

- Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.*, 2015 May; 17 (5): 405–424. doi: 10.1038/gim.2015.30
20. Szklarczyk D., Gable A.L., Lyon D., Junge A., Wyder S., Huerta-Cepas J., Simonovic M., Doncheva N.T., Morris J.H., Bork P. et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic. Acids. Res.*, 2019; 47: D607–D613.
21. Колкер А.Б., Шахтштейнер Е.В., Иваношук Д.Е., Тимошенко О.В., Рагино Ю.И. Программа построения решающих правил для прогнозирования семейной гиперхолестеринемии на основе машинного обучения и секвенирования нового поколения (ПСГХС). Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023660511, 22.05.2023. Заявка № 2023618558 от 02.05.2023.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-332-334

Адипокино-цитокиновый профиль крови у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне избыточной массы тела

В.С. Шрамко, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская, Е.М. Стахнева, Ю.И. Рагино

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН,
г. Новосибирск, Россия*

В настоящее время отмечается неуклонный рост распространенности избыточной массы тела и ожирения как у детей, так и у взрослых во всем мире, достигший на рубеже XXI в. масштабов эпидемии [1]. В России с 2012 по 2018 г. частота избыточного веса увеличилась на 7,8 %, составив 40,3 % [2]. Установлено, что каждое повышение индекса массы тела (ИМТ) на один пункт больше нормальных значений вызывает увеличение на 10 % риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС). [3]. По данным Global Burden of Disease group, повышенные значения ИМТ стали причиной 4 млн смертей в 2015 г., причем 2/3 этого числа приходились на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1].

Жировая ткань играет важнейшую роль как в локальных (ауто- и паракринная регуляция), так и в системных функциях организма. Избыточное накопление жира приводит к нарушению секреции адипоцитокинов и системной дисрегуляции метаболизма [4]. В свою очередь, дисбаланс адипокино-цитокинового профиля играет важную роль в развитии ССЗ. Исследования по изучению влияния адипоцитокинов на эти процессы происходят очень интенсивно, однако многие аспекты до сих пор остаются не выясненными [5].

Цель: изучение адипокино-цитокинового профиля, а также ассоциации его компонентов с нестабильными атеросклеротическими бляшками у мужчин с коронарным атеросклерозом на фоне избыточной массы тела.

Материал и методы. Дизайн исследования – одномоментное обсервационное. Исследование проводилось в рамках Программы совместных научных исследований НИИТПМ – филиала

ИЦиГ СО РАН и ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. На этапе отбора пациентов в исследование были включены 140 мужчин в возрасте 40–77 лет ($60,74 \pm 7,16$ года) с коронароангиографически верифицированным атеросклерозом коронарных артерий, без острого коронарного синдрома, со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, госпитализированных в клинику ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России на операцию коронарного шунтирования (КШ) с 2011 по 2021 г.

В ходе операции КШ у 116 пациентов (возраст $51,91 \pm 11,03$ года) строго по интраоперационным показаниям проводилась эндартерэктомия из коронарной/-ых артерий/-ий. Дальнейшие исследования гистологического материала проводили в патоморфологической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России. Гистологический анализ фрагментов комплекса «интима-медиа» коронарных артерий изучали на бинокулярном микроскопе Axiostar Plus после макроскопического описания и стандартной окраски гематоксилин-эозином по Ван Гизону. Исследование фрагментов интима-медиа выявило наличие стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек. Нестабильную бляшку дифференцировали согласно следующим критериям: толщина фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрация макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25 клеток в поле зрения 0,3 мм), крупное липидное ядро (более 40 %) [6].

Из пациентов с коронарным атеросклерозом были отобраны 36 мужчин с избыточной массой тела ($ИМТ \geq 25$ и < 30 кг/м²) [7]. Отобранные в исследование пациенты были разделены на две

группы: 17 (47,2 %) человек со стабильными бляшками в коронарных артериях и 19 (52,8 %) больных только с нестабильными бляшками в коронарных артериях.

Перед операцией выполнялся забор биологического материала. Исследования крови проводили в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Методом мультиплексного анализа с использованием панели Human Metabolic Hormone V3 (MILLIPLEX, Германия), на точном флуориметре Luminex MAGPIX определяли уровень компонентов адипокино-цитокинового профиля: адипонектин, адипсин, липокалин, резистин, С-пептид, глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкагон, интерлейкин-6 (ИЛ-6), инсулин, лептин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Для оценки характера распределения признаков использовали тест Колмогорова – Смирнова. Поскольку оно отличалось от нормального, использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни (для двух независимых групп) и критерий Крускала – Уоллиса. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s). В случае номинальной и порядковой шкалы данных использовался критерий χ^2 Пирсона с поправкой на вероятность (для расчета отношения шансов (ОШ)). Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

Результаты. При анализе групп пациентов с избыточной массой тела между пациентами со стабильными и нестабильными бляшками были получены различия по уровню глюкагона (соответственно 9,58 [3,55; 29,44] и 2,30 [0,01; 15,24] пг/мл, $p = 0,049$), ГИП (41,81 [19,72; 50,71] и 16,92 [12,43; 38,63] пг/мл, $p = 0,012$) и инсулина (429,78 [301,90; 590,89] и 205,02 [0,01; 473,75] пг/мл, $p = 0,030$), при этом содержание глюкагона было в 4,17 раза, ГИП в 2,47 раза, а инсулина в 2,10 раза меньше у пациентов с нестабильными бляшками. В содержании других адипоцитокинов в зависимости от типа бляшки

у пациентов с избыточной массой тела различий получено не было.

Следующим этапом оценивали шанс наличия нестабильной бляшки в коронарных артериях в зависимости от содержания изучаемых биомолекул в модели логистического регрессионного анализа (таблица). Результаты показали, что вероятность наличия нестабильной бляшки увеличивается на 5,4 % с уменьшением содержания ГИП на 1 пг/мл независимо от возраста и на 3,1 % с увеличением концентрации инсулина на 10 пг/мл, однако эти изменения не достигали статистической значимости при включении в модель возраста.

Обсуждение. Развитие атеросклероза и последующая дестабилизация атеросклеротических бляшек являются основной патологией, лежащей в основе ССЗ. Следовательно, раннее выявление нестабильных атеросклеротических бляшек с использованием биомаркеров может оказаться полезным для снижения частоты острых сердечно-сосудистых событий.

В исследовании Nagashima et al. [8] было доказано, что активные формы инкретинов, в частности ГИП, оказывают антиатерогенное действие. В исследовании F. Kahles et al. продемонстрировано, что лечение ГИП снижает миграцию моноцитов, индуцированную MCP-1, секрецию эндотоксина, индуцированную ИЛ-6, и активность матриксной металлопротеиназы-9. Было обнаружено, что все эти механизмы ответственны за ослабление воспаления или нестабильности атеросклеротических бляшек на мышинной модели [9]. В нашем исследовании уровень ГИП был выше в группе пациентов с нестабильными бляшками, а также был обратным ассоциирован с шансом наличия нестабильной атеросклеротической бляшки, что может быть объяснено его антиатерогенными свойствами.

Несмотря на многочисленные публикации, согласно которым инсулин способствует развитию атеросклероза, за последние годы появилось много наблюдений, свидетельствующих о том, что инсулин обладает сосудорасширяющим, антитромботическим и противовоспалительным действием. При этом инсулинорезистентность способствует развитию атеросклеротического процесса из-за снижения действия инсулина, а

Логистический регрессионный анализ шанса наличия нестабильной бляшки в зависимости от изучаемых параметров, ОШ (95%-й доверительный интервал)

Параметр	Модель 1	Модель 2 (с учетом возраста, АД, статуса курения)
ГИП, на 1 пг/мл	0,949 (0,909–0,991), $p = 0,017$	0,949 (0,906–0,993), $p = 0,024$
Глюкагон, на 1 пг/мл	0,959 (0,913–1,008), $p = 0,100$	0,967 (0,926–1,009), $p = 0,126$
Инсулин, на 10 пг/л	0,970 (0,932–0,990), $p = 0,050$	0,997 (0,994–1,001), $p = 0,087$

не из-за гиперинсулинемии, поскольку секреция инсулина с годами снижается при сахарном диабете 2 типа [10]. В проведенном исследовании содержание инсулина было достоверно меньше у пациентов с нестабильными бляшками и обратно ассоциировано с вероятностью наличия нестабильной бляшки, что требует дальнейшего изучения в исследовании с большей выборкой.

Концентрация глюкагона в крови достоверно коррелирует с истинной секрецией α -клетками поджелудочной железы вследствие печеночного клиренса. По данным некоторых исследований, глюкагон может иметь противовоспалительные свойства [11]. В нашем исследовании была получена разница между группами со стабильными и нестабильными бляшками у пациентов с избыточной массой тела, что, вероятно, свидетельствует о его противовоспалительном эффекте. Однако при проведении логистической регрессии значимых различий не обнаружено.

Заключение. Таким образом, мужчины с коронарным атеросклерозом и нестабильными бляшками на фоне избыточной массы тела имеют более низкий уровень инсулина, глюкагона и ГИП. Содержание ГИП и инсулина обратно ассоциировано с вероятностью наличия нестабильной атеросклеротической бляшки.

Финансирование. Работа проведена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 122031700094-5, гранта Президента РФ № МК-1641.2022.3 и гранта Администрации Новосибирской области 2023 г.

Литература

1. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014; 384 (9945): 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
2. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева НА., Кешабянц Э.Э., Михайлов НА., Батулин А.К., Смирнова Е.А. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России. *Вопросы питания*, 2021; 90 (3): 67–76. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76
3. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4076. doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
4. Кузнецова Л.А., Шпаков А.О. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2-го типа. *Саратов. науч.-мед. журн.*, 2018; 14 (2): 201–206.
5. Бояринова М.А., Ротарь О.П., Конради А.О. Адипокины и кардиометаболический синдром. *Артериальная гипертензия*, 2014; 20 (5): 422–432. doi: 10.18705/1607-419X-2014-20-5-422-432.
6. Waksman R., Patrick W.S., Schaar J. Handbook of the Vulnerable Plaque, 2nd ed.; CRC Press: London, UK, 2007. ISBN 978-1841846217
7. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В. и др. Ожирение. *Consilium Medicum*, 2021; 23 (4): 311–325. doi: 10.26442/20751753.2021.4.200832
8. Nagashima M., Watanabe T., Terasaki M., Tomoyasu M., Nohtomi K., Kim-Kaneyama J., Miyazaki A., Hirano T. Native incretins prevent the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Diabetologia*, 2011; 54 (10): 2649–2659. doi: 10.1007/s00125-011-2241-2
9. Kahles F., Liberman A., Halim C., Rau M., Möllmann J., Mertens R.W., Rückbeil M., Diepolder I., Walla B., Diebold S., Burgmaier M., Lebherz C., Marx N., Lehrke M. The incretin hormone GIP is upregulated in patients with atherosclerosis and stabilizes plaques in ApoE^{-/-} mice by blocking monocyte/macrophage activation. *Mol. Metab.*, 2018; 14: 150–157. doi: 10.1016/j.molmet.2018.05.014
10. Karamitsos D.T. Antiatheromatic effects of insulin. *Diabet. Res. and Clin. Pract.*, 2011; 93 (1): 105–108. doi: 10.1016/S0168-8227(11)70024-9
11. Müller T.D., Finan B., Clemmensen C., DiMarchi R.D., Tschöp M.H. The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiol. Rev.*, 2017; 97 (2): 721–766. doi: 10.1152/physrev.00025.2016