

О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик,
О.Е. Акбашева, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий,
Д.Ю. Наумов, Е.Е. Бычкова, Е.В. Фанаскова,
Е.И. Паличева, А.А. Кузьмина, О.Л. Барбараш



Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово, Российская Федерация

Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца

Обоснование. При ишемической болезни сердца (ИБС) наблюдается изменение содержания адипоцитокинов локальных жировых депо сердца. Однако до сих пор не выяснено, действительно ли уровни экспрессии изучаемых показателей взаимосвязаны со степенью атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА). **Цель исследования** — выявить особенности экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами эпикардиальной (ЭЖТ), периваскулярной (ПВЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарного русла при ишемической болезни сердца. **Методы.** В исследовании, проведенное на базе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний в 2017–2020 гг., включено 84 пациента с ИБС, из которых 39 — с умеренной степенью атеросклеротического поражения коронарного русла (КР) (≤ 22 баллов по шкале SYNTAX Score), 20 — с тяжелой (23–31 балл) и 25 — с крайне тяжелой (≥ 32 баллов). Биоптаты подкожной, эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани получали во время планового коронарного шунтирования (КШ). Определяли экспрессию генов адипоцитокинов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР в реальном времени) с использованием TaqMan зондов и концентрацию изучаемых адипоцитокинов в культуральной среде адипоцитов методом иммуноферментного анализа. Статистический анализ выполнен с использованием Statistica 9.0, одномерного и многомерного логистического регрессионного анализа. **Результаты.** При ИБС в адипоцитах сердечного жирового депо наблюдается смещение баланса адипоцитокинов в сторону усиления экспрессии и секреции лептина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и уменьшения адипонектина с максимальным проявлением при тяжелом и крайне тяжелом поражении коронарного русла. Эпикардиальные адипоциты характеризовались минимальной экспрессией гена адипонектина на фоне максимальной лептина и ИЛ-6 по сравнению с подкожными и периваскулярными адипоцитами. **Заключение.** Низкая экспрессия адипонектина в эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани на фоне повышенной экспрессии лептина и ИЛ-6 ассоциирована с увеличением степени атеросклеротического поражения коронарного русла.

159

Ключевые слова: экспрессия адипонектина, экспрессия лептина, экспрессия ИЛ-6, эпикардиальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, шкала SYNTAX Score

Для цитирования: Груздева О.В., Дылева Ю.А., Белик Е.В., Акбашева О.Е., Бородкина Д.А., Синицкий М.Ю., Наумов Д.Ю., Бычкова Е.Е., Фанаскова Е.В., Паличева Е.И., Кузьмина А.А., Барбараш О.Л. Экспрессия адипоцитокинов в жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклероза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Вестник РАМН*. 2021;76(2):159–168. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1388>

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной смерти в промышленно развитых странах. Ранее проведенные исследования показывают тесную связь между коронарной болезнью сердца и ожирением, однако механизмы, опосредующие эту взаимосвязь, сложны и не совсем понятны [1].

Особый интерес вызывает расположенная в зоне эпикарда и коронарных артерий (КА) висцеральная жировая ткань, способная оказывать на сосуды сердца вазо- и паракринные эффекты [2]. Известно, что эпикардиальные и периваскулярные адипоциты отличаются по иммунно-метаболическому статусу и характеру адипокинового профиля. Установлено, что адипоциты эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) секретируют более высокие уровни провоспалительных факторов, которые влияют на энергетический обмен, сосудистую функцию, иммунологические и воспалительные реакции. Периваскулярные адипоциты характеризуются меньшим накоплением липидных капель, высокой синтетической способностью биомолекул, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и эндовазального гомеостаза [3].

В последнее время особый интерес возник в отношении взаимосвязи между ИБС и такими адипоцитокинами, как адипонектин, лептин и интерлейкин-6 (ИЛ-6). Известно, что адипонектин, уровень которого снижен у людей с ожирением, обладает антидиабетическими и антиатерогенными свойствами, а его низкий уровень в плазме ассоциируется с многососудистым поражением КА у мужчин с ИБС [4]. Лептин и ИЛ-6, напротив, обладают проатерогенными эффектами, способствуя развитию классических факторов риска атеросклероза, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, воспаление, активация тромбоцитов, и воздействуя на клетки-мишени в сосудистой сети через мембранные рецепторы [5]. Предполагается, что лептин контролирует секрецию хемокинов и цитокинов, в частности, стимулирует секрецию ИЛ-6, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 и синтез трансформирующего фактора роста (TGF- β) эндотелиальными клетками, ингибитора активатора плазминогена (РАI-I), Р-селектина тромбоцитами, активируя их агрегацию *in vitro*, что также может способствовать атеротромбозу [6].

Однако не известно, имеется ли очевидная связь между прогрессированием ИБС и изменением экспрессии генов адипоцитокинов в различных локальных жировых депо сердца. Между тем результаты такого рода работ могут явиться теоретическим обоснованием для разработки новых терапевтических мишеней.

Цель исследования — выявить особенности экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами ЭЖТ и периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ) в зависимости от степени атеросклеротического поражения КР у пациентов с ИБС.

Методы

Дизайн исследования

Сплошное, контролируемое, нерандомизированное исследование с параллельным включением участников в сравнимые группы.

Критерии соответствия

Критерии включения для лиц с ИБС:

- наличие клиники стенокардии I–IV функциональных классов и/или постинфарктного кардиосклероза;
- наличие показаний к коронарному шунтированию (КШ) с учетом данных коронарографии;
- возраст пациента до 75 лет;
- согласие пациента на проведение исследования.

Критерии включения для лиц пороками сердца:

- наличие показаний для хирургической коррекции клапанной патологии;
- возраст пациента до 75 лет;
- согласие пациента на проведение исследования.

Критерии исключения:

- возраст пациентов старше 75 лет;
- сахарный диабет 1 и 2 типов в анамнезе и/или выявленный во время госпитализации;
- инфаркт миокарда;
- клинически значимая сопутствующая патология (анемия, аутоиммунные, онкологические и инфекционно-воспалительные заболевания в период обострения, печеночная и почечная недостаточность).

Условия проведения

Исследование проведено на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), Кемерово.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в 2017–2020 гг. Биоптаты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ получали во время планового КШ.

Описание медицинского вмешательства

Перед проведением КШ оценивались основные клинико-анамнестические данные, результаты инструментальных методов исследования — электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), коронароангиографии, которые входят в комплекс обследований пациентов с ИБС (рекомендации РКО). Всем пациентам проводилась ЭхоКГ по методике М.Р. Judkins (1967 г.) на двухпроекционной кардиоваскулярной ангиографической установке Integris VH 3000 (Philips). Для этого выполнялась пункция бедренной или лучевой артерий по Сельдингеру с ксенетикс-350. Определяли значимые поражения КА (стеноз

O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dyleva, E.V. Belik, O.E. Akbasheva, D.A. Borodkina, M.Yu. Sinitsky, D.Yu. Naumov, E.E. Bychkova, E.V. Fanaskova, E.I. Palicheva, A.A. Kuzmina, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation

Expression of Adipocytokine in Heart Fat Depots Depending on the Degree of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease

Background. In coronary artery disease, a change in the adipocytokine content of local fat depots of the heart is observed. However, it has not yet been established whether the expression levels of the studied parameters are really related to the degree of atherosclerotic lesion of the spacecraft. **Aims** — to identify the features of the expression of adiponectin, leptin and IL-6 by adipocytes of epicardial, perivascular and subcutaneous adipose tissue depending on the degree of atherosclerotic lesion of the coronary channel in coronary heart disease. **Materials and methods.** The study conducted at the “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease” in 2017–2020, included 84 patients with coronary heart disease (CAD), of which 39 with a moderate degree of atherosclerotic lesion of the coronary artery (CA) (≤ 22 points on the SYNTAX Score scale), 20 with severe (23–31 points) and 25 with extremely severe (≥ 32 points). Biopsies of subcutaneous (SAT), epicardial (EAT) and perivascular adipose tissue (PVAT) were obtained during elective coronary artery bypass grafting (CABG). The expression of adipocytokine genes was determined using polymerase chain reaction (real-time PCR) using TaqMan probes and the concentration of the studied adipocytokines in adipocyte culture medium by enzyme immunoassay. Statistical analysis was performed using Statistica 9.0, a one-dimensional and multi-dimensional logistic regression analysis. **Results.** In CAD in adipocytes of the cardiac fat depot, a shift in the balance of adipocytokines is observed towards increased expression and secretion of leptin, IL-6 and a decrease in adiponectin with maximum manifestation in severe and extremely severe coronary lesions. Adipocytes of EAT were characterized by the minimal expression of the adiponectin gene against the background of the maximum — leptin and IL-6 in comparison with adipocytes SAT and PVAT. **Conclusions.** Low expression of the adiponectin in EAT and PVAT against the background of increased expression of leptin and IL-6 is associated with an increase in the degree of atherosclerotic lesion of the coronary channel.

Keywords: expression, adiponectin, leptin, IL-6, epicardial adipose tissue, perivascular adipose tissue, SYNTAX Score scale

For citation: Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV, Akbasheva OE, Borodkina DA, Sinitsky MYu, Naumov DYu, Bychkova EE, Fanaskova EV, Palicheva EI, Kuzmina AA, Barbarash OL. Expression of Adipocytokine in Heart Fat Depots Depending on the Degree of Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(2):159–168. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1388>

более 70%) и выявляли одно-, двух- и многососудистое поражение, т.е. наличие, как минимум, одного значимого стеноза в проекции передней нисходящей, огибающей и правой КА. Для оценки анатомически сложных поражений КА дополнительно применялась балльная шкала SYNTAX Score с использованием онлайн-калькулятора (<http://www.syntaxscore.com/>), так как обнаружение стенозов $\geq 50\%$ и описание одно-, двух- и трехсосудистых поражений ограничено при стратификации пациентов с разным уровнем риска острых осложнений.

Исходы исследования

Основной исход исследования. В настоящем исследовании были выявлены особенности экспрессии адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ в зависимости от степени атеросклеротического поражения КР при ИБС.

Анализ в подгруппах. На основании баллов по шкале SYNTAX Score пациенты были разделены на три группы по степени тяжести поражения КР: умеренное (≤ 22 балла по SYNTAX Score — группа 1), тяжелое (23–31 балл — группа 2) и крайне тяжелое (≥ 32 баллов — группа 3).

Методы регистрации исходов

С целью определения экспрессии генов адипоцитоклинов из биоптатов (3–5 г жира), полученных во время проведения оперативного вмешательства, были изолированы адипоциты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ человека. Образцы ЭЖТ получали из жировых депо, локализованных преимущественно вокруг правых отделов сердца, образцы ПЖТ — из подкожной клетчатки нижнего угла средостенной раны, а ПВЖ — из области маммакоронарного сосудистого пучка в переднем средостении — восходящей части аорты.

Полученные биоптаты были помещены в сбалансированный солевой раствор Хэнкса (SigmaAldrich, США) с добавлением гентамицина (50 мкг/мл), стрептомицина (100 мг/мл), пенициллина (100 U/L) и доставлялись в лабораторию. Процедуру получения культуры адипоцитов из жировой ткани осуществляли в стерильных условиях в ламинарном шкафу II класса защиты (БОВ-001-АМС МЗМО (асептические медицинские системы, производитель «Миасский завод медицинского оборудования», Россия) по методике, описанной ранее [7].

Тотальную рибонуклеиновую кислоту (РНК) выделяли из адипоцитов сразу после их изоляции наборами RNeasyPlusUniversalMiniKit (Qiagen) (первичное выделение) [8]. До следующего этапа эксперимента РНК хранилась при температуре -70°C . На основе выделенной РНК синтезировали молекулу кДНК с использованием наборов для обратной транскрипции High-Capacityc DNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems).

Экспрессию адипонектина, лептина и ИЛ-6 оценивали с помощью количественной ПЦР с детекцией продуктов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов.

Содержание ИЛ-6 и адипокинов (адипонектина, лептина) в культуральной среде оценивали методом иммуноферментного анализа с использованием соответственно тест-систем R&D Systems (Канада) и Bender MedSystems GmbH (Вена, Австрия), согласно инструкции производителя.

Этическая экспертиза

Исследование проведено на базе НИИ КПССЗ, протокол соответствовал стандартам локального этического

комитета НИИ КПССЗ, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266 (протокол № 22 от 15.08.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки был рассчитан с помощью программы Stata и специализированного пакета UnifyPow.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка результатов проведена с помощью GraphPad Prism 8.00 для Windows (Сан-Диего, США). Различия между группами, определяемыми степенью поражения КА, были оценены при помощи ANOVA и критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали менее 0,05. Предикторы прогрессирования ИБС были определены с помощью одномерного полиномиального логистического регрессионного анализа. В качестве эталона в последующем многомерном анализе использована группа с отсутствием повреждений (группа 0) для поэтапного включения переменных, которые оказались значимыми в одномерном анализе. Результаты представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля (Me, Q1, Q3).

161

Результаты

Объекты (участники) исследования

Обследовано 84 пациента (61 мужчина и 23 женщины) с ИБС, возраст которых составил 64,6 года (57,5; 68,5). В качестве группы сравнения в исследование было включено 35 пациентов мужского и женского пола без ИБС по данным коронароангиографического исследования (с приобретенными пороками сердца и показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца). Обследованные лица с ИБС получали стандартную антиангинальную и антиагрегантную терапию, пациенты с пороками сердца — антиангинальную, антитромботическую терапию.

Основные результаты исследования

Среди обследованных лиц с ИБС преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали артериальную гипертензию, курение, стенокардию, отягощенную наследственность по сердечно-сосудистой патологии, 57 пациентов имели ранее перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, а 6 человек — острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). При анализе клинико-анамнестической характеристики пациентов с пороками сердца выявлено, что данные лица характеризовались минимальной долей факторов сердечно-сосудистого риска (табл. 1).

Затем пациенты с ИБС были разделены на три группы по степени тяжести поражения КР с использованием шкалы SYNTAX Score: умеренное (≤ 22 баллов по SYNTAX Score — группа 1), тяжелое (23–31 балл — группа 2) и крайне тяжелое (≥ 32 балла — группа 3). Клиническая характеристика обследованных лиц с различной степенью поражения КР представлена в табл. 2.

При рассмотрении клинико-анамнестической характеристики пациентов с ИБС с учетом тяжести поражения КР получено, что пациенты с избыточной массой тела

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Параметр	Пациенты с ИБС, n = 84	Пациенты без ИБС, n = 35	p
Мужской пол, n (%)	63 (75,0)	25 (71,4)	
Возраст, лет	64,6 (57,5; 68,5)	60,5 (54,0; 65,1)	
ИМТ, кг/м ²	29,43 (26,32; 31,61)	26,59 (23,44; 28,31)	
Избыточная масса тела, n (%)	28 (33,3)	10 (28,6)	
АГ, n (%)	81 (96,4)	8 (22,9)	p = 0,003
Гиперхолестеринемия, n (%)	20 (23,8)	4 (11,4)	p = 0,024
Курение, n (%)	58 (69,0)	10 (28,6)	p = 0.0001
<i>Анамнез</i>			
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	50 (59,52)	11 (31,4)	p = 0,018
Стенокардия до развития ИМ, n (%)	74 (88,09)	0	—
ИМ, n (%)	57 (67,85)	0	—
ОНМК, n (%)	6 (7,14)	0	—
ХСН, n (%)	66 (78,57)	28 (80,0)	
Атеросклероз одной КА, n (%)	6 (7,14)	0	—
Атеросклероз двух КА, n (%)	4 (4,76)	0	—
Атеросклероз трех и более КА, n (%)	74 (88,1)	0	—
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	13 (15,48)	0	—
Фракция выброса, %	50 (43,0; 56,0)	52,5 (43,3; 57,5)	
Креатинин, ммоль/л	93,2 (62,4; 145,5)	97,1 (65,3; 147,8)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: p – уровень статистической значимости. АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; КА – коронарная артерия.

Таблица 2. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ИБС в зависимости от тяжести поражения коронарного русла

Параметр	Умеренное поражение, n = 39	Тяжелое поражение, n = 20	Крайне тяжелое поражение, n = 25	p
Мужской пол, n (%)	27 (69,23)	17 (85,0)	19 (76,0)	
Возраст, лет	64,1 (60,0; 66,5)	65,2 (43,0; 56,2)	65,1 (61,0; 68,2)	
ИМТ, кг/м ²	29,42 (29,15; 30,22)	26,33 (25,21; 27,44)	29,41 (29,29; 31,68)	
Избыточная масса тела, n (%)	15 (38,5)	3 (15,0)	10 (40,0)	p _{1,2} = 0,001 p _{1,3} = 0,011 p _{2,3} = 0,003
АГ, n (%)	36 (92,30)	20 (100)	25 (100)	
Гиперхолестеринемия, n (%)	10 (25,62)	4 (20)	6 (24)	
Курение, n (%)	26 (66,67)	19 (95)	13 (52)	p _{1,2} = 0,011 p _{2,3} = 0,013
<i>Анамнез</i>				
Отягощенная наследственность по ИБС, n (%)	19 (48,75)	14 (70)	16 (64)	p _{1,2} = 0,023 p _{1,3} = 0,014
Стенокардия до развития ИМ, n (%)	36 (92,31)	17 (85)	21 (84)	
ИМ, n (%)	21 (53,85)	14 (70)	22 (88)	p _{1,2} = 0,023 p _{1,3} = 0,024
ОНМК, n (%)	0	6 (30)	0	
ХСН, n (%)	30 (76,92)	20 (100)	16 (64)	p _{1,2} = 0,023 p _{2,3} = 0,021
Атеросклероз одной КА, n (%)	3 (7,74)	3 (15)	0	
Атеросклероз двух КА, n (%)	0	4 (20)	0	p _{1,2} = 0,015
Атеросклероз трех и более КА, n (%)	36 (92,33)	13 (65)	25 (100)	
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	6 (15,42)	3 (15)	4 (16)	p _{2,3} = 0,021
Фракция выброса, %	55 (45,0; 57,0)	52 (48,0; 55,0)	46 (38,0; 56,0)	
Креатинин, ммоль/л	83,5 (62,4; 99,1)	94,74 (73,3; 119,7)	101,47 (87,5; 145,5)	p _{1,3} = 0,001

встречались преимущественно в группах с умеренным и крайне тяжелым поражением (см. табл. 2). Процент курящих преобладал в группе с тяжелым поражением КА, при этом у них чаще зафиксированы случаи ОНМК и хронической сердечной недостаточности (ХСН) в анамнезе и одно- и двухсосудистое поражение КА по сравнению с остальными группами. Пациенты групп 1 и 3 не различались по частоте встречаемости многососудистого поражения КР, в то время как лица групп 2 и 3 имели статистически значимые различия. По другим характеристикам исследуемые группы статистически значимо не различались ($p \geq 0,05$). По мере прогрессирования атеросклероза наблюдалась тенденция к снижению фракции выброса: при крайне тяжелом поражении КР фракция выброса левого желудочка была на 18% меньше по сравнению с таковой при умеренном поражении сосудов. Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено варьированием показателя в каждой группе.

В результате проведенных исследований было установлено, что при ИБС экспрессия гена и концентрация адипонектина снижается, а лептина и ИЛ-6 увеличивается во всех жировых депо с максимальными отклонениями в адипоцитах сердечной локализации.

При ИБС экспрессия адипонектина в адипоцитах жировых депо сердца была статистически значимо ниже по сравнению с аналогичным показателем у лиц без ИБС и составила в ЭЖТ 2,10 (1,55; 2,68) против 2,41 (2,19; 3,09), а в ПВЖТ — 3,11 (1,77; 4,39) против 3,62 (3,23; 4,62). Уровень мРНК лептина при ИБС, напротив, был выше в ЭЖТ (1,40 (0,87; 1,70) по сравнению с 0,75 (0,57; 1,19) и ПВЖТ — 0,91 (0,58; 1,19) против 0,46 (0,34; 0,68). Аналогично лептину изменялась экспрессия гена ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ, которая была равна соответственно 0,080 (0,062; 0,084) по сравнению с 0,058 (0,037; 0,073) и 0,058 (0,038; 0,066) против 0,030 (0,021; 0,032).

Нарушение экспрессии генов сопровождалось изменением концентрации адипоцитокинов в культуральной среде адипоцитов *in vitro*. Содержание адипонектина в культуральной среде адипоцитов в ЭЖТ при ИБС было ниже, чем у лиц без ИБС (12,36 (11,65; 14,47) нг/мл

по сравнению с 16,95 (14,34; 18,56) нг/мл, как и в среде ПВЖТ — 11,25 (10,72; 13,96) нг/мл против 20,4 (17,84; 23,04) нг/мл. Концентрация лептина в культуральной среде адипоцитов ЭЖТ составила 7,67 (5,95; 7,99) нг/мл, а ПВЖТ — 6,96 (6,54; 7,12) нг/мл у пациентов с ИБС, что превышало уровень лиц без ИБС (ЭЖТ — 6,21 (4,33; 7,34) нг/мл и ПВЖТ — 4,50 (2,81; 5,78) нг/мл). Содержание ИЛ-6 в культуральной среде адипоцитов сердечной локализации пациентов с ИБС было выше, чем у лиц без ИБС: 30,77 (20,11; 27,22) пг/мл по сравнению с 22,26 (17,45; 25,12) пг/мл для ЭЖТ и 16,92 (13,38; 20,16) пг/мл против 12,49 (9,71; 17,17) пг/мл для ПВЖТ. В ПЖТ больных с ИБС экспрессия и концентрация адипоцитокинов проявляла тенденцию к снижению для адипонектина и увеличению для лептина относительно группы сравнения ($p > 0,05$).

Экспрессия генов адипоцитокинов и их концентрация в адипоцитах жировой ткани, локализованной в области сердца, зависели от степени атеросклеротического поражения КР — умеренного, тяжелого и крайне тяжелого (табл. 3).

Экспрессия гена адипонектина была максимальна при умеренном поражении КА во всех исследованных типах жировых депо по сравнению с лицами с тяжелым и крайне тяжелым атеросклеротическим поражением. С увеличением степени поражения КА экспрессия адипонектина снижалась. Следует отметить, что в ЭЖТ экспрессия гена адипонектина была ниже, чем в ПВЖТ при всех стадиях атеросклеротического поражения КР: в 1,7 раза — при умеренном; в 2,1 раза — при тяжелом; в 2,5 раза — при крайне тяжелом поражении КР.

В ПЖТ экспрессия гена адипонектина составила 2,73 (2,37; 4,57) при умеренном атеросклерозе, 2,25 (2,08; 2,67) — при тяжелом и 2,20 (2,10; 2,58) — при крайне тяжелом атеросклеротическом поражении коронарных сосудах, что было выше, чем в ЭЖТ, но ниже, чем в ПВЖТ. С увеличением степени поражения КР снижались экспрессия гена и концентрация адипонектина в ПЖТ. Так, при умеренном поражении уровень мРНК адипонектина и его концентрация в ПЖТ превышали аналогичный по-

Таблица 3. Экспрессия генов адипонектина, лептина и ИЛ-6 в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от степени поражения коронарного русла

Показатель	Локализация адипоцитов		Умеренное поражение, n = 39	Тяжелое поражение, n = 20	Крайне тяжелое поражение, n = 25	P
			1	2	3	
Экспрессия гена адипонектина, дельта Ct	ЭЖТ	a	2,09 (1,91; 3,87)	1,43 (1,15; 2,58)	1,11 (1,03; 2,42)	$p_{1,2}=0,013$ $p_{1,3}=0,005$
	ПВЖТ	b	3,58 (3,01; 4,63)	3,11 (1,93; 4,11)	2,75 (2,27; 3,62)	$p_{1a,1b}=0,0003$ $p_{2a,2b}=0,0003$ $p_{3a,3b}=0,0022$ $p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,008$
Экспрессия гена лептина, дельта Ct	ЭЖТ	a	0,68 (0,35; 1,00)	1,47 (0,77; 1,74)	0,76 (0,48; 1,12)	$p_{1,2}=0,012$ $p_{2,3}=0,001$
	ПВЖТ	b	0,66 (0,26; 0,98)	0,75 (0,35; 1,15)	0,90 (0,67; 1,37)	$p_{2a,2b}=0,003$ $p_{1,3}=0,003$
Экспрессия гена ИЛ-6, дельта Ct	ЭЖТ	a	0,032 (0,026; 0,045)	0,076 (0,043; 0,096)	0,081 (0,054; 0,097)	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,012$
	ПВЖТ	b	0,028 (0,014; 0,033)	0,060 (0,037; 0,086)	0,053 (0,034; 0,086)	$p_{1,2}=0,003$ $p_{1,3}=0,004$

Примечание. ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

казатель в ЭЖТ в 1,3 раза, при тяжелом и крайне тяжелом атеросклерозе — в 1,5 и 2 раза, а его концентрация — в 1,2 и 1,3 раза соответственно.

В отличие от адипонектина, экспрессия гена лептина, напротив, была ниже при умеренном поражении КА. С увеличением степени атеросклероза экспрессия лептина возрастала. В ЭЖТ максимальная экспрессия выявлена при тяжелом поражении КР: увеличение в 2,2 раза в сравнении с умеренным и 1,9 раза — с крайне тяжелым поражением. В ПВЖТ высокая экспрессия лептина обнаружена у лиц с крайне тяжелым поражением КР: возрастание в 1,4 раза относительно умеренного поражения. Более того, при тяжелом поражении КР в адипоцитах ЭЖТ экспрессия лептина превышала в 2 раза его экспрессию в ПВЖТ.

Экспрессия гена ИЛ-6 в жировых депо сердца возрастала с увеличением степени поражения КР. Так, содержание мРНК ИЛ-6 в адипоцитах ЭЖТ пациентов с тяжелым и крайне тяжелым поражением КР превышало показатели лиц с умеренным атеросклерозом в 2,4 и 2,5 раза соответственно, а в адипоцитах ПВЖТ — в 2,1 и 1,9 раза. При этом экспрессия гена ИЛ-6 в адипоцитах ЭЖТ была в 1,5 раза выше, чем в ПВЖТ в группе пациентов с крайне тяжелым поражением КР.

Наряду с экспрессией, концентрация адипоцитокінов также зависела от степени поражения КР (табл. 4). Обнаружено, что наибольшее содержание адипонектина в культуральной среде адипоцитов локальных жировых депо сердца было у пациентов с умеренным атеросклеротическим поражением относительно лиц с тяжелым и крайне тяжелым поражением: в культуре адипоцитов ЭЖТ — в 1,2 и 1,5 раза соответственно; в ПВЖТ — в 1,2 и 1,2 раза соответственно. По мере прогрессирования атеросклероза концентрация адипонектина околосердечной висцеральной жировой ткани снижалась и была минимальной при крайне тяжелом атеросклерозе.

При сравнительном анализе групп показано, что тяжелое поражение КР характеризуется не только высокой экспрессией гена, но и повышенным уровнем лептина в культуре адипоцитов как в ЭЖТ, так и в ПВЖТ (в 1,6

и 2 раза соответственно в сравнении с умеренным поражением; в 1,5 и 1,1 раза — в сравнении с крайне тяжелым поражением сосудов). Концентрация лептина в культуральной среде ЭЖТ превышала аналогичный показатель ПВЖТ в группах умеренного и крайне тяжелого поражения КР в 1,4 и 1,1 раза соответственно.

В ПЖТ экспрессия и концентрация лептина была ниже, чем в адипоцитах, локализованных в жировых отложениях сердца. Так, экспрессия лептина в ПЖТ составила 0,30 (0,20; 1,16) при умеренном; 0,77 (0,44; 1,77) при тяжелом и 0,33 (0,22; 1,14) при крайне тяжелом атеросклерозе, что было существенно ниже, чем в ЭЖТ. Экспрессия лептина в ПВЖТ превышала таковую в ПЖТ при умеренном и крайне тяжелом атеросклерозе (в 2,2 и в 2,73 раза соответственно). Концентрация лептина в ПЖТ была равна 4,31 (3,92; 6,16) нг/мл, 7,57 (6,24; 8,38) нг/мл, 4,33 (3,94; 6,21) нг/мл соответственно при умеренном, тяжелом и крайне тяжелом поражении КА. Концентрация лептина в ПВЖТ при умеренном поражении снижена относительно ПЖТ, а при тяжелом и крайне тяжелом — повышена в 1,1 и 1,6 раза соответственно.

Концентрация ИЛ-6 в культуре адипоцитов ЭЖТ и ПВЖТ при умеренном атеросклерозе была ниже соответственно в 1,8 и 2 раза по сравнению с тяжелым поражением и в 1,9 раза — по сравнению с крайне тяжелым поражением КА. Содержание ИЛ-6 в культуральной среде адипоцитов ЭЖТ превышало показатель в ПВЖТ: в 1,9 раза — при умеренном, в 1,7 раза — при тяжелом и в 2 раза — при крайне тяжелом поражении сосудов.

Следует отметить, что увеличение экспрессии гена и концентрации ИЛ-6 было максимально в адипоцитах, локализованных вокруг сердца, по сравнению с ПЖТ. Экспрессия гена ИЛ-6 в локальных жировых депо сердца по сравнению с ПЖТ была повышена в 2,0–2,5 раза в ЭЖТ и в 1,6–1,7 раза в ПВЖТ при тяжелом и крайне тяжелом атеросклерозе соответственно.

С помощью логистического регрессионного анализа обнаружено, что предикторами многососудистого поражения при ИБС является снижение уровня мРНК адипонектина в ЭЖТ (отношение шансов (ОШ) 0.753, довери-

Таблица 4. Содержание адипонектина, лептина и ИЛ-6 в культуральной среде эпикардиальных и периваскулярных адипоцитов в зависимости от степени поражения коронарного русла

Показатель	Локализация адипоцитов		Умеренное поражение, n = 39	Тяжелое поражение, n = 20	Крайне тяжелое поражение, n = 25	P
			1	2	3	
Адипонектин, нг/мл	ЭЖТ	a	12,36 (10,21; 13,84)	10,47 (7,89; 12,18)	8,10 (5,62; 10,33)	$p_{1,2}=0,022$ $p_{1,3}=0,001$
	ПВЖТ	b	11,25 (9,21; 14,55)	9,38 (8,14; 12,00)	9,23 (8,57; 11,83)	$p_{1a,1b}=0,002$ $p_{2a,2b}=0,0014$ $p_{3a,3b}=0,003$ $p_{1,2}=0,0011$ $p_{1,3}=0,007$
Лептин, нг/мл	ЭЖТ	a	5,61 (3,95; 7,00)	8,67 (6,35; 9,92)	5,77 (3,98; 7,17)	$p_{1,2}=0,032$ $p_{2,3}=0,0013$
	ПВЖТ	b	3,96 (3,26; 4,98)	7,95 (3,69; 8,81)	6,96 (5,26; 7,98)	$p_{2a,2b}=0,001$ $p_{1,3}=0,0032$
ИЛ-6, пг/мл	ЭЖТ	a	15,92 (13,22; 20,16)	28,17 (25,31; 33,69)	30,77 (20,10; 37,97)	$p_{1,2}=0,0041$ $p_{1,3}=0,022$
	ПВЖТ	b	8,33 (5,45; 10,01)	16,92 (13,37; 20,19)	15,53 (13,05; 19,64)	$p_{1,2}=0,0023$ $p_{1,3}=0,0012$

Примечание. ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань; ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань; ИЛ-6 — интерлейкин-6.

тельный интервал 95% (95%-й ДИ 0,650–0,985; $p < 0,001$) и ПВЖТ (ОШ 0,893; 95%-й ДИ 0,723–0,992; $p < 0,05$), уменьшение ФВ ЛЖ (ОШ 0,955; 95%-й ДИ 0,811–0,979; $p < 0,011$) и увеличение уровня мРНК ИЛ-6 в ЭЖТ (ОШ 2,846; 95%-й ДИ 1,512–5,367; $p < 0,001$) и ПВЖТ (ОШ 1,654; 95%-й ДИ 1,113–3,271; $p < 0,001$). Кроме того, риск развития атеросклероза был ниже у женщин по сравнению с мужчинами (ОШ 0,197; 95%-й ДИ 0,170–0,563; $p < 0,013$).

Таким образом, при ИБС снижаются экспрессия гена и концентрация адипонектина и увеличиваются экспрессия и содержание лептина и ИЛ-6 в жировых депо, с максимальными отклонениями в околосердечных адипоцитах. При умеренном атеросклерозе наблюдаются более высокий уровень адипонектина и низкое содержание лептина и ИЛ-6. С увеличением степени атеросклеротического поражения КР снижаются экспрессия и концентрация адипонектина и увеличиваются экспрессия и уровень лептина и ИЛ-6. Максимальные изменения лептина наблюдаются в ЭЖТ (тяжелый атеросклероз) и ПВЖТ (крайне тяжелые атеросклеротические поражения).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений во время проведения исследования не отмечено.

Обсуждение

Висцеральная жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве активного эндокринного органа и заслуженно привлекает внимание многих исследователей в области изучения этиологии, патогенеза, лечения и прогноза ИБС [1]. Предпосылкой настоящего исследования явились данные литературы о возможном участии ПВЖТ и периадвентициальной жировой ткани в патогенезе атеросклероза при ИБС. При этом ЭЖТ, находящаяся под висцеральным слоем перикарда, считается основным источником адипоцитокинов и, учитывая ее близость к КА, играет важную роль в воспалительном процессе КА и патогенезе атеросклероза [1, 3].

При планировании исследования в качестве потенциальных информативных показателей были выбраны адипонектин, лептин и ИЛ-6. Данные адипоцитокины синтезируются в жировой ткани и действуют как на локальном (ауто- и паракринном), так и системном (эндокринном) уровнях [9]. Целью работы было изучение взаимосвязи экспрессии генов и концентрации адипонектина, лептина и ИЛ-6 в жировой ткани со степенью атеросклероза КА сердца.

При определении степени поражения КА используются различные комбинированные шкалы, с помощью которых можно получить более чувствительные и надежные результаты, чем при оценке процента стеноза КР методом коронарографии. Наиболее перспективной является балльная оценка по шкале SYNTAX Score, обладающая компьютерным алгоритмом с возможностью учета локализации стеноза КА, полной окклюзии и тромбоза, бифуркации и извитости КА, а также наличия кальцификатов [10]. Именно эта шкала была применена в настоящем исследовании.

В результате проведенных исследований было показано, что при ИБС снижаются экспрессия и концентрация адипонектина в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ по отношению к группе сравнения. Можно предположить, что клеточный дефицит адипонектина в адипоцитах сердечной локализации является патогномичным

признаком ИБС, обусловленной коронарным атеросклерозом. Подтверждают наши предположения результаты экспериментальных исследований, свидетельствующие о способности адипонектина ограничивать процесс атерогенеза: он подавляет поглощение макрофагами окисленных липопротеинов низкой плотности, выработку металлопротеиназ, снижает разрушение фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки и неогенез, уменьшает экспрессию молекул адгезии, активацию ФНО- α -индуцированного ядерного фактора-kb, ингибирует апоптоз эндотелиоцитов [11]. Нами показано, что по мере прогрессирования атеросклероза экспрессия и концентрация адипонектина еще больше снижаются и становятся минимальными при крайне тяжелом атеросклерозе. Полученные результаты согласуются с данными о роли адипонектина в прогрессировании атеросклеротических поражений коронарных сосудов [12]. Имеются данные об обратной корреляции уровней адипонектина с прогрессированием кальцификации КА и взаимосвязи мутации гена адипонектина, ассоциированной с его дефицитом, с развитием и прогрессированием ИБС [13]. Результаты логистической регрессии также подтверждают наши предположения. Обнаружено, что низкие уровни мРНК адипонектина в локальных жировых депо сердца предсказывают повышенный риск развития многососудистого повреждения. При этом в комплексе с ИЛ-6 прогностическая значимость адипонектина в отношении риска развития многососудистого поражения при ИБС возрастала. Мы предполагаем, что это может быть связано с подавлением экспрессии и синтеза адипонектина под влиянием повышенного провоспалительного ИЛ-6 в локальных жировых депо сердца. Известно, что ИЛ-6 способен подавлять экспрессию мРНК адипонектина не только в адипоцитах ПЖТ, но в ЭЖТ и ПВЖТ, не влияя на олигомеризацию адипонектина. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что у пациентов с ИБС экспрессия гена ИЛ-6 в ЭЖТ выше, чем в ПЖТ [14].

Действительно в проведенном нами исследовании экспрессия гена ИЛ-6 в жировых депо сердца возрастала с увеличением степени поражения КР. При этом повышение уровня мРНК ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ являлось предиктором многососудистого поражения при ИБС. По сравнению с ПЖТ экспрессия гена ИЛ-6 при крайне тяжелом атеросклерозе была повышена в 1,7 раза в ПВЖТ и в 2,5 раза — в ЭЖТ. Полученные данные согласуются с результатами Chen K.H. et al. о высокой концентрации ИЛ-6 в ЭЖТ пациентов с ИБС по сравнению с лицами без значительного коронарного стеноза по данным предоперационной коронарографии, которым проведены операции на открытом сердце, включая замену клапанов, коррекцию дефектов желудочковой и межпредсердной перегородки [15]. Предполагают, что увеличение уровня ИЛ-6 в крови более адекватно, чем повышение концентрации С-реактивного белка отражает риск множественного атеросклеротического поражения КА [16]. Наши данные свидетельствуют о том, что экспрессия гена ИЛ-6 в адипоцитах имеет важное значение в реализации его провоспалительных свойств на системном уровне. Известно, что экспрессия ИЛ-6 характерна для зрелых адипоцитов, в отличие от их недифференцированных клеток-предшественников. Секретция ИЛ-6 в адипоцитах активируется бета-адренергической активацией и умеренно снижается глюкокортикоидами, а сам ИЛ-6 стимулирует липолиз. Содержание ИЛ-6 в ЖТ в сотни раз больше, чем в плазме, что предполагает его важные ауто- и паракринные регуляторные функции [17].

Факт увеличения экспрессии гена ИЛ-6 в адипоцитах и связь со степенью атеросклеротического поражения коронарных сосудов могут трактоваться как негативные факторы. Обнаружена экспрессия ИЛ-6 в зонах сосудистого русла, наиболее подверженных атеросклеротическому повреждению: КА, сосуды головного мозга, периферические артерии. Негативный эффект ИЛ-6 проявляется гипертрофическим воздействием на кардиомиоциты. Гиперпродукция ИЛ-6 ассоциирована с ангиотензином II, который, в свою очередь, способен стимулировать синтез ИЛ-6 и принимает активное участие в регуляции сосудистого воспаления, развитии и прогрессировании атеросклеротического поражения сосудов. В то же время известно и защитное влияние ИЛ-6 на кардиомиоциты, которое проявляется антиапоптотическим эффектом [18]. ИЛ-6 выполняет множество положительных функций, регулируя энергетический баланс жировой ткани, поступление свободных жирных кислот и активируя иммунные механизмы, а также ограничивая воспалительную реакцию посредством ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО- α [19].

По данным литературы известно, что секреция ИЛ-6 стимулируется лептином [6]. Взаимосвязь ИЛ-6 и лептина основана на общности строения: их трехмерная структура аналогична друг другу и состоит из четырех α -спиралей и двух коротких β -нитей [20]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об увеличении экспрессии гена и секреции лептина адипоцитами жировой ткани разной локализации при ИБС. В жировой ткани, локализованной в области сердца, экспрессия и концентрация лептина возрастали в большей степени по сравнению с ПЖТ и были максимальны в ЭЖТ. Считается, что адипоциты являются единственным источником циркулирующего лептина, его активность на местном (тканевом) уровне обеспечивается взаимодействием с рецепторами лептина (ObR), а ПЖТ является наиболее активным источником лептина [21]. Наши данные, напротив, указывают на максимальную экспрессию гена лептина в ЭЖТ. Вероятно, при ИБС преимуществом для синтеза лептина обладают адипоциты эпикардиальной локализации.

Полученные данные согласуются с результатами других авторов, продемонстрировавших повышение уровня мРНК лептина в ЭЖТ у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением по сравнению с пациентами с поражением одной-двух КА и пациентами без ИБС. Так, у пациентов с критической ИБС в ЭЖТ наблюдалась значительно более высокая экспрессия лептина и ИЛ-6, чем в ПЖТ [15]. Т. Zhang et al., изучая взаимосвязь экспрессии лептина и коронарного атеросклероза, показали, что уровень мРНК лептина в ЭЖТ у пациентов со стенозом был значительно выше, чем у пациентов без стеноза ($p = 0,0431$), в отличие от ПЖТ и сывороточного лептина. Кроме того, многомерный логистический регрессионный анализ выявил уровень экспрессии лептина в ЭЖТ как независимый фактор риска местного стеноза КА (ОШ = 1,09; 95%-й ДИ 1,01 \pm 1,18), $p = 0,031$) [22].

Менее изучена роль лептина в ПВЖТ. В литературе имеются лишь единичные немногочисленные сообщения. Например, I.A. Drosos et al. изучали экспрессию лептина в ПВЖТ, окружающей КА, в сравнении с таковой, окружающей внутреннюю грудную артерию, устойчивую к атеросклерозу. Авторы установили, что экспрессия лептина была повышена в ПВЖТ, окружающей корень аорты и КА, по сравнению с окружающей внутреннюю грудную артерию независимо от сывороточных уровней лептина.

Кроме того, ПВЖТ вокруг КА характеризовалась более выраженным ангиогенезом и воспалением, большей степенью фиброза и гипоксии, что, в свою очередь, усиливало транскрипцию гена лептина и приводило к значительному увеличению уровней его мРНК [23]. По нашим данным, увеличение лептина в ПВЖТ имело место лишь при крайне тяжелой степени атеросклеротического поражения сосудов.

Следует отметить, что с увеличением степени атеросклероза с учетом деления пациентов по тяжести поражения КР по шкале SYNTAX Score наибольшие экспрессия гена и концентрация лептина наблюдались при тяжелом поражении КА по сравнению с умеренной и крайне тяжелой степенью. Максимальная экспрессия выявлена в ЭЖТ у лиц с тяжелым поражением КР. Максимальная экспрессия гена лептина в ПВЖТ наблюдалась значительно позже — при крайне тяжелой степени атеросклероза КА.

Помимо плейотропных эффектов, регулирующих метаболические, иммунные и эндокринные функции, лептин, несомненно, вовлечен в патогенез атеросклероза, что подтверждено как в экспериментальных [24], так и в клинических исследованиях. Известно, что гиперлептинемия связана с ожирением, резистентностью к инсулину и метаболическим синдромом, является предиктором развития кардиоваскулярных событий, геморрагического инсульта и коронарного рестеноза КА после баллонной ангиопластики [25]. Кроме того, лептин стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов иммунными клетками, участвующими в атерогенезе, которые, в свою очередь, способны стимулировать синтез лептина *in vivo*, образуя петлю обратной связи, что обеспечивает ауто- и паракринные эффекты лептина, значительно повышая риск развития ИБС и многососудистого поражения КА. Исследование по профилактике коронарных заболеваний в Шотландии (WOSCOPS) продемонстрировало умеренное повышение лептином риска развития ИБС [26]. Роль лептина в атеросклерозе подтверждена в эксперименте на мышцах ob/ob с отсутствием гена лептина, устойчивых к атеросклерозу, несмотря на ожирение и диабет, при введении которым лептина приводило к атеросклеротическим изменениям [27]. Имеющиеся данные о сверхэкспрессии лептина в атеросклеротических бляшках сонных артерий у пациентов с клинической симптоматикой, позволяют предположить, что локально продуцируемый лептин способствует проатерогенным и ремоделирующим процессам, ведущим к дестабилизации атеросклеротических бляшек [28]. Новыми данными по результатам наших исследований является обнаружение увеличения прогностической значимости лептина в комплексе с адипонектином и выявление реципрокного эффекта между ними.

В целом увеличение лептина в жировой ткани, локализованной в области эпикарда и КА, рассматривается как неблагоприятный фактор, ассоциированный с прогрессированием атеросклероза. Интересно отметить, что кардиомиоциты способны сами синтезировать лептин и обладают лептинорезистентностью, которая рассматривается в качестве защитного механизма против отрицательного воздействия данного адипокина. При этом лептин может снижать сократимость миокарда, что подразумевает еще одну возможную взаимосвязь между секрецией эпикардиального лептина и функцией сердца [29].

Резюме основного результата исследования

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на то, что адипоцитокиновый дисбаланс

жировой ткани зависит от ее локализации. Так, адипоциты ЭЖТ пациентов с ИБС характеризуются ярко выраженным снижением мРНК адипонектина на фоне повышения лептина и ИЛ-6. Данная особенность ЭЖТ может оказывать негативное влияние как на адипоциты, так и на кардиомиоциты, что, возможно, способствует усугублению атеросклеротических процессов и связанных с ними осложнений.

Обсуждение основного результата исследования

Проведенное исследование с использованием шкалы SYNTAX Score для разделения пациентов по степени поражения КА при ИБС позволило выявить ассоциацию низкой экспрессии гена адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне повышенной экспрессии лептина и ИЛ-6 с увеличением степени атеросклеротического поражения КР.

Заключение

Установлено, что при ИБС в адипоцитах сердечного жирового депо наблюдается смещение баланса адипоциткинов в сторону усиления экспрессии и секреции лептина, ИЛ-6 и уменьшения адипонектина с максимальным проявлением при тяжелом и крайне тяжелом поражении КР. Адипоциты ЭЖТ характеризовались минимальной экспрессией гена адипонектина на фоне максимальной — лептина и ИЛ-6 по сравнению с адипоцитами ПЖТ и ПВЖТ. Низкая экспрессия гена адипонектина в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне повышенной экспрессии лептина и ИЛ-6 ассоциирована с увеличением степени атеросклеротического поражения КР. При умеренном поражении КА во всех типах жировой ткани отмечалась наиболее интенсивная экспрессия адипонектина по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым поражением. У лиц с тяжелым и крайне тяжелым поражением КА адипоциты сердечной локализации характеризовались повышенным уровнем мРНК лептина и ИЛ-6, что в сочетании со сниженной экспрессией адипонектина может способствовать дальнейшему прогрессированию атеросклероза.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках темы НИР «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири» № госрегистрации АААА-А16-116011910161-2 от 19.01.2016.

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

Участие авторов. О.В. Груздева — написание статьи, разработка концепции и дизайна исследования, клиническое сопровождение проекта, утверждение окончательного варианта статьи; Ю.А. Дылева — написание статьи, изоляция и культивирование адипоцитов, подготовка клеток к выделению РНК, проведение лабораторных методов исследования (ИФА), статистическая обработка и анализ результатов; Е.В. Белик — написание статьи, работа с историями болезней пациентов, участие в составлении базы данных, статистическая обработка и анализ результатов, поиск научной информации; О.Е. Акбашева — концепция, дизайн и написание статьи; Д.А. Бородкина — клиническое сопровождение проекта, поиск научной литературы, анализ полученных результатов; М.Ю. Синицкий — выделение РНК из адипоцитов, синтез молекулы кДНК, оценка генной экспрессии; Д.Ю. Наумов — проведение коронарографии, ангиографическая оценка степени поражения коронарного русла с применением шкалы Syntax; Е.Е. Бычкова — проведение лабораторных методов исследования; Е.В. Фанаскова — клиническое сопровождение проекта; Е.И. Паличева — клиническое сопровождение проекта, редакторская правка статьи; А.А. Кузьмина — проведение лабораторных методов исследования; О.Л. Барбараш — финальное утверждение концепции и дизайна исследования, курирование исследования, экспертиза конечного варианта статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444:875–280. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05487>
2. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, et al. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. *Obesity*. 2006;14(2S):16S–19S. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2006.277>
3. Payne GA, Kohr MC, Tune JD. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. *Br J Pharmacol*. 2012;165(3):659–669. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01370.x>
4. Zhang H, Mo X, Hao Y, et al. Adiponectin levels and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Med Sci*. 2013;345:455–461. doi: <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e318262dbef>
5. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev*. 2014;22(3):147–151. doi: <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000021>
6. Sanchez-Margalet V. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol*. 2003;133:11–19.
7. Груздева ОВ, Дылева ЯА, Антонова ЛВ, et al. Adipokine and cytokine profiles of epicardial and subcutaneous adipose tissue in patients with coronary heart disease. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(5):608–611. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3860-5>
8. Sinitsky MYu, Matveeva VG, Asanov M, Ponasenkov A. Modifications in routine protocol of RNA isolation can improve quality of RNA purified from adipocytes. *Anal Biochem*. 2018;543:128–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.12.020>
9. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548–2556. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0395>
10. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Euro Interv*. 2005;1:219–227.
11. Otabe S, Yuan X, Fukutani T, et al. Overexpression of human adiponectin in transgenic mice results in suppression of fat accumulation and prevention of premature death by high-calorie diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1):E210–8. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00645.2006>
12. Rothenbacher D, Brenner H, März W, Koenig W. Adiponectin, risk of coronary heart disease and correlations with cardiovascular risk markers. *Eur Heart J*. 2005;26(16):1640–1646. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi340>
13. Maahs DM, Ogden LG, Kinney GL, et al. Low plasma adiponectin levels predict progression of coronary artery calcification. *Circulation*. 2005;111:747–753. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000155251.03724.a5>
14. Simons PJ, van den Pangaart PS, Aerts JM, Boon L. Pro-inflammatory delipidizing cytokines reduce adiponectin

- secretion from human adipocytes without affecting adiponectin oligomerization. *J Endocrinol.* 2007;192:289–299. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-06-0047>
15. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (London)*. 2008;32(2):26–274. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803726>
 16. Kuo LT, Yang NI, Cherng WJ. Serum interleukin-6 levels, not genotype, correlate with coronary plaque complexity. *Int Heart J.* 2008;49(4):391–402.
 17. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology, Angiology, Pathobiochemistry and Clinical Chemistry, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany. *Obes Rev.* 2008;9:20–29. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x>
 18. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, et al. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *IMAJ.* 2008;10(7):494–498.
 19. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interaction between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005;111:1448–1454. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D>
 20. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature.* 1997;387:206–209. doi: <https://doi.org/10.1038/387206a0>
 21. Полякова Е.А., Драганова А.С., Колодина Д.А., и др. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца // *Артериальная гипертензия.* — 2017. — Т. 23. — № 6. — С. 488–497. [Polyakova EA, Draganova AS, Kolodina DA, et al. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. *Arterial Hypertension.* 2017;23(6):488–497. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497>
 22. Zhang T, Yang P, Li T, et al. Leptin expression in human epicardial adipose tissue is associated with local coronary atherosclerosis. *Med Sci Monit.* 2019;25:9913–9922. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.918390>
 23. Drosos I, Chalikias G, Pavlaki M, et al. Differences between perivascular adipose tissue surrounding the heart and the internal mammary artery: possible role for the leptin-inflammation-fibrosis-hypoxia axis. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(11):887–900. doi: <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0996-7>
 24. Chiba T, Shinozaki S, Nakazawa T, et al. Leptin deficiency suppresses progression of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2008;196:68–75. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.040>
 25. Piatti P, Di Mario C, Monti LD, et al. Association of insulin resistance, hyperleptinemia, and impaired nitric oxide release with in-stent restenosis in patients undergoing coronary stenting. *Circulation.* 2003;108:2074–2081. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095272.67948.17>
 26. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001;104:3052–3056. doi: <https://doi.org/10.1161/hc5001.101061>
 27. Hasty AH, Shimano H, Osuga J, et al. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem.* 2001;276:37402–37408. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M010176200>
 28. Schneiderman J, Schaefer K, Kolodgie FD, et al. Leptin locally synthesized in carotid atherosclerotic plaques could be associated with lesion instability and cerebral emboli. *J Am Heart Assoc.* 2012;1(5):e001727. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.001727>
 29. Blum A, Miller H. Pathophysiological role of cytokines in congestive heart failure. *Annu Rev Med.* 2001;52:15–27. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.med.52.1.15>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н. [Olga V. Gruzdeva, MD, PhD]; e-mail: o_gruzdeva@mail.ru, SPIN-код: 4322-0963, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7780-829X>

Дылева Юлия Александровна, к.м.н. [Yulia A. Dyleva, MD, PhD]; e-mail: dyleva87@yandex.ru, SPIN-код: 2064-6262, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6890-3287>

Белик Екатерина Владимировна, м.н.с. [Ekaterina V. Belik, Junior Research Associate]; e-mail: sionina.ev@mail.ru, SPIN-код: 5705-9143, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3996-3325>

Акбашева Ольга Евгеньевна, д.м.н., профессор [Olga E. Akbasheva, MD, PhD, Professor]; e-mail: akbashoe@yandex.ru, SPIN-код: 8042-6940, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-8249>

Бородкина Дарья Андреевна, к.м.н., с.н.с. [Daria A. Borodkina, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: alphaia@mail.ru, SPIN-код: 8666-3500, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6221-3509>

Синицкий Максим Юрьевич, н.с. [Maxim Yu. Sinitzky, Research Associate]; e-mail: sinimu@kemcardio.ru, SPIN-код: 1095-2352, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4824-2418>

Наумов Данил Юрьевич, лаборант-исследователь [Danil Yu. Naumov, Laboratory Assistant]; e-mail: naumdu@kemcardio.ru, SPIN-код: 1087-1748, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3972-3551>

Бычкова Евгения Евгеньевна, лаборант-исследователь [Evgeniya E. Bychkova, Laboratory Assistant]; e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru, SPIN-код: 8247-9881, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0500-2449>

Фанаскова Елена Викторовна, к.м.н., с.н.с. [Elena V Fanaskova, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: fanaskova70@mail.ru, SPIN-код: 8829-7720, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-3252>

Паличева Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. [Elena I. Palicheva, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: palichevaelena@rambler.ru, SPIN-код: 6437-3222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-7746>

Кузьмина Анастасия Александровна, м.н.с. [Anastasia A. Kuzmina, Junior Research Associate]; e-mail: stusha76@mail.ru, AuthorID: 788345, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4807-7686>

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Olga L. Barbarash, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: barb61@yandex.ru, SPIN-код: 5373-7620, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>