

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетной темы № 122031700094-5.

Литература

1. Суханов А.В., Денисова Д.В., Пилипенко П.И., Гафаров В.В. Возраст-зависимые ассоциации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с состоянием когнитивных функций. *Атеросклероз*, 2022; 18 (2): 148–156. [Sukhanov A.V., Denisova D.V., Pilipenko P.I., Gafarov V.V. Age-dependent associations of risk factors for cardiovascular diseases with the state of cognitive functions. *Atherosclerosis*, 2022; 18 (2): 148–156. (In Russ.)]. doi: 0.52727/2078-256X-2022-18-2-148-156
2. Воевода М.И., Шахтшнейдер Е.В., Максимов В.Н., Куликов И.В., Ромашенко А.Г. Полиморфизм гена аполипопротеина Е и атеросклероз. *Атеросклероз*, 2008; 4 (1): 11–26. [Voevoda M.I., Shakhshneider E.V., Maximov V.N., Kulikov I.V., Romaschenko A.G. Polymorphism of apolipoprotein E gene and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2008; 4 (1): 11–26. (In Russ.)].
3. Максимов В.Н., Иванова А.А., Орлов П.С., Шахтшнейдер Е.В., Иваношчук Д.Е., Савченко С.В., Воевода М.И. Исследование ассоциации полиморфизмов генов липидного обмена АРОЕ, HL, SREBP2, USF1 с внезапной сердечной смертью в русской популяции. *Атеросклероз*, 2014; 10 (1): 16–21 [Maximov V.N., Ivanova A.A., Orlov P.S., Shakhshneider E.V., Ivanoshchuk D.E., Savchenko S.V., Voevoda M.I. Association single nucleotide polymorphisms of gene lipid metabolism APOE, HL, SREBP2, USF1 with sudden cardiac death by russian population. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (1): 16–21. (In Russ.)].
4. Larson I.A., Ordovas J.M., DeLuca C., Barnard J.R., Feussner G., Schaefer E.J. Association of apolipoprotein (Apo) E genotype with plasma apo E levels. *Atherosclerosis*, 2000 Feb; 148 (2): 327–35. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00280-4
5. Srinivasan S.R., Ehnholm C., Elkasabany A., Berenson G. Influence of apolipoprotein E polymorphism on serum lipids and lipoprotein changes from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 1999 Apr; 143 (2): 435–443. doi: 10.1016/s0021-9150(98)00304-9
6. Lucotte G., Loirat F., Hazout S. Pattern of gradient of apolipoprotein E allele *4 frequencies in western Europe. *Hum. Biol.*, 1997 Apr; 69 (2): 253–262. PMID: 9057348.
7. Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Исследование ассоциаций липидных фракций с показателями непосредственного и отсроченного воспроизведения вербальной информации. *Атеросклероз*, 2014; 10 (3): 55–60. [Sukhanov A.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Study of associations of lipid fractions with indicators of direct and delayed reproduction of verbal information. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (3): 55–60. (In Russ.)].
8. Суханов А.В., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. Исследование ассоциаций липидных фракций с уровнем внимания. *Атеросклероз*, 2014; 10 (4): 49–56. [Sukhanov A.V., Denisova D.V., Ragino Yu.I. Study of associations of lipid fractions with the level of attention. *Atherosclerosis*, 2014; 10 (4): 49–56. (In Russ.)].
9. Суханов А.В., Страхова Н.М., Шураева Г.А. Частота атеросклероз-ассоциированных кардиоваскулярных факторов риска среди клиентов психоневрологических интернатов и центров социального обслуживания Новосибирской области. *Атеросклероз*, 2018; 14 (1): 32–37. [Sukhanov A.V., Strakhova N.M., Shuraeva G.A. The frequency of atherosclerosis-associated cardiovascular risk factors among clients of neuropsychiatric boarding schools and social service centers of the Novosibirsk region. *Atherosclerosis*, 2018; 14 (1): 32–37. (In Russ.)].
10. Суханов А.В., Диптан А.В., Качалова Г.А., Шураева Г.А. Метаболический синдром – фактор риска когнитивных нарушений у пожилых участников групп здоровья. *Успехи геронтологии*, 2018; 31 (3): 423–427. [Sukhanov A.V., Strakhova N.M., Shuraeva G.A. Metabolic syndrome is a risk factor for cognitive impairment in elderly participants of health groups. *Atherosclerosis*, 2018; 31 (3): 423–427. (In Russ.)].

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-318-321

Адипонектин и атерогенез

Д.А. Таянский, П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, О.Н. Мальцева, А.С. Трулев,
П.Е. Евстигнеева, И.В. Воронкина, Л.В. Смагина, Е.В. Некрасова, Э.Б. Диде,
Г.Н. Олейникова, Э.М. Фирова, А.Д. Денисенко

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург, Россия

На всех континентах земного шара распространенность ожирения и метаболического синдрома (МС) с каждым годом приобретает все более широкий размах и в ряду факторов риска атеросклероза МС выходит на первые позиции. В связи с этим заслуживают внимания меры, направленные на выявление механизмов влияния ожирения и МС на атерогенез, как и на поиск новых путей борьбы с развитием пере-

численных нарушений. Довольно перспективным представляется выяснение молекулярных посредников, обеспечивающих влияние ожирения на развитие атеросклероза. На протяжении почти 30 лет изучается роль в физиологии и патологии белков, секретируемых жировой тканью, названных «адипокинами». Среди нескольких десятков таких белков особый интерес вызывает адипонектин, поскольку: а) его

продукция, в отличие от многих других адипокинов, при ожирении и МС снижается, предполагая возможность «заместительной» терапии МС этим адипокином либо его аналогами [1–3]; б) к функциям адипонектина относится повышение способности жировой ткани депонировать энергию и противодействовать тем самым отложению жира в других органах и тканях и развитию в них метаболических нарушений, а также повышение чувствительности к инсулину в адипоцитах, скелетных миоцитах и гепатоцитах [4–7]; наконец, в) адипонектин противодействует формированию атерогенной дислипидемии и большинством исследователей рассматривается как адипокин с антиатерогенным действием [8]. Действительно, уменьшение площади атеросклеротических поражений было показано в большинстве исследований на животных [9–11]. Однако у людей атеросклероз зачастую протекает более тяжело, с развитием осложненных бляшек. В клинических исследованиях показаны как положительные, так и обратные корреляции концентрации адипонектина в плазме с риском развития атеросклероза и его осложнений [12, 13]. Более того, остаются вопросы, оказывает ли адипонектин влияние на атерогенез, действуя на клетки внутри сосудистой стенки наравне с другими локальными игроками, такими как цитокины, факторы роста, окисленные липопротеины низкой плотности (окЛПНП), активные формы кислорода и пр., или данный адипокин участвует в атерогенезе косвенно — через влияние на патогенез МС. Все это послужило предпосылкой наших исследований путей и механизмов участия адипонектина в атерогенезе у человека.

В работе, выполненной в ФГБНУ «ИЭМ», была показана локализация адипонектина в атеросклеротических бляшках аорты человека, при этом в нормальной интиме аорты адипонектин не детектировался. Отложения адипонектина носили очаговый характер и были обнаружены во всех зонах стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек: в эндотелии, фиброзной крышке и атероматозном ядре. Поскольку мРНК *ADIPOQ* в нормальной интиме сосудов и в атеросклеротических бляшках не была обнаружена, можно предположить, что появление адипонектина в интиме обусловлено его транспортом из плазмы. При этом наиболее вероятно, что избирательная аккумуляция адипонектина в атеросклеротических бляшках, но не в непораженной интиме, происходит вследствие действия на сосудистую стенку атерогенных факторов (гемодинамический сдвиг, факторы воспаления, окЛПНП и пр.), как это происходит в случае их влияния на очаговый транспорт ЛПНП. Нами было показано, что

фактор некроза опухоли (ФНО) индуцирует транспорт адипонектина через эндотелиальные клетки. Указанный механизм может способствовать вовлечению адипонектина в процессы атерогенеза в сосудистой стенке.

Иницилирующим событием атерогенеза является очаговая активация проникновения ЛПНП из плазмы в интиму крупных артерий. На культивируемом монослое эндотелиальных клеток человека нами было установлено, что адипонектин не влияет на транспорт ЛПНП как в базальных условиях, так и при стимуляции ФНО. ФНО повышал содержание в эндотелиальных клетках мРНК *SCARB1*, но не приводил к изменению в них уровня экспрессии генов других белков, вовлеченных в трансэндотелиальный транспорт ЛПНП (*CAVI*, *AVCRL1*). Адипонектин не влиял на экспрессию указанных генов в эндотелиальных клетках. При этом адипонектин подавлял провоспалительную активацию эндотелиальных клеток: снижал ФНО-стимулированную продукцию интерлейкина-8 (ИЛ-8) и экспрессию гена *ICAM1*. Таким образом, адипонектин вызывает уменьшение провоспалительного ответа эндотелиальных клеток, индуцированного ФНО, но это не сопровождается изменением транспорта ЛПНП через монослой указанных клеток. Антивоспалительное действие адипонектина может иметь как антиатерогенную направленность, так как снижается количество цитокинов и ферментов в бляшке, способствующих инфильтрации интимы ЛПНП и дестабилизации бляшки, так и проатерогенную, поскольку при этом уменьшается количество макрофагов, способствующих удалению из бляшки холестерина (ХС).

На макрофаги, в отличие от эндотелиальных клеток, адипонектин оказывал провоспалительный эффект: повышал продукцию ими ИЛ-8. Кроме того, адипонектин подавлял захват макрофагами окЛПНП, а по данным Tsubakio-Yamamoto et al. и Wang et al. [14, 15], адипонектин стимулирует транспорт ХС из макрофагов на аполипопротеин А-1 (апо А-1) увеличением экспрессии гена *ABCA1*. С другой стороны, адипонектин повышал экспрессию гена *APOA1* в гепатоцитах человека (клетки линии HepG2), и этот эффект зависел от экспрессии на клетках адипонектиновых рецепторов, AdipoR1 и AdipoR2, активации в клетках киназ LKB1 и AMPK и от взаимодействия факторов транскрипции PPAR α и LXR α с гепатоцитарным энхансером. Усиление транспорта ХС из макрофагов на апо А-1 и увеличение продукции апо А-1 гепатоцитами способствуют обратному транспорту ХС из зоны атеросклеротического поражения в печень. При этом подавление адипонектином захвата макрофагами модифицированных ЛПНП, наоборот, может негативным

образом сказываться на эффективности обратного транспорта ХС. С другой стороны, это снижает вероятность образования перегруженных эфирами ХС макрофагов и, как следствие, способствует уменьшению их гибели, вероятно, благоприятствуя их эмиграции из интимы в паравазальные лимфоузлы.

Таким образом, адипонектин оказывает сложное многостороннее влияние на атерогенез. Для дальнейшего развития представлений о его воздействии на функцию эндотелия и макрофагов при атерогенезе требуются исследования на более сложных модельных системах *in vitro* (модель интимы — кокультивирование эндотелиальных клеток с макрофагами и сосудистыми гладкими миоцитами), а также на цельных сосудах и изолированных бляшках *in situ* и *in vivo*.

Безусловно, все перечисленное касается участия адипонектина в ранних этапах атерогенеза. На животных и *in vitro* имеются противоречивые данные о влиянии адипонектина на миграцию, пролиферацию и секреторную трансформацию гладких миоцитов сосудов в ответ на повреждение и на процессы ангиогенеза, индуцированные ишемией и гипоксией [16–20]. Влияние адипонектина на данные процессы в атеросклеротической бляшке у человека остается неопределенным.

Наконец, мы решили выяснить, в какой мере изменение концентрации адипонектина в плазме коррелирует с эффективностью лечения ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с МС. Указанная терапия (пациенты принимали главным образом статины, антитромботические, гипотензивные препараты) приводила к благоприятным сдвигам обменных показателей и адипокинового профиля, а по данным велоэргометрической пробы — к улучшению течения ИБС. Однако среди исследованных биохимических параметров только изменение инсулинорезистентности в ходе терапии коррелировало с улучшением показателей работоспособности при проведении велоэргометрии. С другой стороны, более высокий уровень адипонектина на момент начала терапии предсказывал улучшенный отклик на терапию (повышение инотропного резерва и объема выполненной работы). Полученные сведения о корреляции концентрации адипонектина в плазме с изменениями показателей толерантности к физической нагрузке на фоне терапии ИБС дают основание для будущих разработок специфических путей повышения уровня данного адипокина. В частности, перспективным, на наш взгляд, является разработка воздействия на микроРНК, регулирующих экспрессию гена адипонектина [21]. Другим подходом является апробация имитаторов адипонектина (агонистов AdipoRs), та-

ких как AdipoRon, ADP355, BHD-1028 и пр. Как показывают предварительные исследования, они могут быть использованы прежде всего для коррекции инсулинорезистентности и гиперлипидемии [2, 3, 22]. Однако требуются дальнейшие преคลินิกские исследования этих препаратов с выявлением офф-таргетных эффектов и с сопоставлением их эффективности с известными препаратами, влияющими на углеводный и липидный обмен. Следует отметить, что до сих пор остается практически неясным влияние имитаторов адипонектина на течение атеросклероза; по этому вопросу опубликована только одна работа, выполненная на нокаутированных мышцах *apo E^{-/-}* [23]. Нужно также принимать во внимание, что трансляция в клинику результатов исследований по влиянию данных препаратов на течение атеросклероза требует еще большей осторожности, хотя и представляет определенную перспективу.

Литература

1. Kern P.A., di Gregorio G.B., Lu T. et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*, 2003 Jul; 52 (7): 1779–1785.
2. Iwabu M., Okada-Iwabu M., Tanabe H. et al. AdipoR agonist increases insulin sensitivity and exercise endurance in AdipoR-humanized mice. *Commun. Biol.*, 2021 Jan 8; 4 (1): 45.
3. Sung H.K., Mitchell P.L., Gross S. et al. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2022 Feb 1; 322 (2): C151–C163.
4. Kim J.Y., van de Wall E., Laplante M. et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2007 Sep; 117 (9): 2621–2637.
5. Fu Y., Luo N., Klein R.L., Garvey W.T. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid. Res.*, 2005 Jul; 46 (7): 1369–1379.
6. Ahlstrom P., Rai E., Chakma S., Cho H.H. et al. Adiponectin improves insulin sensitivity via activation of autophagic flux. *J. Mol. Endocrinol.*, 2017 Nov; 59 (4): 339–350.
7. Berg A.H., Combs T.P., Du X. et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.*, 2001 Aug; 7 (8): 947–953.
8. Ouchi N. Adipocytokines in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *J. Atheroscler. Thromb.*, 2016 Jun 1; 23 (6): 645–654.
9. Li C.J., Sun H.W., Zhu F.L. et al. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits. *J. Endocrinol.*, 2007 Apr; 193 (1): 137–145.
10. van Stijn C.M., Kim J., Barish G.D. et al. Adiponectin expression protects against angiotensin II-mediated inflammation and accelerated atherosclerosis. *PLoS One*, 2014 Jan 22; 9 (1): e86404.

11. Cai X., Li X., Li L. et al. Adiponectin reduces carotid atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice: roles of oxidative and nitrosative stress and inducible nitric oxide synthase. *Mol. Med. Rep.*, 2015 Mar; 11 (3): 1715–1721.
12. Wang Y., Zheng A., Yan Y. et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis*, 2014 Aug; 235 (2): 392–397.
13. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung L.H. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 2014 Sep; 63 (9): 1157–1166.
14. Tsubakio-Yamamoto K., Matsuura F., Koseki M. et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008 Oct 24; 375 (3): 390–394.
15. Wang M., Wang D., Zhang Y. et al. Adiponectin increases macrophages cholesterol efflux and suppresses foam cell formation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*, 2013 Jul; 229 (1): 62–70.
16. Matsuda M., Shimomura I., Sata M. et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J. Biol. Chem.*, 2002 Oct 4; 277 (40): 37487–37491.
17. Wang X., Chen Q., Pu H. et al. Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis.*, 2016 Feb 18; 15: 33.
18. Mahadev K., Wu X., Donnelly S. et al. Adiponectin inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration of human coronary artery endothelial cells. *Cardiovasc. Res.*, 2008 May 1; 78 (2): 376–384.
19. Bråkenhielm E., Veitonmäki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004 Feb 24; 101 (8): 2476–2481.
20. Shibata R., Ouchi N., Kihara S. et al. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. *J. Biol. Chem.*, 2004 Jul 2; 279 (27): 28670–28674.
21. Ishida M., Shimabukuro M., Yagi S. et al. Micro-RNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue: a new plausible mechanism. *PLoS One*, 2014 Nov 7; 9 (11): e111537.
22. Sung H.K., Mitchell P.L., Gross S. et al. ALY688 elicits adiponectin-mimetic signaling and improves insulin action in skeletal muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2022 Feb 1; 322 (2): C151–C163.
23. Sun L., Yang X., Li Q. et al. Activation of Adiponectin Receptor Regulates Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression and Inhibits Lesions in ApoE-Deficient Mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2017 Jul; 37 (7): 1290–1300.

DOI 10.52727/2078-256X-2023-19-3-321-323

Итоги первого года применения каскадной плазмофильтрации при атерогенных дислипидемиях

М.Г. Чеченин, С.М. Окунев

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», г. Новосибирск, Россия

Экстракорпоральное удаление атерогенных липопротеидов назначается пациентам, у которых после 6 месяцев комбинированной гиполлипидемической терапии в максимально переносимых дозах не достигнуты целевые уровни содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В настоящее время существует ряд методов плазмафереза, плазмосорбции ХС ЛПНП: каскадная плазмофильтрация, гепарин-преципитация ЛПНП (HELP), аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция ЛПНП [1–4]. Начиная с октября 2022 г. в клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ, г. Новосибирск) в комплекс лечения атерогенных дислипидемий вошла каскадная плазмофильтрация (КПФ).

Цель: проанализировать опыт первого года применения каскадной плазмофильтрации при

атерогенных дислипидемиях в Федеральном исследовательском центре.

Материал и методы. Проведено 20 сеансов КПФ пяти пациентам (по данным на 1 июля 2023 г.). При сохранении тех же темпов в течение года общее количество сеансов превысит 30. Три пациента имели семейную гиперхолестеринемию (женщина и мужчина), двое – гипертриглицеридемию (женщины). Во всех случаях на центрифужном аппарате Spectra Optia (Terumo, Япония) через фракционатор Evaflux 5a (с унифицированными порами диаметром 30 нм) фильтровали 1,5 объема циркулирующей плазмы (ОЦП) за сеанс.

Отдельные вопросы, касающиеся проведения КПФ, и способы их решения представлены в таблице.

Результаты. Пациенты с гипертриглицеридемией после сеансов КПФ отмечали общую слабость, которая проходила в течение 2–4 су-