповые различия и оценки их прогностической значимости, использовали линейный пошаговый дискриминантный анализ с вычислением канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ), значений центроидов кластеров и качества распознавания событий посредством сопоставления предсказанной и наблюдаемой классификации в обучающей матрице (процент классификации), чувствительности и специфичности. Точность количественных тестовых переменных оценивалась рабочей характеристической ROC-кривой (receiver-operator characteristic curve). Выбор точек деления подтверждался оценкой достоверности расхождения концентрационных кривых Каплана-Мейера по превалированию стратификационного признака. Для определения диагностической ценности прогностического значения показателя рассчитаны следующие операционные характеристики: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС) и значение площади под ROC-кривой (С-статистика). Диагностически значимым считали значение площади под ROC-кривой, превышающее 0,70.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Инсулинорезистентность при инфаркте миокарда: диагностика, распространенность; особенности клинического течения

Многочисленные клинические и экспериментальные исследования свидетельствуют о существовании причинных связей между стрессом при ИМ и ИР [350, 370, 383, 385, 386]. ИМ сопровождается развитием острого метаболического стресса, который включает в себя компенсаторное гиперadrenergическое состояние с быстрым ростом концентрации катехоламинов в плазме крови и усиление свободно-радикального окисления [350, 370, 383, 385, 386]. В то же время, избыточная адренергическая активация стимулирует воспалительную систему, что в совокупности с усилением оксидативного стресса составляет модель метаболической дисрегуляции – одной из главных стадий ИР.

Реакция со стороны поджелудочной железы так же необходима, как и реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы; она направлена на рациональное использование энергетических ресурсов в условиях хронического напряжения, и на формирование рубцовой зоны, отграничение некротического очага и активацию репаративных процессов [370]. Экспериментально показано, что инсулин наряду с регуляцией транспорта глюкозы и СЖК блокирует апоптоз и уменьшает ишемическое повреждение кардиомиоцитов [117].

Активно обсуждается возможное вовлечение в индукцию ИР и других различных патогенетических факторов инфаркта миокарда – дислипидемии, атеротромбоза, активации локального воспаления в области атеросклеротической бляшки и дисфункции адипоцитов [487, 488, 492, 499, 514]. Природа ассоциации провоспалительных, протромбогенных факторов, адипокинов и ИР при ИМ пока еще плохо понятна. В связи с вышеизложенным, основной задачей данного раздела работы явились оценка частоты встречаемости ИР в госпитальном

периоде ИМ, особенностей клинического течения ИР на фоне ИМ и выявление наиболее информативных биохимических маркеров, ассоциированных с наличием нарушенной тканевой чувствительности к инсулину.

Оценка уровня ИР проводилась на 12-е сутки заболевания с помощью структурной математической модели на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак, с вычислением индекса QUICKI.

В контрольной выборке индекс QUICKI составил 0,387 (0,397;0,379), что, соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину [438]. В группе пациентов с ИМ было установлено, что у 46 человек (23%) отсутствуют признаки ИР, индекс QUICKI составил 0,380(0,378;0,384). При этом у 154 пациентов (77%) обнаружена умеренная и выраженная степень ИР (рисунок 4), индекс QUICKI равнялся 0,308 (0,306;0,310).

Таким образом, частота выявления ИР среди пациентов с ИМ составила 77% (рисунок 4).

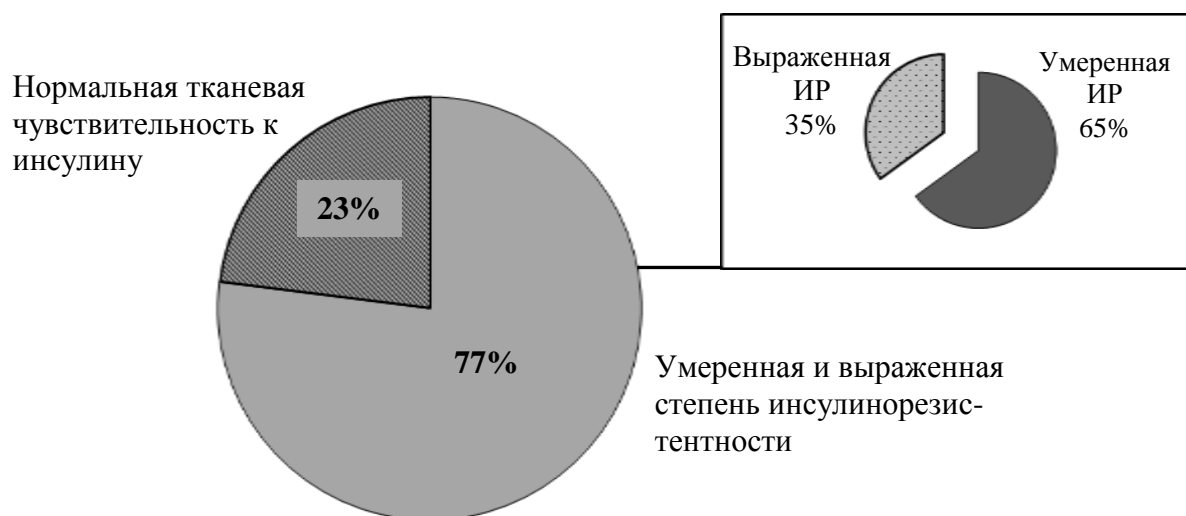


Рисунок 4 – Частота выявления инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

В зависимости от наличия/отсутствия ИР пациенты с ИМ были разделены на 2 группы. Клиническая и анамнестическая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия/отсутствия инсулинорезистентности

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
Мужчины, n (%)	29 (63,04)	90 (58,44)	0,21
Возраст, годы	58,15 (44,00;73,50)	59,43 (48,00;72,10)	0,07
ИМТ	25,86 (23,20;30,10)	29,97 (26,85;34,50)	0,04
Избыточная масса тела, n (%)	14 (30,43)	117 (75,97)	0,02
Артериальная гипертензия, n (%)	18 (39,13)	93 (60,39)	0,03
Дислипидемия, n (%)	18 (39,13)	80 (51,94)	0,02
Курение, n (%)	23 (50,00)	75 (48,70)	0,35
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n (%)	15 (32,61)	66 (42,86)	0,04
Клиника стенокардии до развития ИМ, n (%)	28 (60,87)	83 (53,89)	0,54
ИМ в анамнезе, n (%)	8 (17,39)	52 (33,77)	0,04
Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n (%)	5 (10,87)	9 (5,84)	0,68
ХСН в анамнезе, n (%)	23 (50,00)	60 (38,96)	0,04

Примечание: p - уровень статистической значимости

Пациенты данных групп были сопоставимы по полу и возрасту. В группе пациентов с ИР чаще встречались такие факторы сердечно-сосудистого риска, как АГ, гиперхолестеролемия, избыточная масса тела и отягощенный семейный анамнез по ИБС. Во всех исследуемых группах более 50% пациентов курили.

Также среди пациентов с ИР фиксировалось в анамнезе больше случаев стенокардии и хронической СН.

Нарушение тканевой чувствительности к инсулину у пациентов с ИМ было ассоциировано с преобладанием Q-образующего ИМ передней стенки левого желудочка (таблица 9).

Таблица 9 – Клинические особенности инфаркта миокарда в зависимости от наличия/отсутствия инсулинорезистентности

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
Характеристики ИМ			
Глубина поражения:			
- Q-образующий	28 (60,87)	106 (68,83)	0,04
- Q-необразующий	12 (26,09)	54 (35,06)	0,05
Локализация ИМ:			
- задняя стенка ЛЖ	9 (19,57)	60 (38,96)	0,03
- задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ	3 (6,52)	9 (5,84)	0,56
- передняя стенка ЛЖ	12 (26,09)	69 (44,81)	0,04
- циркулярный	0	0	

Примечание: p - уровень статистической значимости

В таблице 10 представлены маркеры повреждения миокарда, оцененные в ранние сроки ИМ у обследованных пациентов. Наличие ИР ассоциировалось с высоким уровнем креатинкиназы и ее сердечной фракции (пиковые значения концентрации ферментов), а также тропонина Т, что свидетельствует в пользу обширного повреждения миокарда.

Таблица 10 – Биохимические маркеры повреждения миокарда в зависимости от наличия/отсутствия инсулинорезистентности в госпитальном периоде заболевания

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
КФК, МЕ/л	228,00 (103,00;735,00)	343,00 (148,00;2169,00)	0,02
КФК-МВ, мг/дл	60,00 (20,00;114,00)	78,00 (31,70;180,00)	0,04
Тропонин Т, нг/мл	0,58 (0,17;2,00)	1,01 (0,20;3,04)	0,02

Примечание: p - уровень статистической значимости

Среди госпитальных осложнений ИМ у пациентов с ИР чаще по сравнению с пациентами без ИР встречались II класс ОСН, НРС и ранняя постинфарктная стенокардия (таблица 11).

Таблица 11 – Госпитальные осложнения у пациентов с инфарктом миокарда

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
Класс острой левожелудочковой недостаточности при поступлении, n (%)			
- Killip I	29 (63,04)	84 (54,54)	0,03
- Killip II	9 (19,57)	44 (28,57)	0,03
- Killip III	6 (13,04)	25 (16,23)	0,08
- Killip IV	2 (4,35)	1 (0,65)	0,53
Нарушения ритма сердца, n (%)	3 (6,52)	60 (38,96)	0,02
Ранняя постинфарктная стенокардия, n (%)	8 (17,39)	6 (3,89)	0,65
Рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре), n (%)	2 (4,35)	15 (9,74)	0,54

Примечание: p - уровень статистической значимости

На более выраженную дисфункцию миокарда в группе пациентов с ИР также указывали повышенная концентрация натрийуретического пептида и

низкая ФВ левого желудочка, оцененные при поступлении в стационар. Так, в группе пациентов с ИМ и ИР уровень натрийуретического пептида превышал аналогичные показатели пациентов без ИР в 1,24 раза; ФВ левого желудочка – в 1,23 раза (таблица 12).

Таблица 12 – Концентрация натрийуретического пептида в плазме крови и показатели фракции выброса левого желудочка в зависимости от наличия/отсутствия инсулинорезистентности в госпитальном периоде заболевания

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
BNP, пкг/мл (1-е сутки)	110,90 (48,20;206,80)	137,40 (52,40;229,40)	0,02
ФВ левого желудочка, % (1-е сутки)	59,00 (48,00;64,00)	48,00 (43,00;55,00)	0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости

Следует отметить, что по результатам коронарографии нарушение чувствительности к инсулину было сопряжено с более выраженным атеросклеротическим поражением коронарного русла. Так, в группе пациентов с ИР чаще встречалось поражение трех коронарных артерий и более (таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика поражения коронарного русла у пациентов с инфарктом миокарда в зависимости от наличия/отсутствия инсулинорезистентности

Показатели	Пациенты без ИР (n=46)	Пациенты с ИР (n=154)	p
1-сосудистое поражение КА, n (%)	9 (19,58)	23 (14,81)	0,01
2-сосудистое поражение КА, n (%)	17 (36,95)	39 (25,32)	0,02
3-сосудистое поражение КА, n (%)	20 (43,47)	92 (59,74)	0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости

Таким образом, ИР у пациентов с ИМ была ассоциирована с наличием в анамнезе большего количества и выраженности факторов сердечно-сосудистого риска и неблагоприятным клиническим течением заболевания, обширным повреждением миокарда, дисфункцией левого желудочка и многососудистым поражением коронарного русла.

3.2 Особенности биохимических параметров у пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью в остром и раннем восстановительном периодах заболевания

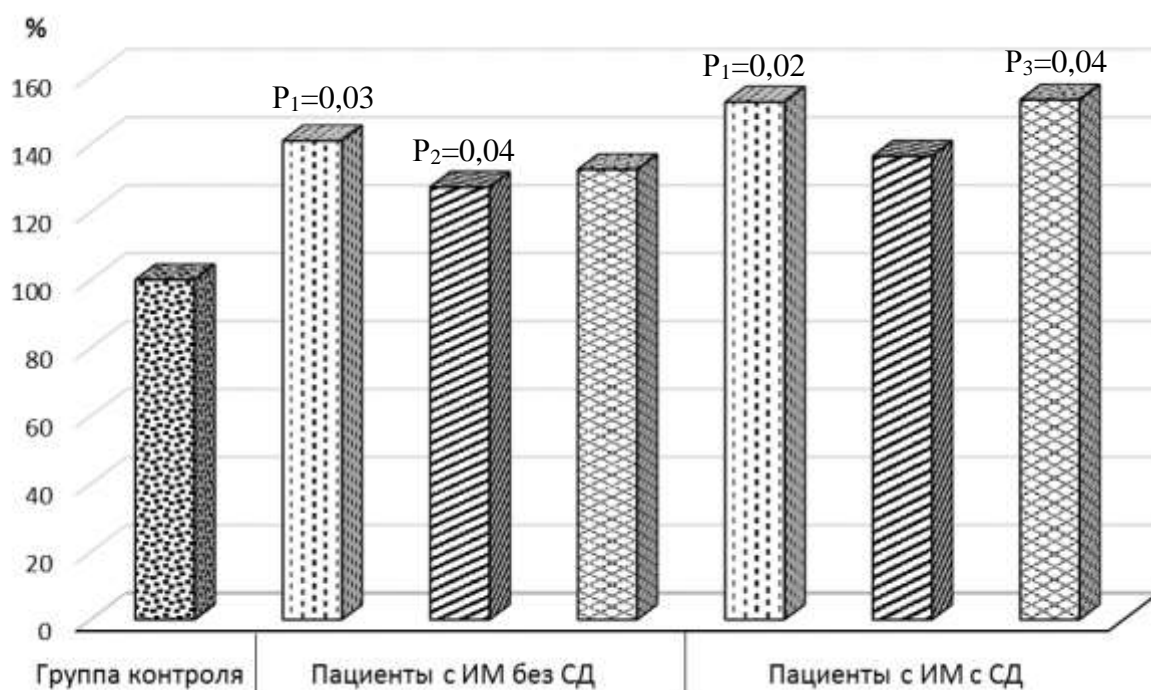
3.2.1 Характеристика маркеров углеводного метаболизма

Традиционными маркерами ИР являются базальная гипергликемия и гиперинсулинемия, обусловленные нарушением функционирования бета-клеток поджелудочной железы. В то же время, при ИМ базальная гипергликемия может быть отражением множества метаболических нарушений, спровоцированных катехоламиновым стрессом. Для более полной картины ИР определяют постпрандиальные уровни глюкозы и инсулина, при этом наличие постпрандиальной гипергликемии у пациентов с ИМ, имеет важное значение в отношении неблагоприятного прогноза по сравнению с базальным уровнем глюкозы или HbA1c. Определение HbA1c позволяет исключить наличие у пациентов СД 2 типа в остром периоде ИМ.

В группе больных с ИР наблюдалось повышение концентрации глюкозы в период с 1-х по 12-е сутки исследования. Так на 1-е сутки у пациентов с ИМ в сочетании с ИР уровень глюкозы составил 6,70 (5,80;8,10) ммоль/л и был выше аналогичных значений группы пациентов с ИМ без ИР в 1,08 раза (6,20 (5,50;8,10) ммоль/л) и контрольной группы в 1,5 раза (4,40 (3,60;5,50) ммоль/л) (рисунок 5).

На 12-е сутки концентрация глюкозы у пациентов с ИМ и ИР равнялась 6,00 (4,80;7,00) ммоль/л, превышала показатели пациентов без ИР в 1,07 раза (5,60 (5,00;6,20) ммоль/л) и контрольной группы в 1,36 раз (рисунок 5).

Постпрандиальный уровень глюкозы у пациентов с ИМ и ИР соответствовал 6,70 (5,80;8,10) ммоль/л и был выше в 1,15 раза – значений больных с ИМ без ИР (5,80 (4,90;6,80) ммоль/л) и в 1,53 раза – здоровых волонтеров и (4,38 (3,40;5,80) ммоль/л).



P₁ – с группой контроля

P₂ – между показателями на 1-е и 12-е сутки

P₃ – между группами пациентов

P₄ – между базальным и постпрандиальным уровнем

■ - 1-е сутки

▨ - 12-е сутки,
базальный уровень

■ - 12-е сутки,
постпрандиальный уровень

Рисунок 5 – Базальный и постпрандиальный уровень глюкозы на 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда (в % от контрольной группы)

Нарушение толерантности к глюкозе при ИМ проявлялось также возрастанием постпрандиального уровня инсулина в 1,4 раза и С-пептида – в 1,9 раза относительно практически здоровых лиц. У пациентов без ИР был незначительно увеличен уровень глюкозы на 1-е и 12-е сутки на фоне нормальной концентрации инсулина и С-пептида (таблица 14).

Таблица 14 – Базальный и постпрандиальный уровень маркеров инсулинорезистентности на 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда

Параметры	Контрольная группа (n=33)		Пациенты с ИМ без ИР (n=46)			Пациенты с ИМ и ИР (n=154)		
	Б	П	1-е сутки	12-е сутки		1-е сутки	12-е сутки	
				Б	П		Б	П
Инсулин, мМЕ/мл	12,50 (8,70;18,50)	28,12 (4,80;43,20)	12,70 (2,50;19,80)	12,52 (2,61;15,23)	26,70 (2,37;41,01)	14,10 (8,60;21,00)	15,32 (10,5;22,50)	38,55 (4,70;63,60) ^{acd}
С-пептид, нг/мл	1,20 (0,73;1,87)	1,78 (0,73;1,98)	1,03 (0,35;1,79)	1,00 (0,50;1,41)	2,43 (0,80;3,43)	1,01 (0,68;1,46)	1,75 (0,72;1,95) ^{bc}	3,50 (1,06;6,74) ^{ad}

Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ между значениями параметров на 1-е и 12-е сутки,

^c – $p < 0,05$ между группами пациентов,

^d – $p < 0,05$ между базальным и постпрандиальным уровнем,

Б – базальный уровень,

П – постпрандиальный уровень

Уровень гликированного гемоглобина в обеих группах значимо не различался для пациентов обеих групп (4,5% и 5,5% соответственно), что свидетельствует об отсутствии нарушения толерантности к углеводам в периоде, предшествующем индексному ИМ.

Таким образом, ИР при ИМ проявлялась базальной и постпрандиальной гипергликемией и гиперинсулинемией, которые сохранялись на всем протяжении госпитального периода заболевания.

3.2.2 Особенности липидного профиля крови у пациентов с ИМ и ИР в госпитальном периоде ИМ

Дислипидемия имеет существенное значение в развитии ИМ, являясь метаболическим фактором формирования и дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим возникновением острого коронарного тромбоза [78, 81]. Центральную роль в формировании атеросклеротической бляшки играют окислительно-модифицированные ЛПНП (оХЛПНП), обладающие мощным атерогенным и иммуногенным потенциалом [78, 81]. Согласно экспериментальным данным, образование антител к оХЛПНП является дополнительным фактором повреждения артерий [78, 81]. Следует отметить, что атерогенность липопротеинов зависит также и от состава частиц: соотношения фракций липидов и содержания апобелков В и А1 [78, 81].

С учетом того, что биологическое действие инсулина не ограничивается регуляцией углеводного обмена и распространяется и на липидный метаболизм, вполне логичным является оценка параметров липидного спектра крови во взаимосвязи с наличием ИР. Принятая в настоящее время ориентация на определение содержания отдельных параметров липидного спектра, позволяет оценить риск возникновения ИБС, но не дает представления о наличии ИР. Изучение содержания в сыворотке больных ИМ параметров липидного спектра

позволяет расширить представления об их роли в патогенезе ИР при ИМ, а также расширяет возможности диагностики ИР.

Инсулинорезистентность при инфаркте миокарда была ассоциирована с более выраженными нарушениями липидного метаболизма по сравнению с пациентами, у которых ИМ протекал без признаков ИР. Так, в группе пациентов с ИР на 1-е сутки заболевания наблюдалось статистически значимые более высокие значения концентрации общего ХС, ТАГ, ХС-ЛПНП, апо-В, индекса апо-В/апо-А1 и снижение ХС-ЛПВП и апо-А по сравнению с пациентами без ИР и группой контроля (таблица 15).

Таблица 15 – Показатели липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

Параметры	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ без ИР (n=46)		Пациенты с ИМ с ИР (n=154)	
		1 сутки	12 сутки	1 сутки	12 сутки
ОХС, ммоль/л	4,30 (3,50;6,10)	4,70 (3,90;6,45)	4,35 (3,90;5,00)	6,00 (5,21;7,00) ^{ac}	5,82 (4,91;7,03) ^c
ТАГ, ммоль/л	1,13 (0,78;1,23)	1,15 (0,88;1,35)	1,83 (1,37;2,28) ^b	1,85 (1,30;2,51) ^{ac}	2,14 (1,48;2,97) ^b
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,31 (1,02;1,72)	1,02 (0,82;1,17)	1,02 (0,83;1,24)	0,98 (0,74;1,31) ^a	0,96 (0,81;1,13) ^b
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,03 (1,51;2,55)	2,13 (1,53;2,57)	2,45 (1,80;3,91)	3,11 (2,49;3,63) ^{ac}	3,35 (2,64;4,26) ^{bc}
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,44 (0,33;0,53)	0,52 (0,40;0,61)	0,83 (0,62;1,04) ^b	0,84 (0,59;1,14) ^{ac}	0,97 (0,67;1,35) ^b
Апо-В, г/л	1,02 (0,76;1,25)	1,00 (0,78;1,26)	1,28 (1,05;1,38) ^b	1,26 (1,07;1,51) ^{ac}	1,42 (1,04;1,69) ^b
Апо-А1, г/л	1,43 (1,29;1,73)	1,05 (0,93;1,49) ^a	1,54 (1,19;1,75) ^b	1,27 (1,15;1,43) ^a	1,28 (1,14;1,55)
Апо-В/Апо-А1	0,71 (0,59;1,00)	0,90 (0,72;1,16)	0,81 (0,69;1,09)	0,97 (0,81; 1,25) ^a	0,94 (0,77;1,31) ^c
СЖК, ммоль/л	0,20 (0,10;1,10)	1,20 (0,81;1,86) ^a	0,50 (0,43;0,69) ^b	1,81 (1,42;2,13) ^{ac}	0,57 (0,41;0,93) ^b

Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ между значениями параметров на 1-е и 12-е сутки,

^c – $p < 0,05$ между группами пациентов

Наиболее интенсивно изменялся уровень СЖК: у лиц с ИР было выявлено повышение концентрации СЖК на 1-е сутки – в 9 раз, в группе пациентов без ИР – в 6 раз, при этом отмечены статистически значимые различия между группами больных (таблица 15, рисунок 6).

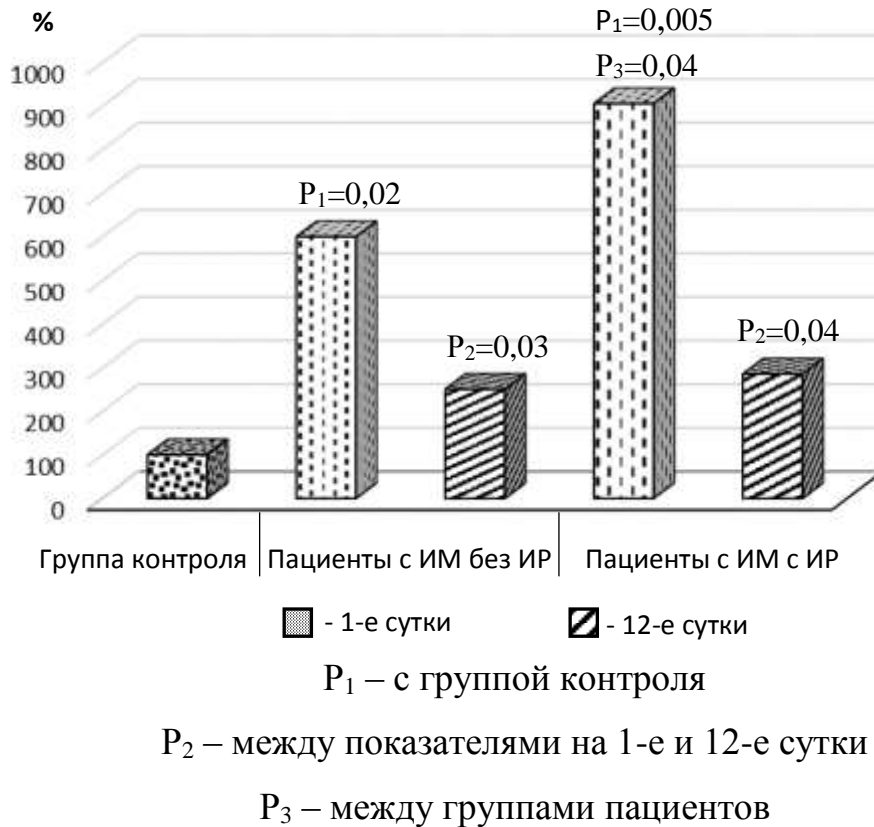


Рисунок 6 – Концентрация свободных жирных кислот у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде (в % от контрольной группы)

К 12-м суткам заболевания у пациентов обеих групп наблюдалось снижение концентрации СЖК по сравнению с 1-ми сутками, но показатели оставались выше значений контрольной группы более чем в 2 раза (таблица 15, рисунок 6).

Обнаружены корреляционные зависимости между уровнем СЖК, с одной стороны, и уровнями глюкозы, инсулина, С-пептида – с другой стороны, что свидетельствует о тесной связи нарушений углеводного и липидного метаболизма на фоне ИМ (таблица 16).

Таблица 16 – Коэффициенты корреляции между концентрацией СЖК в плазме крови и маркерами углеводного обмена у пациентов с ИМ

Показатель	СЖК, ммоль/л	p
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,35	0,02
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,06	0,01
Базальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	0,64	0,04
Постпрандиальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	0,44	0,03
Базальный уровень С-пептида, нг/мл	0,37	0,02
Постпрандиальный уровень С-пептида, нг/мл	0,42	0,01

Примечание: p - уровень статистической значимости

Ассоциации между уровнями СЖК и инсулином (С-пептидом) указывают на стимулирующее влияние СЖК на инсулинсекретирующую функцию бета-клеток поджелудочной железы с последующим развитием ее дисфункции и манифестации ИР.

Таким образом, нарушение чувствительности к инсулину при ИМ ассоциировано с дислипидемией, характеризующейся увеличением атерогенных и снижением антиатерогенных фракций липидов. Наиболее значимые изменения касались концентрации СЖК, повышение которой в крови в госпитальном периоде ИМ может рассматриваться в качестве инициирующего фактора развития гипергликемии, гиперинсулинемии и ИР.

3.2.3 Перекиси липидов и тиолсодержащие соединения у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде

Одним из ведущих патогенетических звеньев острого периода инфаркта миокарда является активация ПОЛ, которое имеет свободно-радикальный механизм. Субстратами ПОЛ являются полиненасыщенные остатки жирных кислот фосфолипидов мембран, продуктами их распада – перекиси, которые в норме выступают в роли внутриклеточных и внеклеточных мессенджеров, а в избытке оказывают повреждающие эффекты [356, 367, 379, 391]. Многостадийность процессов ПОЛ позволяет осуществлять его регуляцию на разных этапах, в том числе в плазме крови с помощью тиолсодержащих соединений. В поджелудочной железе выявлен низкий уровень антиокислительной активности липидов, поэтому бета-клетки более чувствительны к повреждающему действию пероксидов и активных форм кислорода, а так же дефициту антиоксидантов. Комплексная оценка концентрации перекисей и тиолсодержащих соединений в плазме крови во взаимосвязи с наличием ИР ранее не проводилась. Между тем изучение особенностей реагирования параметров про-/антиоксидантной систем при патологических процессах может иметь не только теоретическое, но и практическое значение для мониторинга и прогнозирования исходов заболеваний.

В таблице 17 представлены параметры про- и антиоксидантной активности крови у пациентов с ИМ в госпитальном периоде. У пациентов как с ИР, так и без таковой выявлен дисбаланс в системе про-/антиоксиданты, проявляющийся в повышении содержания перекисей и снижении тиолсодержащих соединений в острейший период ИМ, свидетельствующий об активации окислительных процессов. К 12-м суткам по сравнению с 1-ми сутками значимых изменений маркеров в обеих группах выявлено не было (таблица 17).

Таблица 17 – Интегральные параметры про-/антиоксидантной систем крови у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода

Параметры	Группа контроля (n=33)	Пациенты с ИМ без ИР (n=46)		Пациенты с ИМ с ИР (n=154)	
		1 сутки	12 сутки	1 сутки	12 сутки
Перекиси, мкмоль/л	194,81 (168,35;215,21)	356,69 (312,42;385,14) ^a	450,76 (417,32;485,23) ^a	415,74 (395,41;445,11) ^a	427,14 (397,34;472,31) ^a
Тиолсодержащие соединения, мкмоль/л	515,10 (485,45;530,13)	353,94 (331,16;362,11) ^a	385,45 (356,11;398,31) ^a	314,40 (294,21;342,18) ^a	303,23 (268,12;340,17) ^a

Примечание: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля

3.2.4 Характеристика адипокинового статуса и грелина у пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью в остром и раннем восстановительном периодах заболевания

Поскольку ИР – феномен в патогенетическом отношении весьма гетерогенный, в качестве его маркеров рассматривается целый ряд показателей. В настоящее время активно обсуждается гипотеза о том, что ряд регуляторных медиаторов жировой ткани и эндокринных клеток желудка может иметь важное значение в регуляции липидного обмена и развитии ИР [387, 394, 397, 398, 400, 464, 482, 511].

Известно, что адипокины обладают широким спектром биологического действия, в том числе на функцию кардиомиоцитов, клетки иммунной системы, регуляцию гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой системы, метаболизм глюкозы, инсулина, липидов, кроветворение и ангиогенез [58, 474, 484, 485, 511].

Гастроинтестинальный гормон грелин оказывает различные протективные функции: подавляет апоптоз кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток, увеличивает антиоксидантную активность ферментов, экспрессию митохондриальных антиапоптоз-связанных белков, сохраняет митохондриальный мембранный потенциал и энергетический обмен [237, 474, 515].

В развитии ИР роль адипокинов и грелина неоднозначна и противоречива. Для исследования роли адипокинового статуса нами были выбраны маркеры, различающиеся по механизму действия на секрецию инсулина и активность по отношению к инсулину: лептин, резистин и РСБ выступают в роли медиаторов-индукторов ИР, адипонектин, растворимый рецептор к лептину, напротив, повышает чувствительность тканей к инсулину.

При анализе параметров адипокинового статуса было установлено, что концентрация лептина в сыворотке крови больных с ИР возросла в среднем в 2 раза на 1-е и 12-е сутки исследования по сравнению с контролем и была в 1,5 раза выше относительно показателей больных без ИР ($p < 0,05$). При этом на фоне ИР

повышение уровня лептина отмечено в течение всего периода наблюдения, в то же время у пациентов с ИМ без ИР к 12-му дню мониторинга выявлено незначительное снижение концентрации лептина по сравнению с 1-ми сутками (таблица 18).

Концентрация растворимого рецептора лептина у пациентов с ИР на 1-е (47,05 (43,11;52,85) нг/мл) и 12-е сутки (46,99 (44,17;53,73) нг/мл) заболевания также превышала таковые показатели контрольной группы (29,09 (27,11;31,18) нг/мл) ($p=0,001$ и $p=0,02$ соответственно). У пациентов с ИМ без ИР на 1-е сутки концентрация составила 30,25 (28,56;33,15) нг/мл; на 12-е сутки – 29,26 (28,43;32,17) нг/мл и существенно не отличалась от контроля (рисунок 7).

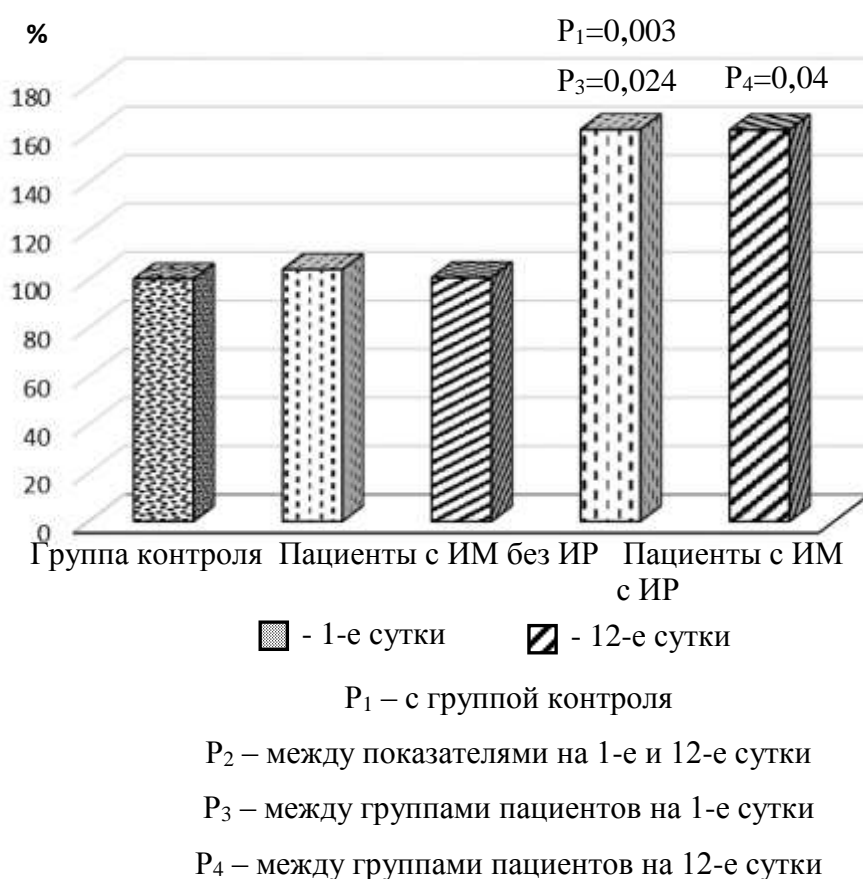


Рисунок 7 – Динамика растворимого рецептора к лептину у пациентов с инфарктом миокарда (в % от контрольной группы)

Таблица 18 – Адипокины и грелин у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода

Параметры	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ (n=200)			
		Пациенты без ИР (n=46)		Пациенты с ИР (n=154)	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
Лептин, нг/мл,	6,98 (4,51;9,75)	10,82 (8,01;25,92) ^a	9,2 (7,27;13,0) ^b	15,44 (8,62;30,07) ^a	15,62 (8,37;25,29) ^d
Резистин, нг/мл	7,00 (3,81;9,80)	6,64 (3,82;11,15)	6,86 (3,74;10,5)	9,94 (8,48;10,78) ^{ac}	9,19 (7,98;12,08) ^d
Адипонектин, мкг/мл	12,36 (7,30;13,53)	11,35 (9,7;16,56)	12,2 (9,80;17,0)	9,88 (8,40;15,20) ^{ac}	9,90 (8,34;14,70) ^d
РСБ, мкг/л	47,50 (20,02;76,71)	121,85 (103,7;182,5) ^a	139,85 (102,1;160,1)	236,75 (202,86;273,20) ^{ac}	240,80 (205,88;265,93) ^d
Грелин, нг/мл	55,20 (31,61;90,21)	18,36 (18,14;18,43) ^a	18,21 (17,89;18,73)	15,07 (13,81;17,59) ^{ac}	14,97 (13,57;17,60) ^d

Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ между значениями параметров на 1-е и 12-е сутки,

^c – $p < 0,05$ между группами пациентов на 1-е сутки,

^d – $p < 0,05$ между группами пациентов на 12-е сутки

Уровень резистина в группе пациентов с ИМ и ИР был увеличен в среднем в 1,4 раза на протяжении госпитального периода, в то время как у пациентов без ИР концентрация резистина не отличалась от показателей контрольной группы.

У пациентов с ИР в остром периоде ИМ было выявлено повышение содержания ретинол-связывающего белка в 5 раз по сравнению с группой контроля и в 1,9 раза по сравнению со значениями группы пациентов с нормальной тканевой чувствительностью к инсулину. На 12-е сутки ИМ в обеих группах существенной динамики показателя не наблюдалось. Наличие ИР у пациентов с ИМ было взаимосвязано со снижением уровня адипонектина по сравнению со здоровыми лицами в течение всего периода наблюдения. У пациентов с ИМ и нормальной тканевой чувствительностью к инсулину концентрация адипонектина практически не отличалась от значений лиц контрольной группы.

Установленные прямые корреляционные зависимости между концентрацией лептина, резистина, РСБ, с одной стороны, и базальной и постпрандиальной гипергликемией – с другой подтверждают протективные по отношению к развитию ИР свойства у изучаемой группы адипокинов. Напротив, отрицательные корреляционные зависимости между адипонектином и маркерами ИР (таблица 19) свидетельствуют о положительном влиянии адипонектина на нормализацию тканевой чувствительности к инсулину при ИМ.

Таблица 19 – Коэффициенты корреляции между концентрацией РСБ, маркерами ИР и адипокинами в плазме крови у пациентов с ИМ

Показатель	Лептин, нг/мл	Резистин, нг/мл	РСБ, мкг/мл	Адипонектин, мкг/мл
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,50 p=0,02	0,25 p=0,06	0,45 p=0,01	-0,50 p=0,02
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,49 p=0,04	0,46 p=0,03	0,46 p=0,02	-0,47 p=0,03

Продолжение таблицы 19

Показатель	Лептин, нг/мл	Резистин, нг/мл	РСБ, мкг/мл	Адипонектин, мкг/мл
Базальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	0,41 p=0,01	0,11 p=0,06	0,44 p=0,01	-0,52 p=0,04
Постпрандиальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	0,47 p=0,03	0,12 p=0,12	0,49 p=0,02	-0,48 p=0,01
Базальный уровень С-пептида, нг/мл	0,2 p=0,25	0,40 p=0,02	0,37 p=0,03	-0,51 p=0,02
Постпрандиальный уровень С-пептида, нг/мл	0,3 p=0,25	0,31 p=0,02	0,46 p=0,03	-0,41 p=0,02
СЖК, ммоль/л	0,58 p=0,02	0,50 p=0,01	0,42 p=0,01	-0,49 p=0,03
Лептин, нг/мл	–	0,11 p=0,22	0,43 p=0,04	-0,51 p=0,02
Резистин, нг/мл	0,11 p=0,01	–	0,45 p=0,02	-0,54 p=0,02
Адипонектин, мкг/мл	-0,51 p=0,02	-0,54 p=0,02	-0,46 p=0,02	–

Примечание: p - уровень статистической значимости

Обращают на себя внимание прямые ассоциации между концентрацией СЖК и адипокинами-индукторами ИР (лептин, резистин, РСБ) и обратные – с адипокином, обладающим протективными по отношению к улучшению тканевой чувствительности к инсулину свойствами – адипонектином. Полученные корреляции подтверждают регуляторное влияние адипокинов на метаболизм СЖК и, как следствие, содержание их в кровотоке (таблица 19). По-видимому, дефицит адипонектина сопровождается увеличением концентрации СЖК.

Корреляционный анализ выявил наличие прямых зависимостей между адипокинами, индуцирующими ИР, которые свидетельствуют о потенцирующем эффекте адипокинов в отношении друг друга; и обратной связи с адипонектином. Очевидно, что снижение концентрации адипонектина с последующим

параллельным увеличением содержания адипокинов, усиливающих ИР при ИМ, может создавать благоприятные условия для клинической манифестации ИР.

Наряду с дисбалансом в системе адипокинов, ведущей причиной развития ИР при ИМ может выступать изменение уровня грелина, обладающего регуляторными кардиоваскулярными и иммуотропными эффектами. При анализе результатов настоящего исследования было установлено, что в отличие от других исследуемых показателей, концентрация грелина существенно снижалась у пациентов с ИМ по сравнению с группой контроля. У пациентов с ИМ без ИР и с ИР уровень грелина на 1-е сутки было ниже контрольных значений в 3,0 и 3,7 раза соответственно по сравнению со здоровыми лицами. При этом наблюдались статистически значимые различия между группами пациентов с ИМ. Обнаруженные обратные корреляционные зависимости между уровнем грелина, с одной стороны, и концентрацией СЖК, глюкозы и инсулина с другой, свидетельствуют о негативном влиянии высокого уровня СЖК и глюкозы, а также гиперинсулинемии на концентрацию грелина при ИМ (таблица 20).

Таблица 20 – Коэффициенты корреляции между концентрацией грелина и маркеров углеводного, липидного обменов и адипокинового статуса у пациентов с ИМ

Показатель	Грелин, нг/мл	р
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	- 0,54	р=0,02
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	- 0,46	р=0,01
Базальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	- 0,44	р=0,03
Постпрандиальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	- 0,49	р=0,01
Базальный уровень С-пептида, нг/мл	- 0,47	р=0,04
СЖК, ммоль/л	- 0,48	р=0,02

Показатель	Грелин, нг/мл	p
Лептин, нг/мл	- 0,41	p=0,03
Резистин, нг/мл	- 0,45	p=0,01
Адипонектин, мкг/мл	0,46	p=0,04

Примечание: p – уровень статистической значимости

Отрицательные зависимости между уровнем грелина и адипокинами – индукторами ИР и положительные – с адипонектином отражают взаимное влияние изучаемых маркеров на ИР и подтверждают имеющееся в литературе мнение о том, что адипоциты представляют собой клетки с эндокринными функциями. По-видимому, при ИМ низкий уровень грелина может выступать в качестве фактора ИР и потенциально модулировать (улучшать) чувствительность к инсулину при ИМ.

Таким образом, адипокиновый дисбаланс при ИМ, проявляющийся увеличением концентрации лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину, и снижением защитного действия адипонектина на фоне дефицита грелина, сопровождается формированием ИР в остром и раннем восстановительном периодах инфаркта миокарда.

3.2.5 Характеристика маркеров воспаления и протромботического статуса у пациентов с инфарктом миокарда и инсулинорезистентностью

Активация локального воспаления в области атеросклеротического повреждения сосудистой стенки и зоне инфаркта с повышенной экспрессией и генерацией провоспалительных цитокинов и белков острой фазы является

характерным проявлением инфаркта миокарда [11, 12, 32, 82, 108, 109, 222] и очевидно, может служить одной из возможных причин манифестации ИР у данной категории больных.

В данном разделе работы проведен сравнительный анализ динамики провоспалительных факторов при ИМ и ИР в госпитальном периоде заболевания. Исследование ключевых маркеров воспаления выявило, что в 1-е сутки у пациентов с ИМ и нормальной тканевой чувствительностью к инсулину концентрация ИЛ-6, СРБ и ФНО- α возрастала в 3,7, 19,7 и 9,6 раза соответственно (таблица 21). Вместе с тем, у пациентов с ИР изменения маркеров воспаления были более выраженными: содержание ИЛ-6 возрастало в 4,42 раза, СРБ – в 24,3, а ФНО- α – в 18,25 раза, что вполне закономерно при ИМ, в патогенезе которого воспалению принадлежит ведущая роль [222]. Известно, что развитие ишемии миокарда влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, продукции провоспалительных цитокинов и острофазовых белков [222].

На 12-е сутки заболевания в обеих группах пациентов уровень ФНО- α статистически значимо увеличивался, в то время как концентрации провоспалительных факторов – ИЛ-6 и С-реактивного белка снижались, но превышали значения контрольной группы. У пациентов с ИР уровень провоспалительных маркеров на протяжении всего срока наблюдения был выше, чем у пациентов без ИР (таблица 21).

Таблица 21 – Содержание провоспалительных и протромбогенных факторов в крови у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода

Параметры	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМпST, n=200			
		Пациенты без ИР, n=46		Пациенты с ИР, n=154	
		1-е сутки	12-е сутки	1-е сутки	12-е сутки
ИЛ-6, пкг/мл	3,90 (1,30;4,30)	14,45 (10,87;17,46) ^a	9,61 (7,41;11,92) ^b	17,25 (6,91;24,8) ^{ac}	14,81 (12,44;23,43) ^{bd}
СРБ, мг/мл,	1,15 (0,57;1,55)	22,61 (14,10;39,10) ^a	6,01 (5,00;12,0) ^b	27,93 (11,42;51,28) ^{ac}	13,00 (4,04;22,22) ^{bd}
ФНО- α , пкг/мл	1,20 (0,90;2,10)	11,52 (10,72;12,56) ^a	18,75 (10,84;22,36) ^b	21,90 (17,82;26,23) ^{ac}	29,78 (18,52;35,65) ^d
ИАП-1 типа, нг/мл	35,25 (9,21;41,30)	91,75 (51,10;136,12)	60,14 (26,93;81,49) ^b	121,10 (79,68;145,51) ^a	75,55 (37,24;108,10)

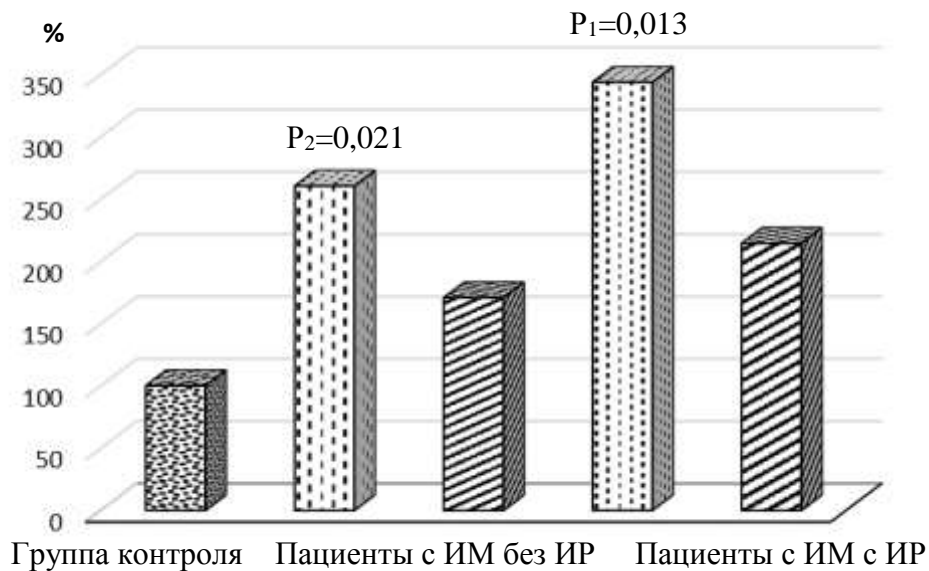
Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ между параметрами на 1-е и 12-е сутки,

^c – $p < 0,05$ между группами на 1-е сутки,

^d – $p < 0,05$ между группами на 12-е сутки

Провоспалительные факторы могут запускать индукцию и экспрессию мРНК ИАП-1 – ключевого компонента системы фибринолиза, способного повышать протромбогенный статус при ИМ и вовлекаться в регуляцию рецепции инсулина, что позволяет рассматривать ИАП-1 в качестве маркера ИР [317]. Установлено повышение концентрации ИАП-1 в обеих группах пациентов, но вместе с тем у больных с ИР на 1-е сутки ИМ обнаружено увеличение концентрации ИАП-1 в 3,4 раза по сравнению с контролем (таблица 21), что в среднем в 1,3 раза превышало аналогичные показатели пациентов ИР. На 12-е сутки от начала ИМ уровень ИАП-1 достоверно снижался у пациентов обеих групп, однако не достигал значений контрольной группы (рисунок 8).



■ - 1-е сутки ▨ - 12-е сутки

P_1 – с группой контроля

P_2 – между показателями на 1-е и 12-е сутки

P_3 – между группами пациентов на 1-е сутки

P_4 – между группами пациентов на 12-е сутки

Рисунок 8 – Содержание ингибитора активатора плазминогена 1 типа в крови у пациентов с инфарктом миокарда в динамике госпитального периода (в % от контрольной группы)

Корреляционный анализ выявил прямые зависимости между маркерами ИР и провоспалительными факторами, которые подтверждают вовлечение факторов иммунной системы в инициирование нарушений тканевой чувствительности к инсулину при ИМ (таблица 22). Наличие прямых корреляционных связей между СЖК и маркерами воспаления свидетельствуют о том, что нарушение обмена СЖК с последующим формированием ИР является важнейшим элементом системного ответа на воспалительный стимул при ИМ.

Таблица 22 – Коэффициенты корреляции между концентрацией провоспалительных факторов, маркерами ИР и адипокинов в плазме крови у пациентов с ИМ

Показатель	ФНО альфа, пг/мл	ИЛ-6, пкг/мл	СРБ, мг/мл	ИАП-1, нг/мл
Базальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,53 p=0,04	0,25 p=0,06	0,45 p=0,02	0,50 p=0,02
Постпрандиальный уровень глюкозы, ммоль/л	0,48 p=0,02	0,16 p=0,12	0,46 p=0,03	0,47 p=0,01
Базальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	0,51 p=0,01	0,41 p=0,02	0,44 p=0,02	0,52 p=0,03
Постпрандиальный уровень инсулина, мкМЕ/мл	0,47 p=0,02	0,42 p=0,01	0,49 p=0,01	0,48 p=0,04
Базальный уровень С-пептида, нг/мл	0,42 p=0,03	0,40 p=0,03	0,47 p=0,02	0,51 p=0,02
СЖК, ммоль/л	0,58 p=0,02	0,57 p=0,02	0,42 p=0,04	0,49 p=0,02
Лептин, нг/мл	0,91 p=0,01	0,49 p=0,01	0,43 p=0,02	0,51 p=0,01
Резистин, нг/мл	0,11 p=0,02	0,11 p=0,22	0,45 p=0,01	0,14 p=0,12
Адипонектин, мкг/мл	-0,61 p=0,02	-0,54 p=0,02	-0,46 p=0,02	-0,54 p=0,03
Грелин, нг/мл	-0,61 p=0,01	-0,52 p=0,03	0,21 p=0,22	0,14 p=0,22

Примечание: p – уровень статистической значимости

Анализ корреляционных взаимосвязей провоспалительных факторов и адипокинов выявил, что лептин и резистин находились в прямой зависимости от воспалительных маркеров, в то время как адипонектин и грелин – в обратной зависимости от ФНО- α , ИЛ-6 и С-реактивного белка. Очевидно, что увеличение концентрации адипонектина и грелина при ИМ носит защитный характер и направлено на ограничение цитотоксических эффектов цитокинов, в том числе по отношению к блокированию метаболических эффектов инсулина.

Таким образом, острый период инфаркта миокарда сопровождался увеличением концентрации в крови провоспалительных факторов (ФНО- α , ИЛ-6, С-реактивного белка) и маркеров протромбогенного статуса, что было наиболее выражено в группе пациентов с ИР. В подострый период заболевания отмечалось повышение в крови концентрации ФНО- α на фоне снижения уровня ИЛ-6, СРБ и ИАП-1 типа. Увеличение содержания провоспалительных факторов связано с дисбалансом в системе адипокинов, дефицитом грелина, активацией протромбогенного статуса и является основой для манифестации ИР в госпитальном периоде ИМ.

3.2.6 Оценка вклада биохимических показателей в верификации инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к верификации ИР был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 23. Наиболее информативными маркерами ИР среди показателей углеводного метаболизма были концентрация глюкозы, инсулина и С-пептида, измеренные на 12-е сутки развития ИМ. Увеличение уровня глюкозы и инсулина повышало шансы выявления ИР в 2,8 и 3,65 раза соответственно, а повышение концентрации С-пептида – в 2 раза.

Таблица 23 – Отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при выявлении ИР у пациентов с инфарктом миокарда (биохимические маркеры)

Показатель	1-е сутки ИМ				12-е сутки ИМ			
	ОШ	95%-й ДИ	р	AUC	ОШ	95%-й ДИ	р	AUC*
ОХС, ммоль/л	1,31	0,75-2,31	0,12	0,58	2,10	0,99-4,48	0,06	0,52
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,98	0,98-0,99	0,13	0,68	0,74	0,40-1,35	0,32	0,67
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,29	0,08-0,98	0,08	0,54	0,21	0,01-4,45	0,31	0,49
ТАГ, ммоль/л	1,23	0,58-2,61	0,59	0,67	4,81	2,00-10,11	0,10	0,59
Перекиси липидов, мкмоль/л	1,00	1,00-1,00	0,62	0,67	2,00	2,00-2,01	0,20	0,69
Тиолы, мкмоль/л	1,00	1,00-1,01	0,60	0,65	2,20	2,00-2,01	0,30	0,57
Глюкоза, ммоль/л	1,17	0,97-1,40	0,09	0,58	3,65	1,79-7,41	0,00	0,79
Инсулин, мМЕ/мл	1,10	1,04-1,17	0,02	0,76	3,65	1,79-7,41	0,00	0,98
С-пептид, нг/мл	1,08	0,72-1,62	0,71	0,58	0,10	1,02-4,33	0,04	0,64
СЖК, мкмоль/л	2,90	1,38-6,11	0,01	0,70	1,82	0,60-5,51	0,29	0,56
Адипонектин, мг/мл	0,94	0,88-1,01	0,11	0,61	0,97	0,91-1,02	0,23	0,63
Лептин, нг/мл	1,01	0,98-1,05	0,38	0,57	1,06	1,01-1,11	0,02	0,66
Растворимый рецептор к лептину, нг/мл	1,20	1,98-1,20	0,05	0,69	1,11	1,1-1,20	0,05	0,70
Резистин, нг/мл	0,96	0,90-1,03	0,24	0,66	0,91	0,85-0,99	0,12	0,70
РСБ, мкг/л	1,01	1,01-1,02	0,03	0,74	1,01	1,00-1,02	0,00	0,75
Грелин, нг/мл	0,22	0,09-0,52	0,01	0,87	0,57	0,42-0,76	0,00	0,82
ФНО- α , пкг/мл	2,60	1,90-7,49	0,04	0,82	2,81	1,09-7,25	0,03	0,82
СРБ, мг/мл	1,01	0,99-1,03	0,29	0,535	1,04	1,0-1,08	0,03	0,603
ИЛ-6, пкг/мл	1,03	0,99-1,07	0,14	0,542	1,06	0,97-1,04	0,871	0,621
ИАП 1 типа, нг/мл	1,00	0,99-1,00	0,99	0,518	1,07	0,99-1,01	0,12	0,608

Примечание: р – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля

В ряду параметров липидного обмена только содержание СЖК имело независимую связь с выявлением ИР при ИМ. Повышение уровня СЖК в сыворотке крови в 1-е сутки на 1 ммоль/л увеличивало шансы в 2,9 раза (таблица 23).

Однако этот показатель не отличался высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой (AUC), равная 0,7 и соответствующая среднему качеству модели. В связи с этим было проведено исследование диагностической чувствительности СЖК при сочетании этого показателя с другими маркерами. Было выявлено, что при совместном использовании показателей СЖК и инсулина площадь под кривой AUC повышается до 0,93, что соответствует отличному качеству математической модели. Такие показатели, как адипонектин, лептин, резистин не обладали существенной диагностической значимостью для выявления инсулинорезистентности у больных ИМ (таблица 23).

В то же время выявлены тесные ассоциации повышенных уровней в крови РСБ с развитием ИР в остром и раннем восстановительном периодах ИМ, однако диагностическая специфичность и чувствительность данного маркера была невысокой.

По площади под кривой наиболее чувствительным и специфичным маркером ИР явился грелин, особенно в ранние сроки ИМ. Низкий уровень грелина на 1-е сутки ИМ увеличивал шансы развития ИР на 78%. Установлено пороговое значение концентрации грелина, оцененное на 1-е сутки, для определения наличия ИР по ROC кривой, которое составило 17,6 нг/мл. Чувствительность – 71,2%, специфичность – 62,1%. Площадь под ROC кривой=0,780, 95% ДИ=0,649, 0,910, $p=0,002$. Кривые кумулятивной доли пациентов по времени дожития относительно концентрации грелина подтвердили достоверность разделения групп, и наибольшее расхождение кривых приходилось на точку 17,6 нг/мл, при критерии Log Rank (Mantel-Cox) равном 3,17 и $p=0,029$.

Определение грелина в комбинации с СЖК увеличивает их диагностическую значимость в отношении ИР. При комбинации этих показателей,

определенных в ранние сроки развития ИМ, площадь под кривой составила 0,86, что соответствует хорошему качеству модели (рисунок 9).

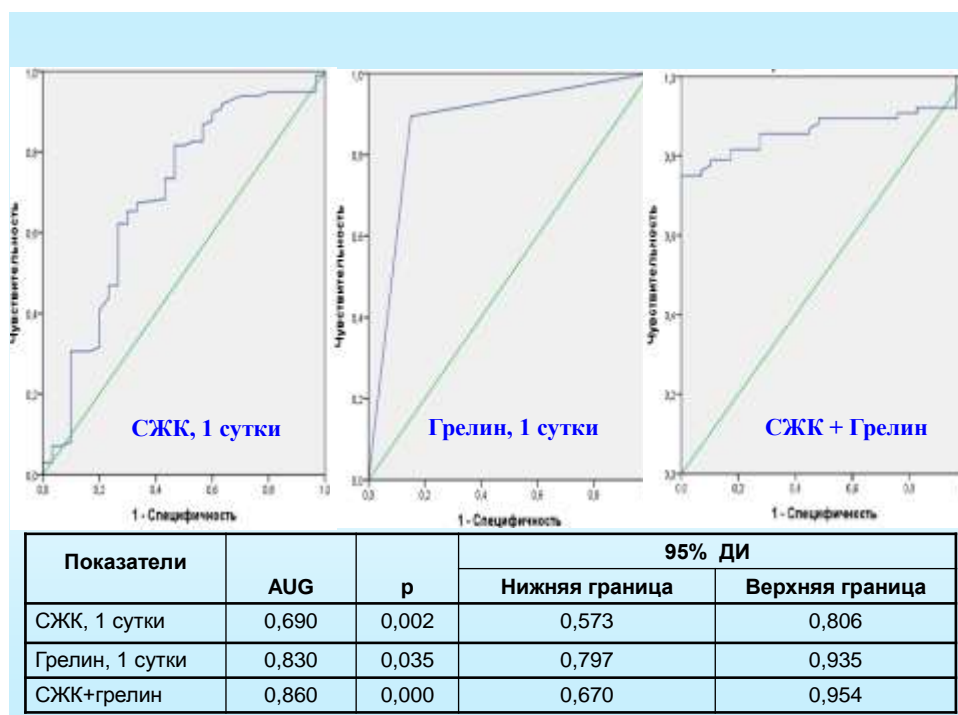


Рисунок 9 – Результаты ROC-анализа – диагностические возможности отдельного определения грелина и в комбинации со свободными жирными кислотами

Среди маркеров воспаления наиболее тесная связь с ИР была определена для фактора некроза опухоли альфа (таблица 23) как в остром, так и в раннем восстановительном периодах заболевания.

Таким образом, наиболее значимыми факторами, ассоциированными с выявлением ИР в госпитальном периоде инфаркта миокарда, наряду с инсулинемией и гипергликемией являются повышенный уровень СЖК, ретинолсвязывающего белка, фактора некроза опухоли альфа и грелина.

3.2.7 Результаты математического моделирования

Для создания математической классификационной модели, определяющей наличие ИР и степень ее выраженности при инфаркте миокарда, был использован пошаговый дискриминантный анализ. На первом шаге для построения дискриминантных функций были включены 20 показателей (таблица 24). Рассчитаны КЛКФ для ИР в сравнении с группой, не имеющей таковую.

Информативными показателями для классификации ИР у пациентов с ИМ на 1-е сутки развития заболевания оказались концентрации адипонектина, грелина, ИЛ-6 и ФНО- α :

$$\text{КЛДФ}_{1\text{-есутки}} = -3,877 + 0,095 \times \text{адипонектин} + 0,246 \times \text{грелин} - 0,025 \times \text{ИЛ-6} - 0,053 \times \text{ФНО-}\alpha$$

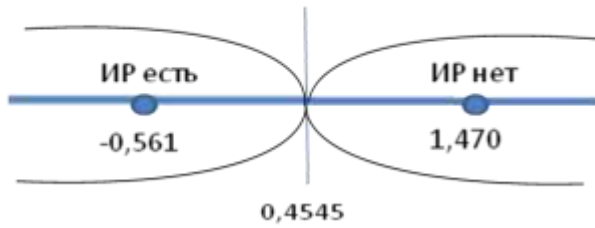
На 12-е сутки такими показателями были концентрации лептина и ФНО- α :

$$\text{КЛДФ}_{12\text{-есутки}} = -1,607 + 0,011 \times \text{лептин} + 0,097 \times \text{ФНО-}\alpha$$

Математическая модель, полученная с помощью дискриминантного анализа, позволяет диагностировать наличие или отсутствие ИР у пациентов с ИМ на 1-е и 12-е сутки заболевания, при этом рассчитанное значение КЛКФ должно быть максимально приближено к соответствующему центроиду (рисунок 6 и 7).

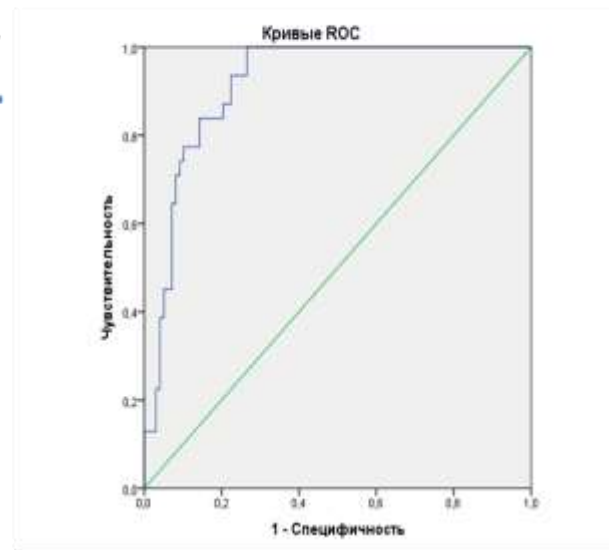
Центроиды кластеров для $\text{КЛДФ}_{1\text{-есутки}}$ и $\text{КЛДФ}_{12\text{-есутки}}$, соответственно, равны $-0,561; 1,470$ (рисунок 10) и $-1,311; 0,515$ (рисунок 10 и 11).

$$K.LD\Phi_{1,e} \text{ сутки} = -3,877 + 0,095 \times \text{адипонектин} + 0,246 \times \text{грелин} - 0,025 \times \text{ИЛ-6} - 0,053 \times \text{ФНОальфа}$$



Характеристики качества распознавания ИР с помощью приведенной модели на 1-е сутки ИМ:

- 82,2% - процент правильно классифицированных случаев ИР
- 83,9% - (специфичность, истинно отрицательные случаи) - правильно классифицированные случаи отсутствия ИР
- 81,6% - (чувствительность, истинно положительные случаи) - правильно классифицированные случаи наличия ИР
- 16,1% - ложноотрицательные случаи ИР
- 18,4% - ложноположительные случаи ИР

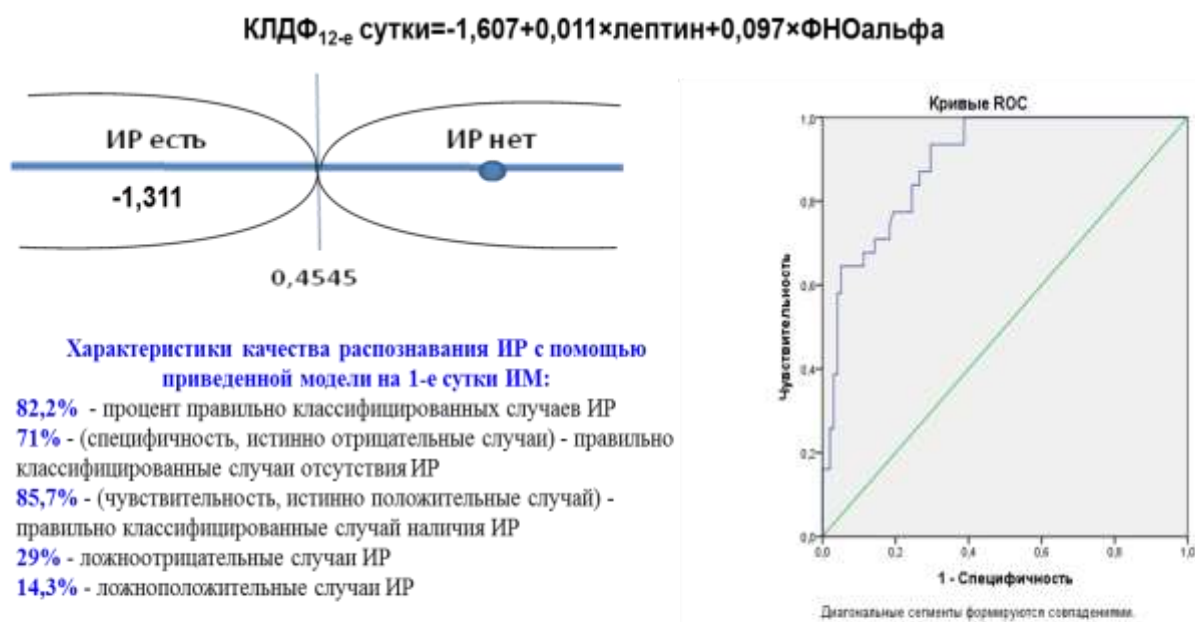


Площадь под ROC-кривой

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знач.	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
<i>0,914</i>	<i>0,024</i>	<i>0,000</i>	<i>0,867</i>	<i>0,962</i>

Рисунок 10 – Центроиды канонической линейной дискриминантной функции, ROC-кривая модели ИР и характеристики качества диагностики ИР в 1-е сутки ИМ

Модели оценки ИР на 1-е и 12-е сутки ИМ согласно ROC-кривым, представленным на рисунках, демонстрируют «отличные» классификационные свойства. Площадь под кривой для модели 1 – 0,914 (95% ДИ 0,867-0,962) (рисунок 10) и модели 2 – 0,894 (95% ДИ 0,838-0,950) (рисунок 11).



Площадь под ROC-кривой

Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая Знач.	Асимптотический 95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,894	0,029	0,000	0,838	0,950

Рисунок 11 – Центроиды канонической линейной дискриминантной функции, ROC-кривая модели ИР и характеристики качества диагностики ИР на 12-е сутки ИМ

Определение степени инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда

Определение степени ИР на 1-е и 12-е сутки ИМ

Информативными показателями для определения степени ИР на 1-е и на 12-е сутки ИМ оказались концентрация ФНО-α, СЖК, перекисей липидов, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, адипонектина и растворимого рецептора к лептину.

1-е сутки ИМ

КЛДФ₁ = -0,027 - 1,198 × ФНО-α 1с + 0,807 × сжк1с + 0,003 × перекиси1 + 1,821 × ХС-ЛПНВ + 0,427 × ХС-ЛПНП - 0,127 × адипонектин - 0,061 × РС к лептину

КЛДФ₂ = -2,278 + 1,223 × ФНО-α 1с + 0,480 × сжк1с - 0,006 × перекиси1 +

$1,609 \times \text{ХС-ЛПНВ} + 0,113 \times \text{ХС-ЛПНП} - 0,075 \times \text{адипонектин} + 0,023 \times \text{РС к лептину}$

12-е сутки ИМ

$\text{КЛДФ}_1 = -6,848 + 0,092 \times \text{глюкоза}_{12\text{с } 10\text{ч}} - 0,077 \times \text{С-пептид}_{12\text{с } 10\text{ч}} - 0,021 \times \text{инсулин}_{12\text{с } 10\text{ч}} + 0,002 \times \text{ат к ним}_{12\text{с}} + 0,006 \times \text{перекиси}_{12} + 0,101 \times \text{РС к лептину}$

$\text{КЛДФ}_2 = 0,892 - 0,526 \times \text{глюкоза}_{12\text{с } 10\text{ч}} - 0,325 \times \text{с-пептид}_{12\text{с } 10\text{ч}} + 0,069 \times \text{инсулин}_{12\text{с } 10\text{ч}} + 0,001 \times \text{ат к ним}_{12\text{с}} + 0,004 \times \text{перекиси}_{12} - 0,024 \times \text{РС к лептину}$

Ниже представлены примеры осуществления диагностики ИР при ИМ.

Пример 1. Пациент К., 61 год. Поступил с диагнозом: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка неосложненного течения (Killip I). Анамнез отягощен АГ, гиперхолестеролемией, стенокардией I функционального класса. ИМ и ОНМК в анамнезе отсутствуют. Сопутствующей патологии не выявлено. При исследовании лабораторных показателей на 1-е сутки выявлено: адипонектин – 10,2 мг/мл; грелин 20,8 нг/мл; интерлейкин 6 (ИЛ-6) – 6,1 пкг/мл; фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) – 7,2 пкг/мл.

$$\text{КЛДФ}_1 = -3,877 + 0,095 \times 10,2 + 0,246 \times 20,8 - 0,025 \times 6,1 - 0,053 \times 7,2 = 1,6747$$

С учетом того, что полученное значение КЛДФ_1 больше чем 0,4545 (точки разделения между группами) и ближе к центроиду 1,47 сделан вывод, что у пациента отсутствует нарушенная тканевая чувствительность к инсулину.

Пример 2. Пациент Н., 53 года. Дата госпитализации 16.05.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка осложненного течения (Killip II). Анамнез отягощен АГ, курением, гиперхолестеролемией, стенокардией III функционального класса. ИМ и ОНМК в анамнезе отсутствуют. Семейный анамнез отягощен ИБС (ближайшие родственники). Сопутствующей патологии не выявлено. Лабораторные данные на 1-е сутки: адипонектин – 8,9 мг/мл; грелин 18,9 нг/мл; интерлейкин 6 (ИЛ-6) – 12,1 пкг/мл; фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α) – 12,7 пкг/мл.

Подставляем значения концентраций маркеров в уравнение:

$$\text{КЛДФ}_1 = -3,877 + 0,095 \times 8,9 + 0,246 \times 18,9 - 0,025 \times 12,1 - 0,053 \times 12,7 = 0,4091$$

С учетом того, что полученное значение меньше чем 0,4545 (точки разделения между группами) и ближе к центроиду -0,561 у пациента №1 диагностируется ИР.

Таким образом, результаты математического моделирования указывают на высокую диагностическую значимость дислипидемии, адипокинового дисбаланса, дефицита грелина и активации провоспалительного статуса для оценки ИР в госпитальном периоде ИМ.

3.3 Инсулинорезистентность и годовой прогноз инфаркта миокарда

Согласно современным представлениям ИР, которая является патогенетической основой СД 2 типа, рассматривается как важный фактор риска ИБС и ИМ [8, 15, 26, 117]. Результаты исследований отчетливо демонстрируют наличие более худшего кардиоваскулярного прогноза у пациентов с СД 2 типа [111, 112, 113, 145, 430]. Характерное для пациентов с СД 2 типа раннее прогрессирование ССЗ и реинфаркты миокарда обусловлено нестабильностью атеросклеротической бляшки, избыточным апоптозом макрофагов в следствии подавление сигнального пути инсулина и усилением протромбогенной активности эндотелия и клеток крови. Менее изученной остается когорта пациентов с перенесенным ИМ и нарушенным гликемическим статусом, у которых, однако, СД 2 типа не был верифицирован. Между тем, получение новых данных в этой области важно для разработки терапевтических стратегий, базирующихся на применении сахароснижающих и кардиометаболических препаратов с целью улучшения качества жизни пациентов.

Для оценки взаимосвязи наличия инсулинорезистентности в госпитальном периоде инфаркта миокарда и развития его отдаленных осложнений были проанализированы данные 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин в возрасте $61,4 \pm 1,12$ лет) с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST.

У 154 пациентов в госпитальном периоде ИМ индекс QUICKI составлял 0,308 (0,306;0,310), что соответствовало наличию умеренной и выраженной ИР. У 46 пациентов признаков ИР не было обнаружено (индекс QUICKI равнялся 0,380(0,378;0,384)) и указывал на нормальную тканевую чувствительность к инсулину.

В течение года у всех обследуемых пациентов фиксировали наличие или отсутствие осложнения ИМ, таких как показатели общей и сердечно-сосудистой смертности, наличие повторных ИМ, прогрессирование стенокардии, декомпенсацию СН, потребовавшие госпитализации, – данные события расценивали как неблагоприятный исход. Структура и частота возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИР и без таковой представлена в таблице 24.

Таблица 24 – Конечные точки у больных ИМ с наличием и отсутствием ИР через 1 год от начала наблюдения в течение года после ИМ

Конечные точки	Больные ИМ с ИР n=154	Больные ИМ без ИР n=46	p
Нестабильная стенокардия	34 (22,08 %)	8 (17,39 %)	0,01
Повторный ИМ	36 (23,38 %)	5 (10,87 %)	0,01
Декомпенсация ХСН	36 (23,38 %)	9 (19,57 %)	0,02
Количество летальных исходов	15 (9,74 %)	3 (6,52 %)	0,01

Примечание: p - уровень статистической значимости

Было установлено, что наличие ИР у пациентов с ИМ сопровождалось более частым развитием случаев нестабильной стенокардии, декомпенсации СН. Следует отметить, что частота встречаемости неблагоприятных исходов в целом у пациентов с ИР была более высокой, чем у пациентов, не имеющих ИР. Так, в группе с ИР она составила 40,3%, в то время как у пациентов без ИР – 28,3%

($p=0,02$). Таким образом, наличие ИР в госпитальном периоде ИМ ассоциировано с развитием отдаленных неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений.

Тесную ассоциацию ИР и неблагоприятного годового исхода ИМ подтверждают результаты логистического регрессионного анализа (таблица 25).

Таблица 25 – Отношения шансов развития отдаленного неблагоприятного исхода у пациентов с инфарктом миокарда

Показатель	ОШ	95%-й ДИ	p
Возраст	1,17	0,97-1,40	0,10
ИР	7,70	1,87-31,65	0,02
Размер ИМ	1,06	1,00-1,10	0,01
Класс Киллип	2,90	1,35-6,13	0,01
Наличие ИМ в анамнезе	8,90	2,50-22,10	0,01
ЧКВ	0,25	0,08-0,80	0,02
Гликемия 1-е сутки, ммоль/л	1,04	0,99-1,10	0,33
Гликемия 12-е сутки, ммоль/л	1,00	0,87-1,20	0,94
Инсулинемия 1-е сутки, мкМЕ/мл	1,07	0,90-1,80	0,40
Инсулинемия 12-е сутки, мкМЕ/мл	1,00	1,00-1,20	0,50

Примечания: p – уровень статистической значимости,

ОШ – отношение шансов,

ДИ – доверительный интервал

Индекс QUICKI был включен в анализ наряду с такими показателями, как возраст пациентов, размер ИМ, определяемый по концентрации кардиоспецифических маркеров [192], класс Киллип, наличие ИМ в анамнезе и факт проведения ЧКВ. Из метаболических показателей анализировали уровень

гликемии и инсулинемии в остром и раннем восстановительном периодах заболевания.

Было установлено, что наличие ИР в госпитальном периоде увеличивает шансы развития неблагоприятного исхода в 7,7 раза (таблица 25) и занимает третье место по прогностической значимости после факта наличия ИМ в анамнезе и проведения реперфузионной терапии. При этом показатели гликемии и инсулинемии, оцененные как на начальном и конечном этапе стационарного периода, не обладают существенной прогностической значимостью.

Как видно из рисунка 12, кумулятивный риск развития неблагоприятного исхода выше в группе пациентов с ИР.

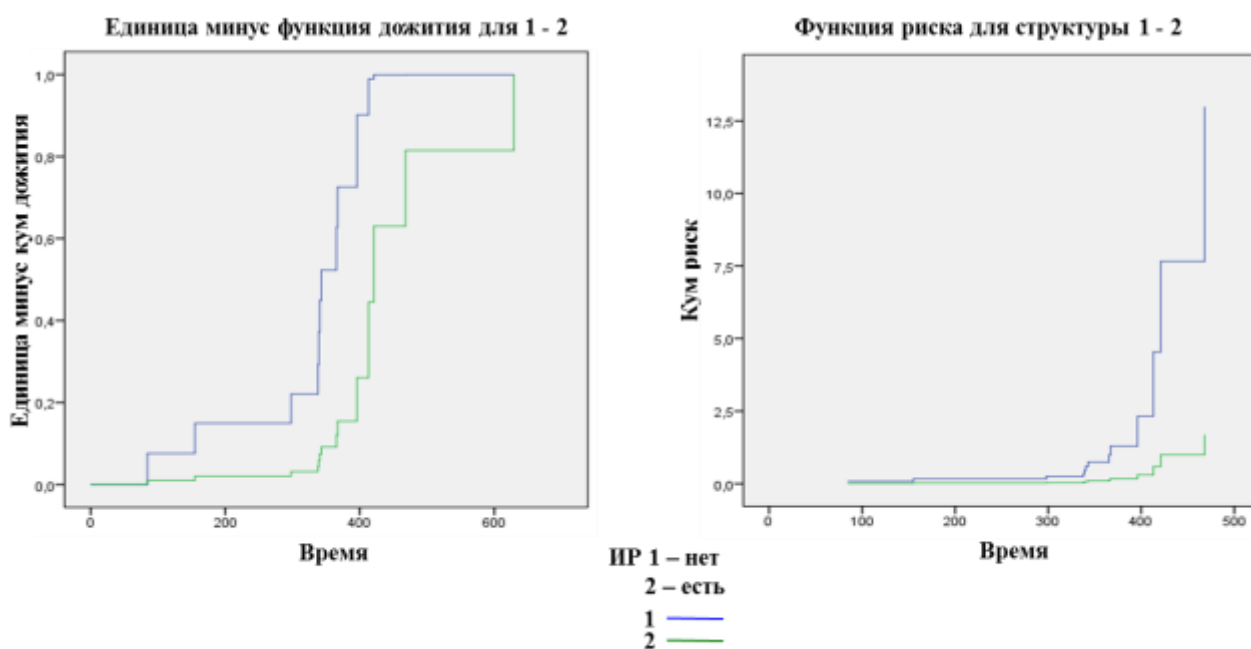


Рисунок 12 – Кумулятивный риск развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ

С учетом тесной связи ИР и неблагоприятного исхода ИМ с помощью регрессии Кокса был рассчитан индивидуальный риск развития неблагоприятного исхода в течение 1,3 года после перенесенного ИМ:

$$h(t)=h_0(t)\times\exp(2,041\times\text{ИР}),$$

где $h(t)$ – кумулятивная функция риска развития неблагоприятного исхода для конкретного пациента,

$h_0(t)$ – базовый риск, одинаков для всех пациентов, с течением времени возрастает с 0,01 до 1,68;

2,041 – коэффициенты β_1 – показывают влияние предиктора на функцию риска: при увеличении значения предиктора X_j на единицу риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз;

ИР – предиктор X_1 , соответственно, значение индекса QUICKI

$\exp(\beta_1 X_1)$ – экспоненциальная функция, показывает вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска. Модель статистически значима.

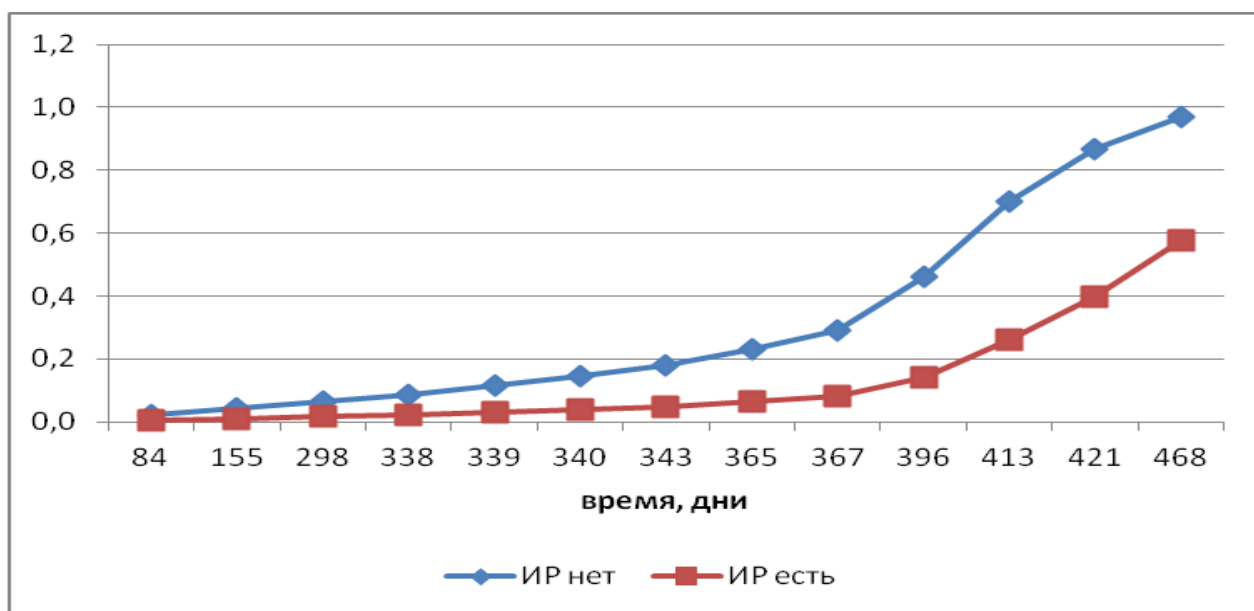


Рисунок 13 – Индивидуальный накопленный риск неблагоприятного исхода после перенесенного инфаркта миокарда

Применение модели позволяет рассчитать на основании определения индекса ИР в госпитальном периоде риск развития неблагоприятного исхода у конкретного больного ИМ в течение года после индексного события. Ниже приводятся примеры практического использования модели.

Пример 1: Пациент №1, 61 год. Дата госпитализации 25.03.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка

неосложненного течения (Killip I). Анамнезотягощен АГ, гиперхолестеролемией, стенокардией I функционального класса. ИМ и ОНМК в анамнезе отсутствуют. Сопутствующей патологии не выявлено. Лабораторные данные углеводного обмена на 1-е сутки: базальный уровень глюкозы 5,9 ммоль/л. Базальный уровень инсулина 7,5 мМЕ/мл. Параметры углеводного обмена на 12-е сутки: базальный уровень глюкозы 5,0 ммоль/л. Базальный уровень инсулина 5,3 мМЕ/мл. Индекс QUIСКИ на первые сутки составил 0,376, на 12-е сутки - 0,375, что соответствует нормальной тканевой чувствительности к инсулину.

Индивидуальный прогноз представлен в виде графика (рисунок 13). Каждая точка на кривой показывает накопленный риск возникновения неблагоприятного исхода к рассматриваемому моменту времени. Через год после приступа ИМ кумулятивный риск больного №1 составил 0,08, при этом у него не было выявлено неблагоприятных коронарных событий. Со временем потенциальный риск неблагоприятного прогноза возрастает и на 468 день после приступа ИМ составляет 0,6.

Пример 2: Пациент №2, 53 года. Дата госпитализации 16.05.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка осложненного течения (Killip II). Анамнезотягощен АГ, курением, гиперхолестеролемией, стенокардией III функционального класса. ИМ и ОНМК в анамнезе отсутствуют. Сопутствующей патологии не выявлено. Лабораторные данные углеводного обмена на 1-е сутки: базальный уровень глюкозы 6,2 ммоль/л. Базальный уровень инсулина 17,3 мМЕ/мл. Параметры углеводного обмена на 12-е сутки: базальный уровень глюкозы 5,7 ммоль/л. Базальный уровень инсулина 19,1 мМЕ/мл. Индекс QUIСКИ на первые сутки составил 0,287 на 12-е сутки – 0,275 что соответствует выраженной степени ИР.

Индекс QUIСКИ у пациента №2 ниже в среднем в 1,4 раза, чем у пациента №1, в течение всего госпитального периода наблюдения. При этом кумулятивный риск через год составляет 0,25, что в 3 раза выше, чем у пациента № 1. Со временем потенциальный риск возрастает и на 468 день после

перенесенного ИМ и составляет 0,99. В течение года (18.04.11) была повторная госпитализация данного пациента по поводу нестабильной стенокардии.

Таким образом, наличие ИР в госпитальном периоде ИМ тесно связано с развитием неблагоприятного исхода в отдаленном периоде инфаркта миокарда. Определение индекса ИР QUICKI в госпитальном периоде ИМ позволяет рассчитать риск развития отдаленных кардиоваскулярных осложнений.

3.4 Клинико-биохимические предикторы манифестации СД 2 типа в отдаленном периоде инфаркта миокарда

Согласно современным представлениям, СД 2 типа представляет собой важный и независимый фактор риска ИМ [2, 20, 25, 47]. Тем не менее, несмотря на то, что ИБС считается эквивалентом СД 2 типа, имеются немногочисленные данные о манифестации СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Между тем, выявление и понимание патофизиологических закономерностей, связывающих ИМ и СД 2 типа, может лечь в основу интенсивной многофакторной терапевтической интервенции, существенно снижающей риск первичной и комбинированной конечной точки и улучшить общий уровень медицинской помощи для пациентов с СД 2 типа.

Основная задача данного раздела работы заключалась в выявлении наиболее информативных клинико-биохимических параметров, ассоциированных с развитием сахарного диабета в течение года после перенесенного ИМ. В исследование включено 200 пациентов (130 мужчин и 70 женщин в возрасте $61,4 \pm 1,12$ лет) с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST. Критериями для включения в исследование были: наличие у пациентов острого ИМ с подъемом ST, подтвержденного согласно критериям ВНОК 2007 г., госпитализированных в первые 24 часа от начала развития симптомов. Критериями исключения являлись наличие в анамнезе и на момент развития индексного события впервые

выявленного СД 2 типа, тяжелые заболевания, влияющие на прогноз: анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, аутоиммунные заболевания, длительное лечение кортикостероидами, летальный исход в госпитальном и постгоспитальном (в течение 12 месяцев) периодах.

С целью верификации СД в госпитальном периоде (на 12-е сутки) и через год после перенесенного ИМ пациентам проводили ПГТТ согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [1]. Через год после перенесенного ИМ у 29 пациентов (**14,5%**) верифицирован диагноз СД 2 типа (рисунок 14).

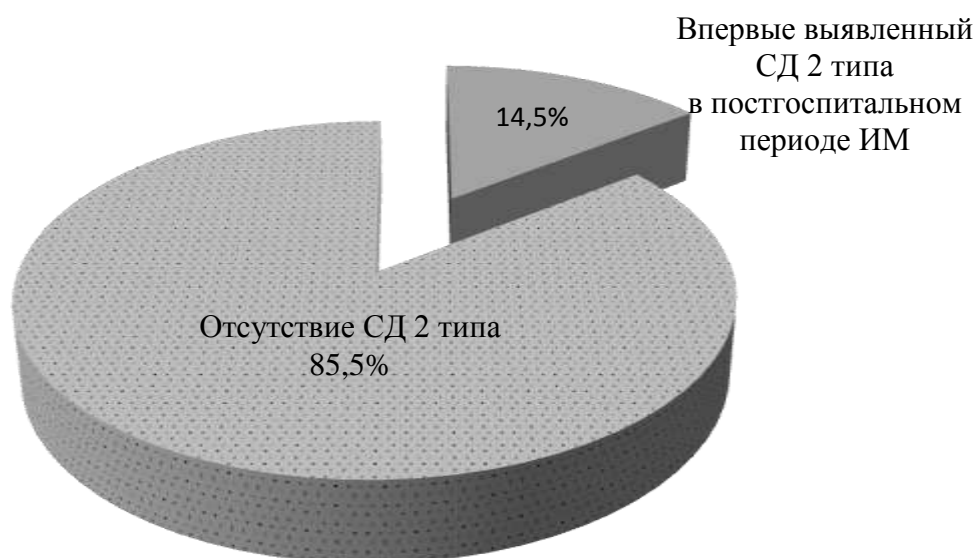


Рисунок 14 – Частота выявления СД в отдаленном периоде ИМ

У 5 пациентов диагноз был поставлен спустя 7 месяцев при обращении к эндокринологу, у 18 пациентов – через 9 месяцев после перенесенного ИМ при профилактическом осмотре в поликлинике по месту жительства, у 6 пациентов СД 2 типа был выявлен при плановом визите после 12 месяцев, в клинике нашего Центра.

Развитию СД в постгоспитальном периоде способствовало наличие факторов риска ССЗ и СД в анамнезе пациентов с ИМ. Все пациенты с диабетом, выявленным через год после перенесенного ИМ, имели избыточную массу тела и

артериальную гипертензию, а также наследственно отягощенный анамнез по ИБС и СД (таблица 26).

Таблица 26 – Клинико-anamнестическая характеристика пациентов в зависимости от наличия СД 2 типа, выявленного через год после перенесенного ИМ

Показатели	Пациенты без СД 2 типа, n=171	Пациенты с впервые выявленным СД 2 типа, n=29	p
Мужчины, n(%)	107 (62,94)	23 (79,31)	0,20
Возраст, годы	62,58±1,20	59,50±2,20	0,30
ИМТ, кг/м ²	25,50	29,02	0,04
Избыточная масса тела, n(%)	129 (75,44)	23 (79,31)	0,29
Артериальная гипертензия, n(%)	126 (73,68)	24 (82,76)	0,05
Гиперхолестеролемиа, n(%)	143 (83,63)	24 (82,76)	0,40
Курение, n(%)	123 (71,93)	18 (62,07)	0,22
Отягощенный семейный анамнез ИБС, n(%)	41 (23,97)	20 (68,97)	0,03
Отягощенный семейный анамнез по СД, n(%)	5 (2,92)	7 (24,14)	0,00
Клиника стенокардии до развития ИМ, n(%)	91 (53,22)	15 (51,72)	0,32
ИМ в анамнезе, n(%)	47 (27,49)	12 (41,38)	0,12
ОНМК/транзиторные ишемические атаки в анамнезе, n(%)	9 (5,26)	2 (6,89)	0,36
ХСН в анамнезе, n(%)	60 (35,09)	6 (20,69)	0,37
Глубина поражения: - Q-образующий ИМ - Q-необразующий ИМ	119 (69,59) 52 (30,41)	24 (84,76) 5 (17,24)	0,04 0,05
Локализация ИМ: - задняя стенка ЛЖ - задняя стенка ЛЖ с захватом ПЖ - передняя стенка ЛЖ	62 (35,61) 11 (6,43) 98 (57,31)	12 (42,1) 2 (6,89) 15 (51,72)	0,12 0,36 0,12
Острая левожелудочковая недостаточность при поступлении (Killip), n(%)			
- I	143 (83,63)	17 (57,9)	0,04
- II	18 (10,53)	7 (24,14)	0,04
- III	7 (4,09)	5 (17,24)	0,02
- IV	3 (1,75)	0	

Продолжение таблицы 26

Показатели	Пациенты без СД 2 типа, n=171	Пациенты с впервые выявленным СД 2 типа, n=29	p
- Нарушения ритма, n(%)	86 (50,29)	15 (51,72)	0,23
- Ранняя постинфарктная стенокардия, n(%)	10 (5,85)	7 (24,14)	0,02
- Рецидив ИМ (за период нахождения в стационаре), n(%)	7 (4,09)	5 (17,24)	0,03

Примечание: p - уровень статистической значимости

Инициации СД в отдаленном периоде ИМ предшествовало более тяжелое течение госпитального периода заболевания: у пациентов с манифестацией СД наиболее часто выявлялись Q-образующий ИМ, признаки ОЧН II-IV класса Killip. Из госпитальных осложнений ИМ преобладали РПИС и рецидив ИМ (таблица 26).

Постгоспитальный период ИМ у пациентов с манифестацией СД также отличался более тяжелым течением. Было установлено, что у пациентов с ИМ и СД чаще в течение года регистрируются случаи нестабильной стенокардии, повторного ИМ и декомпенсации сердечной недостаточности, потребовавшие госпитализации (таблица 27), при этом различий в проводимой терапии на постгоспитальном этапе не было выявлено. Пациенты обеих групп практически с одинаковой частотой принимали антитромбоцитарную (95% и 80,9% p=0,23), коронароактивную (98% и 96% p=0,46) и гиполипидемическую (89% и 75% p=0,75) терапию.

Таблица 27 – Неблагоприятные исходы у больных ИМ с наличием и отсутствием СД через 1 год от начала наблюдения в течение года после ИМ

Конечные точки	Больные ИМ без СД, n =171	Больные ИМ с СД, n =29	p
НС, n(%)	31 (18,13 %)	9 (31,03 %)	0,01
Повторный ИМ, n(%)	19 (11,11 %)	6 (20,69 %)	0,03
Декомпенсация ХСН, n(%)	35 (20,46 %)	11 (37,93 %)	0,02

Примечание: p - уровень статистической значимости

У пациентов с впервые выявленным СД 2 типа в остром периоде ИМ с помощью ПГТТ обнаружена нарушенная толерантность к углеводам, которую характеризовали закономерно более выраженная базальная и постпрандиальная гипергликемия и гиперинсулинемия (таблица 28). Постпрандиальный уровень глюкозы возрастал в 1,6 раза, инсулина – в 1,4 раза и С-пептида – в 1,9 раза относительно показателей практически здоровых лиц и в 1,2 раза, 1,4 раза и 1,7 раза соответственно относительно показателей пациентов без СД 2 типа.

Таблица 28 – Базальный и постпрандиальный уровни маркеров инсулинорезистентности на 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда

Параметры	Контрольная группа, n=33		Пациенты с ИМ без СД, n=171			Пациенты с ИМ + впервые выявленный СД 2 типа, n=29		
	Б	П	1-е сутки	12-е сутки		1-е сутки	12-е сутки	
				Б	П		Б	П
Глюкоза, ммоль/л	4,40 (3,60;5,50)	4,38 (3,40;5,80)	6,70 (5,70;8,10) ^a	6,40 (5,64;7,55) ^a	6,08 (5,50;6,80) ^a	6,85 (6,40;8,70) ^a	6,25 (5,64;7,20) ^a	7,20 (5,50;8,70) ^{acd}
Инсулин, мМЕ/мл	12,50 (8,70;18,50)	28,12 (4,80;43,20)	11,93 (6,60;18,30)	12,28 (5,96;39,1)	28,31 (19,75;43,85) ^d	17,67 (12,42;24,21) ^{ac}	16,18 (5,23;22,50) ^{ac}	40,61 (14,94;66,20) ^{acd}
С-пептид, нг/мл	1,20 (0,73;1,87)	1,78 (0,73;1,98)	1,00 (0,55;1,43)	0,98 (0,58;1,40)	2,33 (0,67;1,76) ^a	0,88 (0,68;1,31)	1,00 (0,78;1,67)	3,89 (1,65;5,66) ^{acd}

Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ между значениями параметров на 1-е и 12-е сутки,

^c – $p < 0,05$ между группами пациентов,

^d – $p < 0,05$ между базальным и постпрандиальным уровнем

Б – базальный уровень,

П – постпрандиальный уровень

Манифестация СД у обследованных пациентов, очевидно, связана с прогрессированием нарушенной резистентности к инсулину, диагностированной в госпитальном периоде ИМ. При анализе индекса ИР QUIСКИ, оцененного в остром периоде ИМ, обнаружены существенные различия между группами пациентов с СД и без СД (рисунок 15). В группе пациентов с впервые выявленным СД, индекс QUIСКИ составил $0,293 \pm 0,012$ и соответствовал выраженной тканевой ИР, через год индекс QUIСКИ снижался и составил $0,280 \pm 0,014$ ($p=0,004$). У пациентов без СД индекс QUIСКИ соответствовал умеренной степени ИР ($0,308 \pm 0,012$) как в остром периоде, так и через год после ИМ ($0,319 \pm 0,011$). Следует отметить, что в обеих группах пациентов индекс QUIСКИ был ниже значений контрольной группы ($0,380 \pm 0,010$).

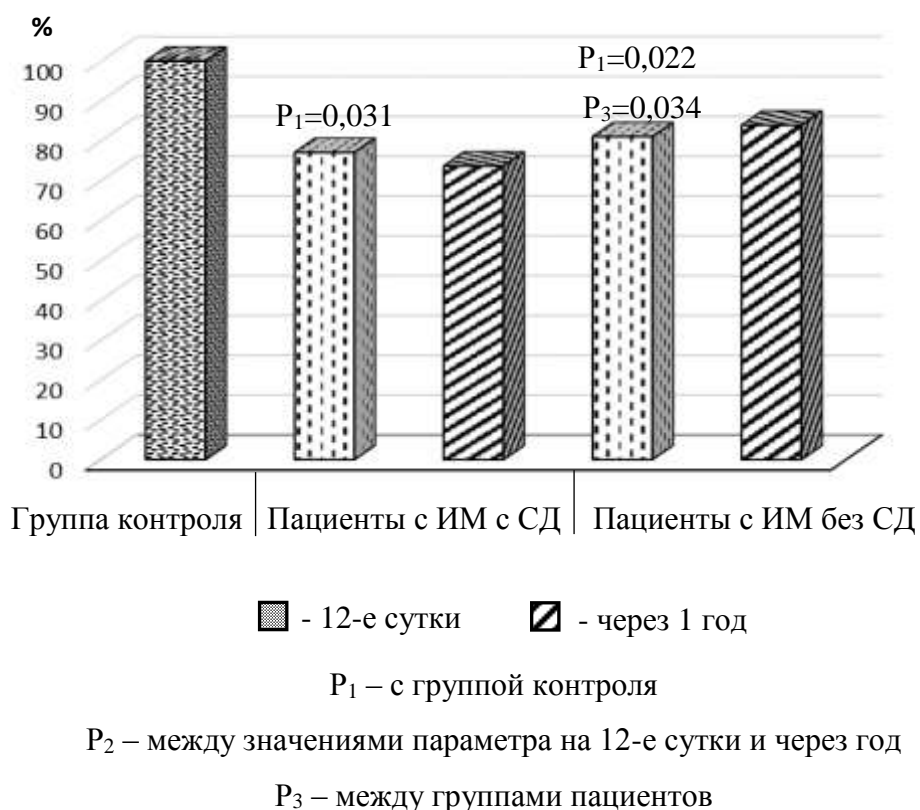


Рисунок 15 – Индекс QUIСКИ у пациентов с ИМ и манифестацией СД (в % от контрольной группы)

Кроме нарушений углеводного обмена обнаружены изменения липидного обмена. Так у пациентов с дебютом СД наблюдалось увеличение концентрации

ТАГ, ХС-ЛПОНП, индекса апоВ/апоА и снижение ХС-ЛПВП по сравнению с показателями пациентов без СД и лиц контрольной группы (таблица 29).

Таблица 29 – Показатели липидного профиля в госпитальном периоде инфаркта миокарда в зависимости от наличия СД 2 типа, выявленного через год

Параметры	Контроль ная группа, n=33	Пациенты с ИМ без СД через год после ИМ, n=171		Пациенты с впервые выявленным СД 2 типа через год после ИМ, n=29	
		1 сутки	12 суток	1 сутки	12 суток
ОХС, ммоль/л	4,30 (3,50;6,10)	5,55 (4,40;6,50) ^a	5,40 (4,40;6,40)	5,50 (4,20;7,00) ^a	5,70 (4,90;6,10)
ТАГ, ммоль/л	1,13 (0,78;1,23)	1,60 (1,15;2,17)	2,05 (1,43;2,70) ^b	2,75 (2,01;2,87) ^a _c	2,57 (1,44;3,22)
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,31 (1,02;1,72)	1,02 (0,83;1,16)	1,02 (0,84;1,16)	0,78 (0,58;0,94) ^a _c	0,84 (0,58;1,13)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,03 (1,51;2,55)	2,74 (2,09;3,41)	2,62 (1,95;3,35)	1,98 (1,86;3,10)	2,41 (0,82;2,56)
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	0,44 (0,33;0,53)	0,73 (0,52;0,98)	0,93 (0,65;1,23) ^b	1,25 (0,91;1,30) ^a _c	1,17 (0,65;1,46)
Апо-В, г/л	1,02 (0,76;1,25)	1,18 (0,95;1,39)	1,36 (1,08;1,64) ^b	1,51 (1,19;1,72) ^a	1,38 (1,21;1,84)
Апо-А1, г/л	1,43 (1,29;1,73)	1,27 (1,11;1,42)	1,38 (1,18;1,74) ^b	1,13 (1,06;1,22) ^a	1,15 (1,01;1,63)
Апо-В/ Апо-А1	0,71 (0,59;1,00)	0,90 (0,75;1,12)	0,92 (0,73;1,16)	1,25 (1,12; 1,62) ^{ac}	1,05 (0,83;1,60)
СЖК, ммоль/л	0,20 (0,10;1,10)	1,63 (1,24;2,00) ^a	0,54 (0,41;0,73) ^b	1,91 (1,62;2,05) ^a	0,90 (0,59;0,99) ^b _c

Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ между значениями параметров на 1-е и 12-е сутки,

^c – $p < 0,05$ между группами

Наиболее интенсивно изменялся уровень СЖК: у больных с СД установлено повышение концентрации СЖК на 1-е сутки в 9 раз, в группе пациентов без СД — в 8,2 раза по сравнению с группой контроля, при этом отмечены статистически значимые различия между показателями данных групп больных (таблица 29).

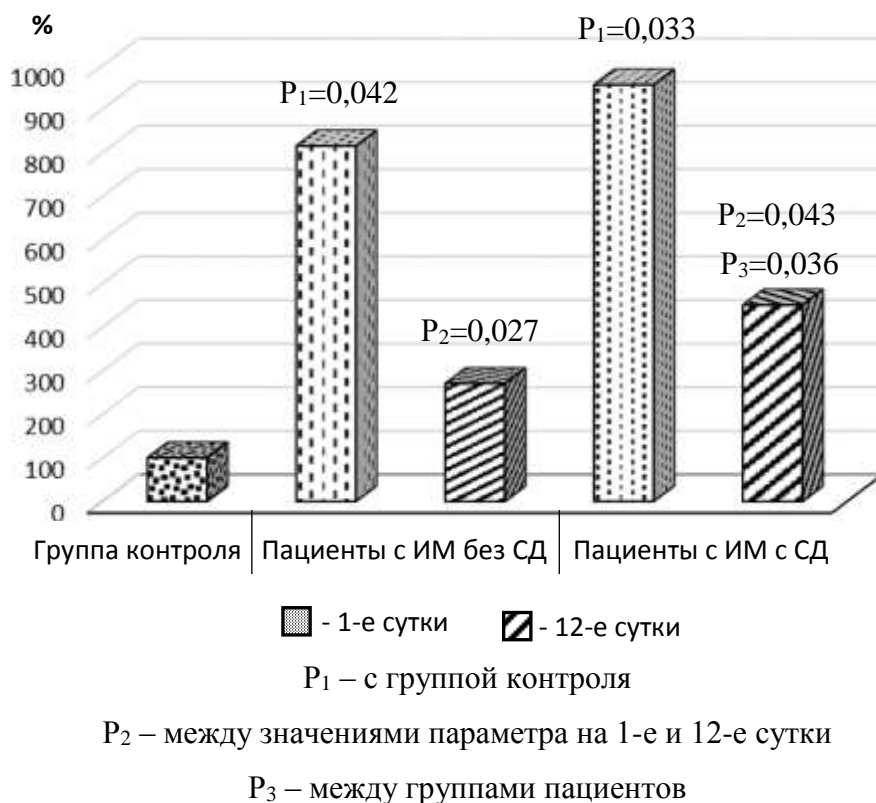


Рисунок 16 – Концентрация свободных жирных кислот в госпитальном периоде инфаркта миокарда в зависимости от наличия СД 2 типа, выявленного через год (в % от контрольной группы)

К 12-м суткам заболевания у пациентов обеих групп концентрации СЖК снижались по сравнению с таковыми в 1-е сутки, но оставались выше значений контрольной группы в среднем более чем в 3,5 раза (рисунок 16).

Результаты исследования особенностей адипокинового профиля и динамики грелина у пациентов на 1-е и 12-е сутки ИМ в зависимости от манифестации СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде представлены в таблицах 30 и 31.

На 1-е сутки ИМ у пациентов без СД выявлено увеличение концентрации лептина в 2 раза, РСБ в 4,6 раза на фоне снижения уровня защитного антидиабетических факторов адипонектина в 1,4 и грелина в 3,23 раза относительно группы здоровых лиц (таблица 30). У пациентов, у которых в дальнейшем через год после перенесенного ИМ был выявлен СД 2 типа, госпитальный период сопровождался более выраженными изменениями изучаемых показателей. На 1-е сутки ИМ уровень диabetогенных адипокинов (лептина, резистина, РСБ) был в 1,8; 1,9; 1,4 раза выше по сравнению с пациентами без СД 2 типа (таблица 30). Содержание адипонектина и грелина в группе пациентов с СД 2 типа было снижено в 1,4 и 4 раза относительно контрольной группы и в 1,18 и 1,23 раза в сравнении с пациентами без СД 2 типа.

Таблица 30 – Концентрация адипокинов и грелина на 1-е сутки инфаркта миокарда

Показатели	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ, n=200	
		Пациенты с ИМ без СД 2 типа, n=171	Пациенты с ИМ в сочетании с СД 2 типа, n=29
Лептин, нг/мл,	6,98 (4,50;9,75)	14,34 (9,54;27,67) ^a	26,29 (20,45;29,31) ^{a b}
Резистин, нг/мл	7,00 (3,80;9,80)	8,67 (4,60;10,78)	16,66 (9,98;18,22) ^{a b}
РСБ, мкг/мл	47,50 (20,00;76,70)	216,95 (185,20;246,25) ^a	299,85 (212,60;278,90) ^{a b}
Адипонектин, мг/мл	11,35 (7,30;13,05)	11,20 (9,00;15,20)	8,10 (6,50;8,50) ^{a b}
Грелин, нг/мл	55,20 (31,60;90,20)	17,06 (14,80;17,67) ^a	13,81 (11,21;18,27) ^{a b}

Примечания: ^a – p<0,05 с группой контроля,

^b – p<0,05 различия между группами

На 12-е сутки ИМ у пациентов без СД отмечено снижение концентрации лептина в 1,4 раза, РСБ в 1,17 раза. Содержание резистина и адипонектина было в

пределах значений контрольной группы, сохранялся дефицит грелина. У больных с манифестацией СД оставались выраженными изменения и на 12-е сутки госпитального периода. Уровень лептина, резистина, РСБ был повышен в 1,8, 1,4, 1,3 раза соответственно по сравнению с группой пациентов без СД (таблица 31). Концентрация адипонектина и грелина была снижена в 1,35 и 1,31 раза по сравнению с пациентами без СД (таблица 31).

Таблица 31 – Концентрация адипокинов и грелина на 12-е сутки инфаркта миокарда

Показатели	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ, n=200	
		Пациенты с ИМ без СД2 типа, n=171	Пациенты с ИМ в сочетании с СД 2 типа, n=29
Лептин, нг/мл,	6,98 (4,50;9,75)	10,13 (8,43;22,80) ^a	18,69 (14,86;27,30) ^{a b}
Резистин, нг/мл	7,00 (3,80;9,80)	8,60 (4,60;10,50)	11,76 (9,89;17,38) ^{a b}
РСБ, мкг/мл	47,50 (20,00;76,70)	185,88 (194,23;248,75) ^{a b}	243,35 (184,20;245,10) ^{a b}
Адипонектин, мг/мл	11,35 (7,30;13,05)	11,45 (8,63;15,00)	8,50 (7,90;13,80) ^{a b}
Грелин, нг/мл	55,20 (31,60;90,20)	16,86 (13,12;18,20) ^a	12,86 (11,12;18,20) ^{a b}

Примечания: ^a – p<0,05 с группой контроля,

^b – p<0,05 различия между группами

Ключевым моментом в патогенезе СД 2 типа является активация хронического воспаления и клеточных систем, способных вырабатывать провоспалительные цитокины, обладающие негативными эффектами, в том числе на бета-клетки поджелудочной железы [272, 546, 563].

Результаты оценки провоспалительного статуса у пациентов с ИМ и манифестацией СД 2 типа представлены в таблицах 32 и 33. На 1-е сутки ИМ у пациентов без СД содержание ИЛ-6, СРБ, ФНО альфа было повышено в 3,8; 23;

11,7 раза соответственно по сравнению с контрольной группой (таблица 32). У пациентов с манифестацией СД 2 типа концентрация ИЛ-6, СРБ, ФНО была увеличена в среднем в 1,7 раза по сравнению с пациентами без СД 2 типа (таблица 31). На 12-е сутки у пациентов с ИМ без СД концентрация ИЛ-6 уменьшилась в 1,9 раза; С-реактивного белка в 2,2 раза относительно 1-х суток. Исключение составил ФНО альфа, уровень которого, напротив, увеличился на 41% (таблица 33).

У пациентов с ИМ и СД 2 типа содержание провоспалительных факторов (ИЛ-6 и С-РБ) на 12-е сутки заболевания снижалось по сравнению с 1-ми сутками в 2,3 и 1,8 раза, но оставалось выше в 1,4 и в 2,1 раза от значений группы пациентов без СД 2 типа (таблица 33). Уровень ФНО альфа увеличивался на 32 % и превышал значения группы без СД 2 типа в 1,65 раза (таблица 33).

Таблица 32 – Провоспалительные факторы плазмы крови на 1-е сутки инфаркта миокарда

Показатели	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ, n=200	
		Пациенты с ИМ без СД 2 типа, n=171	Пациенты с ИМ в сочетании с СД 2 типа, n=29
ИЛ-6, пкг/мл	3,90 (2,80;4,10)	14,78 (9,02;21,64) ^a	25,92 (14,45;38,03) ^{a b}
СРБ, мг/мл,	1,15 (0,86;2,10)	26,41 (14,00;40,80) ^a	45,00 (15,97;60,00) ^{a b}
ФНО-α, пкг/мл	1,20 (0,90;2,10)	14,00 (12,87;22,86) ^a	24,80 (21,64;23,50) ^{a b}

Примечания: ^a – p<0,05 с группой контроля,

^b – p<0,05 различия между группами

Таблица 33 – Биохимические показатели на 12-е сутки инфаркта миокарда

Показатели	Группа контроля, n=33	Пациенты с ИМ, n=200	
		Пациенты с ИМ без СД, n=171	Пациенты с ИМ в сочетании с СД 2 типа, n=29
ИЛ-6, пкг/мл	3,90 (2,80;4,10)	7,76 (2,7;12,19) ^a	11,24 (9,36;14,94) ^{a b}
СРБ, мг/мл,	1,15 (0,86;2,10)	11,87 (5,00;20,47) ^a	25,0 (6,00;37,21) ^{a b}
ФНО- α , пкг/мл	1,20 (0,90;2,10)	19,80 (11,84;23,25) ^a	32,76 (21,56;44,57) ^{a b}

Примечания: ^a – $p < 0,05$ с группой контроля,

^b – $p < 0,05$ различия между группами

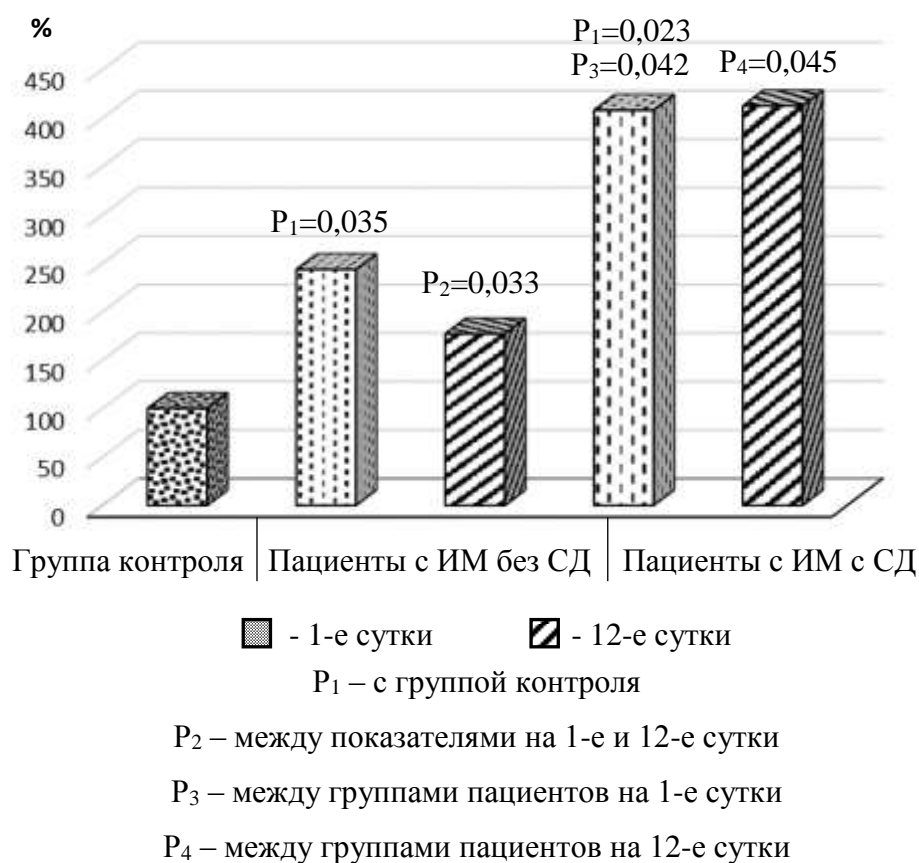


Рисунок 17 – Содержание ингибитора активатора плазминогена 1 типа на 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда (в % от контрольной группы)

В обеих группах пациентов на 1-е сутки ИМ наблюдалось увеличение концентрации ИАП-1 ((85,80 (37,24;131,00) нг/мл – пациенты без СД; 143,70 (137,00;183,10) нг/мл – пациенты с манифестацией СД) по сравнению с контрольной группой (35,25 (28,30;46,30) нг/мл)). При этом концентрация ИАП-1 в группе с СД была увеличена в среднем в 1,7 раза по сравнению с пациентами без СД (рисунок 16). На 12-е сутки существенной динамики ИАП-1 выявлено не было (62,34(37,24;102,10) нг/мл и 145,30 (85,79;202,50) нг/мл) (рисунок 17).

С помощью логистического регрессионного анализа выявлены факторы, имеющие наиболее тесную связь с манифестацией СД в течение года после перенесенного ИМ (таблица 34).

В ряду клинических показателей наиболее статистически значимыми параметрами оказались тяжесть острой сердечной недостаточности и размер ИМ.

Таблица 34 – Отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при развитии сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда (клинические данные)

Показатели	ОШ	95% ДИ	AUC	p
Возраст, годы	0,99	0,74-3,57	0,46	0,77
Класс киллип	1,63	1,01-1,81	0,53	0,02
Количество пораженных артерий	1,38	0,91-3,67	0,59	0,18
Фракция выброса	1,01	0,99-1,14	0,52	0,81
ИМТ	1,10	1,21-2,74	0,61	0,03
Размер ИМ	1,20	1,04-2,10	0,50	0,02
ЧКВ	0,26	0,10-0,90	0,75	0,04
Инсулинорезистентность	4,17	1,12-15,58	0,91	0,03

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля

Из антропометрических показателей повышенный ИМТ также имел тесную связь с реализацией СД. Однако наличие ИР в госпитальном периоде вносило наиболее весомый вклад в манифестацию СД и в 4 раза увеличивало риск развития СД 2 типа через год после перенесенного ИМ (таблица 34).

Наиболее информативными маркерами СД среди показателей углеводного метаболизма были концентрации глюкозы, инсулина и С-пептида, измеренные на 12-е сутки развития ИМ. Увеличение уровня глюкозы и инсулина повышало риск ИР в среднем в 3 раза, а С-пептида – в 1,5 раза.

Из параметров липидного обмена концентрация СЖК имела независимую связь с развитием ИР при ИМ. Повышение уровня СЖК в 1-е сутки на 1 ммоль/л увеличивало шансы развития ИР в 1,8 раза, на 12-е сутки в 2 раза. В то время как увеличение концентрации ТАГ и ХС-ЛПОНП хоть и имело статистически значимую связь с манифестацией СД, но не отличалось высокой диагностической специфичностью и чувствительностью: площадь под кривой, равная 0,65, что соответствовало неудовлетворительному качеству модели (таблица 35).

Несмотря на наличие статистической значимости различий для адипокинов – резистина и лептина, а также провоспалительного фактора С-РБ, данные маркеры не обладали высокой диагностической специфичностью и чувствительностью, что отражает площадь под кривой, равная 0,6 и соответствующая низкому качеству модели (таблица 36).

По площади под кривой ($AUC > 0,75$) наиболее чувствительными и специфичными маркерами оказались адипонектин, грелин, РСБ, фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-6 и ингибитор активатора плазминогена. Низкий уровень адипонектина в госпитальном периоде ИМ увеличивал шансы развития СД в среднем на 50%, грелина – на 78-81%. Высокий уровень ФНО- α , ИЛ-6, РСБ и ИАП-1, увеличивал риск развития СД в 1,5; 1,4; 1,8 и 2 раза соответственно (таблица 36).

Таблица 35 – Отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при развитии сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда (липидный и углеводный обмен)

Показатели	1-е сутки				12-е сутки			
	ОШ	95%-й ДИ	AUC	p	ОШ	95%-й ДИ	AUC	p
Глюкоза, ммоль/л	1,07	1,05-1,19	0,62	0,01	2,99	1,77-5,95	0,87	0,03
Инсулин, мМЕ/мл	1,08	1,01-1,17	0,74	0,04	2,99	1,01-1,47	0,83	0,04
С-пептид, нг/мл	1,98	1,03-1,22	0,58	0,33	1,52	1,08-1,97	0,79	0,02
ОХС, ммоль/л	1,14	1,01-1,02	0,51	0,41	0,93	0,99-1,05	0,47	0,64
ТАГ, ммоль/л	1,82	1,07-1,89	0,65	0,00	1,22	1,11-1,35	0,58	0,04
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,87	0,98-1,04	0,42	0,86	0,42	0,99-1,00	0,48	0,22
ХС-ЛПНП, ммоль/л	0,99	0,47-3,60	0,47	0,96	0,51	0,80-1,23	0,34	0,20
ХС-ЛПОНП, ммоль/л	3,74	0,59-1,64	0,65	0,00	2,18	1,09-1,51	0,58	0,04
Апо В, г/л	1,20	0,17-4,40	0,61	0,43	0,82	0,61-1,60	0,52	0,54
Апо А, г/л	1,05	0,96-1,04	0,48	0,96	0,80	0,83-1,57	0,49	0,60
Апо В/ Апо А	0,98	1,52-9,21	0,65	0,90	1,83	0,17-6,49	0,51	0,06
СЖК, ммоль/л	2,90	1,38-6,11	0,70	0,01	1,82	0,60-5,51	0,56	0,029

Примечание: p – достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля

Таблица 36 – Отношение шансов (ОШ), 95% доверительный интервал (ДИ) и площадь под характеристической ROC-кривой (AUC) при развитии сахарного диабета через год после перенесенного инфаркта миокарда (адипокины, грелин, провоспалительные и протромбогенные факторы)

Показатели	1-е сутки				12-е сутки			
	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC	ОШ	95%-й ДИ	p	AUC
Лептин, нг/м	1,02	1,01-1,09	0,25	0,55	1,02	1,01-1,06	0,36	0,54
Резистин, нг/мл	1,06	0,99-1,12	0,12	0,63	1,12	1,00-1,02	0,01	0,78
Адипонектин, мг/мл	0,41	0,39-1,02	0,01	0,84	0,53	0,49-1,44	0,04	0,83
РСБ, нг/мл	1,61	0,95-1,22	0,03	0,86	1,99	0,93-1,35	0,03	0,89
Грелин, нг/мл	0,19	0,85-2,70	0,03	0,93	0,22	0,93-1,03	0,04	0,94
ИЛ-6, пг/мл	1,35	1,06-4,49	0,02	0,79	1,42	0,35-1,84	0,03	0,78
СЖК, ммоль/л	2,90	1,38-6,11	0,01	0,70	1,82	0,60-5,51	0,29	0,56
СРБ, мг/мл	1,03	0,44-1,53	0,01	0,60	1,01	0,98-3,41	0,59	0,53
ФНО- α , пг/мл	1,54	1,01-1,08	0,03	0,81	1,52	0,67-1,28	0,03	0,76
ИАП-1 типа, нг/мл	1,80	0,10-1,66	0,01	0,87	2,10	1,29-2,88	0,01	0,88

Примечание: p - достигнутый уровень значимости при сравнении с группой контроля

С помощью регрессии Кокса был рассчитан индивидуальный прогноз риска развития сахарного диабета в течение 1,7 года после перенесенного ИМ. В качестве переменных в уравнение вошли концентрация СЖК, адипонектин и РСБ оцененные на 12-е сутки, ИР, возраст и фракция выброса:

$$h(t)=h_0(t)\times\exp(1,571\times\text{СЖК}_{12\text{сутки}}+(-0,019)\times\text{адипонектин}_{12\text{-сутки}}+(-1,686)\times\text{ИР}+0,001\times\text{РСБ}_{12\text{-сутки}}+0,023\times\text{возраст}+(-0,44)\times\text{фракция выброса левого желудочка}),$$

где $h(t)$ – кумулятивная функция риска развития СД для конкретного пациента,
 $h_0(t)$ – базовый риск, одинаков для всех пациентов, с течением времени возрастает с 0,098 до 27,02;
 1,571, -0,019, -1,686, 0,001, 0,023, - 0,44 – коэффициенты $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$ - показывают влияние каждого предиктора на функцию риска: при увеличении значения предиктора X_j на единицу риск наступления события возрастает в $\exp(\beta_j)$ раз;
 СЖК, адипонектин, РСБ, индекс ИР, возраст, фракция выброса – предикторы $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ соответственно,
 $\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2)$ - экспоненциальная функция, показывает вклад имеющихся у данного индивидуума факторов риска.

Применение модели позволяет прогнозировать на основании биохимических данных в госпитальном периоде риск развития сахарного диабета у конкретного больного ИМ.

Пациент №1, 49 лет. Дата госпитализации 25.04.10. Диагноз при поступлении: Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка неосложненного течения (Killip I). Анамнез отягощен АГ, гиперхолестеремией, стенокардией I функционального класса. Сопутствующей патологии не выявлено, ФВ-68 %. Лабораторные данные на 12 сутки: СЖК – 0,47 мкмоль/л (норма до 0,6 мкмоль/л); адипонектин – 11,2 мг/мл (норма 11,35 (7,3;13,5) мг/мл), РСБ-149,85 нг/мл (норма 47,5 (20,0;76,7) нг/мл), индекс QUICKI-0,379.

У второго пациент №2, 59 лет, поступившего 18.03.10 с диагнозом Q-образующий ИМ передней стенки левого желудочка осложненного течения (Killip III) с фракцией выброса (ФВ) 40% содержание СЖК и РСБ на 12-е сутки было в 2,56 и 1,8 раза выше, чем у пациента №1 и составило 1,1 ммоль/л и 270 нг/мл, соответственно. Концентрация адипонектина равнялась 9,5 мг/мл и была ниже в 1,18 раза. Индекс QUIСКИ – 0,287.

Использование формулы позволяет для пациентов рассчитать индивидуальный накопленный риск манифестации СД, который представлен в виде графика (рисунок 18).

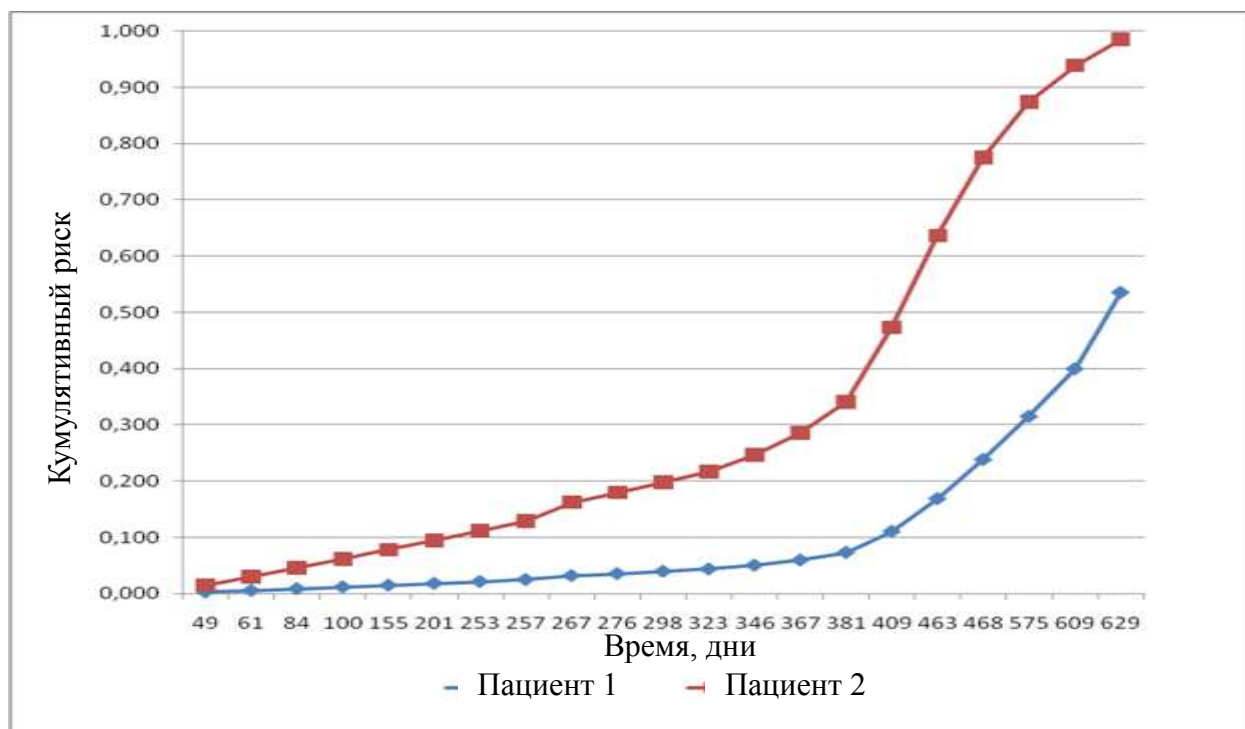


Рисунок 18 – Индивидуальный накопленный риск развития сахарного диабета после перенесенного инфаркта миокарда (пояснения в тексте)

Каждая точка на кривой показывает накопленный риск манифестации СД к рассматриваемому моменту времени. Через год после перенесенного ИМ кумулятивный риск больного № 2 составляет 0,286, что в 5 раз выше, чем у пациента № 1. Действительно, через год при плановом визите к эндокринологу был верифицирован диагноз СД. У пациента №1, напротив, за весь период

наблюдения у пациента № 1 не было выявлено базальной и постпрандиальной гипергликемии и гиперинсулинемии.

Таким образом, манифестация СД в отдаленном периоде ИМ связана с тяжестью его течения на госпитальном и постгоспитальном этапах и сочетается с нарушением не только углеводного, но и липидного обменов, особенно возрастанием концентрации СЖК, адипокиновым дисбалансом, активацией факторов с провоспалительной и протромбогенной активностью.

3.5 Клинико-лабораторный мониторинг эффективности длительной терапии аторвастатином у больных с инфарктом миокарда

ИМ рассматривается как мультифакториальное заболевание, главными причинами которого является дислипидемия, атеротромбоз, активация локального вялотекущего воспаления в области атеросклеротической бляшки и эндотелиальная дисфункция [142, 297, 344, 417, 429]. Актуальным является поиск лечебных препаратов, способных одновременно нормализовать максимальное количество ключевых звеньев патогенеза ИМ. Принимая во внимание, что основной причиной заболеваний сердечно-сосудистой системы является нарушение липидтранспортной функции крови, логично предположить, что предпочтение должно отдаваться препаратам, нормализующим ее и обладающим, наряду с этим, способностью воздействовать на маркеры атеротромбоза, ИР и воспаления [425, 477, 478, 517, 520, 534]. Одним из таких перспективных препаратов может быть аторвастатин, ингибитор гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, снижающий содержание ХС. Положительные клинические эффекты аторвастатина связаны не только с его выраженным гиполипидемическим действием, но и с множественными нелипидными эффектами (улучшением функции эндотелия, уменьшением асептического воспаления и т. д.) [29, 501, 502, 506, 510, 523]. В то же время, данные крупных

мета-анализов, проведенных в период с 2009 по 2010 гг. свидетельствуют в пользу того, что терапия аторвастатином ассоциируется с риском развития СД [506, 507]. Между тем, взаимосвязь между терапией статинами и частотой впервые выявленного СД, а также механизмы данного феномена изучены недостаточно. Основная задача данного раздела работы заключалась в оценке дозозависимых эффектов аторвастатина на параметры углеводного обмена, липидного, адипокинового, провоспалительного и протромбогенного статусов у пациентов в течение года после перенесенного инфаркта миокарда.

Согласно результатам проведенного исследования на 1-е сутки ИМ у пациентов I и II группы обнаружены более высокие атерогенные показатели липидного спектра в сравнении с группой здоровых добровольцев (таблица 37). Так, концентрация ОХС была выше значений контрольной группы в 1,24 и 1,30 раза соответственно. Содержание атерогенных фракций ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП в 1,19-1,29 и 1,88-2,13 раза соответственно. Концентрация Апо-В и индекса Апо-В/Апо-А1 превышала показатели здоровых лиц в 1,36-1,39 и в 1,65-1,83 раза. Содержание ТАГ и СЖК было увеличено в 1,45-1,59 и 3,8-5,09 раза соответственно. ИА увеличился в 2,18-2,37 раза. Обнаружено снижение концентрации ХС-ЛПВП в 1,35-1,43 раза и Апо-А в 1,4 раза относительно здоровых добровольцев.

Гипохолестеринемический эффект на фоне лечения аторвастатином в обеих группах был отмечен уже на 12 сутки ИМ. Эффект был более выражен в группе пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Так, у данной категории пациентов отмечено уменьшение содержания ОХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП – на 22,4%, 7,8%, 45,4% соответственно. Концентрация Апо-В, ТАГ снизилась на 14,3% и 14,3% соответственно, значения индексов – ИА и Апо-В/Апо-А1 – на 34,0% и 22,4% соответственно. Установлено повышения уровня ХС-ЛПВП – на 10,6%, Апо-А1 – на 18,7%.

Лечение аторвастатином в дозировке 20 мг сопровождалось менее выраженным, но статистически значимым снижением содержания ОХС и ИА на

11,0% и 16,2% соответственно. Не было обнаружено статистически значимого влияния на другие показатели липидного спектра.

Более выраженный гиполипидемический эффект аторвастатина в дозе 40 мг/сутки сохранился к 3 месяцам терапии, а так же к году лечения.

В группе 40 мг аторвастатина к 3 месяцам лечения уровни ОХС снизились на 11,1%, ХС-ЛПНП – на 17,3%, ХС-ЛПОНП – на 12,3%, Апо-В – на 25,8%, ТАГ – на 22,1%, ИА – на 32,4%, Апо-В/Апо-А1 – на 17,3%. При этом повысились концентрации ХС-ЛПВП – на 14,0%, Апо-А1 – на 14,1% ($p < 0,05$) и достигли значений контрольной группы ($p > 0,05$).

При приеме аторвастатина в дозе 20 мг через 3 месяца отмечалось уменьшение содержания ОХС лишь на 4,1 %, ХС-ЛПНП – на 7,2%, ХС-ЛПОНП – на 7,8%, Апо-В – на 5,7%, ИА – на 7,0%, Апо-В/Апо-А1 – на 4,8% ($p < 0,05$), ТАГ – на 5,7% ($p > 0,05$), увеличение уровня ХС-ЛПВП – на 4,0%, Апо-А1 – на 7,5% ($p > 0,05$) по сравнению с 12-ми сутками ИМ, и спустя 3 месяца и 1 год от развития ИМ только значения ОХС, ХС-ЛПНП, Апо-В, Апо-А1 стали сопоставимы с рассматриваемыми параметрами липидного спектра контрольной группы ($p > 0,05$).

Через год терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут целевых значений уровня ОХС $< 4,5$ ммоль/л достигли 37 (94,9%) пациентов, а уровня ХС-ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л – 33 (84,6%). На фоне терапии в дозе 20 мг/сут уровня ОХС $< 4,5$ ммоль/л достигли 25 (64,1%) больных ($p = 0,001$), а уровня ХС-ЛПНП $< 2,5$ ммоль/л – 21 (53,8%) ($p = 0,006$).

Согласно полученным данным, в госпитальном периоде ИМ из всех параметров липидного спектра наиболее выражено и значимо снизился уровень СЖК: на фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг – на 53,4%, в дозе 20 мг – на 36,1% ($p < 0,05$) (таблица 37). В динамике через 3 месяца и 1 год от развития ИМ отмечалось дальнейшее снижение СЖК, более выраженное на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сут: на 40,0% и 10,0%, чем при лечении в дозе 20 мг/сутки: на 14,1% ($p < 0,05$) и 5,5% ($p > 0,05$) соответственно. Однако показатели в обеих группах были более высокими, чем у здоровых добровольцев (таблица 37).

Таблица 37 – Динамика показателей липидного профиля на фоне терапии аторвастатином у больных ИМ в течение года наблюдения

Параметр	Контроль	Аторвастатин 20мг				Аторвастатин 40мг			
		1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год	1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ОХС, ммоль/л	4,45 (3,81;4,62)	5,51 (4,32;7,43) P _{1,2} =0,003	4,91 (4,32;6,05) P _{1,3} =0,007 P _{2,3} =0,005	4,71 (4,04;5,45) P _{1,4} =0,014 P _{3,4} =0,005	4,41 (4,33;5,06)	5,81 (4,73;7,41) P _{1,6} =0,0003	4,52 (3,92;5,81) P _{1,7} =0,037 P _{6,7} <0,0001	4,02 (3,92;4,53) P _{4,8} =0,001 P _{7,8} =0,001	3,92 (3,73;4,13) P _{1,9} =0,003 P _{5,9} =0,001 P _{8,9} =0,03
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,26 (1,98;2,34)	2,92 (2,24;3,32) P _{1,2} =0,002	2,76 (1,73;3,57)	2,56 (1,65;3,31) P _{3,4} =0,001	2,59 (1,61;3,35)	2,70 (1,21;3,84) P _{1,6} =0,015	2,49 (1,86;3,15) P _{1,7} =0,015 P _{6,7} =0,006	2,06 (1,71;2,54) P _{4,8} =0,032 P _{7,8} =0,001	2,05 (1,64;2,42) P _{5,9} =0,017 P _{8,9} =0,045
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,11;1,30)	0,88 (0,76;1,05) P _{1,2} <0,0001	0,95 (0,77;1,13) P _{1,3} =0,0003	0,99 (0,75;1,17) P _{1,4} =0,0004	1,03 (0,87;1,22) P _{1,5} =0,006 P _{4,5} =0,005	0,93 (0,65;1,17) P _{1,6} <0,00001	1,04 (0,91;1,19) P _{1,7} =0,0001 P _{6,7} =0,0002	1,21 (1,01;1,34) P _{4,8} =0,0007 P _{7,8} <0,0001	1,26 (1,09;1,42) P _{5,9} =0,0001 P _{8,9} =0,002
ХС- ЛПОНП, ммоль/л	0,56 (0,47;0,90)	1,05 (0,73;1,32) P _{1,2} =0,004	1,03 (0,72;1,47) P _{1,3} =0,003 P _{2,3} =0,369	0,95 (0,66;1,27) P _{1,4} =0,002 P _{3,4} =0,002	0,98 (0,72;1,25) P _{1,5} =0,002	1,19 (0,98;1,30) P _{1,6} =0,001	0,65 (0,49;0,93) P _{1,7} =0,003 P _{6,7} =0,001	0,57 (0,46;0,73) P _{4,8} =0,001 P _{7,8} =0,001	0,50 (0,44;0,68) P _{5,9} =0,001
Апо-А1, г/л	1,54 (1,32;1,61)	1,10 (0,95;1,43) P _{1,2} =0,0001	1,23 (1,02;1,64) P _{1,3} =0,0008	1,33 (1,02;1,65) P _{1,4} =0,024	1,34 (1,21;1,66) P _{4,5} =0,002	1,09 (0,98;1,24) P _{1,6} =0,0001	1,34 (1,15;1,54) P _{1,7} =0,037 P _{6,7} <0,00001	1,56 (1,23;1,67) P _{4,8} =0,042 P _{7,8} =0,021	1,64 (1,26;1,95) P _{5,9} =0,031 P _{8,9} =0,001

Апо-В, г/л	1,26 (1,03;1,62)	1,75 (1,21;1,86) P _{1,2} =0,02	1,74 (1,08;2,09) P _{1,3} =0,012	1,64 (1,06;1,98) P _{1,4} =0,025 P _{3,4} =0,01	1,57 (1,13;1,90)	1,71 (1,29;1,96) P _{1,6} =0,03	1,55 (1,07;1,79) P _{6,7} =0,02	1,15 (0,93;1,63) P _{4,8} =0,01 P _{7,8} =0,02	1,03 (0,83;1,58) P _{5,9} =0,03 P _{8,9} =0,03
Апо-В/ Апо-А1	0,81 (0,72;0,98)	1,48 (0,97;1,77) P _{1,2} =0,01	1,24 (0,84;1,76) P _{1,3} =0,02	1,18 (0,79;1,55) P _{1,4} =0,01 P _{3,4} =0,02	1,00 (0,72;1,41) P _{1,5} =0,031 P _{4,5} =0,0004	1,34 (1,03;1,98) P _{1,6} <0,0001	1,04 (0,73;1,52) P _{1,7} =0,02 P _{6,7} =0,0003	0,86 (0,61;1,06) P _{4,8} =0,001 P _{7,8} <0,0001	0,67 (0,49;0,96) P _{5,9} =0,002 P _{8,9} =0,003
ТАГ, ммоль/л	1,50 (1,42;1,73)	2,17 (1,53;3,4) P _{1,2} =0,0006	2,10 (1,38;2,75) P _{1,3} =0,005	1,98 (1,43;2,69) P _{1,4} =0,001	2,13 (1,56;2,79) P _{1,5} =0,0007	2,38 (1,87;2,76) P _{1,6} =0,0001	2,04 (1,69;2,39) P _{1,7} =0,0001 P _{6,7} =0,0001	1,59 (1,21;1,90) P _{4,8} =0,01 P _{7,8} =0,01	1,55 (1,16;1,96) P _{5,9} =0,001
ИА	2,41 (2,27;2,81)	5,25 (4,42;7,01) P _{1,2} =0,01	4,40 (3,59;5,53) P _{1,3} =0,01 P _{2,3} =0,026	4,09 (3,48;5,19) P _{1,4} =0,01 P _{3,4} =0,02	3,83 (3,09;4,44) P _{1,5} =0,01 P _{4,5} =0,03	5,70 (3,28;8,19) P _{1,6} =0,01	3,76 (2,77;5,84) P _{1,7} =0,001 P _{6,7} =0,01	2,54 (1,96;3,27) P _{4,8} =0,001 P _{7,8} =0,001	2,10 (1,65;2,59) P _{1,9} =0,01 P _{5,9} =0,01 P _{8,9} =0,01
СЖК, ммоль/л	0,35 (0,24;0,41)	1,33 (0,99;2,02) P _{1,2} =0,001	0,85 (0,67;1,16) P _{1,3} =0,001 P _{2,3} =0,001	0,73 (0,59;1,11) P _{1,4} =0,001 P _{3,4} =0,023	0,69 (0,55;1,12) P _{1,5} =0,001	1,78 (1,13;2,03) P _{1,6} =0,001	0,83 (0,51;0,99) P _{1,7} =0,001 P _{6,7} =0,001	0,51 (0,42;0,70) P _{1,8} =0,001 P _{4,8} =0,001 P _{7,8} =0,001	0,45 (0,36;0,62) P _{1,9} =0,002 P _{5,9} =0,001

Примечание: р – достигнутый уровень значимости

У пациентов с ИМ на 1-е сутки заболевания выявлена умеренная степень ИР: индекс QUICKI был ниже в среднем на 20%, а содержание глюкозы, инсулина и С-пептида выше, соответственно, на 23%, 34%, 22% по сравнению с показателями здоровых лиц (таблица 38). По содержанию гликированного гемоглобина группы не различались с контрольной ($p>0,05$).

Применение в течение года после перенесенного ИМ аторвастатина в дозе 20 г/сутки на всем протяжении лечения ассоциировалось с уменьшением ИР: значения индекса QUICKI к 12-ти месяцам терапии возросли на 21% по сравнению с 1-ми сутками и соответствовали нормальным значениям тканевой чувствительности к инсулину.

В сторону уменьшения ИР у пациентов с ИМ на 12-е сутки заболевания также свидетельствовали снижение уровня глюкозы на 16,1 %, инсулина на 9,3 %, С-пептида на 2,3 % по сравнению с исходными значениями. К трем месяцам лечения у пациентов данной группы наблюдалось статистически значимое уменьшение концентрации инсулина на 21,2 %, С-пептида на 10,6 % по сравнению с 1-ми сутками. Через 12 месяцев лечения концентрация инсулина и С-пептида существенно не изменялась и соответствовала параметрам группы здоровых лиц, по отношению к 3-му месяцу значимой динамики не было (таблица 38).

В отличие от низких доз препарата, лечение аторвастатином в дозе 40 мг/сутки к году терапии сопровождалось уменьшением индекса QUICKI до 0,301 (0,380, $p=0,024$), свидетельствующем о развитии выраженной степени ИР. В эти же сроки возрастала концентрация глюкозы, инсулина и С-пептида, которая через год после перенесенного ИМ превышала контрольные значения в 1,16; 1,32 и 1,31 раза соответственно. Следует отметить, что в этот же период содержание глюкозы и инсулина на фоне приема 40 мг статина было на 16% и 32%, соответственно, выше, по сравнению с показателями лиц, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг (таблица 38).

Таблица 38 – Динамика маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином

Параметр	Контроль	Аторвастатин 20 мг				Аторвастатин 40 мг			
		1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год	1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (4,90;5,40)	6,20 (5,50;8,70) P _{1,2} =0,0001	5,20 (4,80;6,20) P _{1,3} =0,05 P _{2,3} =0,001	5,30 (4,90;5,90) P _{3,4} =0,052	5,50 (4,60;6,20)	6,30 (5,30;7,40) P _{1,6} =0,0003	5,60 (5,00;6,20) P _{1,7} =0,007 P _{6,7} =0,001	5,50 (5,00;6,20) P _{1,8} =0,003	5,90 (5,00;7,70) P _{1,9} =0,001 P _{5,9} =0,024 P _{8,9} =0,002
Инсулин, мкМЕд/мл	9,62 (7,60;12,20)	12,95 (8,50;14,60) P _{1,2} =0,045	11,75 (7,50;16,00) P _{2,3} =0,052	10,20 (7,10;15,10) P _{3,4} =0,005	9,96 (7,40;12,7)	12,50 (8,90;15,92) P _{1,6} =0,014	10,81 (6,40;16,05) P _{3,7} =0,005 P _{6,7} =0,019	11,46 (9,70;13,26) P _{4,8} =0,013	12,67 (9,64;15,70) P _{1,9} =0,01 P _{5,9} =0,001 P _{8,9} =0,03
QUICKI	0,38 (0,37;0,39)	0,31 (0,31;0,31) P _{1,2} =0,0002	0,32 (0,31;0,32) P _{2,3} =0,011	0,36 (0,36;0,37) P _{3,4} =0,002	0,38 (0,37;0,38)	0,31 (0,30;0,31) P _{1,6} =0,004	0,34 (0,32;0,36) P _{6,7} =0,002	0,31 (0,31;0,32)	0,30 (0,29;0,30) P _{1,9} =0,024 P _{5,9} =0,044 P _{7,9} =0,035 P _{8,9} =0,026
С-пептид, нг/мл	1,75 (1,41;2,30)	2,16 (1,55;2,75) P _{1,2} =0,042	2,11 (1,47;2,66)	1,93 (1,44;2,31) P _{3,4} =0,005	1,97 (1,47;2,34)	2,11 (1,60;3,11) P _{1,6} =0,032	1,87 (1,41;3,09) P _{6,7} =0,008	2,03 (1,75;2,93) P _{1,8} =0,02 P _{7,8} =0,07	2,29 (1,72;3,98) P _{1,9} =0,01 P _{8,9} =0,04

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

Длительная терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сутки существенно не влияла на увеличение постпрандиального уровня глюкозы, инсулина и С-пептида, изменения которых находились в пределах референтных значений (таблица 39). В то же время, у пациентов, принимающих 40 мг аторвастатина, через год терапии наблюдалась постпрандиальная гипергликемия с повышением содержания глюкозы в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем и в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой. Гипергликемия сопровождалась снижением инсулина, концентрация которого была наиболее низка через год терапии (таблица 39).

В целом выявленные изменения базального и постпрандиального уровня глюкозы, инсулина и С-пептида при приеме 40 мг аторвастатина характерны изменениям наблюдаемых при ИР и СД 2 типа. Действительно, в ходе исследования установлено преобладание случаев дебюта СД на фоне терапии 40 мг аторвастатина. Так, через год наблюдения у 8 (20,5%) человек, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг, был верифицирован СД 2 типа. В группе пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 20 мг/сутки, СД дебютировал только у 1 (2,6%) человека (рисунок 19).

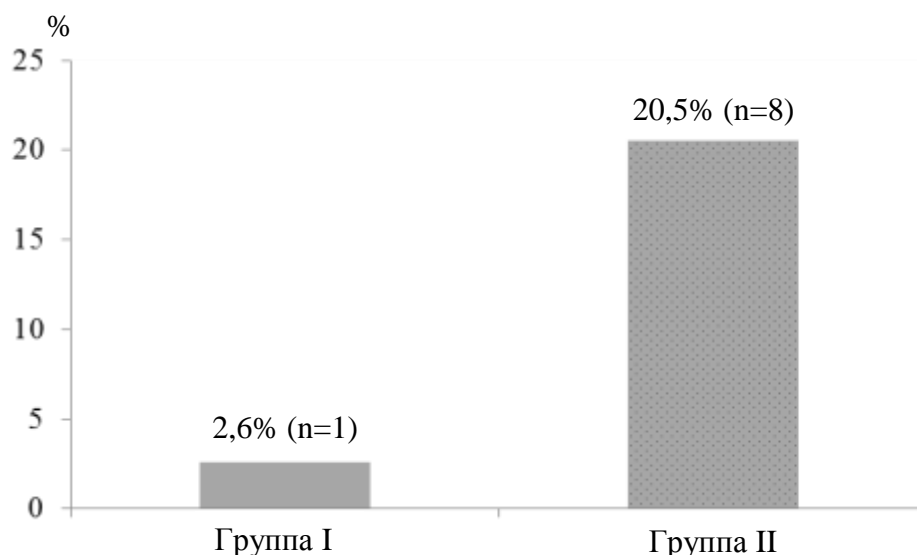


Рисунок 19 – Число выявленных случаев сахарного диабета через 1 год от развития ИМ у пациентов, регулярно принимающих аторвастатин в дозе 20 и 40 мг

Таблица 39 – Динамика постпрандиального уровня маркеров инсулинорезистентности у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином

Параметр	Контроль	Аторвастатин 20мг			Аторвастатин 40мг		
		12 суток	3 месяца	1 год	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7
Глюкоза, ммоль/л	5,35 (5,10;5,70)	5,90 (4,90;6,60) P _{1,2} =0,039	5,80 (5,20;6,60) P _{1,3} =0,011	5,90 (5,00;7,90) P _{1,4} =0,08 P _{3,4} =0,09	5,80 (5,60;6,30) P _{1,5} =0,002 P _{2,5} =0,787	6,20 (5,30;7,50) P _{1,6} =0,0006 P _{3,6} =0,161 P _{5,6} =0,102	8,90 (5,90;11,20) P _{1,7} <0,0001 P _{4,7} =0,002 P _{6,7} =0,0002
Инсулин, мкМЕд/мл	16,50 (14,20;18,90)	18,51 (10,40;34,50) P _{1,2} =0,525	16,97 (11,00;27,40) P _{1,3} =0,799 P _{2,3} =0,042	17,38 (11,20;25,20) P _{1,4} =0,645 P _{3,4} =0,283	17,19 (12,62;27,4) P _{1,5} =0,276 P _{2,5} =0,296	14,46 (12,15;22,00) P _{1,6} =0,214 P _{3,6} =0,056 P _{5,6} =0,001	14,00 (11,70;18,21) P _{1,7} =0,139 P _{4,7} =0,051 P _{6,7} =0,039
С-пептид, нг/мл	3,20 (2,90;3,30)	3,62 (1,88;5,92) P _{1,2} =0,435	3,44 (1,90;5,55) P _{1,3} =0,771 P _{2,3} =0,014	3,16 (1,94;4,92) P _{1,4} =0,707 P _{3,4} =0,159	3,09 (1,82;5,08) P _{1,5} =0,529 P _{2,5} =0,621	2,47 (1,93;4,63) P _{1,6} =0,218 P _{3,6} =0,064 P _{5,6} =0,001	2,20 (1,45;4,66) P _{1,7} =0,104 P _{4,7} =0,057 P _{6,7} =0,041

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

Следует отметить: частота осложнений ИМ в виде сердечно-сосудистых событий существенно не отличалась между группами пациентов, принимающих разные дозы препарата, и составила 18,0% и 12,8% соответственно ($p=0,755$). Через год среди пациентов, включенных в группу (аторвастатин 20 мг/сутки), у 6 (15,4%) человек установлено прогрессирование стенокардии, а у 1 (2,6%) больного – декомпенсация сердечной недостаточности. В группе больных, получающих 40 мг/сутки, прогрессирование стенокардии выявлено у 4 (10,3%) человек, а у 1 (2,6%) – повторный ИМ (таблица 40).

Таблица 40 – Основные кардиоваскулярные события в течение 1 года после ИМспST у пациентов, регулярно принимающих аторвастатин

Параметр	20 мг/сутки	40 мг/сутки	p
Неблагоприятный прогноз:			
- НС, n(%)	6 (15,40 %)	4 (10,30 %)	0,74
- повторный ИМ, n(%)	0	1 (2,60 %)	1,00
- декомпенсация ХСН, n(%)	1 (2,60 %)	0	1,00
- всего событий, n(%)	7 (18,00 %)	5 (12,80 %)	0,76

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

Отсутствие различий в частоте возникновении кардиоваскулярных событий в обеих группах подтверждают результаты анализа Каплана-Мейера ($p=0,579$) (рисунок 20).

Важной частью эндогенной системы, участвующей в физиологической регуляции гомеостаза глюкозы и инсулина, являются адипокины и грелин [57, 179].

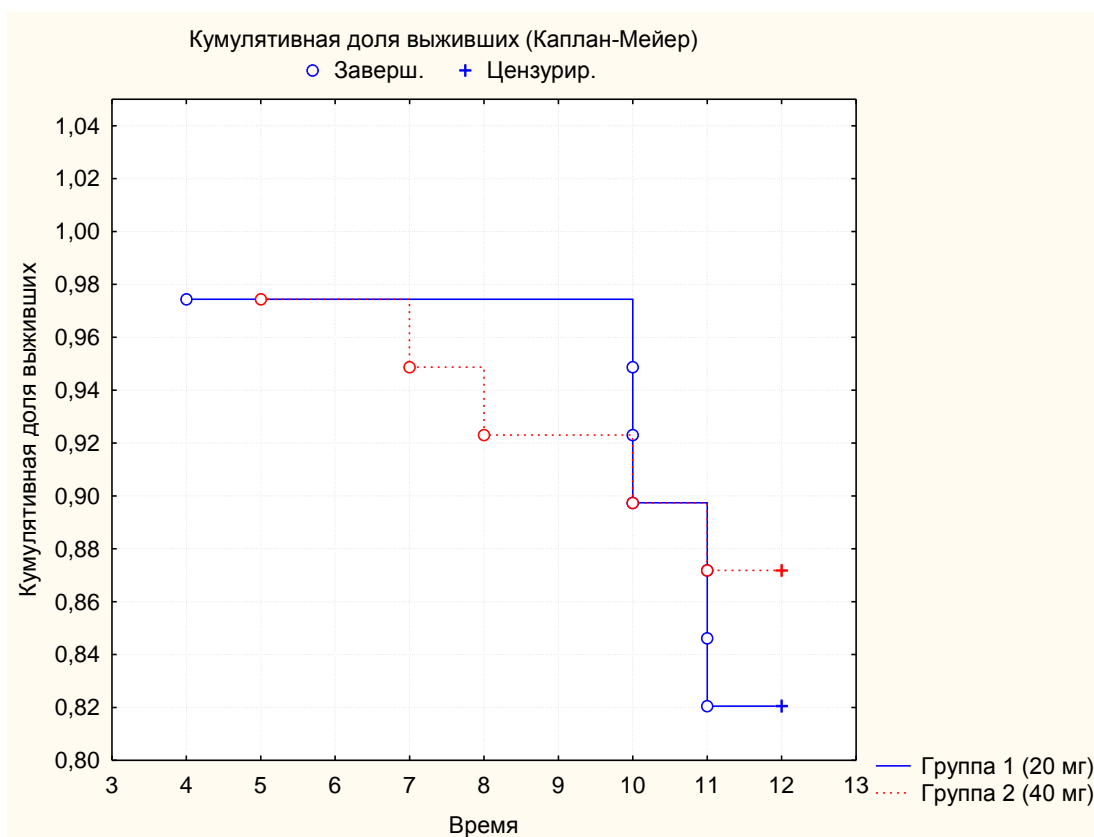


Рисунок 20 – Кумулятивные кривые выживаемости пациентов, принимающих аторвастатин в дозировках 20 и 40 мг

Адипокины – лептин, резистин и РСБ – участвуют в развитии ИР, в то время как адипонектин и грелин, напротив, рассматриваются как протективные факторы, улучшающие тканевую чувствительность к инсулину [59, 177]. В остром периоде заболевания у пациентов с ИМ наблюдались более низкие значения адипонектина и грелина в 1,47 и 3,3 раза соответственно и более высокие концентрации лептина в 2 раза, резистина в 1,37 раза и РСБ в 4,26 раза по сравнению с контролем. У пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 20 мг/сутки, за 12 месяцев лечения снизил содержание лептина в среднем на 57% относительно 1-х суток, при этом значения стали соответствовать параметрам здоровых добровольцев. Более того, под влиянием аторвастатина в изучаемой дозировке у пациентов с ИМ на всех этапах наблюдения отмечено увеличение концентрации адипонектина в 1,54 раза (таблица 41).

Таблица 41 – Динамика показателей адипокинового статуса у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином

Параметры	Контроль	Аторвастатин 20 мг				Аторвастатин 40 мг			
		1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год	1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лептин, нг/мл	5,20 (4,60;5,30)	11,30 (8,80;14,50) P ₁₂ <0,0001	7,60 (4,20;11,10) P ₁₃ =0,004 P ₂₃ =0,0002	4,80 (3,00;8,80) P ₃₄ =0,0001	4,50 (3,20;7,10)	11,90 (5,10;16,50) P ₁₆ =0,0001	8,90 (5,30;13,20) P ₁₇ =0,00007 P ₆₇ =0,017	8,80 (3,80;13,30) P ₁₈ =0,002 P ₄₈ =0,013	9,20 (5,10;13,40) P ₁₉ =0,049 P ₅₉ =0,00002
Резистин, нг/мл	7,50 (7,20;8,10)	10,60 (7,70;14,50) P ₁₂ =0,00004	9,80 (8,10;15,20) P ₁₃ =0,0006	10,20 (7,48;14,10) P ₁₄ =0,0003	10,80 (7,45;15,40) P ₁₅ =0,0005	10,0 (8,38;15,60) P ₁₆ =0,00003	10,30 (8,50;12,20) P ₁₇ <0,00001	10,90 (8,21;13,80) P ₁₈ =0,00004	10,10 (9,30;11,40) P ₁₉ <0,00001
Адипонектин, мкг/мл	13,40 (9,40;14,50)	9,10 (7,10;12,40) P ₁₂ =0,0004	11,00 (7,30;13,90) P ₂₃ =0,0002	13,50 (10,60;16,50) P ₃₄ <0,0001	14,40 (10,70;17,00) P ₂₅ =0,02	8,70 (5,50;12,80) P ₁₆ =0,001	9,90 (6,80;12,90) P ₁₇ =0,002	10,80 (8,80;13,90) P ₁₈ =0,045 P ₄₈ =0,002	10,60 (7,40;12,80) P ₁₉ =0,01 P ₅₉ =0,0001
РСБ, мкг/мл	58,33 (55,4;62,6)	240,1 (215,4;283,5) P ₁₂ <0,0001	198,6 (152,4;242,8) P ₂₃ =0,02 P ₁₃ =0,0006	213,6 (269,0;276,2) P ₁₄ =0,0003	255,1 (200,7;312,6) P ₁₅ =0,003	231,9 (185,4;297,6) P ₁₆ =0,001	200,1 (137,5;258,4) P ₆₇ =0,01 P ₁₇ =0,001	220,8 (158,4;283,4) P ₁₈ =0,004	247,3 (192,9;310,6) P ₁₉ =0,001
Грелин, нг/мл	55,20 (31,60;90,20)	16,40 (15,10;18,40) P ₁₂ =0,0004	18,40 (17,80;21,90) P ₁₃ =0,004	25,70 (15,10;35,10) P ₁₄ =0,0004	38,10 (19,10;62,40) P ₁₅ =0,0004 P ₂₅ =0,024 P ₃₅ =0,041 P ₄₅ =0,038	16,70 (18,10;18,40) P ₁₆ =0,0004	16,90 (14,9;17,1)	17,90 (15,90;18,9)	23,10 (19,30;28,60) P ₅₉ =0,01

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

К 12-ти месяцам наблюдения уровень адипонектина соответствовал значениям контрольной группы. Терапия аторвастатином сопровождалась возрастанием концентрации грелина в 2,32 раза относительно исходных значений, хотя она и не достигала значений контроля в среднем на 30% (таблица 42).

Эффект аторвастатина в дозе 40 мг на адипокиновый статус был менее выражен. Так, за 12 месяцев лечения содержание лептина у пациентов с ИМ уменьшилось лишь на 23 % от исходного значения и оставалось в 1,8 и 2 раза повышенным, соответственно, относительно контроля и аналогичных параметров группы пациентов, принимающих 20 мг статина. Под влиянием аторвастатина в дозе 40 мг у обследованных больных не было обнаружено существенного прироста адипонектина и грелина на всем протяжении лечения (таблица 42). К годовому этапу терапии уровень адипонектина вырос на 21%, концентрация грелина на 38%. На фоне приема препарата в дозе 40 мг показатели оставались ниже, чем при терапии в дозе 20 мг: адипонектин в 1,4 раза, грелин в 1,6 раза соответственно. Аторвастатин в изучаемых дозировках (20 и 40 мг/сутки) не оказывал существенного влияния на уровень резистина на протяжении всего периода наблюдения. Концентрация резистина оставалась высокой как в госпитальный, так и в постгоспитальный периоды ИМ. Содержание РСБ в 1-е сутки ИМ в обеих группах пациентов было повышено в среднем в 4,3 раза по сравнению с контрольной группой. На 12-е сутки содержание РСБ снизилось в среднем в 1,2 раза, но значений лиц контрольной группы достигнуто не было. Более того к 3-м месяцам и году лечения наблюдался рост концентрации РСБ (таблица 41).

Ведущим патогенетическим звеном в развитии ИМ является неспецифическое воспаление, ключевыми маркерами которого служат СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α . В данном исследовании на 1-е сутки ИМ отмечалось повышение СРБ более чем в 20 раз, ИЛ-6 в среднем в 5-6 раз, ФНО- α в 4,3 раза по сравнению с показателями лиц контрольной группы (таблица 42).

В отношении С-реактивного белка был обнаружен дозозависимый эффект аторвастатина: к 12-м суткам на фоне терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сут

наблюдалось снижение СРБ на 54 %, в то время как в дозе 20 мг/сутки – на 25%; к трем месяцам – на 78% и 57% соответственно по сравнению с 1-ми сутками (таблица 42). Следует отметить, что концентрация С-РБ у лиц, принимающих статины 20 мг/сутки, была в 8,5 раз выше, чем в группе здоровых лиц.

В то же время в отношении ИЛ-6 и ФНО- α не было обнаружено статистически значимого дозозависимого эффекта статина. Так, в 1-й и во 2-й группах на фоне лечения уровень ИЛ-6 снизился на 49,2 % и 41,5 % к 12-м суткам, на 71% и 76,16% к трем месяцам лечения и оставался на таком же уровне к году терапии.

Терапия разными дозами аторвастатина приводила к снижению на 12-е сутки концентрации ФНО альфа на 34,6% и 32,1% соответственно. К трем месяцам лечения уровень ФНО альфа снизился в среднем на 50% в обеих группах и практически не изменялся к 12 месяцам лечения. Тем не менее, в обеих группах после лечения концентрация маркеров воспаления оставалась значимо высокой в сравнении с показателями контрольной группы лиц.

Аторвастатин в разных дозировках к 12-ти месяцам терапии практически одинаково снижал концентрацию ИАП-1 типа в среднем на 50% относительно показателей 1-х суток, при этом показатели ИАП-1 типа превышали в среднем в 2 раза аналогичные значения контрольной группы (таблица 42).

Таким образом, на фоне лечения аторвастатином в дозе 40 мг у пациентов с ИМ выявлено повышение содержания глюкозы, инсулина и С-пептида и прогрессирование ИР через год терапии, о чем свидетельствовало увеличение значения индекса QUICKI и выявление новых случаев СД. Манифестации СД способствует высокий уровень лептина и дефицит грелина. Нормализация углеводного обмена, снижение лептина и подъем грелина под влиянием 20 мг статина оказывает протективное действие в отношении манифестации СД. Терапия аторвастатином в дозе 40 мг/сутки более выражено влияет на восстановление у больных ИМ показателей липидного статуса и снижение уровня СРБ. В то же время, не выявлено дозозависимых различий в отношении снижения концентрации ИЛ-6, ФНО альфа и ИАП-1 в течение года.

Таблица 42 – Динамика показателей воспаления и тромбогенной активности у пациентов с инфарктом миокарда на фоне терапии аторвастатином

Параметры	Контроль	Аторвастатин 20мг				Аторвастатин 40мг			
		1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год	1 сутки	12 суток	3 месяца	1 год
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
СРБ, мг/л	1,00 (0,80;1,50)	20,00 (10,90;35,00) P _{1,2} <0,0001	15,00 (6,00;30,00) P _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,002	8,50 (3,90;19,05) P _{1,4} <0,001 P _{3,4} <0,001	8,45 (5,00;16,30) P _{1,5} <0,001 P _{4,5} =0,039	16,75 (13,00;32,10) P _{1,6} <0,001	7,70 (4,00;17,00) P _{1,7} <0,001 P _{6,7} <0,001	4,30 (2,13;9,30) P _{1,8} <0,001 P _{4,8} =0,0003 P _{7,8} <0,001	3,60 (2,00;6,40) P _{1,9} <0,001 P _{5,9} <0,001 P _{8,9} =0,006
ИЛ-6, пг/мл	2,55 (2,10;3,30)	19,52 (13,70;25,30) P _{1,2} <0,001	12,17 (10,20;15,40) P _{1,3} <0,001 P _{2,3} <0,001	5,70 (5,00;6,30) P _{1,4} <0,001 P _{3,4} <0,001	5,50 (3,98;7,80) P _{1,5} <0,001	21,40 (13,00;25,20) P _{1,6} <0,001	12,50 (10,40;15,50) P _{1,7} <0,001 P _{6,7} <0,001	5,10 (3,40;5,70) P _{1,8} <0,001 P _{4,8} =0,002 P _{7,8} <0,001	5,00 (3,30;5,50) P _{1,9} =0,001 P _{5,9} =0,031
ФНО альфа, пг/мл	1,20 (0,90;2,10)	5,20 (2,75;7,62) P _{1,2} =0,01	3,40 (2,60;4,30) P _{1,3} =0,03 P _{2,3} =0,01	2,45 (1,82;2,86) P _{1,4} =0,03 P _{2,4} =0,01 P _{3,4} =0,04	2,39 (1,77;2,80) P _{1,5} =0,021 P _{2,5} =0,015 P _{3,5} =0,04	5,30 (2,51;7,83) P _{1,6} =0,01	3,60 (2,70;4,48) P _{1,7} =0,01 P _{6,7} =0,02	2,56 (1,87;3,25) P _{1,8} =0,03 P _{6,8} =0,01 P _{7,8} =0,04	2,41 (1,79;3,51) P _{1,9} =0,021 P _{6,9} =0,015 P _{7,9} =0,04
ИАП-1 типа, мг/мл	35,25 (32,13;43,24)	159,70 (142,95;178,79) P _{1,2} =0,01	105,32 (87,27;135,60) P _{1,3} =0,03 P _{2,3} =0,01	96,60 (77,54;116,60) P _{1,4} =0,03 P _{2,4} =0,01 P _{3,4} =0,45	77,54 (56,90;97,60) P _{1,5} =0,021 P _{2,5} =0,015 P _{3,5} =0,04 P _{4,5} =0,035	161,90 (146,60;186,30)	103,80 (78,22;122,50) P _{1,7} =0,03 P _{6,7} =0,02	91,62 (66,80;103,20) P _{1,8} =0,03 P _{6,8} =0,01 P _{7,8} =0,04	69,16 (51,16;91,16) P _{1,9} =0,02 P _{6,9} =0,01 P _{7,9} =0,04 P _{8,9} =0,03

Примечание: p - достигнутый уровень значимости

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Клинико-лабораторные особенности инсулинорезистентности и наиболее информативные диагностические показатели, ассоциированные с нею у пациентов с инфарктом миокарда

Изучение механизмов развития ИР при патологических процессах, в том числе при ИМ, представляет собой актуальную проблему [15, 18, 19, 23, 130].

В рамках настоящего исследования для диагностики ИР использовали традиционные маркеры – концентрации инсулина и глюкозы в сыворотке крови больных ИМ, а также определение индекса ИР QUICKI [153, 249, 439]. Наличие ИР было впервые выявлено у 77% пациентов, перенесших ИМ (рисунок 4). При этом пациенты с ИР характеризовались наличием базальной и постпрандиальной гипергликемии, высоким постпрандиальным уровнем инсулина и С-пептида в крови и более низким индексом QUICKI по сравнению с контрольными значениями (рисунок 5, таблица 14). Логистический регрессионный анализа показал, что увеличение концентрации глюкозы и инсулина сопровождалось повышением риска развития ИР в 2,8 и 3,65 раза соответственно, а повышение уровня С-пептида – в 2 раза (таблица 23). Полученные результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими в пользу того, что манифестация ИР в ранней фазе ИМ является одной из характерных ответных реакций организма на катехоламиновый стресс [99, 117, 210], при этом нарушение метаболизма глюкозы и инсулина можно расценивать как следствие дисфункции поджелудочной железы и β -адренергической регуляции метаболических процессов в гепатоцитах в условиях катехоламинового стресса.

ИР у пациентов с ИМ была ассоциирована с дислипидемией, характеризующейся обогащением плазмы крови ХС-ЛПОНП, ТАГ и снижением концентрации ХС-ЛПВП (таблица 15).

Как известно, дислипидемия является наиболее документированным фактором риска коронарного атеросклероза и ИМ, что подтверждено многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями, установившими связь дислипидемии с коронарным атеросклерозом и его клиническими проявлениями [77, 78, 81, 104, 116, 538, 522, 525]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии отчетливой корреляционной зависимости между концентрацией ХС, его атерогенных фракций в крови и уровнем смертности от ИБС. Наиболее крупным исследованием такого рода является Фремингемское, MRFIT, начатое в 1948 г., анализ результатов которого продолжается до сих пор [116, 314]. Вместе с тем, не только гиперхолестеринемия, но и другие нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии атеросклероза. Анализ данных литературы показывает, что изменение содержания как общего ХС, так и ХС липопротеинов не всегда объясняют все случаи риска ССЗ: 20% сердечно-сосудистых событий происходит при отсутствии какого-либо из общепринятых факторов сердечно-сосудистых рисков [104]; в среднем 40% коронарных событий происходят при нормальных уровнях ХС ЛПВП [242]; у лиц с нормальным уровнем ХС ЛПВП количество коронарных событий лишь на 30% меньше, чем у лиц с пониженными уровнями ХС ЛПВП [242]. Значительная часть коронарных событий также происходит и при нормальных уровнях ХС ЛПНП. В таких случаях определяют содержание белков – апопротеина В (Апо-В), входящего в состав ЛПНП и апопротеина А (апо-А), основного белкового компонента ЛПВП. При увеличении содержания Апо-В пропорционально увеличивается риск развития острых коронарных событий [78, 81, 242, 473].

Исследования последнего десятилетия показали, что дислипидемия тесно связана с ИР [15, 99, 103, 114, 118]. Особое значение придается СЖК, их основным источником являются адипоциты, в которых в условиях катехоламинового стресса активируется гидролиз ТАГ под действием гормон-чувствительной липазы. Результаты проведенного исследования

свидетельствуют о повышенном уровне СЖК в острый период ИМ, при этом наличие ИР у пациентов с ИМ ассоциировалось с более выраженным увеличением концентрации СЖК в крови, что можно расценивать как результат нарушений метаболического и энергетического гомеостаза в клетках миокарда у данной категории больных, а уровень СЖК – как прогностический показатель, отражающий интенсивность этих нарушений. В то же время в ранний восстановительный период ИМ уровень СЖК снижался что, по-видимому, обусловлено интенсификацией процессов утилизации миокардом СЖК, необходимых для генерации АТФ.

Известно, что СЖК являются главным энергетическим ресурсом для кардиомиоцитов. Окисление СЖК обеспечивает сердцу до 70% АТФ, остальные энергопотребности удовлетворяются за счет окисления глюкозы. Интенсивность поступления СЖК в клетки миокарда определяется активностью цАМФ-зависимой протеинкиназы и концентрацией СЖК в плазме. Продукты и метаболиты окисления жирных кислот (Ацетил КоА, НАДН•Н⁺, ФАДН₂) в избытке являются естественными ингибиторами ферментов пируватдегидрогеназного комплекса аэробного окисления глюкозы, что ведет к уменьшению утилизации глюкозы миокардом [173, 197, 276, 350, 383]. При ишемии основным метаболическим путем, обеспечивающим кардиомиоциты энергией, служит анаэробный гликолиз, поскольку окисление СЖК сопряжено с более высоким потреблением кислорода. Нарушение утилизации миокардом СЖК вследствие ишемии и некроза миокарда ведет к накоплению последних в крови [173, 197, 276, 514, 516], изменению баланса прооксиданты/антиоксиданты, отражающегося в увеличении концентрации перекисей и дефицита тиолсодержащих соединений (таблица 17), что может негативно отразиться на функционировании бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Кроме того, СЖК не только влияют на секрецию инсулина бета-клетками, но и уменьшают его печеночный клиренс, что ухудшает периферическую чувствительность к инсулину и в конечном итоге способствует прогрессированию постпрандиальной гиперинсулинемии [382,

370]. В многочисленных исследованиях показана способность СЖК уменьшать связывание инсулина с инсулиновыми рецепторами, нарушать передачу сигнала от рецепторов в клетки и уменьшать утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями [269, 350, 366, 382, 386, 370, 550]. Избыточное поступление неэстерифицированных жирных кислот в печень приводит к усилению синтеза в ней ТАГ и ЛПОНП, увеличивая их содержание в крови, что усугубляет ИР. Высказанное предположение подтверждают результаты корреляционного и логистического регрессионного анализов – концентрация СЖК имела тесную связь с наличием биохимических маркеров ИР при ИМ (таблицы 16, 23). Повышение уровня СЖК в госпитальном периоде заболевания было ассоциировано с трехкратным увеличением шансов выявления ИР. Сочетанное определение концентрации СЖК и инсулина сопровождалось улучшением диагностической значимости СЖК.

Существенное значение в патогенезе ИР имеют адипокины – важнейшие регуляторы энергетического метаболизма, модулирующие синтез и секрецию инсулина [58, 59, 61, 62, 524, 526]. Для исследования роли адипокинового статуса в настоящей работе были выбраны маркеры, отличающиеся по механизму действия по отношению к инсулину. Лептин, резистин и РСБ выступают в роли медиаторов-индукторов ИР, адипонектин, напротив, повышает чувствительность тканей к инсулину [63, 64, 65, 68, 88, 537, 539].

В результате проведенного исследования было выявлено, что развитие ИМ сопровождается гиперлептинемией, при этом высокие концентрации лептина в крови на протяжении всего госпитального периода ИМ были связаны с увеличением индекса ИР (таблица 18). Ранее было показано, что у пациентов как со стабильной формой ИБС, так и с ИМ концентрация лептина повышена в крови [274, 341]. Хорошо известно, что в кровотоке основным источником лептина, регулирующего аппетит, энергетический и липидный метаболизм являются адипоциты [321, 339]. В то же время, недавно установлено, что кардиомиоциты способны экспрессировать указанный адипокин, который, по-видимому, может участвовать в регуляции метаболизма

поврежденного ишемией миокарда. Так, согласно данным Fujimaki S (2001), у пациентов с ИМ, имеющих высокие концентрации кардиоспецифических ферментов в крови, уровень лептина был снижен; в свою очередь, у пациентов с повышенным уровнем лептина содержание кардиоспецифических ферментов, напротив, повышалось [219]. Однако вопрос о влиянии ишемии миокарда на экспрессию лептина в периферических тканях, в том числе в миокарде, остается наиболее дискуссионным. Согласно данным Purdham и др. (2004), ишемия миокарда вызывает снижение экспрессии лептина [444]. Однако Matsui H. et al., (2007) экспериментально показали, что в условиях коронароокклюзии наблюдается повышенная экспрессия лептина и его рецепторов [306]. При этом в качестве потенциальных индукторов синтеза адипокина рассматриваются вазоконстрикторные пептиды эндотелин-1 и ангиотензин II, вовлекающиеся в формирование эндотелиальной дисфункции, характерной для ИМ [441]. Согласно экспериментальным данным, концентрация лептина в культуре кардиомиоцитов увеличивается при добавлении эндотелина -1 и ангиотензина II [333]. Обнаруженная нами высокая концентрация лептина в остром периоде ИМ, по-видимому, свидетельствует в пользу индуцирующего влияния ишемии на продукцию лептина как адипоцитами так и кардиомиоцитами. По-видимому, лептин способствует ограничению зоны некроза и регенерации миокарда в острый и ранний восстановительный периоды заболевания. Выявленная нами отрицательная зависимость между уровнем сердечной фракции креатинкиназы и лептином подтверждает данное предположение ($R=-0,45$ $p=0,001$), у здоровых лиц подобной ассоциации обнаружено не было.

Предполагается, что лептин увеличивает окисление жирных кислот в ишемизированном миокарде [331, 341], что может, однако, действовать негативно на метаболизм и функциональную активность кардиомиоцитов. Во-первых, увеличение окисления жирных кислот под действием лептина не зависит от изменения активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и сопровождается увеличением миокардиального потребления кислорода, возможно, из-за возросшей активности митохондриальных белков UCP 3 –

разобщителей дыхания и фосфорилирования, что вызывает снижение эффективности сокращения сердечной мышцы [331]. Во-вторых, увеличение скорости окисления жирных кислот в миокарде ингибирует окисление пирувата и усиливает продукцию лактата, который запускает обмен протонов на другие катионы, что приводит к внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} и способствует усугублению ишемического повреждения сердца [331]. Кроме того, СЖК также обладают разобщающим эффектом, и их повышение приводит к увеличению потребности кардиомиоцитов в кислороде и уменьшению продукции АТФ, следовательно, и к уменьшению сократительной способности поврежденного миокарда. В-третьих, увеличение окисления жирных кислот идет параллельно с уменьшением инсулин-стимулируемого окисления глюкозы, в т.ч. по пути гликолиза, что способствует повышению уровня глюкозы, инсулина и С-пептида и развитию ИР при развитии ИМ.

Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют, что изменение концентрации лептина может служить одним из пусковых звеньев механизмов развития ИР [320, 321, 564]. Известно, что лептин участвует в регуляции чувствительности к инсулину независимо от изменения массы тела [331, 564]. У трансгенных мышей, полностью лишенных белой жировой ткани, а значит и способности продуцировать достаточное количество лептина, наблюдается широкий спектр метаболических нарушений, таких как дислипидемия, инсулинорезистентность и жировая инфильтрация печени. Трансплантация белой жировой ткани в физиологических количествах, а так же применение лептина улучшали чувствительность к инсулину у этих мышей [564]. У животных с инсулинзависимым диабетом применение лептина сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови и нормализовало периферическую чувствительность к инсулину. Существует мнение, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему [488]. В то же время существуют работы, показывающие, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина [441], что в

конечном итоге может служить пусковым механизмом при формировании гипергликемии и инсулинорезистентности при ИМ у больных даже в отсутствии диабетического анамнеза. По-видимому, при ИМ высокий уровень лептина способствует активации симпатикоадреналовой системы, которая, в свою очередь, стимулирует процессы липолиза в жировой ткани, приводящие к избыточному поступлению СЖК в системный кровоток, в том числе и портальную систему печени. Кроме того, лептин напрямую влияет на активность ТАГ-липазы в адипоцитах, способствуя увеличению концентрации СЖК в крови [324, 347]. Поступая в печень, СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования ТАГ и атерогенных липопротеинов, с другой приводят к накоплению и других метаболитов липидного обмена (церамидов, диацилглицеридов), вызывающих нарушение пути передачи инсулинового сигнала и, тем самым, еще больше потенцируя ИР.

Одновременно с гиперлептинемией наблюдалось повышение уровня растворимой изоформы рецептора к лептину, причем в группе пациентов с ИР, выявлены более высокие значения данного параметра на протяжении всего периода госпитализации (рисунок 7). Выявленная положительная ассоциация между концентрацией растворимой формы рецептора к лептину и активностью КФК-МВ ($R=0,46$ $p=0,001$) у пациентов с ИР позволяет предположить, что нарушение в системе лептин-рецептор может ослабить защитное влияние лептина и способствовать повреждению кардиомиоцитов. Возможно, при ИМ происходит нарушение системной самоиндуцируемой отрицательной обратной связи в системе «лептин-рецептор», которая может вызывать лептинорезистентность, связанную с повышенным содержанием лептина и неспособностью его рецепторов адекватно реагировать на это [359, 487].

Наряду с ишемией индуцирующим влиянием на секрецию лептина может обладать гипергликемия, наблюдаемая в госпитальном периоде ИМ. Подтверждением данного предположения является выявленная прямая зависимость между уровнем лептина и базальным/постпрандиальным уровнем глюкозы у обследованных пациентов (таблица 19). Кроме того, согласно

экспериментальным данным продукты превращения гексоз активируют образование мРНК лептина и соответственно его продукцию в миоцитах и адипоцитах [58].

Установлено, что у пациентов с ИМ повышена концентрация резистина в крови как в острый, так и в подострый периоды заболевания (таблица 18). Источником резистина в организме человека являются наряду с адипоцитами клетки иммунной системы, что указывает на вовлечение резистина в регуляцию не только углеводного и липидного гомеостаза, но и воспалительной активности. Резистин уменьшает потребление жирных кислот и их метаболизм в скелетных мышцах через активацию аденозинмонофосфат активируемой протеинкиназы [166], вероятно, в связи с этим между концентрацией резистина и СЖК выявлена положительная зависимость (таблица 19). Экспериментально показано, что резистин является антагонистом инсулина [397]. Нами обнаружено более выраженное увеличение концентрации резистина у пациентов с ИМ и ИР, а также прямые корреляционные зависимости между концентрацией резистина и гликемией/инсулинемией (базальной и постпрандиальной), что свидетельствует в пользу индуцирующего влияния резистина на продукцию глюкозы гепатоцитами и угнетение инсулин-опосредованного захвата глюкозы тканями-мишенями. Кроме того, выявлены положительные корреляционные зависимости между уровнем резистина и провоспалительными цитокинами, что подтверждает точку зрения о вовлеченности резистина в регуляцию воспалительного процесса [462, 464, 465]. Резистин обладает поливалентными индуцирующими провоспалительными и проатерогенными эффектами, заключающимися в инициации экспрессии ФНО- α , эндотелина-1, молекул адгезии, хемокина-1 и пентраксина-3, СРБ [46,461].

По-видимому, при ИМ резистин потенцирует развитие ИР путем нарушения углеводного и липидного метаболизма, а также активации воспалительных факторов, что в совокупности оказывает негативное влияние на бета-клетки поджелудочной железы [461,527].

Новыми данными, полученными в работе, являются результаты определения концентрации РСБ у пациентов с ИМ. Установлено, что развитие ИМ сопровождалось увеличением концентрации РСБ на всем протяжении госпитального периода (таблица 18). РСБ является относительно недавно идентифицированным адипокином, его клиническое значение широко не освещено в литературе. Ранее было высказано предположение, что РСБ является продуцентом адипоцитов и макрофагов, который воздействует на мышцы и/или печень, ретинол-зависимым или ретинол-независимым образом, влияя на чувствительность к инсулину [51, 553]. Одним из наиболее обсуждаемых эффектов РСБ является нарушение тканевой чувствительности к инсулину [486, 553]. Нокаут генов, ответственных за экспрессию РСБ у мышей, сопровождался увеличением чувствительности к инсулину [214, 374]. Добавление в рацион кормления мышей с ожирением розиглитазона, препарата, улучшающего тканевую чувствительность к инсулину, сопровождалось уменьшением концентрации РСБ в крови и жировой ткани [214, 374, 467, 482]. Кроме того, применение у мышей синтетического ретиноида фенретинида, увеличивающего экскрецию с мочой РСБ, сопровождалось уменьшением признаков инсулинорезистентности [214, 374, 467]. Повышение в сыворотке крови уровня РСБ сопровождалось индукцией в печени фермента глюконеогенеза фосфоэнолпируваткарбоксикиназы и нарушением сигнализации инсулина в мышцах [482]. Роль РСБ в качестве независимого фактора риска развития ИР и НТУ у пациентов с ИБС активно обсуждается [124, 199, 214, 466, 467, 486]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о тесной ассоциации ИР при ИМ и высокой концентрации РСБ. Кроме того, по результатам логистического регрессионного анализа, РСБ из всех изучаемых адипокинов продемонстрировал наиболее тесную связь с наличием ИР при ИМ (таблица 22). Данный факт можно объяснить с позиции потенцирующего влияния других адипокинов, например, лептина и резистина на синтез РСБ клетками [257]. Подтверждают такое предположение результаты

корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии прямых зависимостей между концентрацией РСБ и лептином, резистином (таблица 19).

В отличие от лептина, резистина и РСБ, концентрация адипонектина, обладающего протекторными свойствами по отношению к нарушенной чувствительности к инсулину, снижалась на всем протяжении госпитального периода ИМ, особенно у пациентов с ИР (таблица 18). Известно, что адипонектин потенцирует эффекты инсулина: в скелетных мышцах адипонектин усиливает транспорт жирных кислот и их окисление, в гепатоцитах угнетает ключевые ферменты глюконеогенеза, в мышечных клетках усиливает транслокацию транспортера глюкозы ГЛЮТ-4 на клеточную мембрану и утилизацию глюкозы [66,67]. Сообщается, что адипонектин нейтрализует липотоксическое действие СЖК, инициирующих эндотелиальную дисфункцию и ИР [67]. По-видимому, при ИМ снижение уровня адипонектина способствует реализации липотоксического эффекта СЖК, что, безусловно, благоприятствует развитию и поддержанию ИР. Подтверждают это предположение результаты корреляционного анализа, свидетельствующие о наличии обратной зависимости между уровнем СЖК и адипонектина (таблица 19).

В последнее время в патогенезе ИР активно обсуждается роль грелина – гастро-интестинального эндокринного пептида, важного регулятора секреции гормона роста, индукции приема пищи и энергетического гомеостаза [224, 225, 226,228]. Установлено также, что кардиомиоциты способны синтезировать грелин, который оказывает различные протективные эффекты, в частности, подавляет апоптоз кардиомиоцитов, эндотелиальных клеток и улучшает функционирование левого желудочка при ишемии/реперфузии [176, 307]. Известно, что грелин модулирует секрецию инсулина и в силу этого рассматривается как перспективный молекулярный маркер ИР. Показано, что грелин способствует экспрессии α -и β -субъединиц рецептора инсулина [226, 227]. В то же время инсулин в концентрациях 1-10 нМ ингибирует базальную и стимулированную норадреналином секрецию грелина, но не влияет на

экспрессию мРНК гормона [226, 227]. У лиц с ожирением концентрация грелина была снижена по сравнению с таковой у лиц с неизменным метаболизмом [323]. Результаты множественного регрессионного анализа показали, что грелин имеет тесную положительную связь с индексом НОМА-IR независимо от антропометрических и метаболических параметров синдрома ИР [225,323]. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа терапия метформином, улучшающим тканевую чувствительность к инсулину, сопровождалась увеличением концентрации грелина в крови [226].

В настоящем исследовании концентрация грелина была существенно снижена у пациентов с ИМ на протяжении всего госпитального периода, причем у пациентов с ИР изменения носили более выраженный характер (таблица 18). Аналогичные результаты были получены в ранее проведенных исследованиях, в то же время уровень грелина не коррелировал с индексом массы тела, что, по мнению авторов, связано с усиленным связыванием грелина с рецептором, но не с вовлечением грелина в регуляцию внутриклеточной сигнализации инсулина [361].

Не исключено, что при ИМ подавление секреции грелина может быть обусловлено дисбалансом в системе адипокинов, сопровождающимся дисфункцией инсулинсекретирующих клеток поджелудочной железы, нарушением липидного метаболизма и манифестацией ИР. Подтверждают предположение результаты экспериментальных исследований, продемонстрировавших антагонистические отношения между лептином и грелином [224], способность инсулина и СЖК в высоких концентрациях блокировать секрецию грелина [226], а также результаты корреляционного анализа, установившие для пациентов с ИМ отрицательные зависимости между уровнем грелина и лептина, инсулина и СЖК (таблица 20). Кроме того, как оказалось, уровень грелина был более информативным показателем ИР по сравнению с традиционными маркерами ИР и параметрами адипокинового статуса как в остром, так и в раннем восстановительном периодах ИМ (таблица 23). Следует отметить высокую диагностическую чувствительность и

специфичность грелина (82-87%) как маркера ИР при ИМ. По своей диагностической значимости грелин превосходил инсулин в остром периоде ИМ, а комбинация грелина со свободными жирными кислотами улучшала их диагностическую значимость в отношении ИР.

При изучении компонентов провоспалительного статуса – ФНО альфа, ИЛ-6 и СРБ у всех пациентов выявлено повышение их уровней (таблица 21), что вполне закономерно при ИМ, в патогенезе которого воспалению принадлежит ведущая роль [11, 12, 30, 31, 32, 472]. Известно, что развитие ишемии миокарда влечет за собой возникновение системной и локальной воспалительной реакции, продукции провоспалительных цитокинов – ФНО альфа и ИЛ 6 [11, 12, 279].

По данным литературы, ФНО альфа и ИЛ-6 синтезируются различными клетками иммунной системы и жировой ткани, эндотелиальными и эпителиальными клетками [240]. При развитии ИМ, согласно результатам экспериментальных исследований, основными источниками указанных цитокинов являются кардиомиоциты, активированные макрофаги и Т-лимфоциты, привлекаемые в зону ишемии и некроза [45, 384]. Очевидно, увеличение концентрации провоспалительных факторов в кровотоке пациентов указывает не только на повышенную продукцию цитокинов клетками, вовлеченными в патогенез ИМ, но и служит отражением активности процессов воспаления в области поврежденного миокарда. Результаты корреляционного анализа, выявившие прямые зависимости между уровнем ИЛ-6 и кардиоспецифическими маркерами некроза миокарда, служат подтверждением данного предположения ($R=0,45$ $p=0,02$).

Наряду с активацией синтеза цитокинов, ишемия и некроз кардиомиоцитов сопровождаются генерацией белков острой фазы воспаления, прежде всего СРБ, участвующего в реакциях, направленных на локализацию очага повреждения и ремоделирование миокарда [146, 221]. Известно, что уровень СРБ существенно повышается в крови уже через 6-8 час. после тканевого повреждения миокарда, достигает максимума через 24-48 час. и

затем снижается с полупериодом циркуляции 6 час. [32, 220]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о повышении концентрации СРБ у пациентов обеих групп, как в острый, так и в ранний восстановительный период заболевания (таблица 21). При этом наличие ИР определяло наибольшую концентрацию белка у пациентов с ИМ на протяжении всего периода наблюдения, что, возможно, связано и с более высоким уровнем ИЛ-6 у данной категории больных. Ранее проведенные исследования показали, что ИЛ-6 является одним из наиболее значимых индукторов синтеза СРБ. Подтверждают такое предположение также результаты корреляционного анализа, обнаружившие прямые зависимости между уровнем ИЛ-6 и С-реактивного белка ($R=0,65$ $p=0,002$). В то же время, в настоящей работе обнаружены прямые зависимости между концентрацией СРБ и активностью как общей, так и сердечной фракции креатинкиназы, что свидетельствует в пользу способности уровня СРБ наряду с ИЛ-6 отражать степень повреждения кардиомиоцитов при развитии ИМ ($R=0,55$ $p=0,04$ и $R=0,61$ $p=0,01$) [146].

Провоспалительные цитокины и острофазовые белки в последние годы активно изучаются в качестве маркеров ИР при ИМ [111, 144, 145, 168]. Роль ФНО альфа в патогенезе ИР среди провоспалительных цитокинов является одной из самых изучаемых [100, 154, 251, 273, 305, 436]. Хорошо доказанным является его участие в нарушении сигнализации инсулина в адипоцитах с последующей перестройкой метаболического сценария в клетках в сторону активации липолиза и избыточной секреции в кровотоки СЖК, которые в последующем активируют в печени глюконеогенез и синтез ЛПОНП и ЛПНП. В макрофагах ФНО- α блокирует бета-субъединицу в инсулин-чувствительном CD36-рецепторе – «мусорщике» с повышенным поглощением окислительно-модифицированных ЛПНП и образованием пенистых клеток [277].

Согласно полученным нами данным, пациенты с ИМ и ИР демонстрируют более высокие концентрации в крови ФНО- α по сравнению с пациентами, не имеющими ИР (таблица 21), что подтверждает вовлечение цитокина в молекулярные механизмы интеграции сигнальных путей регуляции

сигнализации инсулина и воспалительного ответа [154, 157]. По-видимому, при ИМ ФНО- α выступает в качестве триггерного фактора ИР, что подтверждают результаты логистического регрессионного и дискриминантного анализа: из всех изучаемых провоспалительных маркеров только ФНО- α имел тесную независимую связь с ИР (таблица 23).

Исследования показали, что ИЛ-6, наряду с провоспалительным и кардиодепрессивными эффектами, обладает аутокринными и паракринными свойствами [70, 243, 264, 285, 303, 531] и, возможно, участвует в формировании ИР у пациентов с ИМ. В крупном проспективном исследовании, проведенном в Великобритании в период с 1978 по 2005 г. с включением 7735 лиц мужского пола, не имеющих СД 2 типа и нарушенной толерантности к углеводам, была выявлена тесная ассоциация высокого уровня ИЛ-6 с риском развития СД 2 типа, независимо от возраста и наличия ожирения.

Некоторые исследователи полагают, что молекулярные механизмы, лежащие в основе опосредованной ИЛ-6 резистентности к инсулину, могут включать активацию провоспалительных серин/треонин стресс-киназ, белков-супрессоров сигнализации цитокинов и протеин-тирозиновых фосфатаз, действующих как физиологические негативные регуляторы инсулина [388]. Показано также, что ИЛ-6 повышает уровень СЖК в крови волонтеров-мужчин, что может вызывать резистентность к инсулину периферических тканей. Предполагается, что ИЛ-6 ингибирует активность липопротеинлипазы адипоцитов и, напротив, активирует, α -АМФ-зависимую гормон-чувствительную липазу гепатоцитов, что способствует нарушению метаболизма циркулирующих в крови липопротеинов и накоплению СЖК, вызывающих нарушение функции инсулинового рецептора и развитие ИР [213]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют о повышенных уровнях ИЛ-6 и СЖК в острый период ИМ и о последующем их снижении в ранний восстановительный период заболевания. При этом в 1-е сутки у пациентов с ИР повышение концентрации ИЛ-6 и СЖК было наибольшим, что может быть связано с наличием глубоких метаболических нарушений,

обусловленных более выраженной ИР у данной категории пациентов. По-видимому, усиленная продукция медиаторов воспаления при ИМ способствует активации липолиза, сопровождающегося избыточной секрецией СЖК в кровотоки. Выявленная прямая корреляционная связь между уровнями ИЛ-6 и СЖК служит подтверждением такого предположения (таблица 22). Поступая в печень, СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования ТАГ и атерогенных липопротеинов, с другой – приводят к накоплению и других метаболитов липидного обмена (церамидов, диацилглицеролов), вызывающих нарушение пути передачи инсулинового сигнала, тем самым еще больше потенцируя ИР.

В последние годы установлено, что ИЛ-6 способен стимулировать генерацию *in vitro* различными клетками ИАП-1, являющегося не только ключевым компонентом системы фибринолиза, но и маркером ИР [73, 161, 434, 530]. Недавно установлено, что ИАП-1 способен блокировать сигнализацию инсулина в адипоцитах, в то же время экспозиция адипоцитов с высокими концентрациями инсулина сопровождалась повышенной экспрессией ИАП-1 в этих клетках [161, 397]. В настоящей работе обнаружено повышение концентрации ИАП-1 в обеих группах пациентов, причем наличие ИР определяло более высокие значения данного показателя в остром периоде ИМ. Вместе с тем, в ранний восстановительный период у пациентов обеих групп выявлено снижение уровня ИАП-1, что указывает на нормализацию фибринолитической активности на фоне лечения. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии прямой корреляционной зависимости между концентрацией ИЛ-6 и ИАП-1 у пациентов с ИМ, что подтверждает индуцирующее влияние ИЛ-6 на синтез указанного белка. По-видимому, при ИМ избыточно синтезируемый ИАП-1 приводит не только к торможению фибринолиза, накоплению фибрина и продуктов его деградации и тем самым к микрососудистым тромбозам, но и вовлекается в формирование ИР, активирующей протромботический статус [73].

СРБ, как показали результаты экспериментальных исследований, также способен самостоятельно индуцировать развитие ИР. У трансгенных крыс, экспрессирующих человеческий СРБ в высоких концентрациях, обнаружены метаболические нарушения, присущие инсулинорезистентному синдрому (гиперинсулинемия, гипергликемия и нарушение синтеза гликогена из глюкозы, стимулируемое инсулином в скелетных мышцах) [143]. D'Alessandris S. et al. (2007) установили, что СРБ индуцирует фосфорилирование серина в домене инсулинового рецептора, что нарушает способность последнего активировать фосфатидил-инозитол-3-киназу и приводит к развитию инсулинорезистентности в миоцитах крыс [141]. Кроме того, применение препаратов, нормализующих уровень глюкозы в крови, сопровождается значимым снижением концентрации СРБ, что является подтверждением участия СРБ в индукции ИР [155, 179, 230, 491].

Обнаруженные корреляционные зависимости между уровнем СРБ и метаболическими маркерами ИР свидетельствуют о том, что СРБ является не только ключевым медиатором воспаления, но и играет активную роль в метаболизме свободных жирных кислот и глюкозы, синтезе и секреции белков фибринолитической системы [80, 84, 108, 127, 277], которые могут быть вовлечены в патогенетические события, связанные с развитием инсулинорезистентности при инфаркте миокарда.

Обобщая результаты собственных исследований, следует отметить, что нарушения углеводно-липидного метаболизма и его регуляторов, провоспалительных и протромбогенных факторов ярко выраженные у пациентов с ИР, по-видимому, обусловили более тяжелое течение госпитального периода ИМ у данной категории пациентов. ИР ассоциировалась с более наличием факторов риска ИБС, тяжелым течением заболевания в госпитальном периоде, о чем свидетельствует высокая частота выявления Q-образующего ИМ с обширным повреждением миокарда, дисфункцией левого желудочка, коронарного русла и наличие госпитальных осложнений (таблицы 8, 9, 10, 11, 12, 13).

Следует обратить особое внимание на возможность верификации ИР у пациентов в госпитальный период ИМ и использовать с этой целью определение концентраций адипокинов (адипонектина и лептина), провоспалительных цитокинов (ФНО альфа, ИЛ-6) и грелина в госпитальном периоде заболевания. Так, методом дискриминантного анализа были получены канонические линейные классификационные функции, позволяющие диагностировать ИР и степень ее выраженности в остром и подостром периодах ИМ. Следует отметить высокое качество (88-97%) распознавания ИР посредством сопоставления предсказанной и наблюдаемой классификации в обучающей матрице.

Таким образом, патофизиологический феномен ИР при ИМ включает в себя многообразный комплекс метаболических нарушений, обусловленный дисрегуляцией липидного и углеводного обменов, связанной с клиническими особенностями течения ИМ, тромбогенезом, воспалением в зоне повреждения миокарда.

4.2 Инсулинорезистентность и кардиоваскулярный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда

Согласно результатам проведенного исследования, ИР является достоверным предиктором риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ (таблицы 24, 25). Наличие ИР в госпитальном периоде ИМ ассоциировано с семикратным увеличением риска развития отдаленных кардиоваскулярных осложнений (таблица 25). Кроме того, кумулятивный риск развития неблагоприятного исхода статистически значимо выше в группе пациентов, имеющих ИР (рисунок 12). Ранее было установлено, что ИР была достоверным предиктором смертности в отдаленном периоде у больных с

инфарктом миокарда, не имеющих СД в анамнезе [297]. При этом после внесения поправки на пол, возраст, индекс массы тела ИР оставалась независимым предиктором неблагоприятного исхода инфаркта миокарда. Примечателен тот факт, что авторы не обнаружили подобной закономерности для пациентов со стабильной формой ИБС.

Результаты проведенного исследования позволяют рассматривать ИР не только как реакцию на катехоламиновый стресс, сопровождающий ИМ, но и как патофизиологический плацдарм для формирования метаболических и нейроэндокринных нарушений, тесно связанных с неблагоприятными отдаленными исходами острого коронарного синдрома. Как известно, инсулин является основным регулятором поступления глюкозы в клетку, являющуюся предпочтительным субстратом для кардиомиоцитов, находящихся в условиях ишемии/реперфузии. Экспериментальные исследования показывают, что в условиях ИР синтез гликогена в кардиомиоцитах снижен и обусловлено это нарушением поступления глюкозы в клетку [78]. Недавно было продемонстрировано, что кардиомиоциты больных с ИБС также имеют резистентность к инсулину, опосредующую перераспределение глюкозы в сторону увеличения скорости гликолиза [97]. Активация гликолиза в ишемизированном миокарде может быть контрпродуктивной из-за накопления активированных кислородных метаболитов и лактата, обладающих цитотоксическими эффектами. Поэтому в контексте ИМ пациенты с ИР подвергаются двойной опасности: не только важные запасы гликогена в кардиомиоцитах могут быть низкими, и клетка подвержена быстрому энергетическому истощению, но и дальнейшая доставка глюкозы к ишемизированным кардиомиоцитам будет снижена, что влечет за собой энергодефицит клетки с последующим уменьшением ее функциональной активности.

С помощью регрессии Кокса создана математическая модель долгосрочного прогнозирования индивидуального риска неблагоприятного исхода, в которую вошла ИР (рисунок 13). Сам факт создания модели

подтверждает важную роль изучаемого явления в патогенезе ИМ и его значение в прогнозе заболевания. Применение такого подхода позволяет количественно оценить риск неблагоприятного исхода и, на наш взгляд, будет способствовать в реальной клинической практике повышению комплаентности пациентов с ИМ к назначаемому на амбулаторном этапе лечению. Проведенное исследование также показало, что индекс ИР QUICKI, определяемый с помощью относительно простой методологии, может быть пригодным для использования в клинических условиях. Увеличивает диагностическую ценность индекса ИР и тот факт, что в ряде исследований обнаружены сильные корреляционные зависимости между параметрами клэмп-теста, являющегося «золотым стандартом» диагностики ИР и индексом QUICKI [124].

Перспективным может оказаться использование подхода с определением индивидуального прогноза в мониторинге эффективности терапии ИР у пациентов с ИМ. Уже сегодня в некоторых клиниках идут испытания новых клинических препаратов, блокирующих рецепторы контринсулярных гормонов индуцирующих развитие ИР.

Таким образом, проведенное исследование показывает, что ИР, определяемая с помощью индекса QUICKI, у пациентов с ИМ имеет важное предикторное значение в отношении неблагоприятного исхода в сравнении с изолированным определением гликемии и инсулинемии. Определение индекса QUICKI у пациентов с ИМ может быть полезным для выявления группы риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

4.3 Манифестация сахарного диабета 2 типа как позднее осложнение инфаркта миокарда

ИМ продолжает ассоциироваться с высокой вероятностью верификации СД в остром периоде заболевания. В среднем 19-23% больных с ИМ страдают

СД 2 типа [7]. Однако у значительной части пациентов диагностируется нарушение толерантности к глюкозе. Данная категория больных представляет группу высокого риска развития не только кардиоваскулярных осложнений [7, 325], но и СД, значительно ускоряющего прогрессирование атеросклероза и его клинических проявлений [2, 7, 48, 325, 490].

По результатам настоящего исследования у 14,5% пациентов через год после перенесенного ИМ был диагностирован СД 2 типа (рисунок 14). В госпитальном периоде ИМ для этих пациентов было характерно наличие выраженной степени ИР, которая проявлялась базальной и постпрандиальной гипергликемией, гиперинсулинемией, высоким уровнем С-пептида (таблица 28) и низкими значениями индекса QUIСКИ (рисунок 15). Через год после ИМ ИР усугублялась, достигала диагностических значений СД и сочеталась с увеличением числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая развитие повторных ИМ, прогрессирующей стенокардии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности (таблица 27).

Отдаленной манифестации СД предшествовало более тяжелое течение госпитального периода ИМ: наличие сердечной недостаточности, рецидивирующей ишемии и сократительной дисфункции миокарда (таблица 26).

Немаловажным аспектом для манифестации СД в отдаленном периоде ИМ могло явиться наличие факторов риска ССЗ – ожирения, артериальной гипертензии и наследственно отягощенного анамнеза по СД (таблица 26), имеющих ИР в качестве общего патогенетического звена []. Следует отметить, что, по нашим данным, с помощью регрессионного анализа наличие ИР в госпитальном периоде ИМ было ассоциировано с четырехкратным увеличением риска развития СД 2 типа через год (ОШ 4,17 95% ДИ 1,12-15,58), что согласуется с представлениями о триггерной роли нарушений углеводного обмена в манифестации СД.

По результатам, полученным в настоящем исследовании, ИР при ИМ сопровождалась изменением уровня СЖК – у пациентов с дебютом СД после

перенесенного ИМ уровень СЖК как в острый, так и в ранний восстановительный периоды заболевания оказался более высоким, чем у пациентов без диабета (таблица 28). При этом увеличение традиционных показателей липидного спектра (ХС и его транспортных ЛП, ТАГ) было одинаково выраженным у пациентов независимо от развития в последующем СД (таблица 28). При физиологических условиях СЖК способны стимулировать секрецию инсулина бета-клетками как через собственные рецепторы (FFAR1/GPR40) на бета-клетках, так и посредством промежуточных продуктов обмена (LC-КоА, DAG, PL), которые вовлекаются в сигнальные пути регуляции секреции инсулина. Однако хронический избыток СЖК, обусловленный, по-видимому, активацией липолиза в адипоцитах и нарушением утилизации СЖК кардиомиоцитами в условиях ишемии миокарда в сочетании с гипергликемией уменьшает биосинтез и секрецию инсулина и индуцирует апоптоз β -клеток [385, 386, 514]. Избыток СЖК также может вызвать нарушение функций митохондрий кардиомиоцитов, включая избыточную генерацию активных форм кислорода; увеличение внутриклеточной концентрации кальция и натрия, что способствует снижению функциональной активности клеток [143]. Формирующийся метаболический порочный круг приводит к функциональным, биохимическим и морфологическим нарушениям и в конечном итоге способствует манифестации СД и прогрессированию сердечной недостаточности. Известно, что патологическая активация СЖК ограничивается адипонектином, который блокирует синтез СЖК, усиливает их окисление, увеличивает чувствительность тканей к инсулину [63, 64]. По-видимому, снижение концентрации адипонектина в остром периоде ИМ может способствовать реализации липотоксических эффектов СЖК, формированию ИР и манифестации СД в отдаленные сроки заболевания.

Более сильное прогностическое значение по сравнению с адипонектином проявлял РСБ, увеличение которого в 1,60-1,99 раз повышало риск развития СД. Высокая диагностическая ценность РСБ обусловлена, на наш взгляд, его

способностью индуцировать ферменты глюконеогенеза и, как следствие, гипергликемию. Кроме того, РСБ уменьшает инсулин-стимулированное поглощение глюкозы миоцитами, угнетает функционирование белка-переносчика глюкозы GLUT-4, ингибирует секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы []. Увеличению экспрессии РСБ может способствовать лептин, концентрация которого повышается в 1,8 раза у больных с СД (таблица 29). Ранее было показано, что лептин обладает дозозависимым эффектом по отношению к стимуляции экспрессии РСБ в адипоцитах [361].

У пациентов с манифестацией СД через год после ИМ прослеживались более выраженные признаки неспецифического воспалительного процесса (повышение концентрации ИЛ-6, ФНО- α и СРБ) в остром периоде заболевания. Возрастание концентрации провоспалительных факторов сопровождалось гипергликемией и гиперинсулинемией, увеличением уровня СЖК, адипокинов, инициирующих ИР, дефицитом антидиабетогенных факторов – адипонектина и грелина.

В условиях физиологической нормы согласованное взаимодействие между адипокинами, индуцирующими и блокирующими развитие ИР, координируется провоспалительными цитокинами, которые также обладают способностью модулировать внутриклеточный сигналинг инсулина [541, 558]. Известно, что провоспалительные факторы способны индуцировать экспрессию мРНК адипокинов в кардиомиоцитах и адипоцитах [558]. В то же время адипокины оказывают активное влияние на синтез ФНО- α и ИЛ-6 клетками иммунной системы [558]. По-видимому, в остром периоде инфаркта миокарда провоспалительные факторы, в избытке экспрессирующиеся в зоне ишемии/некроза миокарда и выделяемые в кровотоки оказывают существенное влияние на нарушение баланса в системе адипокинов, с преобладанием адипокинов, ухудшающих тканевую чувствительность к инсулину, способствующих гипергликемии и манифестации СД в течение года.

Связь между активацией воспаления и тромбоза, лежащего в основе осложнений атеросклероза, в частности, острого ИМ, известна давно [410].

Большинство коронарных тромбозов происходит в результате дестабилизации атеросклеротической бляшки и сопровождается выходом в системный кровоток провоспалительных цитокинов, которые запускают каскад событий, приводящих к широкому распространению воспаления, травмы эндотелия и тромбозу сосудов [185]. В дополнение к инициации воспалительного каскада, провоспалительные цитокины активируют генерацию белков, угнетающих систему фибринолиза, в частности ИАП-1 [374]. Нами обнаружено повышение концентрации ИАП-1 в обеих группах пациентов, причем у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа через год после ИМ значения данного показателя в госпитальном периоде были более высокие (рисунок 11). У больных с ИМ выявлено наличие корреляционных зависимостей между концентрацией ИАП-1 и ИЛ-6 ($R=0,51$ $p=0,002$), и ФНО- α ($R=0,47$ $p=0,001$), что подтверждает наше предположение о вовлечении в патологический процесс тромбообразования цитокин-ассоциированных механизмов.

Повышение концентрации ИАП-1 может быть также связано с дефицитом грелина (таблица 29), концентрация которого была низкая особенно у пациентов с верифицированным через год СД. Ранее показано, что уровень ИАП-1 отрицательно коррелирует с уровнем грелина у пациентов с ожирением [237]. Авторы предполагают, что подавление секреции грелина может быть следствием более высокой резистентности к инсулину, связанной с накоплением висцерального жира и повышением концентрации ИАП-1.

Для грелина было характерно наличие высокой прогностической ценности по отношению к развитию СД как на 1-е так и на 12-е сутки ИМ. Грелин, как и адипонектин, способствует улучшению чувствительности к инсулину посредством активации АМР-киназы и нейтрализации цитотоксических эффектов СЖК и промежуточных продуктов их метаболизма.

Таким образом, полученные результаты подтверждают мнение, что ИР и СД при ИМ проявляются не только нарушением углеводного обмена, а формируются, многообразным комплексом взаимообусловленных патологических механизмов, вовлекающихся в развитие инфаркта миокарда –

дислипидемии, атеротромбоза, активации локального воспаления в области атеросклеротической бляшки и дисфункции адипоцитов. Подтверждают предположение результаты математического моделирования, применение которых позволило рассчитать формулу прогнозирования развития сахарного диабета в отдаленный период течения ИМ. В модель пропорциональных рисков Кокса, кроме ИР, как независимые предикторы вошли СЖК, адипонектин и РСБ, оцененные на 12-е сутки ИМ. Среди клинических показателей – возраст и ФВ левого желудочка, отражающая функциональную активность кардиомиоцитов. Очевидно, аккумуляция в периферическом кровотоке адипокинов, ухудшающих тканевую чувствительность к инсулину на фоне дефицита инсулин-протективных адипонектина и грелина, провоспалительных и протромбогенных белков, способствует ухудшению функционирования кардиомиоцитов, нарушению сократительной функции миокарда и манифестации СД на этом фоне.

4.4 Особенности длительного применения статинов у пациентов с инфарктом миокарда

Статины широко используются как средства вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС [49, 90, 175, 253, 425, 427, 435, 445, 477]. Ингибируя активность ключевого фермента синтеза ХС, ГМГ-редуктазу, статины нормализуют уровень липидтранспортных форм ХС, предупреждают прогрессирование атеросклероза и развитие его клинических осложнений [89, 110, 346].

Доказано дозозависимое влияние статинов на показатели липидного спектра. Так, результаты клинических исследований убедительно продемонстрировали гиполипидемическую эффективность статинов в отношении ХС-ЛПНП, прямо пропорционально зависящую от дозы препарата,

в течение одного года наблюдения [46, 542]. Результаты проведенного исследования также подтверждают общепризнанное мнение о положительном дозозависимом влиянии статинов на уровень ХС и ХС-ЛПНП. Новыми данными, полученными в работе, являются результаты определения у аторвастатина дозозависимых гиполипидемических эффектов, которые проявляются в раннем госпитальном периоде: в дозе 40 мг/сутки более выражено его влияние на восстановление у больных ИМ липидного статуса.

В исследованиях Покровской Е.В. (2003) показано, что назначение аторвастатина пациентам с ИМ в ранние сроки заболевания (3-10 сутки) сопровождалось снижением содержания общего ХС и ХС-ЛПНП, причем у принимавших аторвастатин в дозе 40 мг/сутки снижение оказалось достоверно большим, чем у принимавших тот же препарат в дозе 10 мг/сутки ($p < 0,05$). Авторы расценивают быстроту наступления эффекта как положительный эффект с позиции обострения повторной ишемической атаки [37]. Следует отметить, что, по нашим результатам, гиполипидемическая активность проявлялась и при назначении аторвастатина в низкой дозировке, 20 мг/сутки, характеризовалась не только уменьшением уровня ХС, но и индекса атерогенности, что служит отражением восстановления липидного статуса у пациентов с инфарктом миокарда в госпитальном периоде. Через год после приема препарата в дозе 40 мг целевых значений ХС и ХС-ЛПНП достигло большее число пациентов.

Особенно эффективно аторвастатин проявляет себя по отношению к уровню СЖК. На фоне резкого возрастания СЖК в острый период заболевания лечение с аторвастатином в дозе 20 мг, и особенно 40 мг/сутки, приводило к снижению концентрации СЖК. Одним из возможных механизмов подобного эффекта аторвастатина может быть активация под действием препарата ядерных рецепторов пролиферации пероксисом (PPAR), восстанавливающих метаболические процессы в миокарде с участием СЖК [81]. Можно также предположить, что снижение уровня СЖК под влиянием статинов связано с уменьшением синтеза в печени СЖК, ТАГ и секреции их в кровотоки [81].

Согласно данным экспериментальных исследований, у мышей с индуцированным фруктозой метаболическим синдромом добавление в рацион аторвастатина вызывало снижение концентрации СЖК и ТАГ [83]. Авторы считают, что аторвастатин блокирует экспрессию ядерных белков ChREBP, ответственных за синтез СЖК из углеводов.

Известно, что ранняя интенсивная терапия статинами статистически значительно уменьшает риск смертности и сердечно-сосудистых катастроф на протяжении двух и более лет. При этом степень снижения ХС-ЛПНП не оказывает существенного влияния на эти результаты, что предполагает наличие у статинов других,плейотропных эффектов и/или зависимость их действия от используемой дозы [27]. Целый ряд терапевтических эффектов статинов обусловлен не только их гиполипидемическим действием, но и наличием у них противовоспалительных и антитромботических свойств [370]. Предполагается, что статины через активацию PPAR α -рецепторов приводят к снижению активности ядерного фактора и транскрипции NF- κ B, регулирующего экспрессию многих генов, продукты которых (цитокины, хемокины, молекулы адгезии клеток) участвуют в осуществлении реакции воспаления и иммунного ответа [370].

Обнаружены определенные различия влияния препарата в изучаемых дозах на провоспалительные маркеры, значительно возрастающие в острый период ИМ: содержание в плазме СРБ также в большей степени снижалось в группе пациентов, получавших препарат в дозе 40 мг/сут, что отчасти согласуется с данными литературы. Ранее было показано, что у больных стабильной стенокардией через 2 недели терапии аторвастатином уровень СРБ в крови снижается на 49% [1, 38].

В то же время в отношении ИЛ-6 и ФНО альфа не обнаружено дозозависимого эффекта статина: в обеих группах на фоне лечения наблюдалось в одинаковой степени снижение концентрации цитокина, которое, однако, не достигало уровня здоровых лиц, что в совокупности со снижением секреции инсулина может способствовать дебюту латентных форм ИР в СД у

пациентов, принимающих аторвастатин в дозе 40 мг/сутки. Известно, что ИЛ-6 способен индуцировать ИР и усиливать продукцию медиаторов дисфункции эндотелия артериол и капилляров с вовлечением провоспалительных серин/треонин стресс-киназ, белков-супрессоров сигнализации цитокинов и протеин-тирозиновых фосфатаз, действующих как физиологические негативные регуляторы инсулина [265].

Хорошо известно, что протромботический статус у пациентов с ИМ повышен. Статины, по данным литературы, обладают антикоагулянтным действием, механизм которого сложен. Статины снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, ингибируют АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, угнетают продукцию тромбоксана и уменьшают концентрацию 1-го тканевого активатора плазминогена у пациентов с ИБС [397]. Вместе с тем, результаты проведенного исследования свидетельствуют об отсутствии дозозависимого эффекта аторвастатина на содержание ИАП-1. Несмотря на то, что аторвастатин и снижает концентрацию ИАП-1, в раннем госпитальном периоде все же сохраняется существенно высокий уровень протромботической активности благодаря повышенному содержанию ИАП-1, который, возможно, также вовлекается в развитие ИР в постгоспитальном периоде на фоне приема аторвастатина, особенно в высоких дозах.

В последние годы в литературе стали появляться данные о случаях манифестации СД на фоне приема статинов [90, 151, 158, 234, 318, 319]. В одном из крупных мета-анализов, с участием 91140 пациентов из 13 крупных клинических исследований, было убедительно продемонстрировано, что терапия статинами сопровождалась достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД (ОШ 1,09, 95% доверительный интервал 1,02-1,17) [371].

Результаты некоторых крупных контролируемых клинических исследований позволяют предположить, что риск выявления СД при использовании статинов может быть дозозависимым и связан с наличием

факторов риска СД (компоненты метаболического синдрома), химической природы (фармакогенетических и фармакологических свойств) статина, пола и возраста пациентов [362, 364, 430, 431, 560].

В настоящем исследовании обнаружено, что манифестация СД чаще наблюдалась в группе больных, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг (у 8 пациентов из 39 пациентов), в то время как среди 39 больных, принимавших препарат в дозе 20 мг, был выявлен всего 1 случай СД второго типа.

На фоне длительной терапии аторвастатином у пациентов с ИМ в дозе 40 мг наблюдалось повышение базального уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови, снижение индекса QUICKI, характерное для ИР выраженной степени (таблица 35). Развитие ИР может быть связано с подавлением сигнализации инсулина под влиянием статинов. Аторвастатин в силу своей гидрофобности легко проникает в клетки и ингибирует синтез геранилпирофосфата через конкуренцию с ГМГ-КоА редуктазой, что приводит к дисфункции транспортных белков RhoA и RAB4 и нарушению общей передачи сигнала инсулина, включая IRS-1 и протеинкиназу B, в результате ослабляется транслокация GLUT4 [159]. Статины также способны ингибировать активность регуляторной субъединицы p85 фосфоинозитол-3-киназы и (PI-3K) являющуюся звеном сигнального пути, стимулирующего транслокацию GLUT4 из цитозоля в плазматическую мембрану и следовательно, трансмембранный перенос глюкозы в мышечные и жировые клетки [95].

Установлено, что через год после перенесенного ИМ у больных, находящихся на длительной терапии аторвастатином в дозе 40 мг/сутки, нарушается функционирование поджелудочной железы, что было выявлено при выполнении перорального глюкозотолерантного теста. Углеводная нагрузка у этих больных сопровождалась аномальным снижением содержания инсулина (рисунок 15) по сравнению с практически здоровыми лицами, у которых концентрация инсулина, напротив, повышается [65]. Низкое содержание инсулина может быть связано с уменьшением его секреции. Вероятно, ингибирование синтеза изопреноида убихинона (коэнзима Q10) под влиянием

аторвастатина сопровождается снижением активности ферментов цепи переноса электронов и синтеза АТФ, что и отражается на нарушении секреции гормона в кровь [172, 221]. Кроме того, статины способны вызывать индукцию апоптоза бета-клеток за счет цитокин-индуцированной гиперпродукции оксида азота (NO) индуцибельной NO-синтазой.

Аномальный характер секреции инсулина, связанный с низкой концентрацией гормона после углеводной нагрузки, у больных принимавших 40 мг/сутки статина, по-видимому, и обусловил появление постпрандиальной гипергликемии, обнаруженной у пациентов через год после перенесенного ИМ. Кроме того, сниженный, запаздывающий характер постпрандиальной секреции инсулина может являться предвестником развития СД 2 типа. Так, в исследовании, проведенном Gibson, увеличение секреции инсулина в течение 4 часов после каждого приема пищи было достоверно ниже ($p < 0,005$) у больных с диабетом II типа, чем в контрольной группе [139].

В отличие от высокой дозы, аторвастатин в низкой дозе – 20 мг – не вызывал вышеописанных изменений. Более того, оказывал благоприятное влияние на углеводный обмен. Через год у больных, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг, нормализовалась базальная и постпрандиальная гликемия и инсулинемия, индекс ИР соответствовал референсным значениям, что свидетельствует о полноценном функционировании поджелудочной железы и нормальной тканевой чувствительности к инсулину [131]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, отмечающих положительное влияние низких доз аторвастатина на чувствительность периферических тканей к инсулину и углеводный метаболизм [372].

Разный эффект аторвастатина в зависимости от дозы может быть связан с особенностями влияния на адипокиновый статус, представленный лептином, резистином и адипонектином. В последнее время внимание исследователей направлено на изучение адипокинового звена в развитии ИР. Известно, что избыток лептина и резистина ведёт к подавлению секреции инсулина, ингибирует действие инсулина на клетки печени и способствует развитию ИР

инсулинозависимых тканей. Адипонектин, напротив, обладает антидиабетическими свойствами, снижение адипонектина является независимым фактором риска развития СД 2 [204].

Установлено, что у пациентов в остром периоде ИМ исходно наблюдался дисбаланс адипокинов, характеризующийся увеличением лептина, резистина и РСБ на фоне низкого уровня адипонектина. Особенностью действия аторвастатина, как показали результаты нашего исследования, является способность в дозе 20 мг/сут на протяжении периода лечения наиболее значимо модулировать уровень адипокинов: снижать уровень лептина и увеличивать концентрацию адипонектина (таблица 37). Наблюдаемый эффект, по-видимому, обусловлен ингибирующим эффектом аторвастатина на мРНК лептина. Кроме того, статины снижают пренилирование фосфатдилинозитол-3-киназы с последующей ее дезактивацией, что приводит к накоплению цАМФ, активации протеинкиназы А, которая ингибирует транскрипцию генов лептина в адипоцитах [56].

Более того, при увеличении дозировки до 40 мг/сут уровень лептина оставался повышенным, а концентрация адипонектина сниженной, что согласуется с данными литературы. Было показано, что инкубация адипоцитов мышей в среде с высокой концентрацией аторвастатина сопровождалась подавлением экспрессии противовоспалительных и инсулин-миметических адипокинов – адипонектина и висфатина, при этом наблюдалось повышение экспрессии провоспалительного цитокина интерлейкина-6 [147].

Следует отдельно отметить тот факт, что аторвастатин в разных дозах не оказывал существенного влияния на повышенные уровни резистина и РСБ, что, по-видимому, может иметь определенное значение в манифестации СД 2 типа. Существует не так много данных, свидетельствующих о нейтральных эффектах аторвастатина на изучаемые адипокины [557].

В остром периоде ИМ нами обнаружен дефицит грелина, между тем, аторвастатин в низких дозировках способствовал увеличению уровня грелина через 12 месяцев лечения, что можно расценивать как благоприятный эффект,

направленный на нормализацию углеводного обмена, энергетического гомеостаза и функционирования сердечно-сосудистой системы в целом. Известно, что грелин наряду с эндокринными свойствами обладает кардиопротективным эффектом, замедляет апоптоз кардиомиоцитов, снижает воспаление в эндотелиальных клетках, ингибирует экспрессию транскрипционного фактора NF-κB []. Однако эффект грелина проявился не сразу, только к году терапии. Ранее показано, что краткосрочная терапия (6 недель) аторвастатином в дозе 10 мг/сутки у пациентов с СД и смешанной гиперлиппротеинемией существенно не влияла на уровень грелина []. Наряду с этим, более высокие дозы аторвастатина на всем протяжении лечения не оказывали существенного влияния на концентрацию грелина. Аналогичные результаты получены в других исследованиях - у пациентов с СД и гиперлипидемией, лечение аторвастатином в высоких дозах (80 мг) не влияло на уровень грелина [184].

Таким образом, аторвастатин является весьма эффективным модификатором липидного и углеводного обмена. Между тем, наиболее благоприятные эффекты аторвастатин проявляет в малых дозировках. В низкой (20 мг/сутки) – улучшает чувствительность тканей к инсулину, нивелирует адипокиновый дисбаланс и дефицит грелина. В дозе 40 мг в большей степени проявляются негативные эффекты: снижение секреции инсулина, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень лептина, дефицит грелина и манифестация на этом фоне СД. Эффективность терапии статинами следует оценивать индивидуально для каждого пациента. Клиническое использование статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний требует взвешенного подхода для оценки риска и пользы терапии. В этом плане рекомендуется тщательный мониторинг углеводного и липидного обмена, особенно у пациентов с наличием факторов риска СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на очевидные успехи медицины в лечении ИБС, смертность от инфаркта миокарда не снижается. В связи с этим становится понятной высокая потребность в фундаментальных и прикладных исследованиях, направленных на разработку вопросов патогенеза, диагностики, профилактики и лечения этого заболевания. В исследованиях последних лет предпринимаются попытки определить новые биохимические маркеры эволюции ИМ, среди которых особое место уделяется ИР, рассматривающуюся в общей и диабетической популяции в группе факторов сердечно-сосудистого риска.

В целом представленные в работе данные свидетельствуют о том, что наличие ИР при ИМ имеет самостоятельное клиническое и прогностическое значение (рисунок 21): ИР тесно ассоциирована с клинико-анамнестическими особенностями и осложнениями ИМ в госпитальном и отдаленном периодах заболевания.

В настоящем исследовании показано, что ИР имеет мультифакториальный характер и тесно сопряжена с ведущими звеньями патогенеза ИМ: тромбозом, воспалением, активацией липолиза, нарушением липидного статуса и его регуляции (рисунок 21). Очевидно, что первопричиной развития ИМ является тромбоз коронарных артерий на фоне повышения концентрации ИАП-1. При манифестации ИМ развивающийся катехоламиновый стресс индуцирует, в свою очередь, гипергликемию и активацию липолиза. Гипергликемия наряду с дисфункцией поджелудочной железы приводит к нарушению адипокинового статуса, что проявляется увеличением факторов, способствующих ИР (лептина, РСБ, резистина) и снижению протективных показателей (алипонектина и грелина). Активация липолиза при ИМ влечет за собой многократное увеличение концентрации СЖК, также способствующее дисфункции адипоцитов, грелина и ИР.

Диагностическая ценность СЖК усиливается при их определении в комбинации с грелином, дефицит которого увеличивает риск развития ИР в 4,4 раза.

Немаловажное значение имеет увеличение концентрации провоспалительных факторов (ФНО альфа, ИЛ 6, С-РБ) в госпитальном периоде инфаркта миокарда, которое может потенцировать ИР при ИМ. При этом ФНО альфа является наиболее информативным показателем для ИР. Возрастание концентрации ФНО альфа повышает вероятность верификации ИР в 2,6 раза.

Показано, что ИР тесно ассоциирована с развитием неблагоприятных ранних и отдаленных кардиоваскулярных исходов инфаркта миокарда с превалированием прогрессирующей стенокардии, возможно, обусловленной также многососудистым атеросклеротическим поражением коронарных артерий и активацией воспаления. Наряду с этим сердечно-сосудистые осложнения связаны с манифестацией СД 2 типа в отдаленном постинфарктном периоде. Определяющую роль в процессе трансформации ИР в СД 2 типа играет нарушение механизмов гомеостаза глюкозы и липидов с превалированием регуляторов-адипокинов, индуцирующих гипергликемию и профицит СЖК.

Существенная роль нарушений липидного обмена в развитии СД 2 типа подтверждается результатами применения аторвастатина. Установлено, что аторвастатин является весьма эффективным модификатором не только липидного, но и углеводного обменов. В низкой дозе, 20 мг/сут, аторвастатин улучшает чувствительность тканей к инсулину, нивелирует адипокиновый дисбаланс и дефицит грелина. В более высокой дозе, 40 мг/сут, аторвастатин проявляет негативные эффекты – снижает секрецию инсулина, индуцирует гипергликемию и нарушение толерантности к глюкозе, что способствует манифестации СД 2 типа.

Таким образом, метаболические и нейроэндокринные нарушения, опосредованные ИР тесно связаны с особенностями клинического течения

инфаркта миокарда, тромбогенезом, воспалением в зоне повреждения миокарда и формированием отдаленных осложнений. Разработанные модели верификации ИР и манифестации СД 2 типа открывают широкие перспективы для внедрения методологических подходов прогнозирования исхода заболевания, а также контролируемого применения методов направленной коррекции, позволяющих проводить персонализированную терапию острого коронарного синдрома.

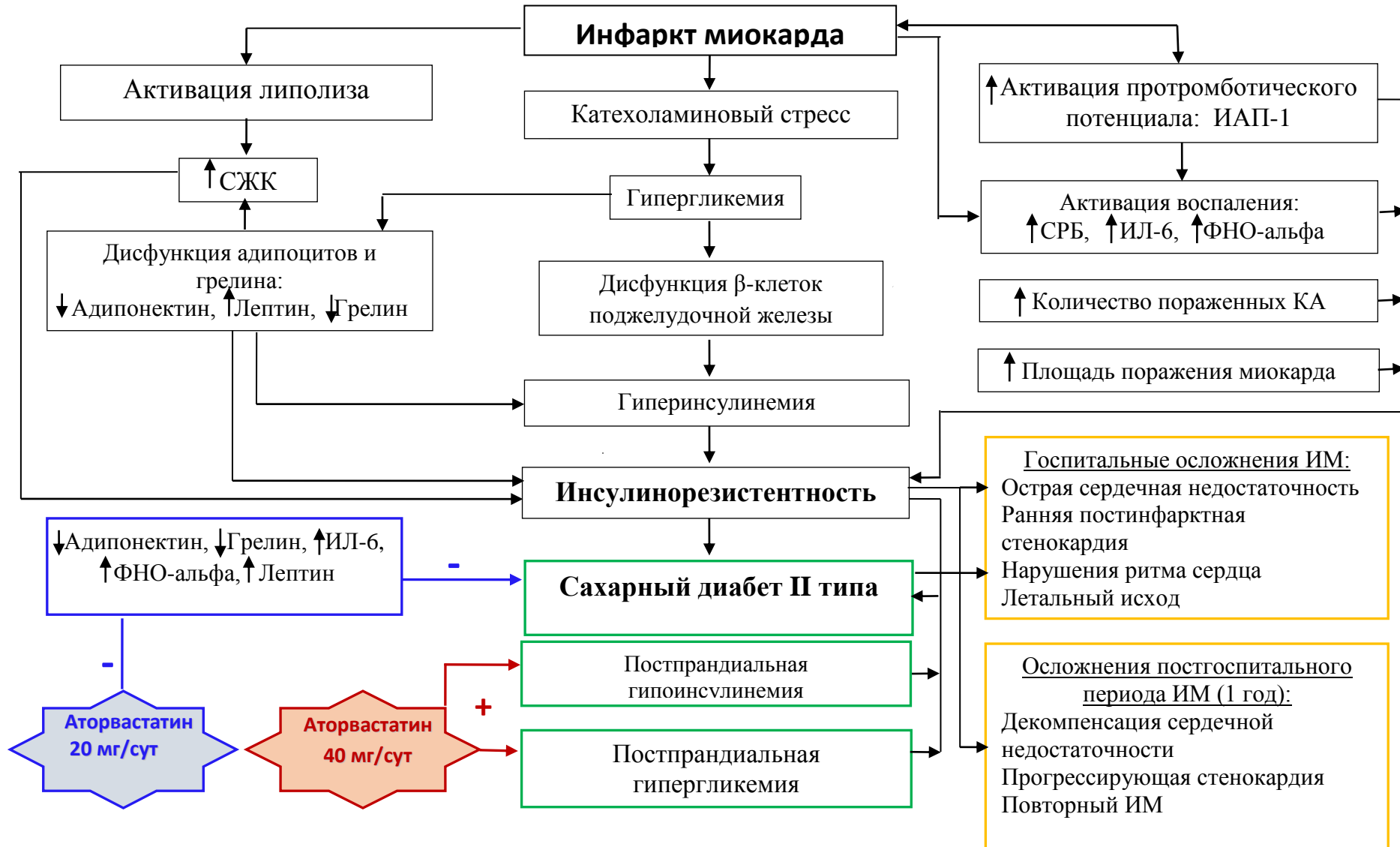


Рисунок 21 Причины и следствие развития инсулинорезистентности при инфаркте миокарда (результаты собственных исследований)

ВЫВОДЫ

1. В остром периоде инфаркта миокарда у 77 % больных верифицируется инсулинорезистентность, которая ассоциирована с наличием в анамнезе факторов сердечно-сосудистого риска, неблагоприятным клиническим течением заболевания, обширным повреждением миокарда и многососудистым поражением коронарного русла. Инсулинорезистентность в госпитальном периоде инфаркта миокарда является независимым предиктором неблагоприятного кардиоваскулярного прогноза в течение года после перенесенного инфаркта миокарда и увеличивает шансы развития неблагоприятного исхода в 7,7 раза (ОШ = 7,7 95% ДИ 1,87-31,65 $p=0,005$).

2. В ранние сроки инфаркта миокарда имеют место дефицит грелина и адипокиновый дисбаланс, проявляющийся увеличением концентрации лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка, нарушающих тканевую чувствительность к инсулину, и снижением защитного действия адипонектина. У пациентов с инсулинорезистентностью адипокиновый дисбаланс выражен в большей степени, чем у пациентов, не имеющих таковую.

3. Характерной особенностью острого и раннего восстановительного периодов инфаркта миокарда является увеличение уровня провоспалительных факторов (фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина 6, С-реактивного белка) и протромбогенной активности, имеющих прямую связь со степенью выраженности инсулинорезистентности. Повышение активности системного воспаления у больных с инфарктом миокарда коррелирует с показателями адипокинового и протромбогенного статусов, дефицитом грелина.

4. Наиболее информативными показателями, характеризующими наличие инсулинорезистентности в остром периоде инфаркта миокарда, являются концентрация свободных жирных кислот, грелина и фактора некроза опухоли альфа. При повышении концентрации свободных жирных кислот и фактора

некроза опухолей альфа вероятность верификации инсулинорезистентности возрастает в 3 и в 2,6 раза соответственно. Дефицит грелина на фоне высокой концентрации свободных жирных кислот увеличивает вероятность верификации инсулинорезистентности до 78%.

5. В отдаленном периоде инфаркта миокарда сахарный диабет 2 типа дебютирует у 14,5% пациентов. Манифестация сахарного диабета 2 типа ассоциирована с тяжестью течения инфаркта миокарда на госпитальном и постгоспитальном этапах и сочетается с нарушением не только углеводного, но и липидного обмена, особенно возрастанием концентрации свободных жирных кислот.

6. Наличие инсулинорезистентности в госпитальном периоде в 4 раза увеличивает риск развития сахарного диабета 2 типа через год после перенесенного инфаркта миокарда. Манифестацию сахарного диабета 2 типа в постинфарктном периоде можно прогнозировать по разработанной модели, включающей оценку клинических (возраст и фракция выброса левого желудочка) и лабораторных (СЖК, адипонектин, РСБ, ИР) параметров.

7. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами манифестации сахарного диабета 2 типа в отдаленном периоде инфаркта миокарда являются адипонектин, грелин, ретинол-связывающий белок, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин 6 и ингибитор активатора плазминогена. Низкий уровень адипонектина в госпитальном периоде ИМ увеличивает шансы развития СД в среднем на 50%, грелина – на 80%. Высокий уровень фактора некроза опухолей альфа, ИЛ-6, РСБ и ИАП-1 увеличивал риск развития СД в 1,5; 1,4; 1,8 и 2 раза соответственно.

8. На фоне 12-месячного лечения аторвастатина (20 мг/сутки) имеют место снижение степени ИР, нормализация углеводного обмена и адипокинового статуса, что сопровождается увеличением содержания адипонектина и грелина в сыворотке крови и снижением концентрации лептина. Лечение аторвастатином в дозе 40 мг/сутки оказывает более значимое влияние на нормализацию показателей липидного профиля и снижение уровня СРБ, чем прием дозы 20 мг/сутки, но

способствует ухудшению метаболизма глюкозы, инсулина и прогрессированию ИР через год от начала развития ИМ ($p < 0,05$). Отсутствуют дозозависимые различия в отношении снижения концентрации ИЛ-6, ИАП-1 типа и ФНО альфа в течение года ($p > 0,05$).

9. Использование аторвастатина в дозе 40 мг в сутки в течение года после ИМ сопровождается более частым развитием СД, по сравнению с применением статина в дозе 20 мг в сутки (20,5% и 2,6%, соответственно ($p = 0,029$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для стратификации риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у больных ИМ целесообразна верификация ИР, включающая, наряду с определением «традиционных» базальной, постпрандиальной гликемии и инсулинемии, оценку уровня СЖК, грелина и ФНО альфа.

2. Для выделения группы высокого риска развития СД 2 типа у больных в подостром периоде заболевания целесообразно использовать пациент-ориентированную модель индивидуального прогноза, включающую оценку уровня свободных жирных кислот, адипонектина, ретинол-связывающего белка, ИР, возраст и фракцию выброса левого желудочка.

3. Эффективность и безопасность терапии статинами следует оценивать индивидуально для каждого пациента вследствие высокого риска развития СД на фоне приема аторвастатина в дозе 40 мг/сутки. При использовании и выборе дозы аторвастатина в терапии инфаркта миокарда следует учитывать состояние адипокинового статуса больных и характер изменений биохимических маркеров инсулинорезистентности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
Апо-А1	– аполипопротеин А1
Апо-В	– аполипопротеин В
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АТФ	– аденозинтрифосфат
Ацетил-КоА	– ацетил-коэнзим А
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГМГКоА	– 3-гидрокси-3-метил коэнзим А
ГМГ-редуктаза	– гидрокси-метилглутарил-редуктаза
ГПП-1	– глюкагоноподобный протеин-1
ДАГ	– диацилглицерол
ДИ	– доверительный интервал
ДЛП	– дислипидемия
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
ДЧ	– диагностическая чувствительность
ДС	– диагностическая специфичность
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИА	– индекс атерогенности
ИАП-1	– ингибитор активатора плазминогена
иАПФ	– ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	– интерлейкин-6

ИМ	– инфаркт миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
КА	– коронарная артерия
КАГ	– коронароангиография
КЛКФ	– канонические линейные классификационные функции
ЛЖ	– левый желудочек
ЛНПГ	– левая ножка пучка Гиса
ЛПВП	– липопротеины высокой плотности
ЛПНП	– липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеины очень низкой плотности
МВ-КФК	– МВ-фракция креатинфосфокиназы
мРНК	– матричная рибонуклеиновая кислота
НГН	– нарушенная гликемия натощак
НС	– нестабильная стенокардия
НТГ	– нарушенная толерантность к глюкозе
НТУ	– нарушенная толерантность к углеводам
ОБ	– окружность бедер
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ОКС	– острый коронарный синдром
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОП	– оптическая плотность
ОР	– относительный риск
ОСН	– острая сердечная недостаточность
ОТ	– окружность талии
ОХС	– общий холестерол
ПГТТ	– пероральный глюкозотолерантный тест
ПЖ	– правый желудочек

ПИКС	– постинфарктный кардиосклероз
РПИС	– ранняя постинфарктная стенокардия
Р-СБ	– ретинол-связывающий белок
САД	– систолическое артериальное давление
САС	– симпатико-адреналовая система
СД	– сахарный диабет
СЖК	– свободные жирные кислоты
СН	– сердечная недостаточность
СРБ	– С-реактивный белок
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ССО	– сердечно-сосудистые осложнения
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТАГ	– триацилглицеролы
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ФНО- α	– фактор некроза опухоли α
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
ЧКВ	– чрескожное коронарное вмешательство
ЧТКА	– чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	– электрокардиография
Эхо-КГ	– эхокардиография
АМРК	– АМР-активируемая протеинкиназа
AUC	– площадь под характеристической ROC-кривой
BSF-3	– B-cell стимулирующий фактор-3

CNTF	– цилиарный нейротрофический фактор
CT-1	– кардиотрофин-1
eNOS	– эндотелиальная NO-синтаза
GLUT	– транспортер глюкозы
HbA1c	– гликированный гемоглобин
HOMA	– homeostasis model assessment
ICAM-1	– молекула межклеточной адгезии 1
IRS-1	– рецептор инсулина субстрата-1
JNK	– c-Jun N-концевые киназы
LIF	– фактор ингибирования лейкоза
MAPK	– митоген-активированная протеинкиназа
NNT-1	– нейротрофин-1
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
PAI-1	– ингибитор активатора плазминогена 1
PI3K	– фосфоинозитол-3-киназа
PPAR- α	– peroxisome proliferator-activated receptor
QUICKI	– quantitative insulin sensitivity check index
SMD	– стандартизованное стандартное отклонение
TNFR	– tumor necrosis factor receptor
t-PA	– тканевой активатор плазминогена
UCP-3	– разобщающий протеин
u-PA	– урокиназный активатор плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – Прил. 1. – С. 4-72.
2. Аметов, А. С. Уровень гликированного гемоглобина как значимый маркер полноценного гликемического контроля и предиктор поздних сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа / А. С. Аметов // Русский мед. журн. – 2011. – Т. 19. – № 13. – С. 832-837.
3. Аронов, Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов / Д. М. Аронов // Кардиология. – 2004. – №10. – С. 85-94.
4. Арутюнов, Г. П. Коронарный атеросклероз. Новые данные для нового взгляда на вечную проблему / Г. П. Арутюнов // Сердце. – 2005. – Т. 4. – № 1. – С. 4-10.
5. Ахмедов, В. А. Особенности иммунологических нарушений у больных инфарктом миокарда / В. А. Ахмедов, А. С. Тращенко, Т. Ф. Соколова // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2009. – Т. 7. – № 3. – С. 46-48.
6. Бобровская, Е. Е., Бурова Н. Н., Кон, В. Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных инфарктом миокарда / Е. Е. Бобровская, Н. Н. Бурова, В. Е. Кон // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15. – № 5. – С. 539-542.
7. Влияние инсулинорезистентности и нарушений углеводного обмена на течение острого периода инфаркта миокарда / Л. В. Квиткова, Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская и др. // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 9-13.
8. Дедов, И. И., Балаболкин, М. И. Инсулиновая резистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 и медикаментозная возможность ее преодоления / И. И. Дедов, М. И. Балаболкин // Врач. – 2006. – № 11. – С. 3-9.

9. Демографический ежегодник России. 2012: стат. сб. // Росстат. – М. – 2012. – 535 с.
10. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: нац. рекомендации / Л. З. Полонецкий, Л. Г. Гелис, В. П. Подпалов и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т. 6. – № 8. – Прил. 1 – 66 с.
11. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение I. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты / В. В. Кухарчук, К. А. Зыков, В. П. Масенко и др. // Кардиологический вестник. – 2007. – Т. 2. – С. 3-13.
12. Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с острым инфарктом миокарда / И. М.Фуштеин, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко и др. // Запорожская медицинская академия постдипломного образования. Медицина неотложных состояний. – 2010. – № 2. – С. 10-14.
13. Драпкина, О. М., Корнеева, О. Н., Шептулина, А. Ф. Статины и сахарный диабет: риск и польза / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, А. Ф. Шептулина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 6. – С. 85-90.
14. Драпкина, О. М., Костюкевич, М. В. Статины и риск развития сахарного диабета / О. М. Драпкина, М. В. Костюкевич // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 77-82.
15. Драпкина, О. М., Смирин, В. И., Ивашкин, В. Т. Инсулинорезистентность и болезни сердца: есть ли связь? / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Фарматека. – 2009. – № 15. – С. 61-65.
16. Еленская, Т. С. Клиническое и прогностическое значение показателей инсулинорезистентности у больных инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.02, 14.01.05 / Т. С. Еленская // Новосибирск. – 2012. – 21 с.
17. Значимость факторов риска и сопутствующих заболеваний в течение острого инфаркта миокарда, ассоциированного с артериальной гипертонией / Л. Б.

Ким, Н. Г. Минина, Л. П. Цыба и др. // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 2 (64). – С. 47-51.

18. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы / А. Б. Салмина, Н. А. Язуина, Н. В. Кувачева и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. – 12. – № 5. – С. 104-118.

19. Инсулинорезистентность как ранний предиктор неблагоприятного течения хронической болезни почек недиабетической этиологии (обзор литературы) / Е. И. Леванковская, М. Ю. Швецов, А. В. Зилов и др. // Нефрология и диализ. – 2010. – Т. 12. – № 2. – С. 74-81.

20. Карпов, Р. С. Коронарная и сердечная недостаточность / под общей редакцией Р. С. Карпова. – Томск: STT, 2005. – 716 с.

21. Карпов, Ю. А. Инфаркт миокарда: на перекрестке мнений. Принципы ведения больных после инфаркта миокарда: профилактика осложнений с первых часов заболевания / Ю. А. Карпов // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8. – № 5. – С. 62-65.

22. Климов, А. Н. Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии / А. Н. Климов. – СПб.: Медицинская литература, 2006. – 246 с.

23. Кляритская, И. Л., Максимова, Е. В. Инсулинорезистентность и гепатит С / И. Л. Кляритская, Е. В. Максимова // Крымский терапевтический журнал. – 2009. – № 2 (13). – С. 32-37.

24. Кобалава, Ж. Д., Толкачева, В. В. Гипергликемия у пациентов с острым коронарным синдромом: современное состояние проблемы. Научные рекомендации Комитета по сахарному диабету Американской ассоциации сердца / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева // Кардиология. – 2009. – № 3. – С. 77-85.

25. Кремнева, Л. В., Шалаев, С. В. Гипергликемия у больных острым коронарным синдромом / Л. В. Кремнева, С. В. Шалаев // Атеротромбоз. – 2009. – Т. 2. – № 1. – С. 86-94.

26. Майоров, А. Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа / А. Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 35-43.

27. Малиованова, И. М. Коронарный атеросклероз и статины / И. М. Малиованова // Креативная кардиология. – 2009. – № 2. – С. 118-130.
28. Митченко, Е. И., Романов, В. Ю. Исследование гиполипидемической эффективности, безопасности и влияния на инсулинорезистентность терапии аторвастатином у больных ИБС и сахарным диабетом типа 2 / Е. И. Митченко, В. Ю. Романов // Consilium medicum. – 2010. – Т. 4. – № 5. – С. 12-14.
29. Мычка, В. Б., Чазова, И. Е. Влияние гиполипидемической терапии на инсулинорезистентность у пациентов с метаболическим синдромом / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2004. – № 1. – С. 16-18.
30. Насонов, Е. Л. Иммунологические маркеры атеросклероза / Е. Л. Насонов // Терапевт. арх. – 2002. – № 5. – С. 80-85.
31. Насонов, Е. Л. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов / Е. Л. Насонов // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66-73.
32. Насонов, Е. Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка / Е. Л. Насонов // Кардиология. – 1999. – № 2. – С. 81-85.
33. Насонов, Е. Л. С-реактивный белок – маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные) / Е. Л. Насонов, Е. В. Панюкова, Е. Н. Александрова // Кардиология. – 2001 – № 6. – С. 60-64.
34. Оганов, Р. Г., Концевая, А. В., Калинина, А. М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, А. В. Концевая, А. М. Калинина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – № 4. – С. 4-9.
35. Оганов, Р. Г., Масленникова, Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. – № 1. – С. 5-10.
36. Оганов, Р. Г., Масленникова, Г. Я. Стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 3. – С. 4-7.

37. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ: разнонаправленные изменения показателей гемостаза при раннем применении аторвастатина и правастатина / Е. В. Покровская, Н. А. Грацианский, О. В. Аверков и др. // Кардиология. – 2003. – № 43. С. 4-13.

38. Ранние липидные и плеотропные эффекты аторвастатина у больных стабильной стенокардией с гиперхолестеринемией / С. В. Краснокутский, Г. И. Кочуев, И. В. Дяченко и др. // Вісник Сумського державного університету. Сер. Медицина. – 2006. – Т. 86. – № 2. – С. 131-138.

39. Роль инсулинорезистентности в развитии сердечно-сосудистых событий постинфарктного периода / Т. С. Еленская, О. П. Благовещенская, Л. В. Квиткова и др. // Кардиология в Белоруссии. – 2011. – № 5. – С. 104.

40. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации на рубеже веков: смертность, распространенность, факторы риска / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, И. В. Самородская и др. // Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2007. – Т. 8. – № 5. – С. 5-11.

41. Смоленская, О. Г., Макарова, В. Л., Зенин, Д. М. Развитие коронарного атеросклероза при нарушении углеводного обмена / О. Г. Смоленская, В. Л. Макарова, Д. М. Зенин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – № 1. – С. 348.

42. Статины и сахарный диабет: цена сотрудничества / А. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко и др. // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. С. 70-76.

43. Тканевая инсулинорезистентность: степень выражения и взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: [Электронный ресурс] / М. Н. Мамедов, А. М. Олферьев, А. Н. Бриттов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 1. – URL: <http://medi.ru/doc/6600110.htm> (09.12.2012).

44. Фомин, В. В., Козловская, Л. В. С-реактивный белок и его значение в кардиологической практике / В. В. Фомин, Л. В. Козловская // Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2003. – №5. – Р. 70-75.

45. Ханферян, Р. А. Модифицирующее влияние блокатора H3/H4-гистаминовых рецепторов имопроксифана на уровень интерлейкиновой продукции в смешанных лимфоцитарных культурах у больных Q-позитивным инфарктом миокарда / Р. А. Ханферян // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2007. – №12. – С. 23-27.

46. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации [Электронный ресурс]: рек. для врачей по проведению биомед. исследований на людях. – URL: http://doctors.of.lugansk.ua/Publ/Hels_D.html. Хельсинкская декларация всемирной медицинской ассоциации (12.07.2013).

47. Шварц, В. Значение постпрандиальной гипергликемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа / В. Шварц // Клин. медицина. – 2009. – № 11. – С. 17-24.

48. Шестакова, М. В. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: влияние инсулинорезистентности и её коррекции на сердечно-сосудистый прогноз / М. В. Шестакова // Болезни сердца и сосудов. – 2006. – Т. 2. – № 2. – С. 35-42.

49. Яковенко, Е. И. Влияние метаболических эффектов статинов на клинические проявления атеросклероза / Е. И. Яковенко, М. Н. Мамедов // Российский кардиолог. журн. – 2012. – Т. 2. – № 94. – С. 85-90.

50. Янчитайтите, Л., Растяните, Д. Прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда с зубцом Q нижней или передней локализации / Л. Янчитайтите, Д. Растяните // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 36-39.

51. A membrane receptor for retinol binding protein mediates cellular uptake of vitamin A / R. Kawaguchi, J. Yu, J. Honda et al. // Science. – 2007. – Vol. 315. – P. 820-825.

52. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes / P. E. Sherer, S. Williams, M. Fogliano et al. // J Biol Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 26746-26749.

53. A rho-associated protein kinase, ROK-alpha, binds insulin receptor substrate-1 and modulates insulin signaling / S. Farah, Y. Agazie, N. Ohan et al. // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 4740-4746.

54. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis / S. Verma, C. H. Wang, S. H. Li et al. // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106 (8). – P. 913-919.

55. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine / J. L. Anderson, C. D. Adams, E. M. Antman et al. // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. e148-e304.

56. Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centres / C. B. Lawrence, A. C. Snape, F. M. Baudoin et al. // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143. – P. 155-162.

57. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates / K. E. Foster-Schubert, J. Overduin, C. E. Prudom et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2008. – Vol. 93. – P. 1971-1979.

58. Adam, C. L., Findlay, P. A., Miller, D. W. Blood-brain leptin transport and appetite and reproductive. Neuroendocrine responses to intracerebroventricular leptin injection in sheep: influence of photoperiod / C. L. Adam, P. A. Findlay, D. W. Miller // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147 (10). – P. 4589-4598.

59. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-88-binding protein and regulates growth factor-induced common

postreceptor signal in vascular smooth muscle cell / Y. Arita, S. Kihara, N. Oucta et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105 (25). – P. 2893-2898.

60. Adipocytokines as a novel target for the anti-inflammatory effect of atorvastatin in patients with type 2 diabetes / M. von Eynatten, J. G. Schneider, S. Hadziselimovic et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28 (3). – P. 754-755.

61. Adipokines and insulin resistance / K. Rabe, M. Lehrke, K. G. Parhofer et al. // *Mol. Med*. – 2008. – Vol. 14 (11-12). – P. 741-751.

62. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men / S. G. Wannamethee, G. D. Lowe, A. Rumley et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30 (5). – P. 1200-1205.

63. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota et al. // *J. Clin. Invest*. – 2006. – Vol. 116 (7). – P. 1784-1792.

64. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig et al. // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361 (9353). – P. 226-228.

65. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / B. B. Duncan, M. I. Schmidt, J. S. Pankow et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53 (9). – P. 2473-2478.

66. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / S. Li, H. J. Shin, E. L. Ding et al. // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 179-188.

67. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi et al. // *Nat. Med*. – 2002. – Vol. 8 (11). – P. 1288-1295.

68. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease / C. Zoccali, F. Mallamaci, G. Tripepi et al. // *J. Am. Soc. Nephrol*. – 2002. – Vol. 13. – P. 134-141.

69. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers / D. Rothenbacher, H. Hermann Brenner, W. Winfried März et al. // *Eur. Heart J*. – 2005. – Vol. 26. – P. 1640-1646.

70. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro / J. P. Bastard, M. Maachi, J. T. Van Nhieu et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87 (5). – P. 2084-2089.
71. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production / M. W. Rajala, S. Obici, P. E. Scherer et al. // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111 (2). – P. 225-230.
72. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events / P.M. Ridker, N. Rifai, M. Clearfield et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344 (26). – P. 1959-1965.
73. Alessi, M. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes and consequences / M. Alessi, I. Juhan-Vague // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26 (10). – P. 2200-2207.
74. Ancestral effect on HOMA-IR levels quantitated in an American population of Mexican origin / H. Q. Qu, Q. Li, Y. Lu et al. // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (12). – P. 2591-2593.
75. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein: the PIOSTAT Study / M. Hanefeld, N. Marx, A. Pfutzner et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49 (3). – P. 290-297.
76. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis / M. A. Gonzalez-Gay, J. M. De Matias, C. Gonzalez-Juanatey et al. // *Clinical and Experimental Rheumatology.* – 2006. – Vol. 24. – P. 83-86.
77. Apo B/apo A-1 ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk / G. P. Carnevale Schianca, R. Pedrazzoli, S. Onolfo et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21 (6). – P. 406-411.
78. Apo-B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel / P. J. Barter, C. M. Ballantyne, R. Carmena et al. // *J. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 259 (3). – P. 247-258.

79. Arner, P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones / P. Arner // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 14 (3). – P. 137-145.
80. Association between high sensitivity C-reactive protein levels in serum and the 5-year-accumulative-risk of diabetes / H. H. Liu, D. Zhao, W. Wang et al. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 1-4.
81. Association between non-high density lipoprotein cholesterol levels and the incidence of coronary heart disease among Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) / A. Kitamura, H. Noda, M. Nakamura et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2011. – Vol. 18 (6). – P. 454-463.
82. Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after first anterior myocardial infarction / T. Anzai, T. Yoshikawa, H. Kaneko et al. // *Chest*. – 2004. – Vol. 125 (2). – P. 384-389.
83. Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Finnish men / A. Stancakova, T. Kuulasmaa, J. Paananen et al. // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – P. 2129-2136.
84. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies / J. Danesh, R. Collins, P. Appleby et al. // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279. – P. 1477-1482.
85. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk / K. T. Khaw, N. Wareham, S. Bingham et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 141. – P. 413-420.
86. Association of hypoadiponectinemia with coronary heart diseases in men / M. Kumada, S. Kihara, S. Sumitsuji et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23 (1). – P. 85-89.
87. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the Hoorn Study / M. B. Snijder, R. J. Heine, J. C. Seidell et al. // *Diabetes Care*. – 2006 – Vol. 29 (11). – P. 2498-2503.

88. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance / M. F. Hivert, L. M. Sullivan, C. S. Fox et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2008. – Vol. 93. – P. 3165-3172.
89. ASTEROID Investigators. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. / S. E. Nissen, S. J. Nicholls, I. Sipahi et al. // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295 (13). – P. 1556-1565.
90. Athyros, V. G., Mikhailidis, D. P. Pharmacotherapy: statins and newonset diabetes mellitus--a matter for debate / V. G. Athyros, D. P. Mikhailidis // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 133-134.
91. Atkinson L. L., Fischer M.A., Lopaschuk G.D. Leptin activates cardiac fatty acid oxidation independent of changes in the AMP-activated protein kinase-acetyl-CoA carboxylase-malonyl-CoA axis // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 29424-29430.
92. Atorvastatin but not pitavastatin significantly increases fasting plasma glucose in patients with type 2 diabetes and combined dyslipidemia (abstract) / V. Kryzhanovski, J. Gumprecht, B. Zhu et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. E575.
93. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients / K. K. Koh, M. J. Quon, S. H. Han et al. // *JACC*. – 2010. – Vol. 55. – P. 134-139.
94. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke / T. Rundek, A. Naini, R. Sacco et al. // *Arch. Neurol.* – 2004. – Vol. 61. – P. 889-892.
95. Atorvastatin does not affect insulin sensitivity and the adiponectin or leptin levels in hyperlipidemic type 2 diabetes / C. H. Chu, J. K. Lee, H. C. Lam et al. // *J Endocrinol Invest*. – 2008. – Vol. 31. – P. 42-47.
96. Atorvastatin induces insulin sensitization in Zucker lean and fatty rats / V. Wong, L. Stavar, L. Szeto et al. // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 184. – P. 348-355.

97. Atorvastatin prevents carbohydrate response element binding protein activation in the fructose-fed rat by activating protein kinase A / R. Rodriguez-Calvo, E. Barroso, L. Serrano, T. Coll et al. // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (1). – P. 106-115.
98. Augmented expression of cardiotrophin-1 and its receptor component, gp130, in both left and right ventricles after myocardial infarction in the rat / T. Aoyama, Y. Takimoto, D. Pennica et al. // *J Mol Cell Cardiol*. – 2000. – Vol. 32. – P. 1821-1830.
99. Avogaro, A. Insulin resistance: trigger or concomitant factor in the metabolic syndrome / A. Avogaro // *Panminerva Med*. – 2006. – Vol. 48. – № 1. – P. 3-12.
100. Baud, V., Karin, M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives / V. Baud, M. Karin // *Trends in Cell Biology*. – 2001. – Vol. 11. – P. 372-377.
101. Beltowski, J. Leptin and atherosclerosis / J. Beltowski // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 189 (1). – P. 47-60.
102. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I. S. Farooqi, G. Matarese, G. M. Lord et al. // *J. Clin. Invest*. – 2002. – Vol. 110. – P. 1093-1103.
103. Berg, A. H., Scherer, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease / A. H. Berg, P. E. Scherer // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 96. – P. 939-949.
104. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women / B. J. Arsenault, J. S. Rana, E. S. Stroes et al. // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2009. – Vol. 55 (1). – P. 35-41.
105. Bourcier, T., Libby, P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells / T. Bourcier, P. Libby // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. – 2000 – Vol. 20 (2). – P. 556-562.

106. Braunwald, E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials / E. Braunwald // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (4). – P. 430-432.

107. Brown, J. E., Dunmore S. J. Leptin decreases apoptosis and alters BCL-2: Bax ratio in clonal rodentpancreatic beta-cells / J. E. Brown, S. J. Dunmore // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007 – Vol. 23 (6). – P. 497-502.

108. Calabro, P., Willerson, J. T., Yeh, E. T. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells / P. Calabro, J. T. Willerson, E. T. Yeh et al. // *Circulation.* – 2003. – 108. – P. – 1930-1932.

109. Cardiac myocytes produce interleukin-6 in culture and in viable border zone of reperfused infarctions circulation / M. Gwechenberger, L. Mendoza., K. Youker, N. Frangogiannis, C. Smith, L. Michael, M. Entman // *Circulation.* – 1999. – Vol. 99. – P. 546-551.

110. Cardiovascular Actions of Insulin / R. Muniyappa, M. Montagnani, K. K. Koh et al. // *J. Quon. Endocr. Rev.* – 2007. – Vol. 28 (3). – P. 463-491.

111. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial / P. M. Ridker, A. Pradhan, J. G. MacFadyen et al. // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 565-571.

112. Cardiovascular disease mortality in Europeans in relation to fasting and 2-h plasma glucose levels within a normoglycemic range / F. Ning, J. Tuomilehto, K. Pyorala et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 2211-2216.

113. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes / D. D. Waters, J. E. Ho, S. M. Boekholdt et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 148-152.

114. Caro, F. Insulin resistance in obese and nonobese man / F. Caro // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 1991. – Vol. 73 (4). – P. 691-695.

115. Case-control analysis of SNPs in GLUT4, RBP4 and STRA6: association of SNPs in STRA6 with type 2 diabetes in a South Indian population / A. K. Nair, D.

Sugunan, H. Kumar et al. // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. – URL: <http://e11444doi:10.1371/journal.pone.0011444>.

116. Castelli, W. P. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease - the Framingham Heart Study / W. P. Castelli // *Can. J. Cardiol.* – 1988. – Vol. 4. – suppl A. – P. 5A-10A.

117. Cefalu, W. T. Insulin resistance: cellular and clinical concepts / W. T. Cefalu // *Exp. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 226. – P. 13-26.

118. Chamberlain, L. H. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / L. H. Chamberlain // *FEBS Lett.* – 2001. – Vol. 507. – P. 357-361.

119. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice / P. J. Klover, T. A. Zimmers, L. G. Koniaris et al. // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52 (11). – P. 2794-2890.

120. Chronic treatment with growth hormone stimulates adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes / A. Xu, L. C. Wong, Y. Wang et al. // *FEBS.* – 2004. – Vol. 572. – P. 129-134.

121. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes / G. K. Shetty, P. A. Economides, E. S. Horton et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (10). – P. 2450-2457.

122. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts / B. H. Chen, Y. Song, E. L. Ding et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (2). – P. 329-336.

123. Circulating non-esterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population / X. Jouven, M. A. Charles, M. Desnos et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104 (7). – P. 756-761.

124. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly / E. Ingelsson, J. Sundstrom, H. Melhus et al. // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 206. – P. 239-244.

125. Colbert, J. D., Stone, J. A. Statin use and the risk of incident diabetes mellitus: a review of the literature / J. D. Colbert, J. A. Stone // *Can. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 28. – P. 581-589.
126. Collet, J. P., Montalescot G., Vicaud E. Acute release of plasminogen activator inhibitor-1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality / J. P. Collet, G. Montalescot, E. Vicaud // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 391-394.
127. Common variations in the genes encoding C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and interleukin-6, and the risk of clinical diabetes in the Women's Health Initiative Observational Study / K. K. Chan, K. Brennan, N. Y. You et al. // *Clin. Chem.* – 2011. – Vol. 57 (2). – P. 317-325.
128. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) / P. H. Jones, M. H. Davidson, E. A. Stein et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92 (2). – P. 152-160.
129. Coppola G, Corrado E, Muratori I, et al. Increased levels of C-reactive protein and fibrinogen influence the risk of vascular events in patients with NIDDM. *Int J Cardiol.* – 2006. – Vol. 106 (1) – P. 16-20.
130. Correlates of acute insulin resistance in the early phase of non-diabetic ST-elevation myocardial infarction / C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrì et al. // *Diabetes and Vascular Disease Research.* – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 35-42.
131. Correlation analysis of increase in serum level of leptin with that of C reactive protein, troponin T and endothelin in patients with acute myocardial infarction / G. T. Yan, H. Xue, J. Lin et al. // *Circulation Research.* – 2005. – Vol. 17(9). – P. 2-530.
132. Cowley, M. A. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis / M. A. Cowle // *Neuron.* – 2003. – Vol. 37. – P. 649-661.
133. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / A. Paul, K. W. Ko, L. Li et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 647-655.

134. C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes / M. B. Schulze, E. B. Rimm, T. Li et al. // *Diabetes Care*. – 2004 – Vol. 27 (4). – P. 889-894.

135. C-reactive protein and insulin resistance in non-obese Japanese type 2 diabetic patients / A. Taniguchi, S. Nagasaka, M. Fukushima et al. // *Metabolism*. – 2002. – Vol. 51 (12). – P. 1578-1581.

136. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai, T. Voshikawa, H. Shiraki et al. // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 778-784.

137. C-reactive protein attenuates endothelial progenitor cell survival, differentiation, and function: further evidence of a mechanistic link between C-reactive protein and cardiovascular disease / S. Verma, M. A. Kuliszewski, S. H. Li et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109 (17). – P. 2058-2067.

138. C-reactive protein augments hypoxia-induced apoptosis through mitochondrion-dependent pathway in cardiac myocytes / J. Yang, J. Wang, S. Zhu et al. // *Mol. Cell. Biochem*. – 2008. – Vol. 310 (5). – P. 215-226.

139. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? J. S. Yudkin, C. D. Stehouwer, J. J. Emeis et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 1999. – Vol. 19. – P. 972-978. (*СРБ предсказывает диабет*)

140. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis / M. Torzewski, C. Rist, R. F. Mortensen et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. – 2000. – Vol. 20. – P. 2094-2099.

141. C-reactive protein induces phosphorylation of insulin receptor substrate-1 on Ser³⁰⁷ and Ser⁶¹² in L6 myocytes thereby impairing the insulin signalling pathway that promotes glucose transport / C. D'Alessandris, R. Lauro, I. Presta et al. // *Diabetologia*. – 2007. – Vol. 50. – P. 840-849.

142. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg

Cohort Study, 1984 to 1992 / W. Koenig, M. Sund, M. Frohlich et al. // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 237-242.

143. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study / J. Jeppesen, T. W. Hansen, M. H. Olsen et al. // *European Journal of Cardiovascular Prev. Rehabilitation*. – 2008. – Vol. 15 (5). – P. 594-598.

144. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus / A. D. Pradhan, J. E. Manson, N. Rifai et al. // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – P. 327-334. (*СРБ предсказывает диабет*)

145. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy American women / P. M. Ridker, J. E. Buring, N. R. Cook et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 391-397.

146. C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion / T. Barret, J. Hennan, R. Marks et al. // *The J. of Pharmacology and experimental therapeutics*. – 2002. – Vol. 303 (3). – P.1007-1013.

147. Critical steps in cellular fatty acid uptake and utilization / G. J. Van der Vusse, M. van Bilsen, J. F. Glatz et al. // *Mol. Cell. Biochem*. – 2002. – Vol. 239. – P. 9-15.

148. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., Andres, R. The glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. A. DeFronzo, J. D. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol*. – 1979. – Vol. 6. – P. E214-E223.

149. Devaraj, S. Chan, E., Jialal, I. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome / S. Devaraj, E. Chan, I. Jialal // *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. – 2006. – Vol. 91 (11). – P. 4489-4496.

150. Devaraj, S., Xu, D. Y., Jialal, I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis / S. Devaraj, D. Y. Xu, I. Jialal // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 398-404.

151. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins / D. T. Ko, H. C. Wijeyesundera, C. A. Jackevicius et al. // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* – 2013. – Vol. 6 (3). – P. 315-322.

152. Diabetes Prevention Program. Adiponectin, change in adiponectin, and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program / K. J. Mather, T. Funahashi, Y. Matsuzawa et al // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57 (4). – P. 980-986.

153. Diagnosing insulin resistance in the general population / K. McAuley, S. Williams, J. Mann et al. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24. – P. 460-464.

154. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression / E. J. Park, J. H. Lee, G. Y. Yu et al. // *Cell.* – 2010. – Vol. 140. – P. 197-208.

155. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes / N. V. Chu, A. P. Kong, D. D. Kim et al. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25. – P. 542-549. (*Сахароснижающие препараты эффективно снижают СРБ*)

156. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients / K. K. Koh, M. J. Quon, S. H. Han et al. // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol. 204 (2). – P. 483-490.

157. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance / G. S. Hotamisligil, P. Arner, R. L. Atkinson et al. // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46. – P. 451-455. *ФНО альфа и ИР*

158. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis / W. L. Baker, R. Talati, C. M. White et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 87. – P. 98-107.

159. Direct adipotropic actions of atorvastatin: differentiation state-dependent induction of apoptosis, modulation of endocrine function, and inhibition of glucose uptake / W. Mauser, N. Perwitz, B. Meier et al. // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 564. – P. 37-46.

160. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions / D. Kawanami, K. Maemura, N. Takeda et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004. – Vol. 314 (2). – P. 415-419.

161. Disruption of the plasminogen activator inhibitor 1 gene reduces the adiposity and improves the metabolic profile of genetically obese and diabetes ob/ob mice / K. Schafer, K. Fujisawa, S. Konstantindes et al. // FASEB J. – 2001. – Vol. 15. – P. 1840-1842.

162. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells / M. Ishikawa, F. Okajima, N. Inoue et al. // J. Atheroscler. Thromb. – 2006. – Vol. 13 (6). – P. 329-335.

163. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones / S. D. Patel, M. W. Rajala, L. Rossetti et al. // Science. – 2004. – Vol. 304 (5674). – P. 1154-1158.

164. Dluhy, R. G., McMahon, G. T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials / R. G. Dluhy, G. T. McMahon // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2630-2633. *не выявлено преимуществ агрессивного гликемического контроля*

165. Do statins interfere with lifestyle intervention in the prevention of diabetes in primary healthcare? One-year follow-up of the FIN-D2D project / N. Rautio, J. Jokelainen, H. Oksa et al. // BMJ Open. – 2012. – Vol. 2. – P. e001472.

166. Dominant inhibitory adipocyte-specific secretory factor (ADSF)/resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity / K. H. Kim, L. Zhao, Y. Moon et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2004. – Vol. 101 (17). – P. 6780-6785.

167. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation / C. Tsigos, D. A. Papanicolaou, I. Kyrou et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82 (12). – P. 4167-4170.

168. Dandona, P. Effects of Antidiabetic and Antihyperlipidemic Agents on C-Reactive Protein / P. Dandona // Mayo Clin Proc. – 2008. – Vol. 83 (3). – P. 333-342.

169. Effect of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM / F. Ofei, S. Hurel, J. Newkirk et al. // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 881-885.

170. Effect of atorvastatin and fish oil on plasma high-sensitivity C-reactive protein concentrations in individuals with visceral obesity / D. C. Chan, G. F. Watts, P. H. R. Barrett et al. // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48 (6). – P. 877-883.

171. Effect of atorvastatin on hs-CRP in acute coronary syndrome / Gupta A., Dinesh K. Badyal, Prem P. Khosla et al. // *British J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 66 (3). – P. 411-413.

172. Effect of atorvastatin withdrawal on circulating coenzyme Q10 concentration in patients with hypercholesterolemia / C. S. Chu, H. S. Kou, C. J. Lee et al. // *Biofactors*. – 2006. – Vol. 28. – P. 177-184.

173. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease / G. Marazzi, M. Wajngarten, C. Vitale et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 120 (1). – P. 79-84.

174. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome / F. Fallo, A. Scarda, N. Sonino et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 150. – P. 339-344.

175. Effect of intensive statin therapy on clinical outcomes among patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. PCI-PROVE IT: A PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) Substudy / C. M. Gibson, Y. B. Pride, C. P. Hochberg et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54 (24). – P. 2290-2295.

176. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study / J. Shepherd, P. Barter, R. Carmena et al. // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29. – P. 1220-1226.

177. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu et al. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9438). – P. 937-952.

178. Effect of pravastatin on the development of diabetes and adiponectin production / T. Takagi, M. Matsuda, M. Abe et al. // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – P. 114-121.

179. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus / S. M. Haffner, A. S. Greenberg, W. M. Weston et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 679-684.

180. Effect of simvastatin vs. rosuvastatin on adiponectin and haemoglobin A1c levels in patients with non-ischaemic chronic heart failure / T. Tsutamoto, M. Yamaji, C. Kawahara et al. // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2009. – Vol. 11 (12). – P. 1195-1201.

181. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients / R. Sukhija, S. Prayaga, M. Marashdeh et al. // *J. Investig. Med.* – 2009. – Vol. 57. – P. 495-499.

182. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM / F. Ofei, S. Hurel, J. Newkirk et al. // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 881-885.

183. Effects of atorvastatin and pravastatin on signal transduction related to glucose uptake in 3T3L1 adipocytes / A. Takaguri, K. Satoh, M. Itagaki et al. // *J. Pharmacol. Sci.* – 2008. – Vol. 107. – P. 80-89.

184. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes / N. P. Kadoglou, N. Sailer, A. Kapelouzou et al. // *Acta Diabetol.* – 2012. – Vol. 49 (4). – P. 269-276.

185. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity / A. Dresner, D. Laurent, M. Marcucci et al. // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 103 (2). – P. 253-259.

186. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. / H. C. Gerstein, M. E. Miller, R. P. Byington et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2545-2559.

187. Effects of physiologic leptin administration on markers of inflammation, platelet activation and platelet aggregation during caloric deprivation / B. Canavan, R. O. Salem, S. Schurgin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90 (10). – P. 5779-5785.
188. Effects of pioglitazone on metabolic parameters, body fat distribution and serum adiponectin levels in Japanese male patients with type 2 diabetes / H. Hirose, T. Kawai, Y. Yamamoto et al. // *Metabolism.* – 2002. – Vol. 51. – P. 314-317.
189. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial / I. Raz, P. W. Wilson, K. Strojek et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 381-386.
190. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control / M. Nakata, S. Nagasaka, I. Kusaka et al. // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49 (8). – P. 1881-1892.
191. Effects of TNF- α neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome / J. Lo, L. E. Bernstein, B. Canavan et al. // *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism.* – 2007. – Vol. 293. – P. E102-E109.
192. Efficacy of atorvastatin therapy in ischaemic heart disease – effects on oxidized low-density lipoprotein and adiponectin / K. Miyagishima, S Hiramitsu, S. Kato et al. // *J. Int. Med. Res.* – 2007. – Vol. 35 (4). – P. 534-539.
193. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis / P. M. Kearney, L. Blackwell, R. Collins et al. // *Lancet.* – 2008. – Vol. 371. – P. 117-125.
194. Elevated C-reactive protein in acute coronary syndrome presentation is an independent predictor of long-term mortality and heart failure / P. A. Kavsak, A. R. MacRae, A. M. Newman et al. // *Clin. Biochem.* – 2007. – Vol. 40 (5-6). – P. 326-329.
195. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults / M. Visser, L. M. Bouter, G. M. McQuillan et al. // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 2131-2135.

196. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor 1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, R. P. Tracy et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51 (4). – P. 1131-1137.

197. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6,85-year follow-up of 3315 patients after coronary angiography / S. Pilz, H. Scharnagl, B. Tiran et al. // *Eur. Heart. J.* – 2007. – Vol. 28 (22). – P. 2763-2769.

198. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up / R. Krecki, M. Krzeminska-Pakula, J. Z. Peruga et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2011. – Vol. 17 (1). – P. CR26-CR32.

199. Elevated retinol binding protein-4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people / Q. Qi, Z. Yu, X. Ye et al. // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 4827-4834.

200. Elevation of plasma retinol-binding protein 4 and reduction of plasma adiponectin in subjects with cerebral infarction / M. Sasaki, T. Otani, M. Kawakami et al. // *Metabolism*. – 2010. – Vol. 59. – P. 527-532.

201. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone / E. Arvat, M. Maccario, L. Di Vitro et al. // *J. Clin. Endocrin. Met.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1169-1174.

202. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction / K. M. Kurrelmeyer, L. H. Michael, G. Baumgarten et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol. 10. – P. 5456-5461.

203. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: resistin concentrations in normal subjects and patients with type 2 diabetes / A. Fujinami, H. Obayashi, K. Ohta et al. // *Clin. Chim. Acta*. – 2004. – Vol. 339 (1). – P. 57-63.

204. Ethnic differences in C-reactive protein concentrations / K. A. Hedgepeth, D. M. Lloyd-Jones, A. Colvin et al. // Clin Chem. – 2008. – Vol. 54. – P. 1027-1037.
205. Evidence for a role of tumor necrosis factor α in disturbances of triglyceride and glucose metabolism predisposing to coronary heart disease / S. Jovinge, A. Hamsten, P. Tornvall et al. // Metabolism. – 1998. – Vol. 47. – P. 113-118.
206. Excessive tumor necrosis factor activation after infarction contributes to susceptibility of myocardial rupture and left ventricular dysfunction / M. Sun, F. Dawood, W. H. Wen et al. // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 3221-3228.
207. Exogenous ghrelin modulates release of pro-inflammatory cytokines in LPS-stimulated macrophages through distinct signalling pathways / T. Waseem, M. Duxbury, H. Ito et al. // Surgery. – 2008. – Vol. 143. – P. 334-342.
208. Extraadipocyte leptin release in human obesity and its relation to sympathoadrenal function / N. Eikelis, G. Lambert, G. Wiesner et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 286 (5). – P. 744-752.
209. Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation/ G. Fantuzzi // J. Allergy and Clinical Immunology. – 2006. – Vol. 115 (5). – P. 911-919.
210. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study / J. B. Meigs, D. M. Nathan, R. B. Sr. D'Agostino et al. // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P.1845-1850. *Сравнение трех показателей*
211. Fasting plasma leptin, tumor necrosis factor- receptor 2, and monocyte chemoattracting protein 1 concentration in a population of glucose-tolerant and glucose-intolerant women: impact on cardiovascular mortality / L. Piemonti, G. Calori, A. Mercalli et al. // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26 (10). – P. 2883-2889.
212. Feingold, K. R., Grunfeld, C. Tumor necrosis factor- α stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo / K. R. Feingold, C. Grunfeld // Journal of Clinical Investigation. – 1987. – Vol. 80. – P. 184-190.
213. Fernandes, J., Rilcart, W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J. Fernandes, W. Rilcart // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24. – P. 278-301.

214. Fernandez-Real, J. M., Moreno, J. M., Ricart, W. Circulating retinol-binding protein-4 concentration might reflect insulin resistance-associated iron overload / J. M. Fernandez-Real, J. M. Moreno, W. Ricart // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1918-1925.
215. Flachs, P. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet / P. Flachs // *Diabetologia*. – 2006. – Vol. 49. – P. 394-397.
216. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans / P. J. English, M. A. Ghatei, I. A. Malik et al. // *J Clin Endocrin Met.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2984-2987.
217. Frangogiannis, N. The immune system and cardiac repair / N. Frangogiannis // *Pharmacological Research*. – 2008. – Vol. 58 (2). – P. 88-111.
218. Free fatty acid levels modulate microvascular function: relevance for obesity-associated insulin resistance, hypertension, and microangiopathy / R. T. de Jongh, E. H. Serne, R. G. Ijzerman et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53 (11). – P. 2873-2882.
219. Fujimaki, S., Kanda, T., Fujita, K. The significance of measuring plasma leptin in acute myocardial infarction / S. Fujimaki, T. Kanda, K. Fujita // *J. Int. Med. Res.* – 2001. – Vol. 29 (2). – P. 13-108.
220. Gabay, C., Kushner, I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 340. – P. 1376-1381.
221. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques / K. Yasojima, C. Schwab, E. G. McGeer et al. // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1039-1051.
222. Genetic deletion of IL-6 ameliorates left ventricular dysfunction and remodeling after a reperfused myocardial infarction / H. Taher, Y. Guo, S. K. Sanganalmath et al. // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 290.
223. Ghrelin action in brain controls adipocyte metabolism / C. Theander-Carrillo, P. Wiedmer, P. Cettour-Rose et al. // *J Clin Invest*. – 2006. – Vol. 116. – P. 1983-1993.

224. Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy / K. Matsuda, Y. Nishi, Y. Okamoto et al. // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (St Louis MO). – 2006. – Vol. 117 (3). – P. 705-706.
225. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach / M. Kojima, H. Hosoda, Y. Date et al. // *Nature*. – 1999. – Vol. 402. – P. 656-660.
226. Ghrelin regulates insulin release and glycemia: physiological role and therapeutic potential / T. Yada, K. Dezaki, H. Sone et al. // *Curr. Diabetes. Rev.* – 2008. – Vol. 4. – P. 18-23.
227. Ghrelin response to carbohydrate-enriched breakfast is related to insulin / W. A. Blom, A. Stafleu, C. de Graaf et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 367-375.
228. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations / H. M. Lee, G. Wang, E. W. Englander et al. // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 185-190.
229. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans / Y. Date, M. Kojima, H. Hosoda et al. // *Endocrinology*. – 2000. – Vol. 141. – P. 4255-4261.
230. GLAI Study Investigators. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia / R. B. Goldberg, D. M. Kendall, M. A. Deeg et al. // *Diabetes Care*. – 2005. – Vol. 28. – P. 1547-1554.
231. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe* // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354. – P. 617-621.
232. Glucosedependent regulation of cholesterol ester metabolism in macrophages by insulin and leptin / L. O'Rourke, L. M. Gronning, S. J. Yeaman et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277 (45). – P. 42557-42562.

233. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults / E. Selvin, M. W. Steffes, H. Zhu et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 800-811.
234. Goldfine, A. B. Statins: is it really time to reassess benefits and risks? / A. B. Goldfine // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1752-1755.
235. Gordon, J. R., Galli, S. J. Mast cells as a source of both preformed and immunologically inducible TNF-alpha/ cachectin / J. R. Gordon, S. J. Galli // *Nature.* – 1990. – Vol. 346. – P. 274-276.
236. Gosman, G. G., Katcher, H. I., Legro, R. S. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction / G. G. Gosman, H. I. Katcher, R. S. Legro // *Hum. Reprod. Update.* – 2006. – Vol. 12 (5). – P. 585-601.
237. Gould, J. M., Weiser, J. N. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract / J. M. Gould, J. N. Weiser // *Infect Immun.* – 2001. – Vol. 69. – P. 1747-1754.
238. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts / R. Santos-Oliveira, C. Purdy, M. P. da Silva et al. // *Diabetologia.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1327-1334.
239. Hajer, G. R., van Haefen, T. W., Visseren, F. L. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases / G. R. Hajer, T. W. van Haefen, F. L. Visseren // *Eur. Heart. J.* – 2008. – Vol. 29 (24). – P. 2959-2971.
240. Hansson, G. K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease / G. K. Hansson // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685-1690.
241. Hemostasis and fibrinolysis in non-diabetic overweight and obese men and women. Is there still a role for leptin? / I. Mertens, R. V. Considine, M. van der Planken et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 155 (3). – P. 477-484.
242. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1 and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study / G. Walldius, I. Jungner, I. Holme et al. // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358 (9298). – P. 2026-2033.

243. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator / V. R. Sopasakis, M. Sandqvist, B. Gustafson et al. // *Obes Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 454-460.

244. High serum leptin is associated with attenuated coronary vasoreactivity / J. Sundell, R. Huupponen, O. T. Raitakari et al. // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 776-782.

245. High-dose atorvastatin associated with worse glycemic control: A PROVE-IT TIMI 22 substudy / M. S. Sabatine, S. D. Wiviott, D. A. Morrow et al. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. S834.

246. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial / T. R. Pedersen, O. Faergeman, J. P. Kastelein et al. // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294 (19). – P. 2437-2445.

247. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study / M. Soinio, J. Marniemi, M. Laakso et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29 (2). – P. 329-333.

248. Holman, G. D., Kasuga, M. From receptor to transporter: insulin signalling to glucose transport / G. D. Holman, M. Kasuga // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1991-1003.

249. HOMA-IR and QUICKI: decide on a general standard instead of making further comparisons / S. M. Rossner, M. Neovius, A. Mattsson et al. // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99 (11). – P. 1735-1740.

250. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: The San Antonio Heart Study / A. J. Hanley, K. Williams, M. P. Stern et al. // *Diabetes Care.* – 2002. – Vol. 25 (7). – P. 1177-1184.

251. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. S. Hotamisligil, N. S. Shargill, B. M. Spiegelman // *Science.* – 1993. – Vol. 259. – P. 87-91.

252. Hsueh, W. A. Law, R. E. Cardiovascular risk continuum: implications of insulin resistance and diabetes / W. A. Hsueh, R. E. Law // *Am. J. Med.* – 1998. – Vol. 105 (1). – P. 4-14.
253. Hulthen, E., Jackson, J. L., Douglas, K. The Effect of Early, Intensive Statin Therapy on Acute Coronary Syndrome / E. Hulthen, J. L. Jackson, K. Douglas // *Arch Intern Med.* – 2006. Vol. 166. – P. 1814-1821.
254. Human high-density lipoprotein particles prevent activation of the JNK pathway induced by human oxidised low-density lipoprotein particles in pancreatic beta cells / A. Abderrahmani, G. Niederhauser, D. Favre et al. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50 (6). – P. 1304-1314.
255. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes / C. Martin-Romero, J. Santos-Alvarez, R. Goberna et al. // *Cell Immunol.* – 2000. – Vol. 199. – P. 15-24.
256. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease / K. Yasojima, C. Schwab, E. G. McGeer et al. // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 887. – P. 80-89.
257. Human RBP4 adipose tissue expression is gender specific and influenced by leptin / K. Kos, S. Wong, B. Tan et al. // *Clinical Endocrinology.* – 2010. – Vol. 74. – P. 197-205.
258. Huxley, R., Barzi, F., Woodward, M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 38 prospective cohort studies / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *B.M.J.* – 2006. – Vol. 332. – P. 73-78.
259. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity / Y. Wang, A. Xu, C. Knight et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 19521-19529.
260. Hyperinsulinemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population. The Paris Prospective Study, 15-year follow up / A. Fontbonne, M. A. Charles, N. Thibault et al. // *Diabetologia.* – 1991. – Vol. 34. – P. 356-361.

261. Hyperinsulinemia in patients with coronary heart disease in absence of overt risk factors / C. R. Ariza, A. C. Frati, G. Gomez et al. // *Arch. Med. Res.* – 1997. – Vol. 28 (1). – P. 115-119.
262. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia / C. Weyer, T. Funahashi, S. Tanaka et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1930-1935.
263. IKK-b links inflammation to obesity-induced insulin resistance / M. C. Arkan, A. L. Hevener, F. R. Greten et al. // *Nature Medicine.* – 2005. – Vol. 11. – P. 191-198.
264. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors / S. Muller, S. Martin, W. Koenig et al. // *Diabetologia.* – 2002. – Vol. 45. – P. 805-812.
265. IMproving the imPlemEntation of cuRrent guidelines for the mAnagement of major coronary hearT disease rIsk factors by multifactorial interVEntion. The IMPERATIVE renal analysis / V. G. Athyros, A. I. Hatzitolios, A. Karagiannis et al. // *Arch. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 984-992.
266. In vivo transfer of soluble TNF-alpha receptor 1 gene improves cardiac function and reduces infarct size after myocardial infarction in rats / M. Sugano, K. Tsuchida, T. Hata et al. // *Faseb. J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 911-913.
267. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham / W. P. Castelli, R. J. Garrison, P. W. Wilson et al. // *JAMA.* – 1986. – Vol. 256 (20). – P. 2835-2838.
268. Incidence of new-onset diabetes and impaired fasting glucose in patients with recent myocardial infarction and the effect of clinical and lifestyle risk factors / D. Mozaffarian, R. M. Marfisi, G. Levantesi et al. // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 667-675.
269. Incorporation of the fasting plasma FFA concentration into QUICKI improves its association with insulin sensitivity in nonobese individuals / G. Perseghin,

A. Caumo, M. Caloni et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – P. 4776-4781.

270. Increased C-reactive protein expression exacerbates left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction / T. Takahashi, T. Anzai, H. Kaneko et al. // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2010. – Vol. 299 (6). – P. H1795-H1804.

271. Increased hypercholesterolemia and atherosclerosis in mice lacking both ApoE and leptin receptor / K. K. Wu, T. J. Wu, J. Chin et al. // *Atherosclerosis*. – 2005. – Vol. 181 – P. 251-259.

272. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes / J. A. Ehses, A. Perren, E. Eppler et al. // *Diabetes*. – 2007 – Vol. 56 (9). – P. 2356-2370.

273. Increased plasma-soluble tumor necrosis factor- α receptor 2 level in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects / M. Straczkowski, I. Kowalska, A. Stepień et al. // *Diabetes Care*. – 2002– Vol. 25. – P. 1824-1828.

274. Increased serum leptin concentrations in patients with chronic stable angina pectoris and ST-elevated myocardial infarction / F. Taneli, S. Yegane, C. Ulman et al. // *Angiology*. – 2006. – Vol. 57 (3). – P. 267-272.

275. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice / H. D. Danenberg, A. J. Szalai, R. V. Swaminathan et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 512-515.

276. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty / A. M. Kleinfeld, D. Prothro, D. L. Brown et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78 (12). – P. 1350-1354.

277. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans / A. S. Shamsuzzaman, M. Winnicki, R. Wolk et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2181-2185.

278. Induction of adipocyte complement related protein of 30 kilodaltons by PPAR gamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization / T. P. Combs, J. A. Wagner, J. Berger et al. // *Endocrinology*. – 2002. – Vol. 143. – P. 998-1007.

279. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury / G. L. Kukielka, C. W. Smith, A. M. Manning et al. // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1866-1875.

280. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins / W. Khovidhunkit, R. A. Memon, K. R. Feingold et al. // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181 (3). – P. S462-S472.

281. Inflammation-sensitive plasma proteins, diabetes, and mortality and incidence of myocardial infarction and stroke: a population-based study / G. Engstrom, L. Stavenow, B. Hedblad et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52 (2). – P. 442-447.

282. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment / B. J. Ansell, M. Navab, S. Hama et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108 (22). – P. 2751-2756.

283. Influence of HMGCoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion / C. Bickel, H. J. Rupprecht, S. Blankenberg et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 82 (1). – P. 25-31.

284. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus / T. Yamakawa, T. Takano, S. Tanaka et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2008. – Vol. 15. – P. 269-275.

285. Influence of TNF- α and IL-6 infusions on insulin sensitivity and expression of IL-18 in humans / R. Krogh-Madsen, P. Plomgaard, K. Moller et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 291 (1). – P. E108-E114.

286. Infusing lipid raises plasma free fatty acids and induces insulin resistance in muscle microvasculature / Z. Liu, J. Liu, L. A. Jahn et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94 (9). – P. 3543-3549.

287. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca²⁺ signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca²⁺ channels in rat islet beta-cells / T. Yada, M. Nakata, T. Shiraishi et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 126 (5). – P. 1205-1213.

288. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells / F. Xia, L. Xie, A. Mihic et al. // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149. – P. 5136-5145.

289. Inhibition of glucose- and calcium-induced insulin secretion from betaTC3 cells by novel inhibitors of protein isoprenylation / R. Amin, H. Q. Chen, M. Tannous et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002. – Vol. 303. – P. 82-88.

290. Inhibition of intestinal polyp formation by pitavastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor / N. Teraoka, M. Mutoh, S. Takasu et al. // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. – 2011. – Vol. 4 (3). – P. 445-453.

291. Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial / T. J. Orchard, J. Eichner, L. H. Kuller et al. // *Ann. Epidemiol.* – 1994. – Vol. 4 (1). – P. 40-45.

292. Insulin decreases human adiponectin plasma levels / M. Mohlig, U. Wegewitz, M. Osterhoff et al. // *Horm Metab Res.* – 2002. – Vol. 34. – P. 655-658.

293. Insulin resistance adds prognostic information on long-term clinical outcome after acute myocardial infarction among Japanese patients with and without glucose intolerance / K. Tamita, A. Yamamuro, S. Kaji et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 743.

294. Insulin resistance and atherosclerosis / J. Nigro, N. Osman, A. M. Dart et al. // *Endocr. Rev.* – 2006. – Vol. 27 (3). – P. 242-259.

295. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study / A. Festa, R. Jr. D'Agostino, R. P. Tracy et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1131-1137.

296. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences / I. A. Leclercq, A. Da Silva Morais, B. Schroyen et al. // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47 (1). – P. 142-156.

297. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death / B. Hedblad, P. Nilsson, G. Engstrom et al. // *Diabet Med.* – 2002. – Vol. 19 (6). – P. 470-475.

298. Insulin resistance, adiponectin and adverse outcomes following elective cardiac surgery: a prospective follow-up study / M. M. Mikkelsen, T. K. Hansen, J. Gjedsted et al. // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 5. – P. 129.

299. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358 (24). – P. 2560-2572.

300. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. La Rosa, S. M. Grundy, D. D. Waters et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352 (14). – P. 1425-1434.

301. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C. H. McCabe et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350 (15). – P. 1495-1504.

302. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction / A. M. Thogersen, S. Soderberg, J. H. Jansson et al. // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2004. – Vol. 11 (1). – P. 33-40.

303. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes / J. J. Senn, P. J. Klover, I. A. Nowak et al. // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51 (12). – P. 3391-3399.

304. Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events / K. Franklin, R. J. Goldberg, F. Spencer et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 164 (13). – P. 1457-1463.

305. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance / G. S. Hotamisligil, P. Peraldi, A. Budavari et al. // *Science.* – 1996. – Vol. 271. – P. 665-668. *ФНО альфа и ИР*

306. Ischemia/reperfusion in rat heart induces leptin and leptin receptor gene expression / H. Matsui, M. Motooka, H. Koike et al. // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80. – P. 672-680.

307. Isgaard, J., Barlind, A., Johansson, I. Cardiovascular effects of ghrelin and growth hormone secretagogues / J. Isgaard, A. Barlind, I. Johansson // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets.* – 2008. – Vol. 8. – P. 133-137.

308. Ishihara, M., Kojima, S., Sakamoto, T. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era / M. Ishihara, S. Kojima, T. Sakamoto // *J. Am. Heart* – 2005. – Vol. 150. – P. 814-820.

309. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes / M. Y. Donath, M. Boni-Schnetzler, H. Ellingsgaard et al. // *Physiology (Bethesda).* – 2009 (24). – P. 325-331.

310. Jackson, M. B., Ahima, R. S. Neuroendocrine and metabolic effects of adipocyte-derived hormones / M. B. Jackson, R. S. Ahima // *Clin. Sci (Lond).* – 2006. – 110 (2). – P. 143-152.

311. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients / T. Yamazaki, J. Kishimoto, C. Ito et al. // *Diabetol. Int.* – 2011. – Vol. 2. – P. 134-140.

312. JNK and tumor necrosis factor- α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / M. T. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis et al. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2005. – Vol. 280. – P. 35361-35371.

313. Jukema, J. W., van der Hoorn, J. W. Amlodipine and atorvastatin in atherosclerosis: a review of the potential of combination therapy / J. W. Jukema, J. W. van der Hoorn // *Expert Opin on Pharmacother.* – 2004. – Vol. 5. – P. 459-468.

314. Kannel, W. B., Castelli, W. P., McNamara, M. P. The coronary profile: 12-year follow-up in Framingham Study / W. B. Kannel, W. P. Castelli, M. P. McNamara // *J. Occup. Med.* – 1987. – Vol. 9. – P. 611-619.

315. Kaplan, N. M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators / N. M. Kaplan // *Clin. Ther.* – 1996. – Vol. 18 (4). – P. 658-670.

316. Karam, J. G., Loney-Hutchinson, L., McFarlane, S. I. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by

Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators / J. G. Karam, L. Loney-Hutchinson, S. I. McFarlane // *J. Cardiometab. Syndr.* – 2008. – Vol. 3 (1). – P. 68-69.

317. Katagiri, H., Yamada, T., Oka, Y. Adiposity and Cardiovascular Disorders: Disturbance of the Regulatory System Consisting of Humoral and Neuronal Signals / H. Katagiri, T. Yamada, Y. Oka // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 101. – P. 27-39.

318. Katsiki, N., Banach, M. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women // N. Katsiki, M. Banach // *Clin. Lipidol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 267-270.

319. Katsiki, N., Banach, M. Statins and the risk of diabetes: the debate / N. Katsiki, M. Banach // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 895-896.

320. Kershaw, E. E., Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ / E. E. Kershaw, J. S. Flier // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (6). – P. 2548-2556.

321. Koerner, A., Kratzsch, J., Kiess, W. Adipocytokines: leptin – the classical, resistin – the controversial, adiponectin – the promising, and more to come / A. Koerner, J. Kratzsch, W. Kiess // *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 19. – 525-546.

322. Koh, K. K., Sakuma, I., Quon, M. J. Differential metabolic effects of distinct statins / K. K. Koh, I. Sakuma, M. J. Quon // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215. – 1-8.

323. Kojima, M., Kangawa, K. Drug Insight the function of ghrelin and its potential as a multitherapeutic hormone / M. Kojima, K. Kangawa // *Nature clinical practice Endocrinology and Metabolism.* – 2006. – Vol. 2 (2). – P. 234-237.

324. Koltes, D., Spurlock, D. Leptin increases adipose triglyceride lipase in bovine primary adipocytes / D. Koltes, D. Spurlock // *Boston Convention & Exhibition Center.* – Boston. – 2013. – 156 p.

325. Kosakowski, J., Rabijewski, M., Zgliczynski, W. Ghrelin – growth hormone releasing and orexigenic hormone in men declines with age, insulin and with decrease in testosterone concentration / J. Kosakowski, M. Rabijewski, W. Zgliczynski // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29. – P. 100-106.

326. Lam, Q. L., Lu, L. Role of leptin in immunity / Q. L. Lam, L. Lu // *Cell Mol. Immunol.* – 2007. – Vol. 4 (1). – P. 1-13.
327. Leptin and body weight regulation in patients with anorexia nervosa before and during weight recovery / V. Haas, S. Onur, T. Paul et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81 (4). – P. 889-896.
328. Leptin and coronary heart disease risk: prospective case control study of British women / D. A. Lawlor, G. Davey Smith, A. Kelly et al. // *Obesity (Silver Spring)*. – 2007. – Vol. 15. – P. 1694-1701.
329. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53 (2). – P. 167-175.
330. Leptin effect on endothelial nitric oxide is mediated through Akt-endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway / C. Vecchione, A. Maffei, S. Colella et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 168-173.
331. Leptin in human physiology and pathophysiology / S. M. Christos, F. Magkos, M. Brinkoetter et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 301. – P. 567-584.
332. Leptin increase is associated with markers of the hemostatic system in obese healthy women / M. T. Guagnano, M. Romano, A. Falco et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1 (11). – P. 2330-2334.
333. Leptin induces vascular smooth muscle cell hypertrophy through angiotensin II and endothelin-1 dependent mechanisms and mediates stretch-induced hypertrophy / A. Zeidan, D. M. Purdham, V. Rajapurohitam et al. // *J. Pharmacol Exp. Ther.* – 2005. – Vol. 315 (3). – P. 1075-1084.
334. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction / S. Soderberg, B. Ahren, J. H. Jansson et al. // *J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 246. – P. 409-418.
335. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation induced immunosuppression / G. M. Lord, G. Matarese, J. K. Howard et al. // *Nature*. – 1998. – Vol. 394. – P. 897-901.

336. Leptin promotes aggregation of human platelets via long form its receptor / M. Nakata, T. Yada, N. Soejima et al. // *Diabetes*. – 1999. – Vol. 48. – P. 426-429.
337. Leptin receptor neurons in the mouse hypothalamus are colocalized with the neuropeptide galanin and mediate anorexigenic leptin action / A. Laque, Y. Zhang, S. Gettys et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 304 (9). – P. E999-E1011.
338. Leptin sensitivity in the developing rat hypothalamus / A. S. Carlo, M. Pyrski, C. Loudes et al. // *Endocrinology*. – 2007. – Vol. 148 (12). – P. 6073-6082.
339. Leptin signaling in adipose tissue: role in lipid accumulation and weight gain / P. Singh, T. E. Peterson, F. H. Sert-Kuniyoshi et al. // *Circ. Res.* – 2012. – Vol. 111 (5). – P. 599-603.
340. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the copenhagen city heart study / C. Asferg, R. Mogelvang, A. Flyvbjerg et al. // *Am. J. Hypertens.* – 2010. – Vol. 23 (3). – P. 327-333.
341. Leptinemia in persons with acute myocardial infarct / D. Stejskal, V. Ruzicka, J. Bartek et al. // *Vnitr. Lek.* – 1998. – Vol. 44. – P. 588-592.
342. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study / C. Couillard, B. Lamarche, P. Mauriege et al. // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P.782-786.
343. Libby, P., Nahrendorf, M., Weissleder R. Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report / P. Libby, M. Nahrendorf, R. Weissleder // *Tex. Heart Inst. J.* – 2010. – Vol. 37 (3). – P. 324-327.
344. Lifestyle and hemostatic risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly Study / J. W. Yarnell, P. M. Sweetnam, A. Rumley et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 271-279.
345. Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease / V. D. de Mello, M. Lankinen, U. Schwab et al. // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52 (12). – P. 2612-2615.

346. Lipids, blood pressure, kidney - what was new in 2011? / M. Barylski, J. Mayszko, J. Rysz et al. // *Arch. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 1055-1066.
347. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energymetabolism / S. Wang, K. G. Soni, M. Semache et al. // *Molecular Genetics and Metabolism.* – 2008. – Vol. 95. – P. 117-126.
348. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-b and NF-kB / D. Cai, M. Yuan, D. F. Frantz et al. // *Nature Medicine.* – 2005. – Vol. 11. – P. 183-190.
349. Long-term effects of central leptin and resistin on body weight, insulin resistance, and β -cell function and mass by the modulation of hypothalamic leptin and insulin signaling / S. Park, S. M. Hong, S. R. Sung et al. // *Endocrinology.* – 2008. – Vol. 149 (2). – P. 445-454.
350. Lopaschuk, G. D., Clifford, D. L., Folmes, C. Cardiac energy metabolism in obesity / G. D. Lopaschuk, D. L. Clifford, C. Folmes // *Circulation Research.* – 2007. – Vol. 101. – P. 335-347.
351. Loss of leptin actions in obesity: two concepts with cardiovascular implications / A. L. Mark, M. L. Correia, K. Rahmouni et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2004. – Vol. 26. – P. 629-636.
352. Lovastatin disrupts early events in insulin signaling: a potential mechanism of lovastatin's anti-mitogenic activity / T. F. McGuire, X. Q. Xu, S. J. Corey et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – Vol. 204. – P. 399-406.
353. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses / J. Danesh, P. Whincup, M. Walker et al. // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321. – P. 199-204.
354. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes / S. M. Poykko, E. Kellokoski, S. Horkko et al. // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 2546-2553.
355. Macrophages in human visceral adipose tissue: increase daccumulation in obesity and a source of resistin and visfatin / C. A. Curat, V. Wegner, C. Sengenés et al. // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P. 744-747.

356. Maingrette, F., Renier, G. Leptin increases lipoprotein lipase secretion by macrophages: involvement of oxidative stress and protein kinase C / F. Maingrette, G. Renier // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52 (8). – P. 2121-2128.

357. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation / F. V. Werf, J. Bax, A. Betriu et al. // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.

358. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse et al. // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 1577-1596.

359. Martin, S. S., Qasim, A., Reilly, M. P. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease / S. S. Martin, A. Qasim, M. P. Reilly // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (15). – P. 1201-1210.

360. Matsubara, M., Maruoka, S., Katayose, S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia / M. Matsubara, S. Maruoka, S. Katayose // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87 (6). – P. 2764-2769.

361. Mattu, H. S., Randeve, H. S. Role of adipokines in cardiovascular disease / H. S. Mattu, H. S. Randeve // *J. Endocrinol.* – 2013 – Vol. 216 (1) – P. 17-36.

362. Mearns, B. M. Statins and risk of diabetes mellitus / B. M. Mearns // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 552.

363. Mertens, I., Van Gaal, L. F. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system / I. Mertens, L. F. Van Gaal // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3 (2). – P. 85-101.

364. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus / E. P. Navarese, A. Buffon, F. Andreotti et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 111. – P. 1123-1130.

365. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study / N. Sattar, A. Gaw, O. Scherbakova et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 414-419.

366. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states / R. Rabasa-Lhoret, J. P. Bastard, V. Jan et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2003. – Vol. 88. – P. 4917-4923.

367. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways / M. Guha, W. Bai, J. L. Nadler et al // *J Biol Chem*. – 2000. – Vol. 275 (23). – P. 17728-17739.

368. Moller, D. E. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes / D. E. Moller // *Trends Endocrinol Metab*. – 2000. – Vol. 11 (6). – P. 212-217.

369. Mori, K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin / K. Mori // *FEBS Lett*. – 2003. – Vol. 486. – P. 213-216.

370. Myocardial Fatty Acid Metabolism in Health and Disease / G. D. Lopaschuk, J. R. Ussher, C. D. L. Folmes et al // *Physiol. Rev*. – 2010. – Vol. 90. – P. 207-258.

371. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents / H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, P. Amouyel et al. // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 583-612.

372. New insights into the pathological role of TNF-alpha in early cardiac dysfunction and subsequent heart failure after infarction in rats / C. Berthonneche, T. Sulpice, F. Boucher et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2004. – Vol. 287. – P. 340-350.

373. New twist on neuronal insulin receptor signaling in health, disease, and therapeutics / A. Wada, H. Yokoo, T. Yanagita et al. // *J. Pharmacol. Sci*. – 2005. – Vol. 99. – P. 128-143.

374. Newcomer, M. E., Ong, D. E. Plasma retinol binding protein: structure and function of the prototypic lipocalin / M. E. Newcomer, D. E. Ong // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2000. – Vol. 1482. – P. 57-64.

375. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction / D. Aguilar, S. D. Solomon, L. Kober et al. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110 (12). – P. 1572-1578.

376. No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E*3-leiden/human C-reactive protein transgenic mice / A. Trion, M. P. de Maat, J. W. Jukema et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1635-1640.

377. No increased insulin sensitivity after a single intravenous administration of a recombinant human tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in obese insulin-resistant patients / N. Paquot, M. J. Castillo, P. J. Lefebvre et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 1316-1319.

378. Non-high-density lipoprotein cholesterol levels vs apolipoprotein B or Apo B/Apo A1 and risk of coronary heart disease among apparently healthy men and women / J. S. Rana, B. M. Sondermeijer, B. J. Arsenault et al. // *Circulation*. – 2011. – Vol. 124. – P. A13846.

379. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study / J. F. Keaney, M. G. Larson, R. S. Vasan et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23 (3). – P. 434-439.

380. 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.

381. Okamoto, Y., Arita, Y., Nishida, M. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls / Y. Okamoto, Y. Arita, M. Nishida // *Horm Metab Res.* – 2000. – Vol. 32. – P. 47-50.

382. Oliver, M. F. Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis / M. F. Oliver // *Q. J. Med.* – 2006. – Vol. 99 (10). – P. 701-710.

383. Oliver, M. F., Opie, L. H. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias / M. F. Oliver, L. H. Opie // *Lancet*. – 1994. – Vol. 343. – P.155-158.

384. Oncostatin-M in myocardial ischemia/reperfusion injury may regulate tissue repair / M. Gwechenberger, D. Moertl, R. Pacher et al. // *Croat Med J.* – 2004. – Vol. 45. – P. 149-157.

385. Opie, L. H. Metabolic Management of Acute Myocardial Infarction Comes to the Fore and Extends Beyond Control of Hyperglycemia / L. H. Opie // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 2172-2177.

386. Opie, L. H., Knuuti, J. The adrenergic-fatty acid load in heart failure / L. H. Opie, J. Knuuti // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54. – P. 1637-1646.

387. Oral, E. A., Burant, C. Leptin and insulin resistance: good, bad, or still unclear? / E. A. Oral, C. Burant // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 296 (2). – P. E394-E395.

388. Pair feeding-mediated changes in metabolism: stress response and pathophysiology in insulin-resistant, atherosclerosis-prone JCR: LA-cp rats / J. C. Russell, S. D. Proctor, S. E. Kelly et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 294 (6). – P. E1078-E1087.

389. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 257. – P. 79-83.

390. Pedersen, B. K. IL-6 signalling in exercise and disease / B. K. Pedersen // *Biochem. Soc. Trans.* – 2007. – Vol. 35 (5). – P. 1295-1297.

391. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis / T. Naruko, M. Veda., S. Ehara et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* – 2006. – Vol. 26. – P.833-877.

392. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action / V. Aguirre, E. D. Werner, J. Giraud et al. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2002. – Vol. 277. – P. 1531-1537.

393. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men / S. G. Wannamethee, G. D. Lowe, P. H. Whincup et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1785-1790.
394. Physiological increase in plasma leptin markedly inhibits insulin secretion in vivo / J. A. Cases, I. Gabriely, X. H. Ma et al. // *Diabetes*. – 2001. – Vol. 50 (2). – P. 348-352.
395. Piestrzeniewicz, K., Luczak, K., Goch, H. Value of blood adipose tissue hormones concentration - adiponectin, resistin and leptin in the prediction of major adverse cardiac events (MACE) in 1-year follow-up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation acute myocardial infarction / K. Piestrzeniewicz, K. Luczak, H. Goch // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29 (4). – P. 581-588.
396. Pischon, T. Association between dietary factors and plasma adiponectin concentrations in men / T. Pischon // *Am J Clin Nutr.* – 2005. – Vol. 81. – P. 780-786.
397. Pittas, A. G., Joseph, N. A. Adipocytokines and insulin resistance / A. G. Pittas, N. A. Joseph // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (2). – P. 447-452.
398. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans / N. Stefan, B. Vozarova, T. Funahashi et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1884-1888.
399. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C. J. Girman, G. S. Hotamisligil et al. // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291 (14). – P. 1730-1737.
400. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P.1595-1599.
401. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men / P. M. Ridker, N. Rifai, M. J. Stampfer et al. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101 (15). – P. 1767-1772.

402. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study / M. Pirro, P. Mauriege, A. Tchernof et al. // *Atherosclerosis*. – 2002. – Vol. 160 (2). – P. 377-384.
403. Plasma insulin, leptin and soluble TNF receptors levels in relation to obesity related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men / N. F. Chu, D. Spiegelman, G. S. Hotamisligil et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 157 (2). – P. 495-503.
404. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis / R. Wolk, P. Berger, R. J. Lennon et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 1819-1824.
405. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) / A. M. Wallace, A. D. McMahon, C. J. Packard et al. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104 (25). – P. 3052-3056.
406. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes / M. P. Reilly, N. Iqbal, M. Schutta et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (8). – P. 3872-3878.
407. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion / S. R. Bornstein, J. Licinio, R. Tauchnitz et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1998. – Vol. 83. – P. 280-283.
408. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance / J. M. Fernandez-Real, M. Broch, W. Ricart et al. // *Diabetes*. – 1998. – Vol. 47. – P. 1757-1762.
409. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor- α receptors 1 and 2 are independent determinants of total and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects / J. M. Fernandez-Real, C. Gutierrez, W. Ricart et al. // *Atherosclerosis*. – 1999. – Vol. 146. – P. 321-327.
410. Plasma levels of tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex and von Willebrand factor are significant risk markers for recurrent myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) study /

B. Wiman, T. Andersson, J. Hallqvist et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20 (8). – P. 2019-2023.

411. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus / B. S. Youn, K. Y. Yu, H. J. Park et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89 (1). – P. 150-156.

412. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke / C. Weikert, S. Westphal, K. Berger et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93 (7). – P. 2647-2653.

413. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men / T. Skoog, W. Dichtl, S. Boquist et al. // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 376-383.

414. Plasminogen activator inhibitor 1, transforming growth factor-beta1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity / M. C. Alessi, D. Bastelica, P. Morange et al. // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49 (8). – P. 1374-1380.

415. Plasminogen activator inhibitor type-1 inhibits insulin signaling by competing with avb3 integrin for vitronectin binding / R. Lopez-Aleman, J. M. Redondo, Y. Nagamine et al. // *J. Eur. Biochem.* – 2003. – Vol. 270. – P. 814-821.

416. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation / X. Liang, T. Kanjanabuch, S. L. Mao et al. // *J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 290. – P. 103-113.

417. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk / I. Juhan-Vague, M. C. Alessi, A. Mavri et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 1575- 1579.

418. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes / R. Krysiak, A. Gdula-Dymek, R. Bachowski et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33 (10). – P. 2266-2270.

419. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue/ Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei et al. // *Nature.* – 1994. – Vol. 372. – P. 425-432.

420. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/ premeal glycemia / I. Raz, A. Ceriello, P. W. Wilson et al. // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1511-1513.

421. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study / F. Cavalot, A. Pagliarino, M. Valle et al. // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 2237-2243.

422. Potential role of adipocytokine leptin in acute coronary syndrome / L. Dubey, H. S. Zeng, H. J. Wang et al. // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2008. – Vol. 16 (2). – P. 124-128.

423. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin an adipose derived protein / N. Maeda, M. Takahashi, T. Funahashi et al. // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – P. 2094-2099.

424. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study / D. J. Freeman, J. Norrie, N. Sattar et al. // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103 (3). – P. 357-362.

425. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy / P. Ridker, C. Cannon, D. Morrow et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352 (1). – P. 20-28.

426. Pre- and post-translational negative effect of b-adrenoreceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies / M. L. Delporte, T. Funahashi, M. Takahashi et al. // *Biochem J.* – 2002. – Vol. 367. – P. 677-685.

427. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score / A. Halkin, M. Singh, E. Nikolsky et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45 (9). – P. 1397-1405.

428. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational

study (GRACE) / K. A. Fox, O. H. Dabbous, R. J. Goldberg et al. // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333 (7578). – P. 1091.

429. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events / C. B. Granger, R. J. Goldberg, O. M. Dabbous et. al. // *Archives Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 163 (19). – P. 2345-2353.

430. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials / D. D. Waters, J. E. Ho, D. A. DeMicco et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 1535-1545.

431. Preiss, D., Sattar, N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence / D. Preiss, N. Sattar // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2011. – Vol. 22. – P. 460-466.

432. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease / U. N. Khot, M. B. Khot, C. T. Bajzer et al. // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290 (7). – P. 898-904.

433. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels / Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1349-1357.

434. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor-1 / L. J. Ma, S. L. Mao, K. L. Taylor et al. // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 336-346.

435. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study / J. R. Downs, M. Clearfield, S. Weis et al. // *JAMA*. – 1998. – Vol. 279 (20). – P. 1615-1622.

436. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function / K. T. Uysal, S. M. Wiesbrock, M. W. Marino et al. // *Nature*. – 1997. – Vol. 389. – P. 610-614.

437. Protein phosphatase 1 (PP-1) dependent inhibition of insulin secretion by leptin in INS-1 pancreatic cells and human pancreatic islets / P. Kuehnen, K. Laubner, K. Raile et al. // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152 (5). – P. 1800-1808.
438. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans / A. Katz, S. Nambi, K. Mather et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 2402-2410.
439. QUICKI Is Useful for Following Improvements in Insulin Sensitivity after Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / A. Katsuki, S. Yasuhiro, C. G. Esteban et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 2906-2908.
440. Race and gender differences in C-reactive protein levels / A. Khera, D. K. McGuire, S. A. Murphy et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 464-469.
441. Rajapurohitam V., Javadov S. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1 / V. Rajapurohitam, S. Javadov // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 41 (2). – P. 74-265.
442. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) / T. R. Pedersen, J. Kjekshus, K. Berg et al. // *Atheroscler. Suppl.* – 2004. – Vol. 5 (3). – P. 81-87.
443. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year / K. Malmberg, L. Ryden, S. Efendic et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – P. 57-65.
444. Rat heart is a site of leptin production and action / D. M. Purdham, M. X. Zou, V. Rajapurohitam et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. H2877-H2884.
445. Ray, K. K., Cannon, C. P. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes / K. K. Ray, C. P. Cannon // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46 (8). – P. 1425-1433.

446. RBP-to-retinol ratio, but not total RBP, is elevated in patients with type 2 diabetes / C. Erikstrup, O. H. Mortensen, A. R. Nielsen et al. // *Diabetes, Obesity & Metabolism*. – 2009. – Vol. 11. – P. 204-212.
447. Reaven, G. M. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition / G. M. Reaven // *Annu Rev. Med.* – 1993. – Vol. 44. – P. 121-131.
448. Recombinant leptin promotes atherosclerosis and thrombosis in apolipoprotein E-deficient mice / P. F. Bodary, S. Gu, Y. Shen et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 119-122.
449. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesitydiabetes / G. S. Hotamisligil, A. Budavari, D. Murray et al. // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 1543-1549.
450. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. Fonseca et al. // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373 (9670). – P. 1175-1182.
451. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients / H. Mabuchi, T. Higashikata, M. Kawashiri et al. // *J. Atheroscler. Thromb.* – 2005. – Vol. 12 (2). – P. 111-119.
452. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans / J. M. Bruun, A. S. Lihn, C. Verdich et al. // *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 285 (3). – P. E527-E533.
453. Regulation of fasted blood glucose by resistin / R. R. Banerjee, S. M. Rangwala, J. S. Shapiro et al. // *Science*. – 2004. – Vol. 303 (5661). – P. 1195-1198.
454. Relation between retinol, retinolbinding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness / T. Bobbert, J. Raila, F. Schwarz et al. // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 213. – P. 549-551.
455. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population / J. Sierra-Johnson, A. Romero-Corral, F. Lopez-Jimenez et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100 (2). – P. 234-239.

456. Relationship between IL-6, leptin and adiponectin and variables of fibrinolysis in overweight and obese hypertensive patients / T. Skurk, V. van Harmelen, Y. M. Lee et al. // *Horm. Metab. Res.* – 2002. – Vol. 34 (11-12). – P. 659-663.
457. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes / P. Calabro, D. Chang, J. T. Willerson et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1112-1113.
458. Ren, J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function / J. Ren // *J. Endocrinol.* – 2004. – Vol. 181. – P. 1-10.
459. Resident cardiac mast cells degranulate and release preformed TNF-alpha, initiating the cytokine cascade in experimental canine myocardial ischemia / reperfusion / N. G. Frangogiannis, M. L. Lindsey, L. H. Michael et al. // *Circulation.* – 1998. – Vol. 7. – P. 699-710.
460. Residual beta cell function in newly diagnosed type 1 diabetes after treatment with atorvastatin: the Randomized DIATOR Trial / S. Martin, C. Herder, N. C. Schloot et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – P. e17554.
461. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans / M. P. Reilly, M. Lehrke, M. L. Wolfe et al. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (7). – P. 932-939.
462. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis / H. S. Jung, K. H. Park, Y. M. Cho et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69 (1). – P. 76-85.
463. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction / S. Verma, S. H. Li, C. H. Wang et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108 (6). – P. 736-740.
464. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity / J. Vendrell, M. Broch, N. Vilarrasa et al. // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12 (6). – P. 962-971.
465. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties / M. Bokarewa, I. Nagaev, L. Dahlberg et al. // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174 (9). – P. 5789-5795.

466. Retinol binding protein 4, low birth weight-related insulin resistance and hormonal contraception / A. Zugaro, C. Pandolfi, A. Barbonetti et al. // *Endocrine*. – 2007. – Vol. 32. – P. 166-169.
467. Retinol-binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women / Z. Mallat, T. Simon, J. Benessiano et al. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2009. – Vol. 94. – P. 255-260.
468. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of *Ikkb* / M. Yuan, N. Konstantopoulos, J. Lee et al. // *Science*. – 2001. – Vol. 293. – P. 1673-1677.
469. Review: leptin gene expression in the placenta – regulation of a keyhormone in trophoblast proliferation and survival / J. L. Maymo, A. P. Perez, Y. Gambino et al. // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32 (2). – P. S146-S153.
470. Ridker, P. M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention / P. M. Ridker // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (3). – P. 363-369.
471. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis / D. Preiss, S. R. Seshasai, P. Welsh et al. // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 2556-2564.
472. Risk stratification for heart failure and death in an acute coronary syndrome population using inflammatory cytokines and N-terminal pro-brain natriuretic peptide / P. A. Kavsak, D. T. Ko, A. M. Newman et al. // *Clinical Chemistry*. – 2007. – Vol. 53 (12). – P. 2112-2118.
473. Rizzo, M., Berneis, K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment / M. Rizzo, K. Berneis // *QJM*. – 2006. – Vol. 99. – P. 1-14.
474. Role of baseline leptin and ghrelin levels on body weight and fat mass changes after an energy-restricted diet intervention in obese women: effects on energy metabolism / I. Labayen, F. B. Ortega, J. R. Ruiz et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (6). – P. E996-E1000.

475. Role of C-reactive protein in atherogenesis: can the apolipoprotein E knockout mouse provide the answer? / K. Reifenberg, H. A. Lehr, D. Baskal et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1641-1646.
476. Rosiglitazone decreases C-reactive protein to a greater extent relative to glyburide and metformin over 4 years despite greater weight gain / S. E. Kahn, S. M. Haffner, G. Viberti et al. // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33. – P. 177-183.
477. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2248-2261.
478. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. M. Ridker, E. Danielson, F. A. Fonseca et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2195-2207.
479. Sack, M. N., Smith, R. M., Opie, L. H. Tumor necrosis factor in myocardial hypertrophy and ischaemia – an anti-apoptotic perspective / M. N. Sack, R. M. Smith, L. H. Opie // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – Vol. 3. – P. 688-695.
480. Sampson, U. K., Linton, M. F., Fazio, S. Are statins diabetogenic? / U. K. Sampson, M. F. Linton, S. Fazio // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 26 (4). – P. 342-347.
481. Sattar, N., Taskinen, M. R. Statins are diabetogenic – myth or reality? / N. Sattar, M. R. Taskinen // *Atheroscler. Suppl.* – 2012. – Vol. 13. – P. 1-10.
482. Sell, H., Eckel, J. Regulation of retinol binding protein 4 production in primary human adipocytes by adiponectin, troglitazone and TNF-alpha / H. Sell, J. Eckel // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2221-2223.
483. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kB kinase complex / Z. Gao, D. Hwang, F. Bataille et al. // *Journal of Biological Chemistry.* – 2002. – Vol. 277. – P. 48115-48121.
484. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension / S. M. Wallerstedt, A. L. Eriksson, A. Niklason et al. // *Blood Press.* – 2004. – Vol. 13 (4). – P. 243-246.
485. Serum resistin concentrations and risk of new onset heart failure in older persons: the Health, Aging and Body Composition (Health ABC) Study / J. Butler, A.

Kalogeropoulos, V. Georgiopoulos et al. // Harris for the Health ABC Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29 (7). – P. 1144-1149.

486. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes / Q. Yang, T. E. Graham, N. Mody et al. // *Nature*. – 2005. – Vol. 436. – P. 356-362.

487. Seth, S. M., Atif, Q., Muredach, P. R. Leptin resistance: a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease / S. M. Seth, Q. Atif, P. R. Muredach // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52 (15). – P. 1201-1210.

488. Seufert, J. Leptin effects on pancreatic β -cell gene expression and function / J. Seufert // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53 (1). – P. 152-158.

489. Shankar, A., Xiao, J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension / A. Shankar, J. Xiao // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56 (4). – P. 623-628.

490. Sherwin, R., Jastreboff, A. M. Year in diabetes 2012: The diabetes tsunami / R. Sherwin, A. M. Jastreboff // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 4293-4301.

491. Sidhu, J. S., Cowan, D., Kaski, J. C. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein, and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients / J. S. Sidhu, D. Cowan, J. C. Kaski // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1757-1763.

492. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin / L. Li, J. C. Mamputu, N. Wiernsperger et al. // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – P. 2227-2234.

493. Significance of an index of insulin resistance in non-diabetic patients with impaired fasting glucose with acute myocardial infarction and its correlation to short term outcome / D. P. Sinha, S. Ahmed, A. K. Baneerjee et al. // *Indian Heart J.* – 2009. – Vol. 61 (1). – P. 40-43.

494. Significance of an index of insulin resistance on admission in non-diabetic patients with acute coronary syndromes // P. J. Stubbs, J. Alaghband-Zadeh, J. F. Laycock et al. // *Heart*. – 1999. – Vol. 82. – P. 443-447.

495. Simsek, S., Schalkwijk, C. G., Wolffenbuttel, B. H. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes – the CORALL study / S. Simsek, C. G. Schalkwijk, B. H. Wolffenbuttel // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29. – P. 628-631.

496. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2 / L. Rui, M. Yuan, D. Frantz et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – P. 42394-42398.

497. SOCS-3 inhibits insulin signaling and is up-regulated in response to tumor necrosis factor- α in the adipose tissue of obese mice / Emanuelli B., Peraldi P., Filloux C. et al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276. – P. 47944-47949.

498. Soluble TNF receptors prevent apoptosis in infiltrating cells and promote ventricular rupture and remodeling after myocardial infarction / Y. Monden, T. Kubota, T. Tsutsumi et al. // *Cardiovasc Res*. – 2007. – Vol. 73. – P. 794-805.

499. Soluble TNF α receptors in young obese subjects with normal and impaired glucose tolerance / S. Dzienis-Straczkowska, M. Straczkowski, M. Szelachowska et al. // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 875-880.

500. Staiger, H., Tschritter, O., Kausch, C. Human serum adiponectin levels are not under short-term negative control by free fatty acids in vivo / H. Staiger, O. Tschritter, C. Kausch // *Horm. Metab. Res*. – 2002. – Vol. 34. – P. 601-603.

501. Statin discontinuation: counterbalancing the benefits with the potential risks / K. I. Paraskevas, S. Koupidis, F. Gentimi et al. // *Arch. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 7. – P. 1076-1077.

502. Statin Therapy and New-Onset Diabetes: Molecular Mechanisms and Clinical Relevance / M. Banach, M. Malodobra-Mazur, A. Gluba et al. // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – Vol. 19 (27). – P. 4904-4912.

503. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis / S. N. Rajpathak, D. J. Kumbhani, J. Crandall et al. // *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32 (10). – P. 1924-1929.
504. Statin therapy and the risk for diabetes among adult women: do the benefits outweigh the risk? / Y. Ma, A. Culver, J. Rossouw et al. // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 7. – P. 41-44.
505. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative / A. L. Culver, I. S. Ockene, R. Balasubramanian et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 172. – P. 144-152.
506. Statins and New-Onset Diabetes / M. Barylski, D. Nikolic, M. Banach et al. // *Current Pharmaceutical Design*. – 2013. – Vol. 19. – P. 1-8.
507. Statins and new-onset diabetes: a retrospective longitudinal cohort study / T. Ma, L. Tien, C. L. Fang et al. // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol. 34. – P. 1977-1983.
508. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar, D. Preiss, H. M. Murray et al. // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 735-742.
509. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population / K. L. Wang, C. J. Liu, T. F. Chao et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1231-1238.
510. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P. H. Jones, M. H. Davidson, E. A. Stein et al. // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92 (2) – P. 152-160.
511. Stepan, C. M., Lazar, M. A. Resistin and obesity-associated insulin resistance / C. M. Stepan, M. A. Lazar // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2002. – Vol. 13 (1). – P. 18-25.
512. Sundell, J. Obesity and diabetes as risk factors for coronary artery disease: from the epidemiological aspect to the initial vascular mechanisms / J. Sundell // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. – Vol. 7. – P. 9-20.

513. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients / W. S. Yang, C. Y. Jeng, T. J. Wu et al. // *Diabetes Care*. – 2002. – Vol. 25. – P. 376-380.

514. Taegtmeyer, H., McNulty, P., Young, M. E. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes: Part I, General Concepts / H. Taegtmeyer, P. McNulty, M. E. Young // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P.1727-1733

515. Takaya, K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans / K. Takaya // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 85. – P. 4908-4911.

516. Tansey, M. J., Opie, L. H. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction / M. J. Tansey, L. H. Opie // *Lancet*. – 1983. – Vol. 23 (8347). – P. 419-422.

517. Tenenbaum, A., Fisman, E. Z. Balanced pan-PPAR activator bezafibrate in combination with statin: comprehensive lipids control and diabetes prevention? / A. Tenenbaum, E. Z. Fisman // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2012. – Vol. 11. – P. 140.

518. Teramoto, T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study / T. Teramoto // *Atheroscler. Suppl.* – 2011. – Vol. 12. – P. 285-2258.

519. Testosterone administration suppresses adiponectin levels in men / S. T. Page, K. L. Herbst, J. K. Amory et al. // *J Androl.* – 2005. – Vol. 26. – P. 85-92.

520. The association of intensive statin therapy on long-term risks of cardiovascular events and diabetes following acute myocardial infarction (abstract) / A. Yousef, J. V. Tu, J. Wang et al. // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. e859.

521. The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol. 26. – P. 688-696.

522. The effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia. The DALI Study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia / Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study Group // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24 (8). – P. 1335-1341.

523. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome / E. Hulten, J. L. Jackson, K. Douglas et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2006 – Vol. 166 (17). – P. 1814-1821.

524. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetes subjects / J. G. Yu, S. Javorschi, A. L. Hevener et al. // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 2968-2974.

525. The emerging role of HDL in glucose metabolism / B. G. Drew, K. A. Rye, S. J Duffy et al. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 8. – P. 237-245.

526. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki et al. // *Nat Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 941-946.

527. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat et al. // *Nature.* – 2001. – Vol. 409. – P. 307-312.

528. The influence of atorvastatin on parameters of inflammation and function of the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy / A. Bielecka-Dabrowa, J. H. Goch, D. P. Mikhailidis et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2009. – Vol. 15 (12). – P. MS12-MS23.

529. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo / W. J. Jabs, B. A. Logering, P. Gerke et al. // *Eur J Immunol.* – 2003. – Vol. 33. – P. 152-161.

530. The Plasminogen Activator Inhibitor-1 -675 4G/5G genotype influences the risk of Myocardial Infarction associated with elevated plasma proinsulin/insulin levels in men from Europe / I. Juhan-Vague, P. E. Morange, C. Frere et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 2322-2329.

531. The roles of IL-6, IL-10 and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans / B. A. Charles, A. Doumatey, H. Huang et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96 (12). – P. E2018-E2022.

532. The safety and tolerability of atorvastatin 10 mg in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / C. B. Newman, M. Szarek, H. M. Colhoun et al. // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2008. – Vol. 5. – P. 177-183.

533. Time for new indications for statins? / M. Banach, D. P. Mikhailidis, S. E. Kjeldsen et al. // *Med. Sci. Monit.* – 2009. – Vol. 15. – P. MS1- MS5.

534. Timing and dose of statin therapy define its impact on inflammatory and endothelial responses during myocardial infarction / A. C. Sposito, S. N. Santos, E. C. de Faria et al. // *Coelho. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31 (5). – P.1240-1246.

535. TNF- α up-regulates protein level and cell surface expression of the leptin receptor by stimulating its export via a PKC-dependent mechanism / L. Gan, K. Guo, M. L. Cremona et al. // *Endocrinology.* – 2012. – Vol. 153. – P. 5821-5833.

536. Tobacco modalities used and outcome in patients with acute coronary syndrome: an observational report / J. Al Suwaidi, K. Al Habib, R. Singh et al. // *Postgrad. Med. J.* – 2012. – Vol. 88 (1044). – P. 566-574.

537. Tokuyama, Y., Osawa, H., Ishizuka, T. Serum resistin level is associated with insulin sensitivity in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus / Y. Tokuyama, H. Osawa, T. Ishizuka // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56 (5). – P. 693-698.

538. Tomkin, G. H. Atherosclerosis, diabetes and lipoproteins / G. H. Tomkin // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2010. – Vol. 8 (7). – P. 1015-1029.

539. Total and high-molecular-weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women / C. Heidemann, Q. Sun, R. M. van Dam et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 149 (5). – P. 307-316.

540. Transgenic human C-reactive protein is not proatherogenic in apolipoprotein E-deficient mice / G. M. Hirschfield, J. R. Gallimore, M. C. Kahan et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci U S A.* – 2005. – Vol. 102. – P. 8309-8314.

541. Trayhurn, P., Wood, I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity / P. Trayhurn, I. S. Wood // *Biochemical Society Transactions.* – 2005. – Vol. 33 (5). – P. 1078-1081.

542. Treating to target patients with primary hyperlipidaemia: comparison of the effects of ATORvastatin and ROSuvastatin (the ATOROS study) / H. J. Milionis, E. Rizos, M. Kostapanos et al. // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22. – P. 1123-1131.

543. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor / G. S. Hotamisligil, D. L. Murray, L. N. Choy et al. // *PNAS*. – 1994. – Vol. 91. – P. 4854-4858.
544. Tumor necrosis factor- α contributes to ischemia- and reperfusion-induced endothelial activation in isolated hearts / C. Kupatt, H. Habazettl, A. Goedecke et al. // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 4. – P. 392-400.
545. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c / Q. Qiao, J. M. Dekker, F. de Vegt et al. // *J. Clin. Epidemiol.* – 2004. – Vol. 57. – P. 590-596.
546. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention / A. Badawi, A. Klip, P. Haddad et al. // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2010. – Vol. 3. – P. 173-186.
547. Unger, R. H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload / R. H. Unger // *Hypertension*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1031-1034.
548. Uysal, K. T., Wiesbrock, S. M., Hotamisligil, G. S. Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF- α – mediated insulin resistance in genetic obesity / K. T. Uysal, S. M. Wiesbrock, G. S. Hotamisligil // *Endocrinology*. – 1998. – Vol. 139. – P. 4832-4838.
549. VADT Investigators. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360 (2). – P. 129-139.
550. Validation of surrogate indexes of insulin sensitivity in acute phase of myocardial infarction based on euglycemic-hyperinsulinemic clamp / F. A. Moura, L. S. Carvalho, R. M. Cintra et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2014. – Vol. 306 (4). – P. E399- E403.
551. Vaughan, D. E. PAI-1 and atherothrombosis / D. E. Vaughan // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3 (8). – P. 1879-1883.
552. Verma, S., Yeh, E. T. C-reactive protein and atherothrombosis—beyond a biomarker: an actual partaker of lesion formation / S. Verma, E. T. Yeh // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2003. – Vol. 285. – P. R1253-R1256.

553. Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women / J. W. Lee, J. A. Im, H. R. Lee et al. // *Obesity*. – 2007. – Vol. 15. – P. 2225-2232.
554. Von Willebrand factor and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis / P. H. Whincup, J. Danesh, M. Walker et al. // *Eur. Heart. J.* – 2002. – Vol. 23. – P. 1764-1770.
555. Wallace, T. M., Levy, J. C., Matthews, D. R. Use and abuse of HOMA modeling / T. M. Wallace, J. C. Levy, D. R. Matthews // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (6). – P. 1487-1495.
556. Wallander, M., Soderberg, S., Norhammar, A. Leptin: a predictor of abnormal glucose tolerance and prognosis in patients with myocardial infarction and without previously known Type 2 diabetes / M. Wallander, S. Soderberg, A. Norhammar // *Diabet Med*. – 2008. – Vol. 25 (8). – P. 949-955.
557. Wanders, D., Plaisance, E. P., Judd, R. L. Pharmacological effects of lipid-lowering drugs on circulating adipokines / D. Wanders, E. P. Plaisance, R. L. Judd // *World J. Diabetes*. – 2010. – Vol. 1. – P. 116-128.
558. Wang, B., Jenkins, J. R., Trayhurn, P. Expression and secretion of inflammation-related adipokines by human adipocytes differentiated in culture: integrated response to TNF- α / B. Wang, J. R. Jenkins, P. Trayhurn // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2005. – Vol. 288. – P. E731-E740.
559. Wang, Z., Hoy, W. E. C-reactive protein and the risk of developing type 2 diabetes in Aboriginal Australians / Z. Wang, W. E. Hoy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 76 (1). – P. 37-43.
560. Watts, G. F., Ooi, E. M. Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins / G. F. Watts, E. M. Ooi // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 541-543.
561. Woods, J. A., Vieira, V. J., Keylock, T. K. Exercise, Inflammation, and Innate Immunity / J. A. Woods, V. J. Vieira, T. K. Keylock // *Neurologic Clinics*. – 2006. – Vol. 24 (3). – P. 585-599.
562. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects // DoH. – 2008. – P. 1-5.

563. Yamagishi, S., Imaizumi, T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy / S. Yamagishi, T. Imaizumi // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11 (18). – P. 2279-2299.

564. Yang, R., Barouch, L. A. Leptin signaling and obesity. Cardiovascular consequences / R. Yang, L. A. Barouch // *Circulation Research.* – 2007. – Vol. 101. – P. 545-559.

565. Yeh, E. T. A new perspective on the biology of C-reactive protein / E. T. Yeh // *Circulation Res.* – 2005. – Vol. 97. – P. 609-611.

566. Yusuf, S. INTER-HEART: a study of risk factors for first myocardial infarction in 52 countries and over 27000 subjects / S. Yusuf // Paper presented at the European Society for Cardiology Congress. – 2004. – Munich, Germany. – URL: www.cardiosource.com (10.11.2012).

567. Zaharan, N. L., Williams, D., Bennett, K. Statins and Risk of Treated Incident Diabetes in a Primary Care Population / N. L. Zaharan, D. Williams, K. Bennett // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 75(4). P. 1118–1124.