

УДК 616-092.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45

Е. А. ПОЛЯКОВА^{1, 2}

Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 29.04.21 г.; принята к печати 16.07.21 г.

Резюме

Введение. Обсуждается участие растворимого рецептора лептина (РРЛ) в формировании гиперлептинемии и лептинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ожирением. **Цель** – изучение роли РРЛ в патогенезе ИБС. **Материалы и методы.** Проведено когортное исследование 744 пациентов: 465 больных ИБС (56 лет, Q1=44; Q3=62), 270 обследованных без ИБС (52 года, Q1=44; Q3=56). Методы исследования: ЭХО-КГ, КТ сердца, КАГ. В сыворотке крови оценивали липидный спектр, глюкозу, креатинин, мочевую кислоту, С-реактивный белок высокочувствительным методом (ВЧ-СРБ). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли концентрации РРЛ, лептина (ЛН), адипонектина (общего и высокомолекулярного), белка-связывающего жирные кислоты-4 (FABP-4), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), инсулина. **Результаты.** Уровень РРЛ в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, ниже, чем у мужчин без ИБС ($p<0,001$). У больных ИБС наличие ожирения ассоциировалось с низким уровнем РРЛ в сыворотке крови и высоким индексом свободного ЛН. При концентрации РРЛ в сыворотке крови $<7,5$ нг/мл у мужчин, больных ИБС, встречаемость ожирения была выше одновременно с признаками висцерального ожирения сердца, наличием атеросклеротических бляшек (АТБ) в общих сонных артериях, высокими уровнями глюкозы, инсулина, ИЛ-6, ЛН сыворотки крови, соотношения ЛН/адипонектин сыворотки крови и высоким индексом НОМА-IR. У женщин, больных ИБС, с уровнем РРЛ $<10,2$ нг/мл чаще выявляли сахарный диабет, висцеральное ожирение, высокие уровни ВЧ-СРБ, ФНО-α, FABP-4, инсулина сыворотки крови, индекса НОМА-IR. У мужчин и женщин, больных ИБС, различий по концентрации РРЛ в зависимости от степени коронарного атеросклероза не выявлено. **Заключение.** Повышение индекса свободного ЛН отражает нарушение связей в системе «лептин – рецептор» и отражает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, что подтверждается заметной отрицательной связью между уровнями РРЛ и лептина в сыворотке крови у мужчин с ИБС. Низкая концентрация РРЛ у больных ИБС ассоциируется с ожирением, проатерогенными и провоспалительными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, растворимый рецептор лептина, лептин, атеросклероз, воспаление, лептинорезистентность, инсулинорезистентность

Для цитирования: Полякова Е. А. Роль растворимых рецепторов лептина в патогенезе ишемической болезни сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021;20(3):34–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.

UDC 616-092.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45

Е. А. POLYAKOVA^{1, 2}

The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease

¹ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, Russia, 197022

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova street, Saint Petersburg, Russia, 197341
E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Received 29.04.21; accepted 16.07.21

Summary

Introduction. The participation of soluble leptin receptor (SLR) in the formation of hyperleptinemia and leptin resistance in patients with coronary artery disease (CAD) in combination with obesity is discussed. **Aim.** Study of the role of SLR in the pathogenesis of ischemic heart disease. **Materials and methods.** A cohort study of 744 patients was performed: 465 patients with CAD (56 years old, Q1=44; Q3=62), 270 patients without CAD (52 years old, Q1=44; Q3=56). Methods: EchoCG, heart

computed tomography, coronary angiography. In the blood serum, the lipids, glucose, creatinine, uric acid, and c-reactive protein were assessed using a highly sensitive method (HF-CRP). Concentrations of SLR, leptin (LN), adiponectin (total and high molecular weight), fatty acid binding protein-4 (FABP-4) tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), serum insulin were determined by enzyme immunoassay. **Results.** The level of SLR in blood serum in men and women with CAD is lower than in men without CAD ($p < 0.001$). In CAD patients, obesity was associated with a low SLR level in the blood serum and a high free LN index. At a serum SLR concentration of < 7.5 ng/ml in men with CAD, the incidence of obesity was higher simultaneously with signs of visceral obesity of the heart, the presence of atherosclerotic plaques in the common carotid arteries, high glycaemic levels, insulin, IL-6, and LN in serum, serum LN/adiponectin ratio and a high HOMA-IR index. Diabetes mellitus, visceral obesity, high levels of hs-CRP, TNF- α , FABP-4, serum insulin, and HOMA-IR index were more often detected in women with coronary artery disease with SLR < 10.2 ng/ml. In men and women with CAD, there were no differences in SLR concentration depending on the extent of coronary atherosclerosis. **Conclusion.** An increase in the free LN index indicates the disruption of connections in the leptin-receptor system and reflects the mechanisms of compensation for overcoming the resistance of peripheral tissues to leptin, which is confirmed by a noticeable negative relationship between the levels of SLR and leptin in the serum of men with coronary artery disease. A low concentration of SLR in patients with CAD is associated with obesity, pro-atherogenic and pro-inflammatory markers of cardiovascular diseases.

Keywords: ischemic heart disease, soluble leptin receptor, leptin, atherosclerosis, inflammation, leptin resistance, insulin resistance

For citation: Polyakova E. A. The role of soluble leptin receptor in the pathogenesis of coronary heart disease. Regional hemodynamics and microcirculation. 2021;20(3):34–45. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-34-45.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, Европейского кардиологического общества и Росстата, ИБС занимает ведущее место среди причин смертности, в том числе в Российской Федерации [1, 2].

Одной из причин развития и прогрессирования ИБС является высокая распространенность сопутствующего ожирения [3]. Ожирение характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения липидного, углеводного и пуринового обменов, артериальную гипертензию [1, 4, 5]. Наряду с важной ролью инсулина, существуют и другие механизмы, приводящие к увеличению количества жировой ткани в организме и повышающие риск развития атеросклероза. Жировая ткань секретирует большое количество адипоцитокинов, многие из которых и, в частности, лептин (ЛН) влияют на чувствительность тканей к инсулину, воспаление, тромбогенез [4]. Исследования на экспериментальных животных показали прямую связь между увеличением массы жировой ткани и атерогенезом, обусловленную провоспалительными и протромбогенными эффектами лептина [6, 7].

Лептин – циркулирующий белок с молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 167 аминокислот, продуцируемый преимущественно адипоцитами [8]. Лептин структурно гомологичен с фактором некроза опухолей альфа (ФНО- α), интерлейкином-6 (ИЛ-6), лейкоз-ингибирующим фактором, колониестимулирующим фактором гранулоцитов, гликопротеином 130 (gp130) и другими семействами цитокинов и, вследствие этого, считается цитокиноподобной субстанцией [8]. Лептин взаимодействует с рецептором на клеточной мембране, что приводит к образованию гомодимера. Рецептор к лептину – это трансмембранный белок, структурно гомологичный с семейством рецепторов к gp130. Известно пять изоформ рецеп-

торов к лептину – Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd и Ob-Re [8]. Растворимая изоформа рецепторов лептина циркулирует в сыворотке крови и выступает в роли лептин-связывающего белка. Описано, что у женщин данная изоформа рецептора экспрессируется в меньшей степени, чем у мужчин, что в некоторой степени может объяснять более высокую концентрацию свободного лептина в сыворотке крови у женщин [9–11]. До настоящего времени предметом исследований и обсуждений является участие растворимого рецептора лептина в формировании гиперлептинемии и лептинорезистентности у больных ИБС в сочетании с ожирением.

Исходя из этого, **целью** исследования стало изучение роли растворимого рецептора лептина (РРЛ) в патогенезе ишемической болезни сердца.

Материалы и методы исследования

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Дизайн исследования. Проведено когортное исследование, в рамках которого выполнена оценка значения концентрации РРЛ и ЛН в патогенезе ИБС.

Изучаемая выборка. Обследованы 744 пациента, включая 465 больных ИБС, средний возраст которых составил 56 лет ($Q_1=44$; $Q_3=62$), из них 265 мужчин. В группу сравнения без ИБС вошли 270 пациентов, средний возраст составил 52 года ($Q_1=44$; $Q_3=56$), из них 160 мужчин, которые проходили обследование сердечно-сосудистой системы по иным причинам. 84 пациентам без ИБС была выполнена коронарная ангиография как этап подготовки к оперативному лечению клапанных пороков сердца. Больные ИБС были сопоставимы по возрасту с обследованными без ИБС ($p=0,781$).

Критериями включения в группу больных ИБС были диагноз ИБС, доказанный клинически и под-

твержденный диагностическими тестами и коронарной ангиографией в соответствии с критериями European Society of Cardiology (ESC) и European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), 2014 г. Критерием включения больных ИБС в исследование также было наличие значимого поражения одной и более коронарных артерий, которое характеризовалось степенью стеноза более 60 % для ствола левой коронарной артерии и более 70 % – для других коронарных артерий. Пациенты с ИБС имели гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным коронароангиографии, требующие реваскуляризации миокарда (ангиопластика со стентированием или коронарное шунтирование), в соответствии с критериями EACTS.

Критерии не включения в исследование: инсульт в анамнезе, вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, злокачественное новообразование в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, тяжелая патология печени, инфекционный эндокардит, гипотиреоз и гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания.

Все пациенты с ИБС регулярно получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ/сартанами и ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы в соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями. Пациенты из группы сравнения подобной лекарственной терапии не получали. Анализ влияния лекарственной терапии на изучаемые показатели в данном исследовании не проводился.

Методы обследования. Лабораторное исследование сыворотки крови. Образцы крови собирали после 12-часового голода в вакуумные пробирки LIND-VAC (OÜ InterVacTechnology, Эстония), покрытые сухим активатором образования сгустка для ускорения свертывания крови, далее – центрифугировали 10 мин при комнатной температуре (3000 об./мин). Полученную сыворотку помещали в стерильные эппендорфы, затем хранили при температуре –80 °С до момента исследования. Стандартными биохимическими методами были определены концентрации показателей липидного спектра, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка (высокочувствительным методом) сыворотки крови. Концентрации РРЛ, ЛН, общего адипонектина и высокомолекулярного адипонектина (ВМАН), фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-6, инсулина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США).

Индекс свободного лептина рассчитывали как отношение концентрации ЛН крови (нг/мл) к концентрации РРЛ (нг/мл), умноженное на 100. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле малой модели гомеостаза [12]. Определение функциональной активности β-клеток поджелудочной железы (НОМА-FB) также проводили

по методу НОМА, предложенному D. Matthews et al. (1985).

Двухмерная эхокардиография (Эхо-КГ) сердца выполнена всем пациентам на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension (GE, США), в том числе с определением параметров левого предсердия (ЛП), индекса массы миокарда (ИММ), толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), определением толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) в предсердно-желудочковой борозде (ПЖБ), одновременно с дуплексным сканированием брахиоцефальных артерий и определением комплекса интима-медиа общих сонных артерий (КИМ ОСА).

Компьютерная томография (КТ) сердца без введения контраста выполнена на компьютерном томографе Optima CT660 (GE, США).

Всем больным ИБС была выполнена селективная коронароангиография (КАГ) на аппарате GE Innova 2100 (GE, США), для дифференциальной диагностики спазма коронарных артерий при необходимости интракоронарно вводился Sol. Nitroglycerini 1 % 5 мл в дозе до 0,6 мг.

Всем обследованным проведены измерения роста, веса, окружности талии (ОТ), рассчитан индекс массы тела (ИМТ, кг/м²).

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ «SPSS», версия 17.0 (SPSS Inc., США). Для количественных показателей проверка вида распределения проводилась путем построения гистограмм распределения и с помощью критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. Так как подавляющее большинство количественных переменных в исследовании имело распределение, отличное от нормального, при их описании использовались медиана и квартили (Me (Q1; Q3)). Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); t-критерий Стьюдента.

Сравнение несвязанных количественных переменных проводили с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса, сравнение связанных (парных) количественных переменных проводили с использованием парного критерия Вилкоксона. Для статистического сравнения качественных переменных использовали критерий χ² Пирсона. Корреляция между изучаемыми параметрами и показателями ЭЖТ проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Различия результатов считали статистически значимыми при p < 0,05. С учетом эффекта множественных сравнений коррективная критическая поправка значения p была проведена с помощью формулы Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные клинические характеристики обследованных ИБС и без ИБС приведены в табл. 1.

Концентрация РРЛ в сыворотке крови у мужчин из группы сравнения без ИБС была ниже, чем у женщин,

Таблица 1

Основные клинические характеристики обследованных

Table 1

Clinical characteristics of subjects

Характеристика		ИБС (+), n=465	ИБС (-), n=270	Р
Возраст, лет Me (Q1; Q3)		56,0 (44,0; 62,0)	52,0 (44,0; 56,0)	0,781
Пол, n (%)	Мужчины	265 (57)	160 (59)	0,187
	Женщины	200 (43)	110 (41)	
Артериальная гипертензия, n (%)		414 (89)	32 (12)	<0,001
Сахарный диабет, n (%)		88 (19)	43 (16)	0,275
Креатинин крови, мкмоль/л		79,4±12,5	77,9±11,6	0,521
СКФ, мл/мин/1,73м ²		83,5±10,2	87,5±9,7	0,098
ИМТ, кг/м ²	Мужчины	27,3 (23,7; 31,4)	28,4 (25,6; 34,1)	0,738
	Женщины	30,3 (25,8; 33,0)	30,0 (27,6; 32,4)	0,891
ОТ, см	Мужчины	102,0 (94,0; 108,0)	101,0 (90,0; 110,0)	0,384
	Женщины	94,0 (85,0; 104,0)	96,7 (86,0; 107,0)	0,248

Таблица 2

Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных ИБС различного возраста

Table 2

Concentration of soluble leptin receptor in blood serum in CHD patients of different ages

Возраст, лет	n	РРЛ у мужчины, нг/мл	р	n	РРЛ у женщин, нг/мл	р
<50	43	8,1 (7,6; 8,9)	1,0	29	13,6 (9,4; 17,8)	0,503
≥50	222	8,3 (7,0; 9,7)		171	11,1 (8,9; 12,8)	

Таблица 3

Концентрация лептина сыворотки крови у мужчин и женщин, больных ИБС, и в группе сравнения

Table 3

Serum leptin concentration in men and women with coronary artery disease and in the comparison group

Исследуемая группа		Лептин, нг/мл	Р		Лептин, нг/мл	Р
		Мужчины			Женщины	
Группа сравнения	1	9,1±2,8	Р ₁₋₂ =0,005	3	26,5±3,6	Р ₃₋₄ =0,004; Р ₁₋₃ =0,001; Р ₂₋₄ =0,001
ИБС	2	14,8±3,2		4	38,1±4,2	

и составила 12,0 (11,0; 13,1) и 15,1 (13,1; 19,5) нг/мл, соответственно (р=0,007).

Концентрация растворимого рецептора лептина сыворотки крови у мужчин, больных ИБС, была также ниже, чем у женщин, больных ИБС, и составила 8,3 (7,2; 9,8) и 11,1 (8,9; 12,8) нг/мл соответственно (р<0,001).

Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, была ниже, чем у мужчин без ИБС (р<0,001). Женщины, страдающие ИБС, также имели меньший уровень растворимого рецептора лептина сыворотки крови по сравнению с женщинами без ИБС (р<0,001). В связи с выявленными гендерными особенностями, анализ показателей относительно концентрации раствори-

мого рецептора лептина в сыворотке крови проводили отдельно у мужчин и женщин.

Уровень РРЛ в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, разных возрастных групп значимо не различался (табл. 2).

У мужчин и женщин, больных ИБС, концентрация лептина в сыворотке крови была выше, чем у обследованных без ИБС (табл. 3). Концентрация лептина в сыворотке крови у женщин была выше, чем у мужчин во обеих исследуемых группах.

Уровень РРЛ так же, как и уровень его лиганда – лептина, в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, статистически значимо различался в зависимости от индекса массы тела. Так, наибольшая концентрация РРЛ и наименьшая концентрация лептина в сыворотке крови

Таблица 4

**Концентрации лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови у больных ИБС
с различными показателями индекса массы тела**

Table 4

**Concentrations of leptin and its soluble receptor in blood serum in CAD patients with different indices
of body mass index**

ИМТ, кг/м ²	n	РРЛ, нг/мл	Лептин, нг/мл	Индекс свободного лептина
<i>Мужчины</i>				
<25	29	11,9 (7,5; 12,1)	4,0 (2,4; 9,7)	33,6 (19,3; 52,9)
25–29,9	141	8,7 (7,3; 9,7)	5,9 (3,2; 8,8)	67,8 (35,2; 88,0)
≥30	95	7,6 (6,9; 8,2)	10,1 (5,1; 14,1)	132,9 (89,2; 190,4)
p		0,031 p ₁₋₂ =0,028; p ₂₋₃ =0,049; p ₁₋₃ =0,024	0,025 p ₁₋₂ =0,017; p ₂₋₃ =0,059; p ₁₋₃ =0,012	0,002 p ₁₋₂ =0,031; p ₂₋₃ =0,011; p ₁₋₃ <0,001
<i>Женщины</i>				
<25	45	13,8 (11,7; 14,7)	14,2 (12,2; 17,9)	102,9 (63,8; 140,1)
25–29,9	71	11,2 (9,2; 12,4)	18,5 (12,5; 23,85)	165,1 (111,5; 218,3)
≥30	84	9,4 (8,7; 11,1)	44,5 (26,7; 61,0)	473,4 (391,7; 580,3)
p		0,041 p ₄₋₅ =0,062; p ₅₋₆ =0,051; p ₄₋₆ =0,037	0,007 p ₄₋₅ =0,049; p ₅₋₆ =0,004; p ₄₋₆ <0,001	0,004 p ₄₋₅ =0,019; p ₅₋₆ <0,001; p ₄₋₆ <0,001

Таблица 5

**Концентрации лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови у больных ИБС
с различными показателями окружности талии**

Table 5

**Concentrations of leptin and its soluble receptor in blood serum in CAD patients with different indicators
of waist circumference**

Окружность талии, см	n	РРЛ, нг/мл	p	Лептин, нг/мл	p	Индекс свободного лептина	p
<i>Мужчины</i>							
<94	54	10,7 (8,8; 12,0)	0,031	5,3 (2,3; 12,7)	0,009	49,5 (38,1; 61,4)	<0,001
≥94	211	8,0 (7,0; 9,3)		10,3 (5,7; 17,1)		128,8 (64,0; 149,9)	
<i>Женщины</i>							
<80	32	13,0 (11,7; 13,8)	0,051	23,7 (15,6; 45,3)	0,078	182,3 (135,9; 227,1)	0,007
≥80	168	10,6 (8,9; 12,6)		32,7 (19,7; 41,8)		308,5 (231,4; 399,1)	

были выявлены у мужчин, больных ИБС, с нормальным ИМТ. Тогда как у мужчин с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) концентрация РРЛ была наименьшей, а концентрация лептина в сыворотке крови – наибольшей. Индекс свободного лептина статистически значимо увеличивается с ростом ИМТ (табл. 4).

Вместе с тем наибольшая концентрация РРЛ и наименьшая концентрация лептина в сыворотке крови были выявлены у женщин, больных ИБС, с нормальным ИМТ. Тогда как у женщин с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) концентрация РРЛ была наименьшей, а концентрация лептина в сыворотке крови – наибольшей. Так же, как и у мужчин, больных ИБС, у женщин индекс свободного лептина был статистически значимо выше при более высоких значениях ИМТ (табл. 4).

У мужчин, больных ИБС, концентрации лептина и его растворимого рецептора в сыворотке крови были исследованы в зависимости от окружности талии. Увеличение окружности талии у мужчин ≥94 см и у женщин ≥80 см (по критериям International Diabetes Federation, 2005 г.) отражает наличие абдоминального ожирения (АО). Так, у мужчин, больных ИБС, в сочетании с абдоминальным ожирением концентрация РРЛ в сыворотке крови была статистически значимо ниже, а лептина – значимо выше, чем у обследованных без АО. Индекс свободного лептина у мужчин был статистически значимо выше при сочетании ИБС с АО (табл. 5). У женщин значимых различий по концентрации РРЛ в сыворотке крови у женщин в зависимости от наличия АО не выявлено. Вместе с тем концентрация лептина в сыворотке крови была

Таблица 6

Показатели структурного и функционального состояния сердца и сосудов у больных ИБС в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Table 6

Indicators of the structural and functional state of the heart and blood vessels in CAD patients, depending on the concentration of soluble leptin receptor in serum

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл, n=94 (1 тертиль)	РРЛ 7,6–9,3 нг/мл, n=85 (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл, n=86 (3 тертиль)	Р
<i>Мужчины</i>				
Число больных, n	94	85	86	–
ФВЛЖ по Симпсон, %	53,5 (49,0; 64,0)	61,0 (58,0; 65,0)	58,0 (56,0; 65,0)	0,134
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	187,9 (146,2; 219,3)	180,5 (163,0; 198,0)	131,5 (128,7; 155,9)	0,030 p ₁₋₂ =0,427; p ₂₋₃ =0,019; p ₁₋₃ =0,012
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,8 (9,1; 10,7)	7,1 (5,8; 9,1)	7,0 (4,6; 9,4)	0,056
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (Эхо-КГ), мм	10,4 (6,9; 13,9)	8,2 (5,3; 10,7)	6,4 (4,3; 8,5)	0,046 p ₁₋₂ =0,099; p ₂₋₃ =0,062; p ₁₋₃ =0,037
ТЗСЛЖ, мм	11,0 (10,0; 12,0)	12,0 (11,0; 13,0)	10,9 (9,8; 12,8)	0,649
ТМЖП, мм	11,0 (10,0; 12,0)	12,0 (11,5; 12,5)	10,1 (8,9; 11,9)	0,286
ИММ, г/м ²	117,5 (109,0; 131,0)	111,5 (98,0; 122,0)	100,0 (99,0; 119,0)	0,411
Индекс объема ЛП, мл/м ³	44,0 (33,0; 51,0)	37,0 (34,0; 41,0)	38,5 (35,0; 48,0)	0,570
КИМ ОСА, мм	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	0,7 (0,7; 0,9)	0,052
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	94,0	70,6	66,7	0,042 p ₁₋₂ =0,052; p ₂₋₃ =0,129; p ₁₋₃ =0,022
<i>Женщины</i>				
Число больных, n	81	60	59	–
ФВЛЖ по Симпсон, %	50,5 (43,0; 62,0)	62,0 (56,5; 66,5)	52,0 (43,4; 60,6)	0,131
Объем ЭЖТ (КТ), см ³	179,8 (153,9; 181,8)	159,3 (153,9; 162,6)	132,5 (128,3; 136,7)	0,029 p ₁₋₂ =0,057; p ₂₋₃ =0,041; p ₁₋₃ =0,011
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (КТ), мм	9,0 (8,7; 10,3)	6,6 (5,5; 8,7)	6,2 (5,1; 7,3)	0,071
Толщина ЭЖТ в ПЖБ (Эхо-КГ), мм	9,4 (6,4; 13,4)	7,1 (4,8; 9,4)	5,9 (4,0; 7,8)	0,063
Толщина ЭЖТ над ПЖ (КТ), мм	6,9 (6,6; 7,2)	6,2 (4,9; 7,7)	5,2 (4,5; 7,1)	0,104
Толщина ЭЖТ над ПЖ (Эхо-КГ), мм	7,0 (4,7; 9,3)	6,5 (4,4; 8,6)	5,5 (3,7; 7,3)	0,085
ТЗСЛЖ, мм	10,8 (9,8; 12,9)	10,0 (9,2; 11,0)	10,0 (9,4; 11,0)	0,376
ТМЖП, мм	10,1 (9,5; 11,6)	10,0 (9,2; 10,2)	10,0 (9,4; 11,0)	0,662
ИММ, г/м ²	119,5 (96,0; 133,0)	110,0 (95,0; 116,0)	112,0 (104,0; 125,0)	0,379
Индекс объема ЛП, мл/м ³	38,0 (35,0; 45,5)	37,0 (34,0; 45,0)	33,0 (31,0; 41,0)	0,324
КИМ ОСА, мм	0,9 (0,9; 1,1)	0,9 (0,8; 0,9)	0,8 (0,8; 1,2)	0,842
АТБ в сонных артериях, % от числа больных в группе	61,5	71,4	64,3	0,906

статистически значимо выше у женщин, больных ИБС, в сочетании с АО. Индекс свободного лептина у женщин, так же, как и у мужчин, был статистически значимо выше при сочетании ИБС с АО (табл. 5).

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у больных ИБС

было проведено в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, разделенной на тертили (табл. 6). У мужчин, больных ИБС, с более низкой концентрацией РРЛ в сыворотке крови обращают на себя внимание значимо более высокие показатели объема ЭЖТ (по данным

Таблица 7

Показатели сыворотки крови, отражающие углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, гормоны жировой ткани у больных ИБС в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови

Table 7

Serum indicators reflecting carbohydrate and lipid metabolism, chronic inflammation, hormones of adipose tissue in CAD patients, depending on the concentration of soluble leptin receptor in blood serum

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл (1 тертиль)	РРЛ 7,6–9,3 нг/мл (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл (3 тертиль)	Р
<i>Мужчины</i>				
Число больных, n	94	85	86	–
Глюкоза, ммоль/л	6,9 (4,6; 9,2)	5,25 (5,0; 6,2)	5,3 (4,9; 5,8)	0,035 $p_{1-2}=0,031$; $p_{2-3}=0,378$; $p_{1-3}=0,037$
Мочевая кислота, мкмоль/л	360,0 (314,0; 390,0)	370,0 (337,5; 400,0)	346,0 (320,0; 410,0)	0,163
Инсулин, мкМЕ/мл	17,0 (11,4; 22,6)	10,4 (6,7; 13,8)	5,5 (2,6; 9,0)	0,020 $p_{1-2}=0,051$; $p_{2-3}=0,058$; $p_{1-3}=0,017$
НОМА-IR	1,8 (1,3; 2,4)	1,1 (0,5; 2,2)	0,7 (0,4; 0,9)	0,039 $p_{1-2}=0,057$; $p_{2-3}=0,065$; $p_{1-3}=0,012$
НОМА-FB	58,6 (56,9; 87,2)	58,7 (24,0; 87,1)	66,6 (34,6; 110,0)	0,091
Общий холестерин (ХС), ммоль/л	4,9 (3,6; 5,3)	5,0 (3,1; 6,1)	4,5 (4,1; 5,5)	0,703
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,26 (1,1; 1,46)	1,1 (1,2; 1,36)	1,17 (1,16; 1,58)	0,215
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 (1,37; 3,26)	2,42 (1,9; 3,3)	2,4 (1,9; 3,3)	0,786
Триглицериды, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,6)	1,9 (1,25; 2,6)	1,62 (0,99; 2,25)	0,173
ВЧ-СРБ, мг/л	3,0 (2,0; 5,2)	3,0 (1,5; 3,0)	3,0 (1,2; 3,2)	0,636
Лептин, нг/мл	14,7 (9,7; 19,8)	4,7 (3,1; 10,3)	5,1 (2,5; 7,3)	0,027 $p_{1-2}=0,019$; $p_{2-3}=0,195$; $p_{1-3}=0,029$
Адипонектин, нг/мл	8,9 (5,9; 17,0)	8,7 (6,9; 22,1)	8,9 (7,37; 18,5)	0,746
ВМАН, нг/мл	1,2 (0,35; 1,5)	2,4 (1,5; 3,9)	2,0 (1,14; 2,4)	0,055
Соотношение «лептин/адипонектин», кровь	1,4 (0,9; 1,9)	0,5 (0,2; 0,9)	0,5 (0,2; 0,7)	0,060
Оментин-1, нг/мл	6,7 (3,8; 9,8)	7,3 (4,4; 10,8)	7,7 (6,1; 11,3)	0,164
FAVR-4, нг/мл	80,1 (63,2; 106,3)	71,8 (60,9; 100,7)	70,0 (49,2; 110,3)	0,085
ИЛ-6, нг/мл	7,0 (4,9; 11,0)	4,6 (3,5; 5,7)	4,2 (2,7; 5,5)	0,035 $p_{1-2}=0,059$; $p_{2-3}=0,517$; $p_{1-3}=0,011$
ФНО-α, нг/мл	50,3 (33,0; 77,35)	65,7 (4,1; 94,7)	50,35 (2,5; 87,9)	0,388
<i>Женщины</i>				
Число больных, n	81	60	59	–
Глюкоза, ммоль/л	6,6 (4,3; 8,9)	5,9 (5,2; 6,7)	5,6 (5,4; 6,1)	0,052
Мочевая кислота, мкмоль/л	359,0 (328,0; 420,0)	298,5 (230,0; 393,5)	391,0 (238,5; 428,0)	0,721
Инсулин, мкМЕ/мл	14,4 (7,4; 22,6)	7,3 (4,3; 8,4)	7,8 (6,5; 8,6)	0,017 $p_{1-2}=0,004$; $p_{2-3}=0,755$; $p_{1-3}=0,005$
НОМА-IR	3,2 (1,7; 5,5)	1,8 (1,1; 2,1)	1,8 (1,6; 2,2)	0,031 $p_{1-2}=0,020$; $p_{2-3}=0,896$; $p_{1-3}=0,021$

Окончание табл. 7

Ending of Table 7

Показатель	РРЛ <7,5 нг/мл (1 тертиль)	РРЛ 7,6–9,3 нг/мл (2 тертиль)	РРЛ >9,4 нг/мл (3 тертиль)	Р
НОМА-FB	92,9 (59,0; 125,8)	69,5 (34,2; 79,2)	74,3 (49,4; 99,5)	0,034 P ₁₋₂ =0,013; P ₂₋₃ =0,087; P ₁₋₃ =0,028
ОХ, ммоль/л	4,5 (4,2; 4,7)	4,6 (4,0; 6,6)	4,6 (4,4; 7,6)	0,685
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,1; 1,5)	1,4 (1,2; 1,5)	1,2 (1,2; 1,7)	0,852
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,2 (2,0; 4,4)	2,1 (2,0; 4,4)	2,6 (2,3; 3,2)	0,571
Триглицериды, ммоль/л	1,3 (1,2; 1,6)	2,0 (1,1; 2,3)	1,6 (1,3; 2,0)	0,410
ВЧ-СРБ, мг/л	10,2 (3,7; 20,6)	4,8 (3,0; 8,5)	3,0 (2,0; 3,9)	0,025 P ₁₋₂ =0,038; P ₂₋₃ =0,419; P ₁₋₃ =0,006
Лептин, нг/мл	31,7 (13,4; 48,2)	25,8 (16,7; 38,9)	18,8 (12,5; 23,7)	0,029 P ₁₋₂ =0,078; P ₂₋₃ =0,091; P ₁₋₃ =0,010
Адипонектин, нг/мл	23,1 (11,3; 27,5)	30,8 (10,8; 47,8)	29,3 (19,7; 39,1)	0,089
ВМАН, нг/мл	2,4 (1,7; 3,6)	3,9 (1,9; 4,9)	2,1 (1,6; 2,9)	0,135
Соотношение «лептин/адипонектин» кровь	1,4 (1,1; 4,7)	0,8 (0,5; 2,3)	0,7 (0,5; 0,9)	0,102
Оментин-1, нг/мл	6,4 (3,4; 7,6)	10,9 (9,4; 18,0)	14,3 (10,7; 19,2)	0,014 P ₁₋₂ =0,057; P ₂₋₃ =0,084; P ₁₋₃ =0,007
FABP-4, нг/мл	165,7 (100,0; 232,2)	143,7 (107,2; 303,3)	71,5 (51,2; 107,8)	0,019 P ₁₋₂ =0,067; P ₂₋₃ =0,017; P ₁₋₃ =0,012
ИЛ-6, нг/мл	5,8 (5,4; 18,7)	5,4 (3,5; 8,5)	3,8 (2,2; 6,1)	0,069
ФНО-α, нг/мл	86,2 (12,7; 140,9)	46,5 (19,0; 93,8)	25,4 (13,9; 94,7)	0,021 P ₁₋₂ =0,035; P ₂₋₃ =0,067; P ₁₋₃ =0,003

КТ сердца), толщины ЭЖТ в ПЖБ (по данным Эхо-КГ), а также более высокая частота встречаемости атеросклеротических бляшек (АТБ) в общих сонных артериях. При анализе других показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов значимых различий выявлено не было (табл. 6).

Изучение показателей структурного и функционального состояния сердца и сосудов у женщин, больных ИБС, показало, что при с концентрации РРЛ в сыворотке крови менее 10,2 нг/мл объем ЭЖТ (по данным КТ) больше, чем у пациенток с концентрацией РРЛ более 10,3 нг/мл. При анализе других показателей значимых различий выявлено не было (табл. 6).

Содержание показателей сыворотки крови, отражающих углеводный и липидный обмен, хроническое воспаление, а также гормонов жировой ткани у мужчин, больных ИБС, изучено в зависимости от концентрации растворимого рецептора лептина в сыворотке крови, также разделенной на тертили (табл. 7). Так, обследованные с более низкой концентрацией РРЛ в сыворотке крови (менее 7,5 нг/мл)

имели значимые различия показателей углеводного обмена, которые выражались в более высокой концентрации глюкозы и инсулина сыворотки крови, более высоком индексе НОМА-IR, чем при уровне РРЛ более 9,4 нг/мл. Также пациентам мужского пола, выделенным в первый тертиль по уровню концентрации РРЛ, были свойственны более высокий уровень лептина сыворотки крови и соотношения «лептин/адипонектин» сыворотки крови. Особенностью пациентов-мужчин с уровнем РРЛ в сыворотке крови менее 7,5 нг/мл было и более высокое содержание интерлейкина-6 в крови (табл. 7).

В то время как у женщин с более низкой концентрацией РРЛ в сыворотке крови (менее 10,2 нг/мл) выявлены значимо более высокий уровень инсулина сыворотки крови, более высокий индекс НОМА-IR, показатель которого в данном наблюдении составил 3,2 (1,7; 5,5), что соответствует наличию инсулинорезистентности, а также в первом тертиле был более высокий индекс и НОМА-FB, чем при уровне РРЛ более 10,3 нг/мл. Также пациентам женского пола с

Концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, со стенозами 1–2, 3 и более коронарных артерий и в группе сравнения без ИБС

Table 8

Concentration of soluble leptin receptor in blood serum of men and women with CAD with stenoses of 1–2, 3 or more coronary arteries and in the comparison group without CAD

Исследуемая группа	№ группы	n	РРЛ, нг/мл	p	№ группы	n	РРЛ, нг/мл	p
			Мужчины				Женщины	
Группа сравнения без ИБС	1	46	12,9 (11,2; 16,1)	P ₁₋₂ =0,002	6	38	14,9 (12,3; 17,9)	P ₆₋₇ =0,002; P ₁₋₆ =0,009; P ₂₋₇ <0,001
ИБС, все стенозы	2	198	8,4 (7,4; 9,9)		7	145	11,2 (9,0; 12,9)	
Группа сравнения	3	46	12,9 (11,2; 16,1)	P ₃₋₄ =0,003; P ₄₋₅ =0,927; P ₃₋₅ =0,002	8	38	14,9 (12,3; 17,9)	P ₈₋₉ =0,002; P ₉₋₁₀ =0,943; P ₈₋₁₀ =0,002
ИБС, стеноз 1–2 коронарных артерий >70 %	4	86	8,8 (7,3; 10,1)		9	78	11,3 (10,3; 13,9)	
ИБС, стеноз 3 и более коронарных артерий >70 %	5	112	8,2 (7,4; 9,6)		10	67	10,5 (8,9; 12,6)	

концентрацией РРЛ менее 12,3 нг/мл был свойствен более высокий уровень лептина сыворотки. Особенностью женщин, больных ИБС, с уровнем РРЛ в сыворотке крови менее 10,2 нг/мл было и более высокое содержание маркеров хронического воспаления, таких как ВЧ-СРБ и ФНО-α. У женщин, больных ИБС, с наиболее высокой концентрацией РРЛ выявлен значимо более высокий уровень антиатерогенного адипокина – оментина-1 – в сыворотке крови и, вместе с тем, более низкая концентрация проатерогенного маркера – ФАВР-4 (табл. 7).

При проведении корреляционного анализа выявлен ряд статистически значимых связей между уровнем РРЛ и изучаемыми показателями у мужчин и женщин, больных ИБС.

У мужчин выявлен ряд связей между уровнем РРЛ и следующими показателями: заметная обратная связь с лептином сыворотки крови ($r=-0,520$, $p=0,021$); умеренная обратная связь с возрастом ($r=-0,349$, $p=0,011$); умеренная обратная связь с массой тела ($r=-0,326$, $p=0,018$); заметная обратная связь с ОТ ($r=-0,537$, $p<0,001$); умеренная обратная связь с ИМТ ($r=-0,431$, $p=0,001$).

У женщин выявлен ряд связей между уровнем РРЛ и следующими показателями: заметная обратная связь с уровнем инсулина ($r=-0,549$, $p=0,015$) и индексом НОМА ($r=-0,621$, $p=0,009$); умеренная обратная связь с возрастом ($r=-0,466$, $p=0,002$); заметная обратная связь с массой тела ($r=-0,537$, $p<0,001$); умеренная обратная связь с окружностью талии ($r=-0,486$, $p<0,001$); заметная обратная связь с ИМТ ($r=-0,628$, $p<0,001$); заметная обратная связь со средней толщиной КИМОСА ($r=-0,669$, $p=0,014$).

Индекс свободного лептина в подгруппе мужчин заметно и прямо коррелировал ХС ЛПНП сыворотки крови ($r=0,594$, $p=0,027$), а также с окружностью талии ($r=0,622$, $p<0,001$).

У женщин, больных ИБС, индекс свободного лептина прямо коррелировал с окружностью талии,

сила связи умеренная ($r=0,486$, $p=0,014$), и с высокой силой связи с индексом НОМА-IR ($r=0,768$, $p<0,001$).

Учитывая полученные выше данные, была исследована концентрация РРЛ в сыворотке крови у мужчин и женщин, больных ИБС, в зависимости от тяжести коронарного атеросклероза, а именно – у больных с гемодинамически значимыми стенозами 1–2, 3 и более коронарных артерий и в группе сравнения без ИБС. В анализ были включены только те обследованные, которым, кроме определения в сыворотке крови РРЛ, была выполнена и КАГ (табл. 8). Концентрация РРЛ в сыворотке крови у мужчин из группы сравнения без ИБС была значимо ниже, чем у женщин. Концентрация РРЛ сыворотки крови у мужчин, больных ИБС, была также значимо ниже, чем у женщин, больных ИБС. Концентрация РРЛ в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС была ниже, чем у мужчин без ИБС. Женщины, страдающие ИБС, также имели меньший уровень РРЛ сыворотки крови по сравнению с женщинами без ИБС. Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, различий по концентрации РРЛ в зависимости от числа пораженных атеросклерозом КА не было (табл. 8).

Проведенное исследование показало, что концентрация растворимого рецептора лептина в сыворотке крови у больных ИБС значимо ниже, чем у обследованных без ИБС, а также ниже у мужчин, чем у женщин. Гендерные особенности различий концентрации РРЛ в крови согласуются с данными более ранних исследований [9]. Однако данные о снижении уровня РРЛ в крови у больных ИБС противоречивы. Так, по данным более раннего исследования [10], у пациентов с ангиографически установленной ИБС только концентрация лептина оказалась значительно ниже, различий же в концентрации РРЛ выявлено не было. В последующих работах появились данные о негативном метаболическом влиянии низкой концентрации РРЛ, которое сопровождалось резистентностью к инсулину и снижением функциональной

активности β -клеток поджелудочной железы на модели гомеостаза [11], которые являются независимыми факторами риска развития атеросклероза [12].

Настоящее исследование выявило снижение концентрации РРЛ одновременно с увеличением ИМТ как у мужчин, так и у женщин, что может являться причиной развития не только инсулинорезистентности, но и развития резистентности к лептину, прогрессированию их метаболически негативных эффектов и атеросклероза, что согласуется с данными более ранних исследований [9, 12].

В представленной работе у больных ИБС степень увеличения жировой массы тела, выражаемая в более высоких показателях ИМТ и окружности талии, а значит, и наличие ожирения ассоциировались с более низкими показателями РРЛ в сыворотке крови и более высоким индексом свободного лептина. Повышение индекса свободного лептина отражает нарушение связей в системе «лептин – рецептор» и отражает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, что подтверждается заметной отрицательной связью между уровнями РРЛ и лептина в сыворотке крови у мужчин с ИБС. Известно, что связанная с ожирением гиперлептинемия является причиной развития нечувствительности к лептину, т. е. лептинорезистентности. На протяжении многих лет исследователями вычисляется индекс свободного лептина, точно отражающий баланс в системе «лептин – рецептор» [13]. Данная работа свидетельствует о том, что расчетный индекс свободного лептина может быть использован для объективной оценки лептинорезистентности у мужчин и женщин, больных ИБС, независимо от наличия ожирения.

Учитывая, что все включенные в исследование больные ИБС имели абсолютные показания и получали лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, а обследованные из группы сравнения не имели показаний и не получали подобную терапию, необходимо упомянуть, что, по данным литературы [14, 15], терапия статинами приводит к снижению концентрации лептина в крови и значимо не влияет на концентрацию его растворимого рецептора. Однако данный эффект статинов не имеет существенного клинического значения, так как описанное снижение уровня лептина недостаточно для подавления его негативного метаболического влияния, что явно показано в данной работе при сравнении с пациентами группы сравнения.

Описано, что статин-зависимое снижение лептина в крови обусловлено подавлением экспрессии мРНК лептина в адипоцитах белой жировой ткани не зависит от действующего вещества и дозы ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Эффект достигается, в первую очередь, опосредованно через внеклеточные регулируемые сигнальные киназные пути и систему гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом [14]. Нужно помнить, что одно из главных свойств лептина – регуляция пищевого поведения и достижение чувства насыщения [8, 11], следовательно, статин-зависимое снижение лептина в какой-то мере может способствовать подавлению чувства

насыщения и увеличению потребления пищи, что создает порочный круг поддержания жировой массы тела и повышенной концентрации лептина [14] и его негативных метаболических эффектов на фоне терапии статинами по сравнению с группой сравнения.

При анализе данных также было выявлено, что при концентрации РРЛ в сыворотке крови менее 7,5 нг/мл у мужчин, больных ИБС, частота встречаемости АО возрастает одновременно с увеличением объема и толщины ЭЖТ (один из типов висцерального жира) и более высокой частотой встречаемости атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях. Необходимо отметить, что адипоциты эпикардальной жировой ткани отличаются выраженным провоспалительным профилем секреции, который оказывает непосредственное варокринное и паракринное влияние на миокард и коронарные артерии, так как между эпикардальным жиром и тканями сердца отсутствует разделительная фасция [16, 17].

Одновременно с этим, по данным проведенного исследования, при более низком содержании РРЛ в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС, были также выявлены более высокие концентрации глюкозы, инсулина, интерлейкина-6, лептина сыворотки крови, соотношения «лептин/адипонектин» сыворотки крови и более высокий индекс НОМА-IR. Подобные наблюдения других авторов [18] заставляют обсуждать взаимосвязь низкого содержания РРЛ в крови с риском развития и прогрессирования атеросклероза и признать снижение этого показателя звеном атерогенного каскада.

По результатам данного исследования, у женщин, больных ИБС, с концентрацией РРЛ менее 10,2 нг/мл выявлена большая частота встречаемости сахарного диабета (СД) и выявлен наибольший объем ЭЖТ, тогда как у пациенток с концентрацией РРЛ в сыворотке крови более >12,4 нг/мл частота СД была наименьшей. Также женщины, больные ИБС, с концентрацией РРЛ менее 10,2 нг/мл отличались более высоким уровнем ВЧ-СРБ, ФНО- α , FАВР-4, инсулина сыворотки крови и инсулинорезистентностью. Гиперинсулинемия стимулирует синтез лептина адипоцитами белой жировой ткани, который, в свою очередь, подавляет секрецию инсулина поджелудочной железой, стимулирует выработку провоспалительных факторов фибробластами и гепатоцитами, а также подавляет регуляцию лептиновых рецепторов в гипоталамусе [19]. Таким образом, снижение активности рецепторов лептина может быть обусловлено гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину [19]. Данная взаимосвязь подтверждена в данной работе отрицательной связью между уровнем РРЛ и содержанием в сыворотке крови лептина, инсулина и индексом НОМА-IR.

Вместе с тем, по полученным данным, у женщин, больных ИБС, с наиболее высокой концентрацией РРЛ в крови и менее выраженным ожирением уровень антиатерогенного адипокина – оментина-1 – в сыворотке крови был значимо выше. Среди причин прогрессирования атеросклероза при ИБС многими авторами обсуждается дисбаланс синтеза адипокинов при ожирении [10, 13, 17].

Несмотря на то, что, по полученным данным, концентрация РРЛ в сыворотке крови у больных ИБС была значимо ниже, чем у обследованных без ИБС, различий по концентрации РРЛ в зависимости от выраженности атеросклероза КА выявлено не было, что согласуется с данными более раннего исследования [10].

Заключение

Снижение концентрации растворимых рецепторов лептина в сыворотке крови у больных ИБС зависит от увеличения степени абдоминального ожирения у мужчин и эпикардального ожирения у мужчин и женщин, а также может быть причиной развития и прогрессирования инсулинорезистентности, резистентности к лептину, хронического воспаления. Низкая концентрация РРЛ у больных ИБС ассоциируется с ожирением, проатерогенными и провоспалительными маркерами сердечно-сосудистых заболеваний.

Повышение индекса свободного лептина отражает нарушение связей в системе «лептин – рецептор» и отражает механизмы компенсации для преодоления резистентности периферических тканей к лептину, что подтверждается заметной отрицательной связью между уровнями лептина и его растворимых рецепторов в сыворотке крови у мужчин, больных ИБС. Как у мужчин, так и у женщин, больных ИБС, различий по концентрации растворимых рецепторов лептина в зависимости от числа пораженных атеросклерозом коронарных артерий не было.

Вместе с тем ограничением данного исследования является относительно небольшая выборка пациентов, которая, однако, позволила статистически идентифицировать значимость низкой концентрации растворимых рецепторов лептина в патогенезе ИБС. Также пациенты с ИБС, включенные в это исследование, имели значимое поражение коронарных артерий атеросклерозом, поэтому представляют собой лишь небольшую часть больных, и наши результаты не могут распространяться на больных ИБС с клинически не значимым коронарным атеросклерозом. Поэтому необходимы дальнейшие фундаментальные и клинические исследования патогенеза ИБС и развития осложнений, которые послужат основой для разработки персонализированных подходов к лечению.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgements

Автор выражает признательность за оказанную помощь в осуществлении работы сотрудникам ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова» Елене Николаевне Ляпиной, врачу-радиологу отделения лучевой диагностики; Сергею Евгеньевичу Нифонтову, врачу отделения функциональной диагностики клиники факультетской терапии; Алексею Владимировичу Бирюкову, канд. мед. наук, заведующему отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1. / The author thanks Dr. E. N. Lyapina, S. E. Nifontov, A. V. Biryukov for invaluable technical assistance.

Литература / References

1. Shahjehan RD, Bhutta BS. Coronary Artery Disease. 2021 Feb 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021:33231974.
2. Концепция развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 г. URL: [http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom %2012/1-9.pdf](http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf) (дата обращения: 21.05.2021). [Konceptsiya razvitiya sistemy zdavooohraneniya v Rossijskoj Federacii do 2020 g. Available at: [http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom %2012/1-9.pdf](http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2012/1-9.pdf) (accessed: 21.05.2021)].
3. Dwivedi AK, Dubey P, Cistola DP, Reddy SY. Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: Updated Evidence from Meta-analysis Studies // *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(4):25. Doi: 10.1007/s11886-020-1273-y.
4. Buschmann K, Wrobel J, Chaban R, Rösch R, Ghazy A, Hanf A, Schäfer K, Daiber A, Beiras-Fernandez A, Vahl CF. Body Mass Index (BMI) and Its Influence on the Cardiovascular and Operative Risk Profile in Coronary Artery Bypass Grafting Patients: Impact of Inflammation and Leptin // *Oxid Med Cell Longev*. 2020:5724024. Doi: 10.1155/2020/5724024.
5. Полякова Е. А., Нифонтов С. Е., Бутото М. И. и др. Возможность ультразвукового метода исследования эпикардальной жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца при различной тяжести поражения коронарных артерий // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2019. – Т. 4, № 37. – С. 54–63. [Polyakova EA, Nifontov SE, Butomo MI, Berkovich OA, Baranova EI. Possibilities of an ultrasound method for studying epicardial adipose tissue in patients with coronary heart disease with varying severity of coronary artery disease. *Ateroskleroz i dyslipidemii*. 2019;4(37):54–63. (In Russ.)]. Doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2019.04.0006
6. Ganguly R, Khanal S, Mathias A, Gupta S, Lallo J, Sahu S, Ohanyan V, Patel A, Storm K, Datta S, Raman P. TSP-1 (Thrombospondin-1) Deficiency Protects ApoE-/- Mice Against Leptin-Induced Atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020. 17:ATVBAHA120314962. Doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314962.
7. Sithu SD, Malovichko MV, Riggs KA, Wickramasinghe NS, Winner MG, Agarwal A, Hamed-Berair RE, Kalani A, Riggs DW, Bhatnagar A, Srivastava S. Atherogenesis and metabolic dysregulation in LDL receptor-knockout rats. *JCI Insight*. 2017;2(9):E86442. Doi: 10.1172/jci.insight.86442.
8. Dornbush S, Aeddula NR. Physiology, Leptin. 2020 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30725723.
9. Williams PT. Quantile-specific heritability of sibling leptin concentrations and its implications for gene-environment interactions // *Sci Rep*. 2020;10(1):22152. Doi: 10.1038/s41598-020-79116-1.
10. Hoefle G, Saely CH, Risch L, Rein P, Koch L, Schmid F, Aczél S, Marte T, Langer P, Drexel H. Leptin, leptin soluble receptor and coronary atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 2007;37(8):629–36. Doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01842.x.
11. Morioka T, Emoto M, Yamazaki Y, Kurajoh M, Motoyama K, Mori K, Fukumoto S, Shioi A, Shoji T, Inaba M. Plasma soluble leptin receptor levels are associated with pancreatic β -cell dysfunction in patients with type 2 diabetes // *J Diabetes Invest*. 2018;9(1):55–62. Doi: 10.1111/jdi.12657.
12. Naryzhnaya NV, Koshelskaya OA, Kologrivova IV, Kharitonova OA, Evtushenko VV, Boshchenko AA. Hyper trophy and Insulin Resistance of Epicardial Adipose Tissue Adipocytes: Association with the Coronary Artery Disease Severity // *Biomedicine*. 2021;9(1):64. Doi: 10.3390/biomedicine9010064.
13. Hendarto A, Nagrani DG, Meiliana A, Sastroasmoro S, Sjarif DR. Determinants of Circulating Soluble Leptin Recep-

tor and Free Leptin Index in Indonesian Pre-Pubertal Obese Male Children: A Preliminary Cross-Sectional Study // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(2):163–173. Doi: 10.5223/pghn.2020.23.2.163.

14. Singh P, Zhang Y, Sharma P, Covassin N, Soucek F, Friedman PA, Somers VK. Statins decrease leptin expression in human white adipocytes // *Physiol Rep*. 2018;6(2):E13566. Doi: 10.14814/phy2.13566.

15. Al-Azzam SI, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzayadeen RN. The effect of leptin promoter and leptin receptor gene polymorphisms on lipid profile among the diabetic population: modulations by atorvastatin treatment and environmental factors // *J Endocrinol Invest*. 2014;37(9):835–42. Doi: 10.1007/s40618-014-0113-6.

16. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, Antonova LV, Matveeva VG, Uchasova EG, Fanaskova EV, Karetnikova VN, Ivanov SV, Barbarash OL. 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: 10.1007/s10517-017-3860-5.

17. Полякова Е. А., Беркович О. А., Баранова Е. И. Прогностическое значение толщины эпикардальной жировой ткани у больных ишемической болезнью сердца, перенесших реваскуляризацию миокарда // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60, № 3. – С. 4–13. [Polyakova EA, Berkovich OA, Baranova EI. Prognostic Value of Epicardial fat thickness in Coronary Heart Disease Patients After Myocardial Revascularization // *Kardiologiya*. 2020;60(3):4–13. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2020.3.n874.

18. Luo W, Bodary PF, Shen Y, Wickenheiser KJ, Ohman MK, Guo C, Bahrou KL, Myers MG Jr, Eitzman DT. Leptin receptor-induced STAT3-independent signaling pathways are protective against atherosclerosis in a murine model of obesity and hyperlipidemia // *Atherosclerosis*. 2011;214(1):81–5. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.009.

19. Boucsein A, Kamstra K, Tups A. Central signalling cross-talk between insulin and leptin in glucose and energy homeostasis. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(4):E12944. Doi: 10.1111/jne.12944.

Информация об авторе

Полякова Екатерина Анатольевна – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия; старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда Центра экспериментального биомоделирования, Институт экспериментальной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: polyakova_ea@yahoo.com.

Author information

Polyakova Ekaterina A. – Associate professor, Department of Faculty Therapy, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia; Senior Researcher, Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia, e-mail: polyakova_ea@yahoo.com.