

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575:616.127-055.1

Экспрессия гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца

Е. А. Полякова¹, А. С. Драганова¹, Д. А. Колодина¹,
С. Е. Нифонтов¹, Г. В. Алексеева¹, О. С. Колесник¹,
В. В. Мирошникова², А. А. Пантелеева^{1,2},
И. А. Побожьева^{1,2}, Н. Д. Разгильдина², В. К. Новиков³,
А. С. Немков¹, Д. В. Маслевцов¹, В. И. Гавриленков¹,
О. В. Галкина¹, О. Д. Беляева¹, С. Н. Пчелина^{1,2},
О. А. Беркович¹, Е. И. Баранова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицин-
ский университет имени академика И. П. Павлова»,
Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Петербургский институт ядерной физики
имени Б. П. Константинова» Национального исследователь-
ского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Полякова Екатерина Анатольевна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6–8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
Тел./факс: +7(812)338–66–46.
E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

*Статья поступила в редакцию
01.11.17 и принята к печати 16.11.17.*

Резюме

Высокий уровень паракринной активности висцеральной жировой ткани связан с риском развития атеросклероза. Эпикардиальная жировая ткань синтезирует многочисленные адипоцитокينات (лептин, адипонектин и другие) и провоспалительные медиаторы, локальное и системное воздействие которых может иметь значение в развитии атеросклероза коронарных артерий. В патогенезе атеросклероза обсуждается роль такого адипоцитокина, как лептин. **Цель исследования** — оценить уровень экспрессии гена лептина в эпикардиальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** В исследование включено 106 мужчин, 57 из которых — пациенты с ИБС и 49 обследованных — группа сравнения без ИБС. Образцы эпикардиальной жировой ткани были получены у 57 мужчин, которым выполнялось коронарное шунтирование, и у 8 мужчин, оперированных по поводу клапанных пороков сердца без атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии и без клинических признаков ИБС. Всем пациентам выполнялись эхокардиография с измерением толщины эпикардиальной жировой ткани и коронароангиография. Уровень лептина сыворотки крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Уровень мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) гена лептина в эпикардиальной жировой ткани оценивали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** У мужчин более высокий уровень мРНК гена лептина в эпикардиальной жировой ткани ассоциирован с поражением крупных коронарных артерий. У пациентов с ИБС при значимом стенозе 3 и более коронарных артерий уровень экспрессии гена лептина был

значимо выше, чем при стенозе 1–2 артерий, и выше, чем у обследованных без поражения коронарного русла: $2,84 \pm 0,04$ условных единиц экспрессии (УЕЭ), $1,91 \pm 0,03$ УЕЭ и $1,41 \pm 0,02$ УЕЭ соответственно ($p < 0,05$). **Заключение.** Повышение уровня экспрессии гена лептина в эпикардальной жировой ткани играет роль в патогенезе атеросклеротического поражения коронарных артерий у мужчин.

Ключевые слова: эпикардальная жировая ткань, экспрессия гена лептина, лептин, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Полякова Е. А., Драганова А. С., Колодина Д. А., Нифонтов С. Е., Алексеева Г. В., Колесник О. С., Мирошникова В. В., Пантелеева А. А., Побожьева И. А., Разгильдина Н. Д., Новиков В. К., Немков А. С., Маслевцов Д. В., Гавриленков В. И., Галкина О. В., Беляева О. Д., Пчелина С. Н., Беркович О. А., Баранова Е. И. Экспрессия гена лептина в эпикардальной жировой ткани у мужчин с ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2017;23(6):488–497. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497

Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease

E. A. Polyakova¹, A. S. Draganova¹, D. A. Kolodina¹,
S. E. Nifontov¹, G. V. Alekseeva¹, O. S. Kolesnik¹,
V. V. Miroshnikova², A. A. Panteleeva^{1,2},
I. A. Pobozheva^{1,2}, N. D. Razgildina², V. K. Novikov³,
A. S. Nemkov¹, D. V. Maslevtsov¹, V. I. Gavrilentsov¹,
O. V. Galkina¹, O. D. Belyaeva¹, S. N. Pchelina^{1,2},
O. A. Berkovich¹, E. I. Baranova¹

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

² B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute
National Research Center “Kurchatov Institute”,
Gatchina, Russia

³ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina A. Polyakova,
First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg,
6–8 Lev Tolstoy street, St Petersburg,
197022 Russia.
Phone/fax: +7(812)338–66–46.
E-mail: polyakova_ea@yahoo.com

Received 1 November 2017;
accepted 16 November 2017.

Abstract

Objective. Evaluate leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease (CHD). **Design and methods.** We enrolled 106 males: 57 males with CHD aged $61,3 \pm 1,1$ years old and 49 males without CHD aged $57,3 \pm 1,3$ years old ($p > 0,05$). Epicardial adipose tissue (EAT) specimens were obtained in 65 males (57 males with CHD and 8 males with valvular heart disease without CHD) undergoing cardiac surgery. Serum leptin was measured by immune enzyme assay (IEA). Leptin mRNA (messenger ribonucleic acid) level in EAT was assessed by real-time polymerase chain reaction. All patients underwent coronaroangiography and echocardiography. **Results.** Leptin mRNA level in EAT was significantly higher in males with CHD and atherosclerosis of main coronary arteries. Patients with multivessel (3 and more coronary arteries) atherosclerotic lesions showed higher leptin mRNA level in EAT than in subjects with lesions of 1–2 coronary artery and in patients without CHD: $2,84 \pm 0,04$ (RU), $1,91 \pm 0,03$ RU and $1,41 \pm 0,02$ RU, respectively ($p < 0,05$). **Conclusions.** Paracrine activity of epicardial adipose tissue plays a role in the pathogenesis of coronary atherosclerotic lesions in males.

Key words: epicardial adipose tissue, leptin gene expression, leptin, atherosclerosis, coronary heart disease, cardiovascular risk

For citation: Polyakova EA, Draganova AS, Kolodina DA, Nifontov SE, Alekseeva GV, Kolesnik OS, Miroshnikova VV, Panteleeva AA, Pobozheva IA, Razgildina ND, Novikov VK, Nemkov AS, Maslevtsov DV, Gavrilentsov VI, Galkina OV, Belyaeva OD, Pchelina SN, Berkovich OA, Baranova EI. Leptin gene expression in epicardial adipose tissue in males with coronary heart disease. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2017;23(6):488–497. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-6-488-497

Введение

Эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ) является эндокринным и паракринным органом, продуцирующим большое количество адипоцитокинов и провоспалительных субстанций, играющих роль не только в развитии ожирения и метаболического синдрома, но и ишемической болезни сердца (ИБС) [1].

ЭЖТ — один из типов висцеральной жировой ткани, непосредственно прилегающей к миокарду и окружающей коронарные артерии. Между ЭЖТ и миокардом не существует анатомических образований — жировая ткань непосредственно прилегает к миокарду и пронизывает толщу сердечной мышцы, оказывая паракринное и вазокринное воздействие [2]. ЭЖТ располагается между миокардом и висцеральным листком перикарда [3].

Клетки ЭЖТ, как и клетки брыжейки тонкой кишки и сальника, происходят из спланхноплевральной мезодермы, в то время как перикардальная жировая ткань имеет мезодермальное происхождение [4].

У жировых депо, окружающих сердце, различное кровоснабжение. ЭЖТ снабжается кровью за счет ветвей коронарных артерий, а перикардальная жировая ткань — за счет других артерий, таких, как *a. pericardiacophrenica*, ветви *a. mammaria interna*. Следовательно, ЭЖТ и миокард имеют общее кровоснабжение [5]. Такая общность кровоснабжения является предпосылкой для изучения свойств ЭЖТ, потенциально влияющих на риск развития ИБС и на прогноз пациентов с патологией коронарных артерий.

Предполагается, что ЭЖТ может играть патологическую роль в формировании атеросклероза коронарных артерий и в дестабилизации атеросклеротических бляшек [6]. Учитывая анатомическую близость ЭЖТ к коронарным артериям, была выдвинута гипотеза о том, что ЭЖТ действует через вазокринный механизм, высвобождая провоспалительные медиаторы непосредственно в близлежащие артерии [7]. В нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между ЭЖТ и ИБС [2, 8, 26]. Была установлена связь между объемом ЭЖТ и наличием атеросклеротической бляшки в артерии, прилежащей к участку с наибольшей толщиной эпикардального жира [8].

Кроме того, существует версия о потенциальной паракринной активности ЭЖТ при атеросклерозе коронарных артерий [9]. Исследование, основанное на данных позитронно-эмиссионной томографии, показало прямую связь толщины ЭЖТ с частотой инфаркта миокарда, уровнем тропонина сыворотки крови и степенью стеноза коронарных

артерий [10]. В исследовании ROMICAT II (Rule Out Myocardial Infarction/Ischemia Using Computer Assisted Tomography) с помощью метода компьютерной томографии сравнили внутригрудные отложения жировой клетчатки (перикоронарные, эпикардальные, периаортальные и экстракардиальные) со степенью выраженности коронарного атеросклероза. Было выявлено, что толщина перикоронарного жирового депо коррелирует как с воспалительными биомаркерами, так и с выраженностью коронарного атеросклероза, вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и других сердечно-сосудистых факторов риска, создавая высокую вероятность развития острого коронарного синдрома [11].

Обсуждая роль гормональной активности жировой ткани, следует отметить, что в проспективном популяционном исследовании, проведенном Thøgersen A. M. с соавторами (2004), было показано, что исходный уровень лептина был значительно выше у тех пациентов, у которых впоследствии развился инфаркт миокарда [12]. Этот факт впоследствии был подтвержден Sattar N. с соавторами (2009), показавшими, что независимым предиктором инфаркта миокарда у мужчин и женщин с артериальной гипертензией является высокий уровень лептина сыворотки крови. Определив концентрацию лептина в крови, можно прогнозировать риск инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска [13]. Данную закономерность можно объяснить патогенетическим влиянием гиперлептинемии на гемодинамику, функцию эндотелия, углеводный обмен, окислительную модификацию липопротеинов плазмы крови. Лептин оказывает и другие проатерогенные эффекты, участвуя в процессах гемостаза, хронического воспаления, гипертрофии гладкомышечных клеток, активации функции тромбоцитов, что сопровождается ремоделированием сердца и сосудов и значительно увеличивает риск развития ИБС у мужчин и женщин [14–18].

Изучение механизмов локального воздействия ЭЖТ на формирование атеросклероза продолжается.

У пациентов с ИБС, помимо оценки уровня циркулирующего в крови лептина, представляется особенно значимым изучение тканеспецифичной экспрессии гена лептина в ЭЖТ и ее сравнение с экспрессией в других видах жировой ткани. Изучение роли лептина, проатерогенного адипоцитокина на разных этапах его синтеза позволит расширить представление о патогенезе ИБС и разработать персонализированный подход к профилактике и терапии ИБС и осложнений этого заболевания.

Большинство результатов, характеризующих роль ЭЖТ, основано на данных наблюдательных ис-

следований и немногочисленных экспериментальных работ. Клинические исследования у человека имеют существенные ограничения в связи с трудностями анатомического доступа к получению ЭЖТ для последующего исследования. Исходя из этого, исследование ЭЖТ у пациентов с ИБС представляет большой интерес.

Цель исследования — оценить экспрессию гена лептина в ЭЖТ у мужчин с ИБС.

Материалы и методы

Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование было включено 106 мужчин, 57 из которых — пациенты с ИБС и 49 обследованных — группа сравнения без ИБС. Критерии не включения: вторичный характер ожирения и артериальной гипертензии, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественное новообразование, почечная недостаточность, тяжелая патология печени, системное заболевание соединительной ткани, острая ревматическая лихорадка, инфекционный эндокардит, гипо/гипертиреоз, органические заболевания головного мозга, алкоголизм, наркомания, острое нарушение мозгового кровообращения.

Средний возраст мужчин с ИБС составил $61,3 \pm 1,1$ года, а мужчин из группы сравнения — $57,3 \pm 1,3$ года. Значимых различий по возрасту между группами обследованных не было ($p > 0,05$). Характеристика обследованных, данные лабораторных и инструментальных методов исследования представлены в таблице 1. Все пациенты с ИБС получали терапию антиагрегантами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или сартанами, ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) — статинами.

Образцы ЭЖТ были получены у 57 мужчин, которым выполнялось коронарное шунтирование, и у 8 мужчин, оперированных по поводу клапанных пороков сердца без клинических признаков ИБС и атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии. Полученные образцы тканей немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре -80°C до момента исследования.

Уровень лептина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы DRG (США). DRG ELISA представляет собой набор для иммуноферментного

анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвич».

Эхокардиографическое исследование выполнено на ультразвуковом сканере экспертного класса GE VIVID 7 Dimension. Основные эхокардиографические показатели и толщину ЭЖТ оценивали фазированным матричным секторным датчиком M4S. ЭЖТ при эхокардиографическом исследовании определяется как эхонегативное пространство, непосредственно окружающее структуры сердца и отделенное висцеральным листком перикарда от перикардальной жировой ткани. В рамках протокола исследования толщину ЭЖТ определяли в нескольких точках в трех стандартных позициях. В длинной оси парастернальной позиции над передней стенкой правого желудочка была определена минимальная, максимальная и наиболее усредненная толщина ЭЖТ. В длинной оси парастернальной позиции за задней стенкой левого желудочка было определено среднее значение толщины ЭЖТ. В апикальной четырехкамерной позиции определяли значение толщины ЭЖТ над верхушкой правого желудочка и среднее значение толщины ЭЖТ на уровне срединного сегмента свободной стенки правого желудочка. В расчет принимали среднее значение толщины ЭЖТ, измеренной во всех точках.

По данным эхокардиографии следует отличать ЭЖТ от перикардальной жировой ткани. Толщину перикардального жира оценивали как гипозехонное пространство кпереди от ЭЖТ, окруженное париетальным листком перикарда. Как правило, перикардальный жир не деформируется при сокращении сердечной мышцы.

Коронароангиография была выполнена всем пациентам, которым проводили кардиохирургическое лечение.

Для оценки уровня экспрессии генов на уровне мРНК (матричной рибонуклеиновой кислоты) использован метод количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Последовательности праймеров и зондов:

LEP_Z 5' (FAM)ATT GTC ACC AGG ATC AAT
GAC ATT TCA- (BHQ1)3'

LEP_F 5'-ACACCAAAACCCTCATCAAGAC-3'
LEP_R 5'-CTTTCTGTTTGGAGGAGACTGACT-3'

Тотальная РНК выделена из биоптатов ЭЖТ с использованием набора для выделения РНК RNeasy MiniKit (Qiagen, США) в соответствии с инструкциями изготовителя. Комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота (кДНК) получена методом обратной транскрипции с использованием набора RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, США) согласно условиям производителя, сразу после выделения РНК. Определение уровня мРНК

гена лептина проводили методом количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с флуоресцентными зондами TaqMan на приборе CFX96 (Biorad, США) с использованием праймеров и зондов, разработанных в программе PrimerExpress. Для обеспечения достоверности и точности эксперимента все образцы измерены в трех повторностях, а нормирование экспрессии гена лептина выполнено по отношению к двум референсным генам — конститутивно экспрессирующимся в клетках генам «домашнего хозяйства» — ACTB и RPLP0 по методу, описанному ранее [19].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения (σ), частот встречаемости признаков. Для оценки межгрупповых различий использовался t -критерий Стьюдента, ранговый U -критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. При сравнении частотных величин пользовались χ^2 -критерием Пирсона, а также точным методом Фишера. Также использовали методы однофакторного дисперсионного анализа и линейного корреляционного анализа — критерии Пирсона и Спирмена. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы SPSS 20.0 для Windows. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты

Уровень лептина сыворотки крови у мужчин с ИБС был выше, чем у мужчин группы сравнения: $22,8 \pm 3,2$ и $14,1 \pm 2,8$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Так как основным фактором, влияющим на уровень лептина в крови, является масса жировой ткани, то у обследованных проведен анализ показателей окружности талии (ОТ) и ИМТ.

ОТ у мужчин с ИБС составила $101,5 \pm 1,0$ см, что значительно не отличалось от данных в группе сравнения — $99,5 \pm 1,0$ см ($p > 0,05$). ИМТ у мужчин с ИБС и в группе сравнения также значительно не различался: $28,9 \pm 0,4$ и $29,9 \pm 0,4$ кг/м² соответственно ($p > 0,05$). Таким образом, значимых различий в ОТ и ИМТ у больных ИБС и обследованных из группы сравнения выявлено не было.

Толщина ЭЖТ у мужчин с ИБС была больше, чем в группе сравнения: $5,5 \pm 0,09$ и $2,4 \pm 0,08$ мм ($p < 0,01$) соответственно (табл. 1).

У мужчин с многососудистым поражением коронарного русла (то есть 3 и более коронарных

артерий) значение лептина сыворотки крови было выше, чем у мужчин с поражением одной-двух коронарных артерий ($23,3 \pm 3,8$ и $14,3 \pm 2,3$ нг/мл соответственно; $p < 0,01$).

У мужчин со стенозом одной-двух коронарных артерий среднее значение ОТ не отличалось от этого показателя у пациентов со стенозом 3 и более сосудов ($99,2 \pm 1,0$ и $101,6 \pm 1,0$ см соответственно; $p > 0,05$). ИМТ также значительно не различался: $29,1 \pm 0,4$ кг/м² — при стенозе одной-двух артерий; $28,7 \pm 0,4$ кг/м² — при поражении трех и более артерий коронарного русла ($p > 0,05$).

Толщина ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, с многососудистым поражением коронарного русла была значительно больше, чем у пациентов с поражением одного-двух сосудов ($6,1 \pm 0,4$ и $4,5 \pm 0,3$ мм соответственно; $p < 0,01$).

Проведение корреляционного анализа выявило ряд прямых связей между уровнем лептина сыворотки крови и изучаемыми показателями у мужчин, больных ИБС. В частности, была выявлена прямая корреляция между уровнем лептина, толщиной ЭЖТ, индексом массы миокарда и объемом левого предсердия (табл. 2). У пациентов с ИБС выявлена прямая связь между уровнем лептина и значениями триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности сыворотки крови, несмотря на то, что все пациенты получали терапию блокаторами ГМГ-КоА редуктазы (статины).

У мужчин, больных ИБС, и у мужчин, оперированных по поводу клапанной патологии сердца, без клинических проявлений ИБС и без поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии, проводилось изучение уровня экспрессии гена лептина в ЭЖТ. Значение экспрессии гена лептина в ЭЖТ у мужчин с ИБС было выше, чем в группе сравнения. Максимальное значение этого показателя было у мужчин с многососудистым поражением коронарного русла (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа уровня мРНК гена лептина в ЭЖТ у мужчин были выявлены положительные связи со стенозом левой и правой коронарных артерий, диастолическим артериальным давлением (табл. 4). Значимых связей между уровнем мРНК гена лептина и уровнем лептина сыворотки крови, толщиной ЭЖТ выявлено не было.

Обсуждение

В проведенном нами исследовании было установлено, что уровень лептина сыворотки крови у мужчин с ИБС выше, чем у обследованных без ИБС. Более того, при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарных артерий зна-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ

Показатель	Больные ИБС	Группа сравнения	р
Возраст, годы	61,3 ± 1,1	57,3 ± 1,3	нз
ИМТ, кг/м ²	28,9 ± 0,4	29,9 ± 0,4	нз
ОТ, см	101,5 ± 1,0	99,5 ± 1,0	нз
Толщина ЭЖТ, мм	5,5 ± 0,09	2,4 ± 0,08	p < 0,01
ОХС, ммоль/л	4,41 ± 0,11	5,18 ± 1,13	p < 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,32 ± 0,11	3,30 ± 0,11	p < 0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,79 ± 0,04	0,50 ± 0,10	p < 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 ± 0,02	1,25 ± 0,05	нз
ТГ, ммоль/л	1,68 ± 0,08	2,13 ± 0,13	p < 0,05
Глюкоза, ммоль/л	6,17 ± 0,19	5,43 ± 0,14	p < 0,05
Лептин, нг/мл	22,8 ± 3,2	14,1 ± 2,8	p < 0,001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; нз — нет значимых различий.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА УРОВНЯ ЛЕПТИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ И ИЗУЧАЕМЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Показатель	Коэффициент корреляции, r	р
ИМТ	0,675	0,0001
Масса тела	0,372	0,001
Толщина ЭЖТ	0,389	0,03
ИММ ЛЖ	0,251	0,05
Объем ЛП	0,316	0,01
ХС ЛПОНП	0,557	0,05
ТГ	0,472	0,0001

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ЭЖТ — эпикардальная жировая ткань; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 3

УРОВЕНЬ мРНК ГЕНА ЛЕПТИНА В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МУЖЧИН БЕЗ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Исследуемые группы		Уровень мРНК гена лептина, УЕЭ	р
1	Группа сравнения	1,41 ± 0,02	p ₁₋₂ < 0,05
2	Больные ИБС	2,40 ± 0,04	p ₁₋₃ нз
3	Стеноз одной-двух коронарных артерий > 70 %	1,91 ± 0,03	p ₁₋₄ < 0,05
4	Стеноз трех и более коронарных артерий > 70 %	2,84 ± 0,04	p ₃₋₄ < 0,05

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; УЕЭ — условные единицы экспрессии; нз — нет значимых различий.

**РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА мРНК ГЕНА ЛЕПТИНА
В ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С ИЗУЧАЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ
У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Показатель	Коэффициент корреляции, r	P
Стеноз ЛКА > 60 %	0,360	0,024
Стеноз ПКА > 70 %	0,372	0,020
ДАД	0,342	0,029

Примечание: ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ДАД — диастолическое артериальное давление; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота.

чение изучаемого показателя было выше, чем при поражении одной-двух коронарных артерий. Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей [15, 20].

Ранее было установлено, что гиперлептинемия является значимым фактором риска атеросклероза и ИБС. Высокий уровень лептина сыворотки крови является независимым предиктором инфаркта миокарда у больных артериальной гипертензией [21]. Существует мнение, что, ориентируясь на концентрацию лептина, можно прогнозировать риск инфаркта миокарда независимо от традиционных факторов риска [21]. Это можно объяснить тем, что лептин усиливает окислительный стресс, вызывая нарушение функции эндотелия, хроническое воспаление и пролиферацию гладкой мускулатуры. Кроме того, при гиперлептинемии ускорено формирование пенистых клеток [22].

Известно, что синтез лептина и его секреция зависят от массы жировой ткани. Основные факторы, влияющие на секрецию этого адипоцитокина — масса жировой ткани и размеры адипоцитов [17, 18, 23]. В данной работе между уровнем лептина и ИМТ нами были выявлены прямые корреляции. Следовательно, это служит еще одним подтверждением существования взаимосвязи между избыточной массой тела и повышенным уровнем лептина сыворотки крови.

Значение экспрессии гена лептина в ЭЖТ, которая непосредственно прилегает к миокарду и коронарным артериям, было выше у больных ИБС по сравнению с обследованными без атеросклеротического поражения коронарных артерий. Особое значение имеет тот факт, что у мужчин с многососудистым поражением коронарных артерий уровень экспрессии изучаемого гена был выше, чем у больных с поражением одного-двух коронарных сосудов.

Данные литературы об экспрессии гена лептина в ЭЖТ представлены небольшим количеством работ и неоднозначны. Так, в исследовании Iglesias M. J.

с соавторами (2006) было показано повышение экспрессии гена лептина у женщин с сахарным диабетом более старшего возраста [24]. В работе Iacobellis G. с соавторами (2016) значимых различий в уровне экспрессии гена лептина в ЭЖТ у мужчин и женщин с ИБС, а также по сравнению с экспрессией в подкожной жировой клетчатке, получено не было [2].

В работе Gormez S. с соавторами (2011) был показан высокий уровень экспрессии генов TNF- α (генов фактора некроза опухоли альфа) и лептина в ЭЖТ и низкий — адипонектина у больных ИБС и сопутствующим метаболическим синдромом [27].

Mazurek T. с соавторами (2014) сравнили уровень экспрессии цитокинов в ЭЖТ и в подкожной жировой ткани у пациентов с ИБС, перенесших коронарное шунтирование. Было показано, что ЭЖТ содержит большее число провоспалительных медиаторов. В эпикардиальном жире преобладала экспрессия моноцитарного белка хемотаксиса-1 (MCP-1), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), растворимого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6 R) и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [25].

Заключение

По данным нашего исследования, уровень мРНК гена лептина в ЭЖТ у мужчин, больных ИБС, был выше при многососудистом поражении коронарных артерий, чем при менее тяжелом поражении коронарного русла.

Таким образом, можно сделать вывод, что изменение экспрессии гена лептина в ЭЖТ играет роль в развитии коронарного атеросклероза у мужчин с ИБС. Наличие взаимосвязи между экспрессией гена лептина и распространенностью поражения коронарного русла подтверждается положительной связью между ними.

Взаимосвязь между толщиной ЭЖТ и клинико-метаболическими параметрами подтверждает воз-

возможность ее оценки в качестве дополнительного маркера сердечно-сосудистого риска.

Не только уровень лептина, циркулирующего в крови, количество ЭЖТ, непосредственно окружающей сердце и коронарные артерии, но и значение экспрессии гена лептина в ЭЖТ может играть роль в развитии распространенного, клинически значимого атеросклероза коронарных артерий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Sacks HS, Fain JN, Bahouth SW, Ojha S, Frontini A, Budge H et al. Adult epicardial fat exhibits beige features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9): E1448–55.
2. Iacobellis G. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;27:13–8.
3. Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13(6):313–6.
4. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(12):1311–9.
5. Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold values of high-risk echocardiographic epicardial fat thickness. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(4):887–92.
6. Mahabadi AA, Balcer B, Dykun I, Forsting M, Schlosser T, Heusch G et al. Cardiac computed tomography-derived epicardial fat volume and attenuation independently distinguish patients with and without myocardial infarction. *PLoS One.* 2017;12(8): e0183514.
7. Yudkin JS. Inflammation, obesity, and the metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2007;39(10):707–9.
8. Omar A, Chatterjee TK, Tang Y, Hui DY, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(8):1631–6.
9. Rodriguez A, Becerril S, Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Frühbeck G. Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol.* 2017;219(2):362–381.
10. Mazurek T, Kobylecka M, Zielenkiewicz M, Kurek A, Kochman J, Filipiak KJ et al. PET/CT evaluation of 18F-FDG uptake in pericoronary adipose tissue in patients with stable coronary artery disease: Independent predictor of atherosclerotic lesions' formation? *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):1075–1084.
11. Liu T, Maurovich-Horvat P, Mayrhofer T, Puchner SB, Lu MT, Ghemigian K et al. Quantitative coronary plaque analysis predicts high-risk plaque morphology on coronary computed tomography angiography: results from the ROMICAT II trial. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2017. doi:10.1007/s10554-017-1228-6
12. Thøgersen AM, Söderberg S, Jansson JH, Dahlén G, Boman K, Nilsson TK et al. Interactions between fibrinolysis, lipoproteins and leptin related to a first myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):33–40.
13. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(2):167–75.
14. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The role of inflammation in cardiovascular outcome. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(3):11.
15. Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Matteo C, Dallegri F, Montecucco F et al. The role of adipocytokines in coronary atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(2):10.
16. Nakanishi K, Fukuda S, Tanaka A, Otsuka K, Taguchi H, Shimada K. Relationships between periventricular epicardial adipose tissue accumulation, coronary microcirculation and left ventricular diastolic dysfunction. *Can J Cardiol.* 2017;33(11):1489–1497. pii: S0828–282X (17)30874–7.
17. Беляева О. Д., Чубенко Е. А., Березина А. В., Беркович О. А., Баранова Е. И., Шляхто Е. В. Абдоминальное ожирение: роль адипоцитокинов и полиморфизмов их генов в развитии компонентов метаболического синдрома. *Трансляционная медицина: под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Е. В. Шляхто. СПб., 2010. 416 с. (с. 165–191).* [Belyaeva OD, Chubenko EA, Berezina AV, Berkovich OA, Baranova EI, Shlyakhto EV. Abdominal obesity: the role of adipocytokines and polymorphisms of their genes in the development of metabolic syndrome components. *Translational Medicine. Ed. By EV Shlyakhto. SPb., 2010. 416 p. (p. 165–191). In Russian].*
18. Чубенко Е. А., Беляева О. Д., Беркович О. А., Баранова Е. И. Лептин и метаболический синдром. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2010;96 (10):945–965. [Chubenko EA, Belyaeva OD, Berkovich OA, Baranova EI. Leptin and the metabolic syndrome. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Sechenov Journal of Physiology.* 2010;96 (10):945–965. In Russian].
19. McCulloch RS, Ashwell MS, O'Nan AT, Mente PL. Identification of stable normalization genes for quantitative real-time PCR in porcine articular cartilage. *J Anim Sci Biotechnol.* 2012;3(1):36.
20. Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk factors. *Int Heart J.* 2011;52 (1):17–22.
21. Wannamethee SG, Tchernova J, Whincup P, Lowe GD, Kelly A, Rumley A et al. Plasma leptin: associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007;191(2):418–26.
22. Lee MJ, Yang RZ, Karastergiou K, Smith SR, Chang JR, Gong DW et al. Low expression of the GILZ may contribute to adipose inflammation and altered adipokine production in human obesity. *Lipid Res.* 2016;57(7):1256–63.
23. Kuryczko J, Ślawuta P, Sapikowski G. Secretory function of adipose tissue. *Pol J Vet Sci.* 2016;19(2):441–446.
24. Iglesias MJ, Eiras S, Piñeiro R, López-Otero D, Gallego R, Fernández AL et al. Gender differences in adiponectin and leptin expression in epicardial and subcutaneous adipose tissue. Findings in patients undergoing cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59 (12):1252–60.
25. Mazurek T, Kochman J, Kobylecka M, Wilimski R, Filipiak KJ, Królicki L et al. Inflammatory activity of pericoronary adipose tissue may affect plaque composition in patients with acute coronary syndrome without persistent ST-segment elevation: preliminary results. *Kardiol Pol.* 2014;72 (5):410–6.
26. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Козаренко А. А., Субботин Е. А. Эпикардальное ожирение как фактор риска развития коронарного атеросклероза. *Кардиология.* 2013;1(53):15–18. [Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gricenko OV, Kozarenko AA, Subbotin EA. Epicardial obesity as a risk factor for the development of coronary atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2013;1(53):15–18. In Russian].
27. Gormez S, Demirkan A, Atalar F, Caynak B, Erdim R, Sozer V et al. Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- α and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med.* 2011;50(8):805–810.

Информация об авторах

Полякова Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Драганова Анна Сергеевна — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Колодина Диана Александровна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Нифонтов Сергей Евгеньевич — врач ультразвуковой диагностики клиники факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Алексеева Галина Васильевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Колесник Ольга Степановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Мирошникова Валентина Вадимовна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Пантелеева Александра Андреевна — младший научный сотрудник отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Побожьева Ирина Александровна — аспирант отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, лаборант-стажер лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Разгильдина Наталья Дмитриевна — лаборант-стажер лаборатории молекулярной генетики человека НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ;

Новиков Владимир Константинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Института постдипломного образования, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Немков Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Маслевцов Дмитрий Вадимович — кандидат медицинских наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 1 клиники госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Гавриленков Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведу-

ющая лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Пчелина Софья Николаевна — доктор биологических наук, и. о. руководителя отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, заведующая лабораторией молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики НИЦ «Курчатовский институт»;

Беркович Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, заведующая лабораторией ИБС НИИ сердечно-сосудистых заболеваний Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики, директор Научно-исследовательского института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова.

Author information

Ekaterina A. Polyakova, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Researcher, Laboratory for Hypertension, Research Institution of Cardiovascular Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anna S. Draganova, MD, PhD Student, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Diana A. Kolodina, MD, Postgraduate Student, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sergey E. Nifontov, MD, Specialist in Functional Diagnostics, In-Patient Department of Therapy № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Galina V. Alekseeva, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Coronary Heart Disease, Research Institution of Cardiovascular Diseases, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga S. Kolesnik, MD, PhD, Assistant, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Valentina V. Miroshnikova, PhD (Biology Sciences), Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Aleksandra A. Panteleeva, Junior Researcher, Department for Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Junior Researcher, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Irina A. Pobozheva, MD, PhD Student, Department for Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Laboratory Assistant, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Natalia D. Razgildina, Laboratory Assistant, Laboratory for Human Molecular Genetics, B. P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center “Kurchatov Institute”;

Vladimir K. Novikov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Surgery Diseases, Institution for Postgraduate Training, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr S. Nemkov, MD, PhD, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Dmitry V. Maslevtsov, MD, PhD, Head, Surgery Department № 1, In-patient Department for Surgery № 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Vladimir I. Gavrilenko, MD, PhD, DSc, Professor, Surgery Department № 1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga V. Galkina, MD, PhD, Associate Professor, Department for Laboratory Diagnostics, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head, Laboratory for Hypertension, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Sofia N. Pchelina, Doctor of Biology Sciences, Acting Chief, Department for Molecular, Genetic and Nanobiotechnologies, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg; Head, Laboratory for Human Molecular Genetics, B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute National Research Center "Kurchatov Institute";

Olga A. Berkovitch, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Head, Laboratory for Coronary Heart Disease, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Therapy № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics, Director, Research Institution for Cardiovascular Diseases, Research Medical Scientific Centre, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.