Артериальная гипертензия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

Общероссийская *АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА*

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)
Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ
Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)
Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Алёхин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)
Бассетти К. (Швейцария)
Галявич А. С. (Казань)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Котовская Ю. В. (Москва)
Либис Р. А. (Оренбург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Наркевич К. (Польша)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлов С. Н. (Москва)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Волков В. С. (Тверь)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Ланфан К. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Слайт П. (Великобритания)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607–419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77–36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную базу цитирования Scopus
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5 000 экземпляров

Директор по маркетингу
Таничева А. А.

Главный бухгалтер
Шапсон М. В.

Технический редактор
Новоселова К. О.

Корректор
Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка
Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru, www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:
htn.almazovcentre.ru
Переписка с авторами:
ag_journal@almazovcentre.ru

18+

Размещение рекламы:
ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru, ahleague@mail.ru
по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 36876 (стр. 84).
Тематическая рассылка по специалистам.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале с коммерческой целью, допускается только с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел./факс: +7(812)702–37–33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru, htn.almazovcentre.ru

Артериальная гипертензия

SINCE 1995

ISSN 1607–419X (printed)
ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77–36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High Attestation Commission as one of the leading scientific journals for publications.
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A.A.
General Accountant Shapson M.V.
Technical editor Novoselova K.O.
Proofreader Afanasieva O.V.
Makeup Morozov P.V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:
htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial Team does not hold responsibility for advertising materials.
Subscription: www.ahleague.ru, ahleague@mail.ru
Rospechat catalogue #36876 (p. 84).
Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse, distribution, and reproduction, please, contact ag_journal@almazovcentre.ru. Non-commercial reuse, distribution, and reproduction provided the original work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341, Russia.
Phone/fax: +7(812)702–37–33.
E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru, htn.almazovcentre.ru

Almazov National Medical Research Centre

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

All-Russian Antihypertensive League

EDITOR-IN-CHIEF
A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS
E.I. Baranova (St Petersburg)
V.A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE
A.A. Kostareva (St Petersburg)

SCIENTIFIC EDITORS
L.S. Korostovtseva (St Petersburg)
L.G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD
A.N. Alekhin (St Petersburg)
O.Y. Atkov (Moscow)
A.Y. Bagrov (St Petersburg)
E.R. Barantsevich (St Petersburg)
C.L. Bassetti (Switzerland)
A.S. Galyavich (Kazan)
O.M. Drapkina (Moscow)
A.M. Kalinina (Moscow)
M.A. Karpenko (St Petersburg)
R.S. Karpov (Tomsk)
Zh.D. Kobalava (Moscow)
N.A. Koziolova (Perm)
Y.V. Kotovskaya (Moscow)
R.A. Libis (Orenburg)
O.M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D.V. Nebieridze (Moscow)
S.V. Nedogoda (Volgograd)
S.N. Orlov (Moscow)
N.N. Petrishchev (St Petersburg)
G.I. Simonova (Novosibirsk)
V.N. Khirmanov (St Petersburg)
S.B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL
G.P. Arutyunov (Moscow)
B.B. Bondarenko (St Petersburg)
V.A. Dobronravov (St Petersburg)
D.V. Duplyakov (Samara)
L.I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L.B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A.I. Martynov (Moscow)
R.G. Oganov (Moscow)
E.V. Oschepkova (Moscow)
A.V. Panov (St Petersburg)
S.A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J.A. Steassen (Leuven, Belgium)
V.S. Volkov (Tver)
E.V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

Содержание:

448 Карпушев А. В., Михайлова В. Б. **Роль адипокинов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы**

460 Баранцевич Н. Е., Конради А. О., Баранцевич Е. П. **Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника**

467 Ротарь О. П., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А., Хромова Н. В., Алиева А. С., Васильева Е. Ю., Беляева О. Д., Баженова Е. А., Баранова Е. И., Черепанова Н. А., Дупляков Д. В., Либис Р. А., Басырова И. Р., Лопина Е. А., Душина А. Г., Солнцев В. Н., Костарева А. А., Конради А. О., Шляхто Е. В. **Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ)**

478 Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Бежанишвили Т. Г., Козырева А. А., Муравьев А. С., Андреева С. Е., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Пыко С. А., Хмельницкая К. А., Ситникова М. Ю., Костарева А. А. **Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7)**

489 Муравьев А. С., Князева А. А., Павлов Г. С., Крутиков А. Н., Головкин А. С., Мишанин А. С., Чефу С. Г., Кузьменко Н. В., Власов Т. Д., Галагудза М. М., Гудкова А. Я., Костарева А. А. **Изменение экспрессии гена MADD в различных экспериментальных моделях гипертрофии миокарда**

498 Митрофанова Л. Б., Перминова А. А., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н. **Гистологическое и иммуногистохимическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и без нее**

510 Колесова Е. П., Маслянский А. Л., Ротарь О. П., Григорьева И. Н., Пенин И. Н., Конради А. О. **Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска?**

Content:

448 Karpushev A. V., Mikhailova V. B. **The role of adipokines in the regulation of cardiovascular function**

460 Barantsevich N. E., Konradi A. O., Barantsevich E. P. **Arterial hypertension: The role of gut microbiota**

467 Rotar O. P., Kolesova E. P., Moguchaya E. V., Boyarinova M. A., Khromova N. V., Alieva A. S., Vasileva E. Yu., Belyaeva O. D., Bazhenova E. A., Baranova E. I., Cherepanova N. A., Duplyakov D. V., Libis R. A., Basirova I. R., Lopina E. A., Dushina A. G., Solncev V. N., Kostareva A. A., Konradi A. O., Shlyakhto E. V. **Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study)**

478 Streltsova A. A., Gudkova A. Ya., Bezhanishvili T. G., Kozyreva A. A., Muravyev A. S., Andreeva S. E., Krutikov A. N., Semernin E. N., Pyko S. A., Khmelnitskaja K. A., Sitnikova M. Yu., Kostareva A. A. **Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene**

489 Muravyev A. S., Knyazev A. A., Pavlov G. S., Krutikov A. N., Golovkin A. S., Mishanin A. S., Chefu S. G., Kuzmenko N. V., Vlasov T. D., Galagudza M. M., Gudkova A. Ya., Kostareva A. A. **Changes in the expression of the MADD gene in experimental models of myocardial hypertrophy**

498 Mitrofanova L. B., Perminova A. A., Goncharova N. S., Mikhaylov E. N. **Histological and immunohistochemical study of nerve fibers and ganglia in the periarterial adipose tissue of the pulmonary artery bifurcation in patients with and without pulmonary hypertension**

510 Kolesova E. P., Maslyansky A. L., Rotar O. P., Grigorieva I. N., Penin I. N., Konradi A. O. **Asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatological diseases: a non-classical cardiovascular risk factor?**

Содержание:

520 Плотников М. Б., Алиев О. И., Шаманаев А. Ю., Сидехменова А. В., Анищенко А. М., Хлебников А. И., Щепеткин И. А., Аточин Д. Н. **Ингибитор JNK натриевая соль 11H-индено [1,2-b] хиноксалин-11-он-оксима ослабляет развитие диастолической дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс**

527 Кузник Б. И., Гусева Е. С., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Цыбиков Н. Н. **Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью**

540 Полупанов А. Г., Залова Т. Б., Рысматова Ф. Т., Дуйшеналиева М. Т., Романова Т. А., Джумагулова А. С. **Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения**

549 Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Мариловцева О. В., Келеменева А. Н., Максимов В. Н., Гуражева А. А. **Ассоциация полиморфизма rs12204590 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией**

557 Каронова Т. Л., Беляева О. Д., Быстрова А. А., Андреева А. Т., Козырева А. А., Цветкова Е. В., Бурмистрова Д. А., Костарева А. А., Шляхто Е. В. **Полиморфизмы BsmI, ApaI, TaqI и FokI гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста**

568 Васильева Л. Б., Артемьева М. С., Ма И., Кондратов К. А., Анопова А. Д., Неймарк А. Е., Бабенко А. Ю., Федоров А. В. **Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани**

Content:

520 Plotnikov M. B., Aliev O. I., Shamanaev A. Yu., Sidekhmenova A. V., Anishchenko A. M., Khlebnikov A. I., Schepetkin I. A., Atochin D. N. **JNK inhibitor 11H-indeno [1,2-b]chinoxalin-11-on-oxim sodium salt reduces the development of diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats**

527 Kuznik B. I., Guseva E. S., Davydov S. O., Smolyakov Y. N., Tsybikov N. N. **The effects of the "youth protein" GDF11 and "aging proteins" CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension**

540 Polupanov A. G., Zalova T. B., Rysmatova F. T., Duishenalieva M. T., Romanova T. A., Dzhumagulova A. S. **Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up**

549 Nikulina S. Yu., Shulman V. A., Chernova A. A., Prokopenko S. V., Nikulin D. A., Platunova I. M., Tretyakova S. S., Semenchukov A. A., Marilovtseva O. V., Kelemeneva A. N., Maksimov V. N., Gurazheva A. A. **Association of rs12204590 polymorphism with the development of stroke in hypertensive patients**

557 Karonova T. L., Belyaeva O. D., Bystrova A. A., Andreeva A. T., Kozyreva A. A., Tsvetkova E. V., Burmistrova D. A., Kostareva A. A., Shlyakhto E. V. **Lipids profile in vitamin D insufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene**

568 Vasileva L. B., Artemyeva M. S., Ma Yi., Kondratov K. A., Anopova A. D., Neymark A. E., Babenko A. Yu., Fedorov A. V. **The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots**

Глубокоуважаемые читатели!

Последнее десятилетие ознаменовалось значительным прорывом в области понимания молекулярного патогенеза множества заболеваний, что связано с появлением новых ключевых технологий генетического анализа, а также клеточных технологий. Особенно значимыми стали методы секвенирования нового поколения, включая секвенирование РНК и микроРНК, а также полногеномное секвенирование и секвенирование генома и транскриптома отдельных клеток. Огромный прогресс в понимании клеточных механизмов развития заболеваний стал возможен благодаря технологии получения индуцированных плюрипотентных клеток и их направленной дифференцировки, что явилось особенно важным для изучения сердечно-сосудистой патологии. Сочетанное применение наиболее современных геномных, протеомных и метаболомных методов исследования привело к формированию целого направления — системной биологии и мультиомиксных технологий, позволяющих интегрально оценивать патологические процессы как на уровне отдельных клеток, так и на уровне органов, систем органов и целого организма. Наиболее результативными эти методы стали для расшифровки патогенеза моногенной патологии. В то же время в области мультифакториальных заболеваний, к которым относится большинство социально значимых сердечно-сосудистых нозологий, достигнутый прогресс все еще не позволяет широко использовать знание о генетических детерминантах в реальной клинической практике. Однако очевидным становятся расширение методических подходов при изучении генетических детерминант данной патологии, формирование комплексных исследований, сочетающих генетические, биохимические, метаболомные методы в больших когортах пациентов, а также верификацию полученных данных в различных экспериментальных животных моделях.

Предлагаемый вашему вниманию выпуск журнала является яркой иллюстрацией прогресса современных методических подходов отечественных исследований в области полигенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Работы А. В. Карпушева и Л. Б. Васильевой посвящены тканеспецифичности экспрессионного профиля адипокинов у пациентов с ожирением и нарушениями углеводного обмена. В работе О. П. Ротарь и соавторов впервые в отечественной литературе представлены данные о влиянии хорошо известного по зарубежным работам полиморфного маркера rs9939609 гена FTO на развитие ожирения и метаболического синдрома на популяционной выборке трех российских регионов, включающей 4793 человека. Гендерные особенности влияния генетических детерминант на развитие сердечно-сосудистой патологии освещены в работах Т. Л. Кароновой и соавторов, Б. И. Кузник и соавторов, А. А. Стрельцовой и соавторов. По-прежнему крайне актуальной остается тема генетических и биохимических предикторов развития инсульта и других фатальных осложнений эссенциальной гипертензии (А. Г. Полупанов и соавторы, С. Ю. Никулина и соавторы). В номер также вошли экспериментальные работы А. С. Муравьева с соавторами и М. Б. Плотникова с соавторами, выполненные с использованием модельных животных. Интересно отметить, что изучение биохимических детерминант сосудистой дисфункции привлекло интерес исследователей из других областей терапевтической патологии: работа Е. П. Колесовой с соавторами посвящена анализу роли асимметричного диметиларгинина в развитии сосудистой дисфункции у пациентов с ревматологической патологией, а в работе Л. Б. Митрофановой и соавторов исследовано структурное ремоделирование сосудистого русла у пациентов с легочной гипертензией. Особый интерес привлечет обзор Е. П. Баранцевич в соавторстве с главным редактором журнала А. О. Конради, посвященный влиянию микробиоты кишечника на развитие сердечно-сосудистой патологии.

Мы выражаем свою уверенность в том, что данный номер журнала будет очень интересен и полезен вам как в практической, так и в научной работе.

С уважением,

Директор Института молекулярной
биологии и генетики
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
А. А. Костарева

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.3.1

Роль адипокинов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы

А. В. Карпушев, В. Б. Михайлова
[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Карпушев Алексей Валерьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: akarpushev@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.10.19 и принята к печати 21.11.19.

Резюме

Жировая ткань является эндокринным органом, секретирующим сигнальные пептиды адипокины. Адипокины играют заметную роль в регуляции иммунной, эндокринной, нервной, выделительной систем организма. Дисбаланс адипокинов приводит к развитию хронического воспалительного состояния, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение как первопричина дисбаланса адипокинов является важнейшим фактором риска возникновения гипертензии, атеросклероза и инфаркта миокарда. Это обусловливает важность экспериментальных и клинических исследований биологии адипокинов для определения перспективных направлений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Настоящий обзор сфокусирован на рассмотрении роли адипонектина, лептина, хемерина, оментина и висфатина в физиологических и патофизиологических процессах в сердечно-сосудистой системе.

Ключевые слова: адипокины, адипоциты, жировая ткань, ожирение, сердечно-сосудистая система

Для цитирования: Карпушев А. В., Михайлова В. Б. Роль адипокинов в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):448–459. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-448-459***

The role of adipokines in the regulation of cardiovascular function

A. V. Karpushev[1], V. B. Mikhailova[2]
[1] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia
[2] Saint Petersburg State University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alexey V. Karpushev,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: akarpushev@almazovcentre.ru

Received 11 October 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Adipose tissue is an endocrine organ secreting signal peptides adipokines. Adipokines play a significant role in the regulation of the immune, endocrine, nervous, excretory systems. Adipokine imbalance leads to chronic inflammation, metabolic and cardiovascular diseases. Obesity as the primary reason of the adipokine imbalance is the leading risk factor of hypertension, atherosclerosis and coronary artery disease. Thus, experimental and clinical studies of adipokine biology are essential for the development of the novel therapeutic approaches for the management of cardiometabolic diseases. This review focuses on the role of adiponectin, leptin, chemerin, omentin and visfatin in physiological and pathophysiological processes in the cardiovascular system.

Key words: adipokines, adipocytes, adipose tissue, obesity, cardiovascular system

For citation: Karpushev AV, Mikhailova VB. The role of adipokines in the regulation of cardiovascular function. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;2(5):448–459. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-448-459***

Введение

Жировая ткань традиционно рассматривалась как энергетическое депо организма, пассивный резервуар для накопления энергии в химических связях молекул липидов. Однако еще в 1987 году жировая ткань была определена как орган метаболизма половых стероидов [1] и выработки адипсина, эндокринного фактора, секреция которого значительно подавляется при ожирении грызунов [2]. Последующие идентификация и исследование лептина в 1994 году утвердили представления о жировой ткани как об эндокринном органе [3]. В настоящее время известно, что жировая ткань экспрессирует и секретирует множество биологически активных пептидов, известных как адипокины, которые действуют как на локальном (аутокринном/паракринном), так и системном (эндокринном) уровнях. К адипокинам принадлежат такие белки, как адипонектин, лептин, резистин, адипсин, хемерин, оментин, васпин, висфатин, липин, фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF-α) и другие. В дополнение к этим эфферентным сигнальным молекулам жировая ткань экспрессирует многочисленные рецепторы, которые позволяют ей реагировать на афферентные гормональные сигналы, а также сигналы центральной нервной системы. Таким образом, жировая ткань является активным компонентом нейро-эндокринной регуляторной системы.

Адипокины обладают провоспалительной либо противовоспалительной активностью, и их баланс имеет решающее значение для поддержания системного гомеостаза. Уровень экспрессии и секреции адипокинов зависит от источника (подкожная или висцеральная жировая ткань) и количества жировой ткани. Например, избыток висцерального жира при ожирении сдвигает баланс адипокинов в провоспалительную часть спектра, что вызывает метаболи-

ческие нарушения и приводит к непереносимости глюкозы, инсулинорезистентности и сахарному диабету 2-го типа (СД 2-го типа). Мишенями адипокинов могут быть ткани и органы сердечно-сосудистой системы, а эффекты при этом могут иметь как косвенный характер, через метаболические заболевания, такие как СД 2-го типа, так и прямой с непосредственным воздействием на кардиомиоциты, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов.

Адипонектин

В середине 1990-х годов четыре исследовательские группы независимо друг от друга идентифицировали специфичный для жировой ткани секретируемый белок адипонектин [4–7]. По этой причине адипонектин может иметь различные наименования: ACRP30 (adipocyte complement-related protein 30 кДа), ADIPOQ, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) и GBP28 (gelatin binding protein 28 кДа). Помимо адипоцитов жировой ткани, источником секреции адипонектина могут выступать скелетная мускулатура, миокард, печень или костный мозг [8]. Кроме того, показана секреция адипонектина эпителием млечных желез [9].

Адипонектин представляет собой полипептид из 244 аминокислот и синтезируется как мономер, затем претерпевает посттрансляционную модификацию, образуя комплексы с более высокой молекулярной массой. Циркулирующий в крови человека адипонектин может находиться в трех различных формах [10, 11]. Низкомолекулярная (LMW) форма адипонектина является тримером, состоящим из полноразмерных белков. Дальнейшая олигомеризация LMW адипонектина реализуется в образовании высокомолекулярной (HMW) формы, в то время как протеолитическое расщепление LMW адипонектина лейкоцитарной эластазой, секретируемой активированными моноцитами или нейтрофилами, дает глобулярную форму [10]. В настоящее время предполагается, что HMW форма является наиболее значимой клинически [12].

Концентрация адипонектина в сыворотке человека колеблется от 3 до 30 мкг/мл, примерно в 2–3 раза выше у женщин, чем у мужчин [13]. Эта концентрация намного превосходит таковые других адипокинов (например, нанограммы на миллилитр для лептина). Лица с ожирением и СД 2-го типа имеют более низкую концентрацию адипонектина в плазме крови по сравнению со здоровыми людьми [14, 15]. P. Medina-Bravo и соавторы (2011) показали, что концентрация адипонектина обратно пропорционально связана со степенью висцерального ожирения у детей и подростков, независимо от пубертатной стадии, и это может привести к нарушению метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистым заболеваниям [16]. Низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови были обнаружены у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [17], артериальной гипертензией (АГ) [18] и гипертрофией левого желудочка [19], а также связаны с высоким риском возникновения инфаркта миокарда [20]. Корреляция уровня адипонектина в грудном молоке с индексом массы тела (ИМТ) остается спорным вопросом [21, 22].

Было показано, что адипонектин обладает васкулопротективными и ангиогенными свойствами. Исследования на мышах с дефицитом адипонектина показали, что адипонектин способствует реваскуляризации при ишемии конечностей [23, 24] и защищает от повреждений при церебральной ишемии и реперфузии [25]. У мышей с дефицитом адипонектина также показано развитие АГ [26] и нарушения эндотелийзависимой вазодилатации [27]. Было высказано предположение, что снижение секреции адипонектина приводит к резистентности к инсулину [28, 29], и некоторые исследования показали связь между концентрацией адипонектина в плазме и активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30]. Кроме того, в зрелом возрасте низкий уровень адипонектина связан с повышением активности симпатической нервной системы [29]. Наконец, некоторые исследования показали, что гиперэкспрессия адипонектина ингибирует образование атеросклеротических бляшек, тогда как дефицит адипонектина приводит к усилению развития атеросклероза [31–33]. Один из механизмов действия адипонектина заключается в увеличении синтеза оксида азота (II) NO с помощью 5’АМФ-активируемой протеинкиназы AMPK (AMP activated protein kinase)-зависимой активации эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) или синтазы оксида азота 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3) [34–36]. Кроме того, адипонектин индуцирует экспрессию простагландина PGI_2 (prostaglandin I_2), обладающего вазодилататорным свойством [37], и препятствует TNF-α-индуцированной активации эндотелиальных клеток [38, 39]. Также было показано, что адипонектин подавляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов путем ингибирования фактора роста тромбоцитов PDGF-BB (platelet-derived growth factor) [40] и способствует дифференцировке миоцитов посредством супрессии сигнального комплекса mTORC1 и транскрипционного фактора FoxO4 [41].

Различные исследования продемонстрировали прямое действие адипонектина на сердце. Адипонектин ингибирует развитие гипертрофии миокар-

да, вызванной действием ангиотензина II или АГ, посредством активации в кардиомиоцитах AMPK-зависимого сигнального пути [23, 42]. Адипонектин оказывает протективное действие на миокард при ишемии и реперфузии [43, 44], а также в моделях систолической и диастолической сердечной недостаточности [45, 46].

AdipoR1 и AdipoR2 признаны в качестве основных клеточных рецепторов адипонектина, ответственных за его метаболические эффекты [47, 48]. AdipoR1, рецептор глобулярной формы адипонектина, в основном экспрессируется в скелетных мышцах, AdipoR2, рецептор полноразмерного адипонектина, экспрессируется в печени [47]. Кроме того, AdipoR1 и AdipoR2 экспрессируются в клетках поджелудочной железы, эндотелиальных, гладкомышечных клетках и атеросклеротических бляшках. Третий тип AdipoR3, специфичный для HMW формы адипонектина, был обнаружен в клетках эндотелия и гладких мышц [15]. Недавно было показано, что Т-кадгерин, адипонектин-связывающий белок [49], имеет большое значение для кардиопротективных и ангиогенных эффектов адипонектина [50, 51]. Т-кадгерин представлен в кардиомиоцитах, скелетных мышцах и сосудистой ткани [52], где локализуется совместно с адипонектином [50, 51]. Мыши с дефицитом Т-кадгерина демонстрируют фенотип, сходный с таковым у мышей с дефицитом адипонектина в экспериментальных моделях хронического и острого повреждения сердца [50] или хронической ишемии конечностей [51], что свидетельствует о роли Т-кадгерина в опосредовании эффектов адипонектина в сердечно-сосудистой системе. Было показано, что адипонектин отсутствует в клетках сердца, эндотелии сосудов и скелетных мышцах у мышей с дефицитом Т-кадгерина [50, 51, 53]. Кроме того, у таких мышей значительно повышен уровень адипонектина в сыворотке крови, подтверждая нарушение доставки адипонектина в ткани и органы сердечно-сосудистой системы.

Лептин

Лептин (от греч. leptos, что означает «тонкий») представляет собой полипептид массой 16 кДа, содержащий 167 аминокислот со структурной гомологией с цитокинами. Главным источником лептина являются адипоциты, секретирующие адипокин в прямой пропорции к массе жировой ткани [54, 55]. Концентрация лептина у человека в сыворотке составляет примерно 1–10 нг/мл. Основной функцией лептина является регуляция пищевого поведения, следовательно, поддержание массы тела [3]. Лептин подавляет голод, уменьшает потребление пищи и усиливает обмен веществ. Мыши с дефицитом лептина демонстрируют гиперфагию, ожирение и инсулинорезистентность. Восстановление содержания лептина вызывает обратное развитие этих фенотипов [56].

В отличие от адипонектина, уровень лептина положительно коррелирует с ИМТ и степенью ожирения [57, 58]. Несмотря на то, что концентрация циркулирующего лептина очень высока при ожирении, лептин не может эффективно блокировать увеличение массы тела вследствие развития резистентности к лептину. Секреция лептина и активация его рецепторов способствуют экспрессии ингибитора цитокин-зависимых сигнальных каскадов SOCS3 (suppressor of cytokine signaling 3), который в свою очередь подавляет лептин-зависимую передачу сигналов [59]. Существуют очень редкие случаи врожденного дефицита лептина у людей, у которых введение экзогенного лептина приводит к снижению ожирения [60].

В литературе описаны некоторые кардиопротективные эффекты лептина, например, уменьшение степени повреждений при инфаркте миокарда и после ишемии/реперфузии [61]. Тем не менее большинство авторов считают лептин одним из патогенных факторов для сердечно-сосудистой системы. Гиперлептинемия в общей популяции ассоциирована с развитием атеросклероза, АГ и метаболическим синдромом [62]. Эффекты лептина опосредуются активацией симпатической нервной системы, развитием инсулинорезистентности, стимуляцией агрегации тромбоцитов и провоспалительными реакциями.

Хроническое внутривенное введение лептина увеличивает частоту сердечных сокращений и среднее артериальное давление [63] путем активации симпатической нервной системы и увеличения высвобождения катехоламинов [64]. Повышенный уровень лептина регистрируется при инфаркте миокарда и инсульте независимо от традиционных факторов риска или ожирения [64] и связан с кальцификацией коронарных артерий [65]. В экспериментах на мышах было показано, что повышение уровня лептина усиливает развитие атеросклероза путем активации моноцитов [66]. В других случаях было установлено, что у женщин при постменопаузе лептин как атерогенный фактор усиливает окислительный стресс [67] и стимулирует секрецию таких атерогенных цитокинов, как TNF-α, интерлейкин 6 (IL-6) и фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [68, 69].

Уровень циркулирующего лептина увеличивается после инфаркта миокарда [70] и у пациентов с сердечной недостаточностью независимо от массы тела [71]. У мышей с дефицитом лептина разви-

вается гипертрофия миокарда [72], увеличивается смертность в модели вирусного миокардита [73] и усиливается ремоделирование сердца, вызванное хронической ишемией [74]. Дефицит рецептора лептина также приводит к снижению вызванной ишемией реваскуляризации, что связано с нарушением индукции факторов регуляции ангиогенеза в ишемической ткани [75]. Наблюдаемые фенотипические изменения обратимы при восстановлении уровня лептина. Тем не менее трудно определить, имеет ли прямое влияние истощение или восполнение лептина на эти изменения в сердечно-сосудистой функции, потому что модуляция уровня лептина также влияет на пищевое поведение, массу жировой ткани и многочисленные системные метаболические характеристики.

Хемерин

В 1997 году хемерин был идентифицирован как тазаротен-индуцированный ген 2 (tazarotene-induced gene 2, TIG2) в качестве ретиноидного гена-ответчика в коже человека [76]. Хемерин является лигандом рецептора ChemeR23 (Chemerin Receptor 23), также известного как хемокин-подобный рецептор 1 (Chemokine like receptor 1, CMKLR1), впервые был идентифицирован в 2003 году в дендритных клетках и макрофагах [77], и только в 2007 году было показано, что жировая ткань является основным источником хемерина [78–80]. Высокая экспрессия хемерина в адипоцитах была продемонстрирована у мышей на высокожировой диете [78]. Активность хемерина регистрируется на стадии дифференцировки адипоцитов и повышается в ответ на стимулированное инсулином поглощение глюкозы адипоцитами [81]. В исследованиях на выборке пациентов с ожирением было показано, что уровень хемерина плазмы крови возрастает при повышении ИМТ, артериального давления и концентрации триглицеридов крови [82].

Ген TIG2 транслируется как полипептид из 163 аминокислот, затем секретируется в виде 143 аминокислотного белка массой 18 кДа. Внеклеточная сериновая протеаза в плазме крови отщепляет С-концевую часть белка с образованием активной формы массой 16 кДа [83, 84]. Хемерин и мРНК его рецептора обнаруживаются почти во всех тканях и органах у мышей, но наибольший уровень экспрессии наблюдается в жировой ткани [80]. В отличие от некоторых других адипокинов (адипонектина и лептина), экспрессия хемерина не зависит от пола или нарушения углеводного обмена [85, 86]. Хемерин стимулирует внутриклеточное высвобождение кальция и фосфорилирование киназы, регулируемой внеклеточными сигналами ERK-1/2 (extracellular signal-regulated kinase), ингибирует накопление цАМФ, связываясь с гетеротримерными G-белками, и вызывает миграцию клеток [77]. Хемерин стимулирует ангиогенез и его потенциал сравним с таковым для VEGF [87].

Существуют свидетельства участия хемерина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. R. Hart и D. R. Greaves (2010) показали, что хемерин способствует развитию воспаления в атеросклеротических бляшках сосудов, рекрутируя макрофаги в пораженные участки [88]. Показана положительная корреляция между экспрессией хемерина в периаортальной и перикоронарной жировой ткани и аортальным и коронарным атеросклерозом [89]. Было установлено, что экспрессия мРНК и белка хемерина значительно выше в эпикардиальной жировой ткани пациентов с ИБС по сравнению с контрольной группой [90]. M. Becker и соавторы (2010) показали, что гиперэкспрессия хемерина у мышей с нокаутным геном рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) повышает уровень глюкозы в сыворотке и индуцирует резистентность к инсулину в скелетных мышцах, но без изменения массы тела, уровня липидов в крови или степени атеросклеротических поражений [91]. Исследования, проведенные на выборке пациентов со стенозом коронарной артерии, показали значительную корреляцию между уровнем хемерина, кардиометаболическими факторами риска и степенью ИБС [92]. Хемерин положительно коррелирует с дисфункцией эндотелия, включая изменение экспрессии адгезионных белков и увеличение толщины каротидных сосудов [93]. С другой стороны, полученные данные свидетельствуют о том, что сывороточный хемерин не является независимым фактором риска развития ИБС [92]. H. J. Yoo с соавторами (2011) выявили, что уровень циркулирующего хемерина положительно коррелирует с ИМТ, окружностью талии, уровнем ЛПНП, триглицеридов, С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP) и скоростью распространения пульсовой волны, но не с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии [94].

Оментин

Оментин был впервые выявлен в кишечнике, в клетках Панета и первоначально назван интелектином [95] или интестинальным рецептором лактоферрина [96]. Также адипокин был обнаружен в эндотелиальных клетках и назван эндотелиальным лактином [97]. В 2005 году A. Schäffler и соавторы (2005) показали, что есть 100-процентная гомология между аминокислотной последовательностью оментина и интелектина [98]. В 2006 году оментин был представлен как новый секреторный белок, специ-

фичный для жировой ткани, участвующий в регуляции инсулина [99]. Оментин кодируется двумя генами, известными как omentin-1 и omentin-2, причем первый является основной циркулирующей формой [100].

Оментин является гидрофильным белком из 313 аминокислот с молекулярной массой 35 кДа. Оментин экспрессируется висцеральной, но не подкожной жировой тканью и специфически секретируется клетками сосудисто-стромальной фракции, но не адипоцитами [99, 101]. Концентрация оментина в сыворотке варьирует в зависимости от степени ожирения [102], у женщин выше, чем у мужчин, положительно коррелирует с концентрацией адипонектина и липопротеинов высокой плотности и отрицательно с ИМТ и содержанием лептина [103]. Экспрессия оментина на уровне белка и мРНК в жировой ткани снижаются при ожирении и СД 2-го типа [103–106]. Вызванная низкокалорийной диетой потеря массы тела повышает уровень циркулирующего оментина и увеличивает чувствительность к инсулину [106]. Оментин также экспрессируется эпикардиальной жировой тканью, что объясняет роль этого адипокина в атерогенезе коронарных сосудов [101].

H. Yamawaki и соавторы (2010) показали, что предварительная обработка оментином изолированной аорты или брыжеечной артерии крысы ингибировала сокращение сосудов и индуцировала эндотелийзависимую релаксацию, NO-опосредованную при фосфорилировании аминокислотного остатка Ser1177 фермента NOS3 [107]. Предполагается, что уменьшение концентрации циркулирующего оментина при избыточной жировой массе может являться фактором развития АГ, ассоциированной с ожирением [108]. С другой стороны, S. Maruyama и соавторы (2012) продемонстрировали, что оментин способствует реваскуляризации и поддержанию функциональной активности эндотелия путем стимуляции Akt/eNOS-зависимого сигнального пути [109]. Показано, что оментин обладает противовоспалительными свойствами, ингибируя TNF- и CRP-индуцированное воспаление эндотелия сосудов [110, 111]. R. Liu и соавторы (2011) обнаружили, что уровень циркулирующего оментина ниже у пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с контролем и у пациентов с метаболическим синдромом и атеросклерозом по сравнению с пациентами с метаболическим синдромом без атеросклероза [112].

Висфатин

Висфатин был впервые идентифицирован в 1994 году и назван пре-В клеточным колониестимулирующим фактором PBEF (pre-B cell colony-enhancing factor), так как секретируется активированными лимфоцитами и стимулирует выделение цитокинов при хронических и острых воспалительных заболеваниях: ревматоидном артрите, воспалениях кишечника, повреждении легких при сепсисе [113–117]. В 2002 году висфатин был назван никотинамидфосфорибозилтрансферазой, так как было установлено, что имеет фосфорибозилтрансферазную активность, посредством которой модулирует биосинтез никотинамидадениндинуклеотида (НАД) [118, 119]. В 2005 году белок был идентифицирован как новый адипокин, выделенный из жировой ткани и названный висфатином за его высокий уровень экспрессии в висцеральной жировой ткани [120]. Висфатин представляет собой белок массой 52 кДа, экспрессируемый в костном мозге, печени, мышцах, легких, почках, плаценте и в жировой ткани [117, 121]. Ген висфатина кодирует полипептид из 491 аминокислоты с тремя альтернативными вариантами сплайсинга [113]. Висфатин секретируется главным образом клетками сосудисто-стромальной фракции жировой ткани человека [122].

Исследования показали, что уровень висфатина в плазме крови повышен у пациентов с ожирением [123, 124] и СД [125–127], но снижается после потери массы тела из-за желудочного бандажа [128] или упражнений [126]. С другой стороны, имеются сведения о снижении уровня висфатина в плазме при гестационном диабете [129], ожирении [130] или потере массы тела после гастропластической операции [131]. Противоречивые данные могут быть обусловлены использованием различных методов измерения концентрации висфатина (радиоиммунный или иммуноферментный анализ) и циркадными изменениями секреции адипокина [132].

Висфатин активирует Akt-, ERK-1/2-и AMPK-зависимые сигнальные пути [120], причем транскрипция PBEF1 усиливается гипоксияиндуцируемым фактором (hypoxia-inducible factor, HIF) в ответ на развитие гипоксии при ишемии миокарда [133, 134]. Висфатин ингибирует апоптотическую гибель нейтрофилов при воспалении и сепсисе [113] и подавляет апоптоз гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [135]. Активируя синтез НАД, висфатин усиливает энергетический обмен и интенсивность окислительно-восстановительных реакций, что повышает устойчивость миокарда к ишемическим повреждениям [136]. В исследованиях с введением мышам экзогенного висфатина было показано уменьшение на 41% размера пораженных инфарктом участков миокарда [137].

Эти данные особенно важны, так как эффект был продемонстрирован при введении висфатина перед реперфузией миокарда, что предполагает потенциальную фармакологическую терапию для пациентов с острым инфарктом миокарда [137]. В дополнение к кардиопротективным эффектам было показано, что висфатин обладает определенным влиянием на сосудистую стенку. Хроническое воздействие висфатином стимулирует ангиогенез в эндотелиальных клетках как in vivo, так и ex vivo, что рассматривается в качестве предполагаемого механизма неоваскуляризации атеросклеротических бляшек или жировой ткани при наличии ожирения [138]. Однако имеются доказательства того, что хроническая экспрессия висфатина способствует накоплению липидов и атерогенезу. Недавно было обнаружено, что экспрессия PBEF1 активируется в макрофагах, полученных из атеросклеротических бляшек сонных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда [139], тогда как подавление экспрессии PBEF1 увеличивает накопление липидов в макрофагах и трансформирует последние в ксантомные или пенистые клетки (foam cells) [140]. S. G. Spiroglou и соавторы (2010) исследовали экспрессию висфатина в периаортальной и эпикардиальной жировой ткани человека и обнаружили положительную связь с аортальным и коронарным атеросклерозом [89].

Заключение

Многочисленные научные исследования последних десятилетий показали, что жировая ткань, продуцируя широкий спектр регуляторных сигнальных пептидов под общим названием адипокины, является самым большим эндокринным органом. Клинические данные, полученные от пациентов и в экспериментальных моделях на животных, свидетельствуют, что существует тесная связь между динамикой жировой ткани, уровнем циркулирующих в крови адипокинов и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Адипокины играют роль медиаторов в кардиометаболических взаимоотношениях. Дисбаланс адипокинов приводит к развитию хронического воспалительного состояния, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, ожирение как первопричина дисбаланса адипокинов является важнейшим фактором риска возникновения АГ, атеросклероза и инфаркта миокарда. В связи с этим экспериментальные и клинические исследования биологии адипокинов имеют большое значение для определения перспективных направлений в терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Финансирование / Financial support

Работа была выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075-15-2019-161 от 23.05.2019). / The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for the Governmental Support of the Leading Scientific Schools of the Russian Federation НШ-5508.2018.7 (agreement № 075-15-2019-161 dated from 23.05,2019).

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. Am J Clin Nutr. 1987;45(1Suppl):277–282. doi:10.1093/ajcn/45.1.277

2. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. Science. 1987;237(4813):405–408. doi:10.1126/science.3299706

3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1994;372(6505):425–432. doi:10.1038/372425a0

4. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem. 1996;271 (18):10697–10703. doi:10.1074/jbc.271.18.10697

5. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). Biochem Biophys Res Commun. 1996;221(2):286–289. doi:10.1006/bbrc.1996.0587

6. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH, Mazda T, Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. J Biochem. 1996;120(4):803–812. doi:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a021483

7. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J Biol Chem. 1995;270(45):26746–26749. doi:10.1074/jbc.270.45.26746. PMID:7592907

8. Katira A, Tan PH. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. Cancer Biol Med. 2016;13(1):101–119. doi:10.20892/j.issn.2095–3941.2015.0092. PMID:27144066

9. Fields DA, Schneider CR, Pavela G. A narrative review of the associations between six bioactive components in breastmilk and infant adiposity. Obesity. 2016;24:1213–1221. doi:10.1002/oby.21519. PMID: 27151491

10. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin. J Biol Chem. 2003;278(41):40352–40363. doi:10.1074/jbc.M300365200

11. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98(4):2005–2010. doi:10.1073/pnas.041591798

12. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. Int J Mol Sci. 2017;18(6):1321. doi:10.3390/ijms18061321. PMID: 28635626

13. Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez-Chillaron JC et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein adiponectin. Diabetes. 2003;52(2):268–276. doi:10.2337/diabetes.52.2.268

14. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. Biochem Biophys Res Commun. 1999;257(1):79–83. doi:10.1006/bbrc.1999.0255

15. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001;7(8):941–946. doi:10.1038/90984

16. Medina-Bravo P, Meza-Santibanez R, Rosas-Fernandez P, Galvan-Duarte R, Saucedo-Garcia R, Velazquez-Lopez L et al. Decrease in serum adiponectin levels associated with visceral fat accumulation independent of pubertal stage in children and adolescents. Arch Med Res. 2011;42(2):115–121. doi:10.1016/j.arcmed.2011.03.002

17. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. Circulation. 2006;114 (7):623–629. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618918

18. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. Hypertension. 2004;43(6):1318–1323. doi:10.1161/01.HYP.0000129281.03801.4b

19. Hong SJ, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Ro YM. Associations among plasma adiponectin, hypertension, left ventricular diastolic function and left ventricular mass index. Blood Press. 2004;13 (4):236–242.

20. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. J Am Med Assoc. 2004;291(4):1730–1737. doi:10.1001/jama.291.14.1730

21. Andreas NJ, Hyde MJ, Gale C, Parkinson JR, Jeffries S, Holmes E. Effect of maternal body mass index on hormones in breast milk: A systematic review. PLoS ONE. 2014;9:e115043. doi:10.1371/journal.pone.0115043

22. Chan D, Goruk S, Becker AB, Subbarao P, Mandhane PJ, Turvey SE. Adiponectin; leptin and insulin in breast milk: Associations with maternal characteristics and infant body composition in the first year of life. Int J Obes. 2018;42:36–43. doi:10.1038/ijo.2017.189

23. Shibata R, Ouchi N, Kihara S, Sato K, Funahashi T, Walsh K. Adiponectin stimulates angiogenesis in response to tissue ischemia through stimulation of amp-activated protein kinase signaling. J Biol Chem. 2004;279(27):28670–28674. doi:10.1074/jbc.M402558200

24. Kondo M, Shibata R, Miura R, Shimano M, Kondo K, Li P et al. Caloric restriction stimulates revascularization in response to ischemia via adiponectin-mediated activation of endothelial nitric-oxide synthase. J Biol Chem. 2009;284(3):1718–1724. doi:10.1074/jbc.M805301200

25. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A, Shibata R, Qiu J, Kudo C et al. Adiponectin prevents cerebral ischemic injury through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms. Circulation. 2008;117 (2):216–223. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725044

26. Ohashi K, Kihara S, Ouchi N, Kumada M, Fujita K, Hiuge A et al. Adiponectin replenishment ameliorates obesity-related hypertension. Hypertension. 2006;47(6):1108–1116. doi:10.1161/01.HYP.0000222368.43759.a1

27. Li R, Wang WQ, Zhang H, Yang X, Fan Q, Christopher TA et al. Adiponectin improves endothelial function in hyperlipidemic rats by reducing oxidative/nitrative stress and differential regulation of eNOS/iNOS activity. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293(6):1703–1708. doi:10.1152/ajpendo.00462.2007

28. Serafi AS. Adipocytokines in blood pressure variations and hypertension: An overview. Int J Biol Biotech. 2018;15:1–12.

29. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(6):364–376. doi:10.1038/nrendo.2014.44

30. Rojas E, Rodríguez-Molina D, Bolli P, Israili ZH, Faría J, Fidilio E et al. The role of adiponectin in endothelial dysfunction and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2014;16(8):463. doi:10.1007/s11906-014-0463-7

31. Okamoto Y, Folco EJ, Minami M, Wara AK, Feinberg MW, Sukhova GK et al. Adiponectin inhibits the production of CXC receptor 3 chemokine ligands in macrophages and reduces T-lymphocyte recruitment in atherogenesis. Circ Res. 2008;102 (2):218–225. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.164988

32. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Circulation. 2002;106(22):2767–2770. doi:10.1161/01.cir.0000042707.50032.19

33. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. J Biol Chem. 2003;278(4):2461–2468. doi:10.1074/jbc.M209033200

34. Ouchi N, Kobayashi H, Kihara S, Kumada M, Sato K, Inoue T et al. Adiponectin stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in endothelial cells. J Biol Chem. 2004;279(2):1304–1309. doi:10.1074/jbc.M310389200

35. Chen H, Montagnani M, Funahashi T, Shimomura I, Quon MJ. Adiponectin stimulates production of nitric oxide in vascular endothelial cells. J Biol Chem. 2003;278(45):45021–45026. doi:10.1074/jbc.M307878200

36. Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, Walsh K, Kumada M, Abe Y et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin. Circ Res. 2004;94 (4):e27–e31. doi:10.1161/01.RES.0000119921.86460.37

37. Ohashi K, Ouchi N, Sato K, Higuchi A, Ishikawa TO, Herschman HR et al. Adiponectin promotes revascularization of ischemic muscle through a cyclooxygenase 2-dependent mechanism. Mol Cell Biol. 2009;29(13):3487–3499. doi:10.1128/MCB.00126–09

38. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. Circulation. 1999;100(25):2473–2476. doi:10.1161/01.cir.100.25.2473

39. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. Circulation. 2000;102(11):1296–1301. doi:10.1161/01.cir.102.11.1296

40. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. Circulation. 2002;105(24):2893–2898. doi:10.1161/01.cir.0000018622.84402.ff

41. Ding M, Xie Y, Wagner RJ, Jin Y, Carrao AC, Liu LS et al. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(6):1403–1410. doi:10.1161/ATVBAHA.110.216804

42. Liao Y, Takashima S, Maeda N, Ouchi N, Komamura K, Shimomura I et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose

metabolism. Cardiovasc Res. 2005;67(4):705–713. doi:10.1016/j.cardiores.2005.04.018

43. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA et al. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. Circulation. 2007;115 (11):1408–1416. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666941

44. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, Takemura Y, Kihara S, Ohashi K et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. Nat Med. 2005;11(10):1096–1103. doi:10.1038/nm1295

45. Sam F, Duhaney TA, Sato K, Wilson RM, Ohashi K, Sono-Romanelli S et al. Adiponectin deficiency, diastolic dysfunction, and diastolic heart failure. Endocrinology. 2010;151(1):322–331. doi:10.1210/en.2009-0806

46. Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol. 2007;42(6):1065–1074. doi:10.1016/j.yjmcc.2007.03.808

47. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nature. 2003;423(6941):762–769. doi:10.1038/nature01705

48. Yamauchi T, Nio Y, Maki T, Kobayashi M, Takazawa T, Iwabu M et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions. Nat Med. 2007;13(3):332–339. doi:10.1038/nm1557

49. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101 (28):10308–10313. doi:10.1073/pnas.0403382101

50. Denzel MS, Scimia MC, Zumstein PM, Walsh K, Ruiz-Lozano P, Ranscht B. T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. J Clin Invest. 2010;120(12):4342–4352. doi:10.1172/JCI43464

51. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Kikuchi R, Tigges U, Yoshida S et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. J Biol Chem. 2013;288(34):24886–24897. doi:10.1074/jbc.M113.454835

52. Ivanov D, Philippova M, Antropova J, Gubaeva F, Iljinskaya O, Tararak E et al. Expression of cell adhesion molecule T-cadherin in the human vasculature. Histochem Cell Biol. 2001;115 (3):231–242.

53. Hebbard LW, Garlatti M, Young LJ, Cardiff RD, Oshima RG, Ranscht B. T-cadherin supports angiogenesis and adiponectin association with the vasculature in a mouse mammary tumor model. Cancer Res. 2008;68(5):1407–1416. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2953

54. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. Endocrinology. 2004;145(5):2273–2282. doi:10.1210/en.2003–1336

55. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev. 2000;21 (6):697–738. doi:10.1210/edrv.21.6.0415

56. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. Nutr Rev. 1998;56(2Pt2): s38–s46. Discussion s54–75. doi:10.1111/j.1753-4887.1998.tb01685.x

57. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med. 1995;1(11):1155–1161. doi:10.1038/nm1195–1155

58. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998;395(6704):763–770. doi:10.1038/27376

59. Howard JK, Flier JS. Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins. Trends Endocrinol Metab. 2006;17 (9):365–371. doi:10.1016/j.tem.2006.09.007

60. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. N Engl J Med. 1999;341(12):879–884. doi:10.1056/NEJM199909163411204

61. Karmazyn M, Purdham DM, Rajapurohitam V, Zeidan A. Signalling mechanisms underlying the metabolic and other effects of adipokines on the heart. Cardiov Res. 2008;79 (2):279–286. doi:10.1093/cvr/cvn115

62. Mattu HS, Randeva HS. Role of adipokines in cardiovascular disease. J Endocrinol. 2013;216(1); T17–36. doi:10.1530/JOE-12-0232

63. Shek EW, Brands MW, Hall JE. Chronic leptin infusion increases arterial pressure. Hypertension. 1998;31 (1Pt2): 409–414. doi:10.1161/01.hyp.31.1.409

64. Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Tsuji T, Hayase M et al. Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion. Diabetes. 1999;48(9):1787–1793. doi:10.2337/diabetes.48.9.1787

65. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Gami AS, Sert Kuniyoshi FH, Wolk R et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. Am J Cardiol. 2007;100 (2):234–239. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.088

66. Gruen ML, Hao M, Piston DW, Hasty AH. Leptin requires canonical migratory signaling pathways for induction of monocyte and macrophage chemotaxis. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;293 (5):C1481–C1488. doi:10.1152/ajpcell.00062.2007

67. Porreca E, Di Febbo C, Moretta V, Angelini A, Guglielmi MD, Di Nisio M et al. Circulating leptin is associated with oxidized LDL in postmenopausal women. Atherosclerosis. 2004;175(1):139–143. doi:10.1016/j.atherosclerosis. 2004.03.010

68. Guzik TJ, Korbut R, Adamek-Guzik T. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation. J Physiol Pharmacol. 2003;54(4):469–487.

69. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. Atherosclerosis. 2006;189(1):47–60. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003

70. Fujimaki S, Kanda T, Fujita K, Tamura J, Kobayashi I. The significance of measuring plasma leptin in acute myocardial infarction. J Int Med Res. 2001;29(2):108–113. doi:10.1177/147323000102900207

71. Schulze PC, Biolo A, Gopal D, Shahzad K, Balog J, Fish M et al. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure. J Card Fail. 2011;17(12):1004–1011. doi:10.1016/j.cardfail.2011.08.010

72. Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. Circulation. 2003;108(6):754–759. doi:10.1161/01.CIR.0000083716.82622.FD

73. Kanda T, Takahashi T, Kudo S, Takeda T, Tsugawa H, Takekoshi N. Leptin deficiency enhances myocardial necrosis and lethality in a murine model of viral myocarditis. Life Sci. 2004;75 (12):1435–1447. doi:10.1016/j.lfs.2004.03.012

74. McGaffin KR, Zou B, McTiernan CF, O'Donnell CP. Leptin attenuates cardiac apoptosis after chronic ischaemic injury. Cardiovasc Res. 2009;83 (2):313–324. doi:10.1093/cvr/cvp071

75. Schiekofer S, Galasso G, Sato K, Kraus BJ, Walsh K. Impaired revascularization in a mouse model of type 2 diabetes is associated with dysregulation of a complex angiogenic-regulatory

network. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(8):1603–1609. doi:10.1161/01.ATV.0000171994.89106.ca

76. Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997;37(2Pt3): S18–24.

77. Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. J Exp Med. 2003;198(7):977–985. doi:10.1084/jem.20030382

78. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. Endocrinology. 2007;148 (10):4687–4694. doi:10.1210/en.2007-0175

79. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. J Biol Chem. 2007;282(38):28175–28188. doi:10.1074/jbc.M700793200

80. Roh SG, Song SH, Choi K, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M et al. Chemerin — a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2007;362(4):1013–1018. doi:10.1016/j.bbrc.2007.08.104

81. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2008;582(5):573–578. doi:10.1016/j.febslet.2008.01.023

82. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P et al. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95 (6):2892–2896. doi:10.1210/jc.2009-2374

83. Zabel BA, Ohyama T, Zuniga L, Kim JY, Johnston B, Allen SJ et al. Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF-beta and TLR ligands. Exp Hematol. 2006;34 (8):1106–1114. doi:10.1016/j.exphem.2006.03.011

84. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. J Immunol. 2005;175 (5):487–493. doi:10.4049/jimmunol.175.1.487

85. Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S et al. Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(4):630–637. doi:10.1002/ibd.21091

86. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population — a pilot study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008;152(2):217–221.

87. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N et al. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95 (5):2476–2485. doi:10.1210/jc.2010–0042

88. Hart R, Greaves DR. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5. J Immunol. 2010;185 (6):3728–3739. doi:10.4049/jimmunol.0902154

89. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010;17(2):115–130. doi:10.5551/jat.1735

90. Gao X, Mi S, Zhang F, Gong F, Lai Y, Gao F et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis. Cardiovasc Diabetol. 2011;10:87. doi:10.1186/1475-2840-10-87

91. Becker M, Rabe K, Lebherz C, Zugwurst J, Goke B, Parhofer KG et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet. Diabetes. 2010;59(11):2898–2903. doi:10.2337/db10–0362

92. Hah YJ, Kim NK, Kim MK, Kim HS, Hur SH, Yoon HJ et al. Relationship between chemerin levels and cardiometabolic parameters and degree of coronary stenosis in Korean patients with coronary artery disease. Diabetes Metab J. 2011;35(3):248–254. doi:10.4093/dmj.2011.35.3.248

93. Lu B, Zhao M, Jiang W, Ma J, Yang C, Shao J et al. Independent association of circulating level of chemerin with functional and early morphological vascular changes in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Medicine (Baltimore). 2015;94 (47):e1990. doi:10.1097/MD.0000000000001990

94. Yoo HJ, Choi HY, Yang SJ, Kim HY, Seo JA, Kim SG et al. Circulating chemerin level is independently correlated with arterial stiffness. J Atheroscler Thromb. 2011;19(1):59–66. doi:10.5551/jat.9647

95. Tsuji S, Uehori J, Matsumoto M, Suzuki Y, Matsuhisa A, Toyoshima K et al. Human intelectin is a novel soluble lectin that recognizes galactofuranose in carbohydrate chains of bacterial cell wall. J Biol Chem. 2001;276(26):23456–23463. doi:10.1074/jbc.M103162200

96. Suzuki YA, Shin K, Lonnerdal B. Molecular cloning and functional expression of a human intestinal lactoferrin receptor. Biochemistry. 2001;40(51):15771–15779. doi:10.1021/bi0155899

97. Lee JK, Schnee J, Pang M, Wolfert M, Baum LG, Moremen KW et al. Human homologs of the Xenopus oocyte cortical granule lectin XL35. Glycobiology. 2001;11(1):65–73. doi:10.1093/glycob/11.1.65

98. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. Biochim Biophys Acta. 2005;1732(1–3):96–102. doi:10.1016/j.bbaexp.2005.11.005

99. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2006;290(6): E1253–1261. doi:10.1152/ajpendo.00572.2004

100. Liang W, Ye DD. The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. Cytokine Growth Factor Rev. 2019;48:32–39.

101. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. Int J Obes (Lond). 2008;32(5):810–815. doi:10.1038/sj.ijo.0803790

102. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, Sabater M, Ricart W, Fernandez-Real JM. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction. Obesity (Silver Spring). 2011;19(8):1552–1559. doi:10.1038/oby.2010.351

103. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. Diabetes. 2007;56(6)1655–1661. doi:10.2337/db06–1506

104. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. Diabetes. 2008;57(4):801–808. doi:10.2337/db07–0990

105. Zhong X, Zhang HY, Tan H, Zhou Y, Liu FL, Chen FQ et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease. Acta Pharmacol Sin. 2011;32(7):873–878. doi:10.1038/aps.2011.26

106. Moreno-Navarrete JM, Catalan V, Ortega F, Gomez-Ambrosi J, Ricart W, Fruhbeck G et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss. Nutr Metab (Lond). 2010;7:27. doi:10.1186/1743-7075-7-27

107. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. Biochem Biophys Res Commun. 2010;393(4):668–672. doi:10.1016/j.bbrc.2010.02.053

108. Prats-Puig A, Bassols J, Bargallo E, Mas-Parareda M, Ribot R, Soriano-Rodriguez P et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children. Obesity (Silver Spring). 2011;19(9):1905–1907. doi:10.1038/oby.2011.198

109. Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, Izumiya Y, Rokutanda T, Araki S et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. J Biol Chem. 2012;287 (1):408–417. doi:10.1074/jbc.M111.261818

110. Tan BK, Adya R, Randeva HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabesity, and cardiovascular disease. Trends Cardiovasc Med. 2010;20(5):143–148. doi:10.1016/j. tcm.2010.12.002

111. Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. Biochem Biophys Re Commun. 2011;408(2):339–343. doi:10.1016/j.bbrc. 2011.04.039

112. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract. 2011;93(1):21–25. doi:10.1016/j.diabres.2011.03.001

113. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. J Clin Invest. 2004;113(9):1318–1327. doi:10.1172/JCI19930

114. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. J Immunol. 2007;178(3):1748–1758. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1748

115. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(4):361–370. doi:10.1164/rccm.200404-563OC

116. Nowell MA, Richards PJ, Fielding CA, Ognjanovic S, Topley N, Williams AS et al. Regulation of pre-B cell colony-enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54(7):2084–2095. doi:10.1002/art.21942

117. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. Mol Cell Biol. 1994;14(2):1431–1437. doi:10.1128/mcb.14.2.1431

118. Rongvaux A, Shea RJ, Mulks MH, Gigot D, Urbain J, Leo O et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. Eur J Immunol. 2002;32(11):3225–3234. doi:10.1002/1521–4141(200211)32:11<3225:: AID-IMMU3225> 3.0.CO;2-L

119. Ziegler M. New functions of a long-known molecule. Emerging roles of NAD in cellular signaling. Eur J Biochem. 2000;267(6):1550–1564. doi:10.1046/j.1432-1327.2000.01187.x

120. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science. 2005;307(5708):426–430. doi:10.1126/science.1097243

121. Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colonyenhancing factor. FEBS Lett. 2003;544(1–3):74–78. doi:10.1016/s0014-5793 (03)00476-9

122. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ et al. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):666–672. doi:10.1210/jc.2006–1303

123. Haider DG, Holzer G, Schaller G, Weghuber D, Widhalm K, Wagner O et al. The adipokine visfatin is markedly elevated in obese children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43(4):548–549. doi:10.1097/01.mpg.0000235749.50820.b3

124. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeva HS. Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):5022–5028. doi:10.1210/jc.2006–0936

125. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N et al. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. Clin Sci (Lond). 2006;110 (5):605–609. doi:10.1042/CS20050363

126. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Muller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4702–4704. doi:10.1210/jc.2006-1013

127. Retnakaran R, Youn BS, Liu Y, Hanley AJ, Lee NS, Park JW et al. Correlation of circulating full-length visfatin (PBEF/NAMPT) with metabolic parameters in subjects with and without diabetes: a cross-sectional study. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(6):885–893. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03264.x

128. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):1578–1581. doi:10.1210/jc.2005-2248

129. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB et al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. J Soc Gynecol Investig. 2006;13 (5):364–367. doi:10.1016/j.jsgi.2006.04.007

130. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R et al. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8)3165–3170. doi:10.1210/jc.2006-0361

131. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Krugluger W, Kopp HP, Schernthaner G. Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery. Obesity (Silver Spring). 2006;14(11):1886–1889. doi:10.1038/oby.2006.219

132. Adeghate E. Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions. Curr Med Chem. 2008;15 (18):1851–1862. doi:10.2174/092986708785133004

133. Bae SK, Kim SR, Kim JG, Kim JY, Koo TH, Jang HO et al. Hypoxic induction of human visfatin gene is directly mediated by hypoxia-inducible factor-1. FEBS Lett. 2006;580(17):4105–4113. doi:10.1016/j.febslet.2006.06.052

134. Segawa K, Fukuhara A, Hosogai N, Morita K, Okuno Y, Tanaka M et al. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIF1alpha-dependent mechanism. Biochem Biophys Res Commun. 2006;349(3):875–882. doi:10.1016/j.bbrc.2006.07.083

135. van der Veer E, Nong Z, O'Neil C, Urquhart B, Freeman D, Pickering JG. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD+-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation. Circ Res. 2005;97(5):25–34. doi:10.1161/01.RES.0000173298.38808.27

136. Rongvaux A, Galli M, Denanglaire S, Van Gool F, Dreze PL, Szpirer C et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase/pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin is required for lymphocyte

development and cellular resistance to genotoxic stress. J Immunol. 2008;181(7):4685–4695. doi:10.4049/jimmunol.181.7.4685

137. Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, Smith CC, Yellon DM, Hausenloy DJ. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects. J Cell Mol Med. 2008;12(4):1395–1403. doi:10.1111/j.1582-4934.2008.00332.x

138. Kim SR, Bae SK, Choi KS, Park SY, Jun HO, Lee JY et al. Visfatin promotes angiogenesis by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2. Biochem Biophys Res Commun. 2007;357 (1):150–156. doi:10.1016/j.bbrc.2007.03.105

139. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, Oie E, Dahl A, Michelsen A et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. Circulation. 2007; 115(8):972–980. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.665893

140. Dahl T, Ranheim T, Holm S, Berge R, Aukrust P, Halvorsen B. Nicotinamide phosphoribosyltransferase and lipid accumulation in macrophages. Eur J Clin Invest. 2011;41 (10):1098–104. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02515.x

Информация об авторах

Карпушев Алексей Валерьевич — старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлова Валерия Борисовна — студентка 2-го курса магистратуры ФГБУ «СПбГУ».

Author information

Alexey V. Karpushev, Researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Valeriya B. Mikhaylova, 2–Year Student, Saint Petersburg State University.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1.34

Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника

Н. Е. Баранцевич, А. О. Конради, Е. П. Баранцевич
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Баранцевич Елена Петровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 28.10.19 и принята к печати 21.11.19.

Резюме

Длительное время в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) рассматривались преимущественно факторы, связанные с генетикой и эпигенетикой, окружающей средой и многочисленными нарушениями различных компонентов гомеостаза (вегетативная нервная система, иммунная система, ренин-ангиотензиновая система). Роль кишечной микробиоты как самостоятельного фактора, способного как благоприятствовать, так и противодействовать развитию АГ, получила признание относительно недавно. В обзоре представлены новые данные о влиянии кишечной бактериобиоты на развитие АГ, прямой регуляции артериального давления ее метаболитами, их влиянии на эпигенетические изменения, иммунитет и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, патогенез, микробиом, дисбиоз, хроническое субклиническое воспаление, микроорганизмы, иммунная система, рецепторы, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК)

Для цитирования: Баранцевич Н. Е., Конради А. О., Баранцевич Е. П. Артериальная гипертензия: роль микробиоты кишечника. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):460–466. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466***

Arterial hypertension: The role of gut microbiota

N. E. Barantsevich, A. O. Konradi, E. P. Barantsevich
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elena P. Barantsevich,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: lenabara2003@inbox.ru

Received 28 October 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Pathogenesis of arterial hypertension (HTN) was predominantly associated with genetics and epigenetics, environment and disturbances in homeostasis systems (autonomous nervous system, immunity, renin-angiotensin system) for a long time. Gut microbiota has recently emerged as a self-controlled factor contributing to or limiting the development of HTN. New data on the role of gut bacteria in the development of HTN, direct blood pressure regulation as well as impact on epigenetics, immunity and renin-angiotensin-aldosterone system of its metabolites are presented.

Key words: hypertension, pathogenesis, microbiome, chronic low-grade inflammation, microorganisms, immune system, receptors, short chain fatty acids (SCFA)

For citation: Barantsevich NE, Konradi AO, Barantsevich EP. Arterial hypertension: The role of gut microbiota. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):460–466. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-460-466***

Как известно, ведущее значение в возникновении, поддержании и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) имеют факторы окружающей среды, эпигенетические изменения и генетические особенности макроорганизма [1, 2]. Существенную роль в патогенезе АГ играет также нарушенная регуляция многочисленных компонентов системы гомеостаза, включая ренин-ангиотензиновую систему [3, 4], вегетативную нервную систему [4, 5], иммунную систему [6]. Наряду с упомянутыми факторами в последние годы все более очевидным становится вклад микробиоты человека в развитие и прогрессирование АГ. Изучение взаимоотношений микробиоты и макроорганизма получило мощный импульс с развитием новых технологий — секвенирования следующего поколения, метаболомики [7].

Количество микробных клеток, населяющих различные органы и ткани, в 10 раз превосходит число клеток, составляющих организм человека, что не может не влиять на различные аспекты жизнедеятельности макроорганизма, включая развитие патологических процессов. Среди микробиоты различных биотопов человека лидирующее положение занимает кишечная микробиота — как по количеству микробных клеток, так и по разнообразию видов микроорганизмов. По композиционному составу кишечной микробиоты различают 3 энтеротипа — энтеротип 1 с преобладанием *Bacteroides spp.*, энтеротип 2 с преобладанием *Prevotella spp.* и энтеротип 3 с преобладанием *Ruminococcus spp.* [8]. Связь состояния кишечника с АГ и регулированием артериального давления (АД) находит экспериментальное и клиническое подтверждение: дисбиотические изменения кишечной микробиоты присутствуют при различных вариантах АГ у пациентов, изменения ее состава обнаруживают уже при прегипертензивных состояниях. Более того, отмечено, что восстановление баланса кишечного микробиома как медикаментозными, так и алиментарными путями может снижать АД без применения каких-либо антигипертензивных препаратов [7].

Дисбиоз кишечника обнаруживали как у пациентов с АГ, так и при моделировании гипертензии *in vivo* [9–12]. Пересадка дисбиотических фекальных трансплантатов от пациентов с АГ стерильным мышам вызывала у них АГ [12, 13]. Аналогичное действие на реципиентов оказывало проведение фекальной трансплантации от спонтанно-гипертензивных крыс (СГК) нормотензивным [14, 15]. В опыте по пересадке фекального трансплантата от нормотензивной группы грызунов спонтанно гипертензивной наблюдали снижение систолического и диастолического АД у реципиентов [15]. К сожалению, в экспериментах по изучению влияния микробиоты на АД на моделях *in vivo* с применением фекальных трансплантатов был недостаточно изучен иммунный ответ на фекальную трансплантацию и патологические изменения, происшедшие в кишечнике после пересадки микробиоты, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований [16].

При исследовании кишечной стенки взрослых СГК наблюдали выраженное уменьшение длины ворсинок, снижение количества бокаловидных клеток, значительный уровень фиброзных изменений по сравнению с нормотензивными крысами той же линии (Wistar Kyoto) и возраста [13]. Очень интересным представляется выявление изменений стенок кишки у молодых прегипертензивных СГК. Эти животные демонстрировали снижение уровня белков плотных контактов при сохраненной проницаемости кишки в сравнении с молодыми нормотензивными крысами. Это указывает на то, что развитию гипертензии у СГК предшествуют патологические изменения кишечника.

Исследования, проведенные у пациентов с АГ, а также на животных моделях, показали, что мероприятия, направленные на изменения микробиоты кишечника (обогащенная пищевыми волокнами диета, применение антибиотиков и пробиотиков) приводили к ребалансированию микробиоты кишечника и снижению АД [7, 9, 14, 17–23]. Так, применение пробиотического штамма *Lactobacillus murinus* у грызунов, находившихся на высокосолевой диете, приводило к снижению систолического АД и нормализации диастолического АД [14]. Приведенные примеры показывают значительную роль дисбиотических изменений кишечной микробиоты в развитии АГ.

Микробиота кишечника взрослого человека разнообразна и многочисленна, однако доминирующими являются два типа бактерий: Firmicutes и Bacteroidetes. Соотношение F/B — соотношение микробных сообществ Firmicutes (F) и Bacteroidetes (B) — применяется в качестве биомаркера для оценки состояния кишечной микробиоты и ряда патологических процессов. Это соотношение повышается у СГК на модели ангиотензин II-зависимой гипертензии и у пациентов с эссенциальной АГ [24]. При повышении этого показателя происходит нарушение кишечного барьера, сопровождающееся более активной пенетрацией липополисахаридов грамотрицательных бактерий (эндотоксинов) в кровоток. Следствием этого является активация иммунокомпетентных клеток с высвобождением медиаторов воспаления [6, 25, 26]. Хроническое субклиническое воспаление, характеризующееся повышением уровней С-реактивного белка и/или других биомаркеров — например, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-альфа, значимо выше у пациентов с циркулирующей в крови бактериальной ДНК по сравнению с больными, у которых бактериальная ДНК в крови не определяется. Эти данные наиболее вероятно обусловлены транслокацией бактерий из кишечника в кровоток, где они способствуют развитию субклинического воспаления, что связывают с АГ [16].

Связь хронического субклинического воспаления с АГ была неоднократно подтверждена в эксперименте, а также демонстрацией роли макрофагов, Т-клеток, В-клеток в ее развитии [27–29]. Так, например, уровни АД стерильных мышей соответствуют таковым у мышей, выращенных в обычных условиях, однако у них не удается добиться индуцированного ангиотензином II подъема АД. Это связывают с недостаточной индукцией оксидативного стресса и воспаления ангиотензином II в отсутствие кишечной микробиоты [30, 31]. Известно, что супрессия интестинальной микробиоты антибиотиками приводит к супрессии плюрипотентных клеток костного мозга. Колонизация комменсальной микробиотой кишечника стерильных мышей приводила к изменению цитокинового профиля костного мозга. Микробиота кишечника, таким образом, оказывает влияние не только на местный иммунитет, но и на состояние костного мозга и, соответственно, иммунную систему в целом. Связь иммунной системы и системы регуляции АД является общеизвестным фактом [32, 33]. Так, введение крысам линии Wistar Kyoto после абляции собственного костного мозга костного мозга СГК той же линии приводило к АГ и наоборот [32]. После выхода из костного мозга зрелые иммунные клетки активируются микробиотой кишечника в органах лимфатической системы [34]. Повышенная проницаемость кишечной стенки приводит к аккумуляции бактерий и продуктов их метаболизма в циркуляторном русле и способствует развитию хронического системного субклинического воспаления.

Значительную роль в прогрессировании АГ, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями почек, играют уремические токсины, являющиеся метаболитами микробиоты кишечника — PCS (p-cresylsulfate) и IS (indoxylsulfate). Их уровни в циркуляции возрастают с прогрессированием хронической болезни почек, что связывают с увеличением продукции этих метаболитов кишечной микробиотой вследствие дисбиоза кишечника с одновременным снижением почечного клиренса [35, 36]. Уремические токсины, продуцируемые микробиотой кишечника, вызывают воспаление в желудочно-кишечном тракте, что сопровождается повышением проницаемости кишечного барьера, в том числе для грамотрицательных бактерий, возрастанием уровня эндотоксинов в кровотоке [37–41]. Патологическое аккумулирование PCS и IS в кровотоке приводит к нарушению функции эндотелия, снижению чувствительности к инсулину и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что является характерной чертой АГ [42, 43].

Еще одним метаболитом, влияющим на уровень АД, на синтез которого оказывает влияние микробиота кишечника, является триметиламин N-оксид (ТМАО). Он синтезируется в печени из триметиламина, который, в свою очередь, образуется благодаря микробному метаболизму [44]. Одним из эффектов ТМАО, продемонстрированном в экспериментах на грызунах, является пролонгация гипертензивного действия ангиотензина [43]. Интересно, что пациенты с энтеротипом 2 демонстрируют более высокие уровни ТМАО в плазме, чем пациенты с энтеротипом 1 [8].

Все большее признание в качестве регулятора кишечной микробиоты получает диета, обогащенная пищевыми волокнами — именно перевариваемые волокна в большей степени, по сравнению с белками, являются источниками энергии для эпителиальных клеток кишечника [46]. При достаточном потреблении волокон вырабатываемые в процессе переваривания белков азотистые соединения практически полностью выводятся с фекальными массами. Недостаток волокон в пище или избыток животных белков приводит к накоплению этих соединений, которые микробиота кишки может легко превратить в уремические токсины [47].

При изучении роли кишечной микробиоты в развитии АГ у СГК наблюдали значимую редукцию биомассы бактерий в кишечнике, соотношение F/B превышало таковую у контрольной группы в 5 раз. Эти изменения сопровождались изменением соотношения бактерий, производящих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и лактат: популяция бутират- и ацетат-продуцирующих бактерий уменьшалась, содержание лактат-продуцирующих бактерий увеличивалось. Эти результаты были подтверждены на ограниченной группе пациентов с АГ [22]. Как известно, в крови у больных АГ повышено содержание лактата, что может быть связано с дисбиотическими изменениями кишечной микробиоты [48]. В другом исследовании обнаружили отрицательную корреляцию уровня микроорганизмов родов *Blautia* и *Odoribacter* у экспериментальных грызунов с высоким систолическим АД. При исследовании микробиоты беременных женщин получили сходные данные — изобилие *Odoribacter spp*., продуцирующих бутират, было ассоциировано со снижением АД [15]. Приведенные факты свидетельствуют в пользу непосредственной роли изменения состава кишечной микробиоты в патогенезе АГ [22].

Бактерии-комменсалы обеспечивают переваривание пищевых волокон с образованием КЦЖК. Эти соединения, являющиеся важным источником энергии для кишечного эпителия и попадающие через эпителий в кровеносную систему, образуются в результате микробной ферментации сложных полисахаридов и практически полностью отсутствуют у животных без кишечной микробиоты [7]. КЦЖК производятся различными микроорганизмами: бутират производится преимущественно микроорганизмами семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Acidaminococcaceae*, ацетат — *Streptococcus spp*., *Prevotella spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridiums spp.*, *A. muciniphila*, пропионат — *Bacteroides spp., Salmonella spp.*, *Dialister spp.*, *Veillonella spp.*, *Roseburia inulinivorans*, *Coprococcus catus*, *Blautia obeum* [49].

Наибольшее значение для макроорганизма имеет масляная кислота или бутират [25]. Ведущие продуценты бутирата, по современным представлениям, принадлежат к типу Firmicutes (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*) [6]. В опыте, проведенном на моделях грызунов, была обнаружена ассоциация с изобилием бутират-продуцирующих *Odoribacter spp*. снижения уровня АД после фекальной трансплантации от нормотензивных крыс СГК [15].

Бутират является ингибитором деацетилазы гистонов, что свидетельствует о его значительной роли в эпигенетических механизмах развития различных заболеваний [26, 50]. Важный аспект действия бутирата при заболеваниях сердечно-сосудистой системы заключается в возможном ингибировании биосинтеза холестерина в кишечнике [51]. Масляная кислота также активирует регуляторные Т-клетки, участвует в дифференцировке эпителиальных клеток, предупреждает Т-клеточную

инфильтрацию [52] и улучшает функцию почек после ишемического повреждения [53]. Бутират оказывает влияние на экспрессию цитокинов, адгезию и миграцию иммунных клеток. Все перечисленные противовоспалительные функции бутирата сопряжены с антигипертензивными эффектами. Влияние бутирата на уровни АД наблюдали также у беременных женщин с ожирением — снижение бутиратпродуцирующих микроорганизмов и, соответственно, снижение уровня бутирата у таких пациенток являлось прогипертензивным фактором [54]. Ведущими механизмами противовоспалительного действия бутирата считают ингибирование продукции γ-интерферона, подавление активности ядерного фактора каппа В, ингибирование деацетилазы гистонов.

С продукцией КЦЖК — ацетата, бутирата, пропионата, производимых кишечными бактериями, связано одно из звеньев регуляции АД, привлекшее особое внимание в последние годы. Как было установлено, обонятельные рецепторы, связанные с G белком трансмембранные рецепторы выполняют хемосенсорную функцию не только в органе обоняния, но и в тканях, с ним не связанных [17]. КЦЖК, являясь лигандами для ряда рецепторов макроорганизма, взаимодействуют, в том числе, с обонятельными рецепторами. Обнаружение этих рецепторов в почках и сосудах — Olfr59 и Olfr78 (Olfactory Receptor 59 и78), Gpr41 и Gpr43 (G protein-coupled receptor 41 и 43) позволило лучше понять взаимодействие цепи хозяин–микробиота при АГ [7, 17]. Стимуляция этих рецепторов модулирует секрецию ренина и тонус сосудов и, таким образом, метаболиты микроорганизмов могут регулировать давление в макроорганизме [7]. Olfr 78, обнаруженный в юкста-гломерулярном аппарате почек, имеет прогипертензивное действие [7, 18]. На модели грызунов было продемонстрировано, что грызуны с отсутствием функционирующего рецептора Olfr78 под действием пропионата имели более низкий уровень ренина в плазме и более низкое АД, чем грызуны с функционирующим рецептором [17]. КЦЖК, помимо активации рецептора, связанного с гипертензивным эффектом, активируют рецепторы, обеспечивающие вазодилатацию: Gpr41 и Gpr43. Грызуны с отсутствием функционирующего рецептора Gpr41 демонстрируют более высокий уровень систолического АД, чем грызуны с функционирующим рецептором [18]. В опыте на моделях грызунов было показано, что проведение фекальной трансплантации от СГК нормотензивным крысам наблюдалось обеднение кишечной микробиоты бутиратпродуцирующими микроорганизмами рода Odoribacter, что может приводить к дисрегуляции экспрессии Olfr59, Gpr41, Gpr43, обнаруженной в гипертензивных группах [15]. КЦЖК, таким образом, способны регулировать уровень АД, обладая способностью активировать как про-, так и антигипертензивные механизмы [9]. Отмечено, что у гипертензивных пациентов, как и у гипертензивных грызунов, наблюдается снижение микроорганизмов, продуцирующих КЦЖК и самих циркулирующих кислот. И наоборот, при применении КЦЖК происходит редукция симптомов гипертензии [7].

КЦЖК могут оказывать влияние и на нервную систему. Бутират, например, благодаря способности приникать через гематоэнцефалический барьер, может влиять на центральное регулирование АД [15]. В опыте на грызунах при интратекальном введении бутирата нормотензивным крысам и СГК наблюдались существенные различия — у нормотензивных животных происходило снижение давления, в то время как у СГК эффект от введенного бутирата был снижен, что было ассоциировано со снижением количества рецепторов, чувствительных к этому соединению в гипоталамусе [7]. Кроме того, КЦЖК обладают прямым регуляторным действием на симпатическую нервную систему благодаря воздействию на рецепторы, экспрессированные на симпатических ганглиях, и, возможно, могут оказывать влияние на обратную связь кишечника с вегетативной нервной системой через афферентные волокна блуждающего нерва [7]. В эксперименте по пересадке фекального трансплантата нормотензивным грызунам от СГК было показано, что у реципиентной группы отмечались повышение давления и активности симпатической нервной системы, более высокие уровни норадреналина плазмы, что коррелировало с более высоким давлением [7, 15]. В этом исследовании микробиота кишечника оказывала влияние на НАДФН-оксидазную активность и нейровоспаление [15].

Дисбиотическое состояние микробиоты кишечника может оказывать прогипертензивное действие благодаря вазоконстрикции в результате окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Повышение уровней оксидированных ЛПНП ингибирует продукцию оксида азота и эндотелина-1, что влияет на уровень АД макроорганизма [49].

Таким образом, многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о важном значении микробиоты, в первую очередь, бактериобиоты кишечника как самостоятельного фактора регуляции АД. Влияние метаболитов микроорганизмов, в первую очередь КЦЖК, на различные звенья патогенеза АГ — симпатическую нервную систему, почки, сосудистый тонус, кост-

ный мозг — позволили говорить о существовании оси мозг — почки — костный мозг — микробиота кишечника [16]. Дисбиотические изменения микробиоты способствуют развитию АГ. Механизмы влияния микробиоты на факторы, способствующие и противодействующие развитию АГ, требуют дальнейшего изучения.

Финансирование / Financial support
Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075–15–2019–161 от 23.05.2019). / The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for the Leading Scientific Schools of the Russian Federation НШ-5508.2018.7 (agreement № 075–15–2019–161, 23.05.2019).

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

Список литературы / References

1. Wise IA, Charchar FJ. Epigenetic modifications in essential hypertension. Int J Mol Sci. 2016;17(4):451. doi:10.3390/ijms17040451

2. Ahn SY, Gupta C. Genetic programming of hypertension. Front Pediatr. 2017;5:285. doi:10.3389/fped.2017.00285

3. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA et al. The role of tissue Renin-Angiotensin aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. Front Endocrinol. 2013;4:161. doi:10.3389/fendo.2013.00161

4. Young CN, Davisson RL. Angiotensin-II, the brain, and hypertension: an update. Hypertension. 2015;66(5):920–926.

5. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res. 2014;114(11):1804–1814. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03624

6. Harrison DG. The immune system in hypertension. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2014;125:130–138. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.03624

7. Zubcevic J, Richards EM, Yang T, Kim S, Sumners C, Pepine CJ et al. Impaired autonomic nervous system-microbiome circuit in hypertension. Circ Res. 2019;125(1):104–116. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.313965

8. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahla MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new Nordic diet. Appl Environ Microbiol. 2014;80(3):1142–1149. doi:10.1128/AEM.03549–13

9. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. Hypertension. 2015;65(6):1331–1340. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315

10. Mell B, Jala VR, Mathew AV, Byun J, Waghulde H, Zhang Y et al. Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. Physiol Genom. 2015;47(6):187–197. doi:10.1152/physiolgenomics.00136.2014

11. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, Ajami NJ, Phillips SC, Petrosino JF et al. Role of the gut microbiome in obstructive sleep apnea-induced hypertension. Hypertension. 2016;67(2):469–474. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672

12. Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. Microbiome. 2017;5(1):14. doi:10.1186/s40168-016-0222-x

13. Santisteban MM, Qi Y, Zubcevic J, Kim S, Yang T, Shenoy V et al. Hypertension-linked pathophysiological alterations in the gut. Circ Res. 2017;120(2):312–323. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.309006

14. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H et al. Salt-responsive gut commensal modulates TH17 axis and disease. Nature. 2017;551(7682):585–589. doi:10.1038/nature24628

15. Toral M, Robles-Vera I, de la Visitacion N, Romero M, Yang T, Sanchez M et al. Critical role of interaction gut microbiota — sympathetic nervous system in regulation of blood pressure. Front Physiol. 2019;10:231. doi:10.3389/fphys.2019.00231

16. Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2018;14(7):442–456. doi:10.1038/s41581-018-0018-2

17. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(11):4410–4415. doi:10.1073/pnas.1215927110

18. Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Steppan J, Flavahan NA, Berkowitz DE et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. Physiol Genom. 2016;48(11):826–834. doi:10.1152/physiolgenomics.00089.2016

19. Marques FZ, Nelson E, Chu PY, Horlock D, Fiedler A, Ziemann M et al. High-fiber diet and acetate supplementation change the gut microbiota and prevent the development of hypertension and heart failure in hypertensive mice. Circulation. 2017;135(10):964–977. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024545

20. Aleixandre A, Miguel M. Dietary fiber and blood pressure control. Food Fund. 2016;7(4):1864–1871. doi:10.1039/c5fo00950b

21. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J et al. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. J Hypertens. 2005;23(3):475–481.

22. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Hypertension. 2014;64 (4):897–903. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469

23. Qi Y, Aranda JM, Rodriguez V, Raizada MK, Pepine CJ. Impact of antibiotics on arterial blood pressure in a patient with resistant hypertension — a case report. Int J Cardiol. 2015;201:157–158. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.078

24. Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015;24(5):403–409. doi:10.1097/MNH.0000000000000149

25. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G et al. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. Hypertension. 2004;43(2):169–175.

26. Ley RE, Tumbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006;444(7122):1022–1023.

27. Wenzel P, Knorr M, Kossmann S, Stratmann J, Hausding M, Schuhmacher S et al. Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular

dysfunction. Circulation. 2011;124(12):1370–1381. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470

28. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. J Exp Med. 2007; 204(10):2449–2460.

29. Chan CT, Sobey CG, Lieu M, Ferens D, Kett MM, Diep Henry et al. Obligatory role for b cells in the development of angiotensin II–dependent hypertension. Hypertension. 2015;66:1023–1033.

30. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(12):2414–2419.

31. Costello-White R, Ryff CD, Coe CL. Aging and low-grade inflammation reduce renal function in middle-aged and older adults in Japan and the USA. Age. 2015;37(4):9808. doi:10.1007/s11357-015-9808-7

32. Santisteban MM, Ahmari N, Carvajal JM, Zingler MB, Qi Y, Kim S et al. Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. Circ Res. 2015;117(2):178–191. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305853

33. Callen IR, Limarzi LR. Blood and bone marrow studies in renal diseases. Am J Clin Pathol. 1950;20(1):3–23.

34. Jung C, Hugot JP, Barreau F. Peyer's patches: the immune sensors of the intestine. Int J Inflam. 2010;2010:823710. doi:10.4061/2010/823710

35. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, Sun CY, Hsu HJ, Tsai CJ et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(3):938–947. doi:10.1093/ndt/gfq580

36. Lin CJ, Chen HH, Pan CF, Chuang CK, Wang TJ, Sun FJ et al. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. J Clin Lab Anal. 2011;25(3):191–197. doi:10.1002/jcla.20456

37. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Increased intestinal permeability to differently sized polyethylene glycols in uremic rats: effects of low- and high-protein diets. Nephron. 1990;56(3):306–311.

38. Magnusson M, Magnusson KE, Sundqvist T, Denneberg T. Impaired intestinal barrier function measured by differently sized polyethylene glycols in patients with chronic renal failure. Gut. 1991;32(7):754–759.

39. de Almeida Duarte JB, de Aguilar-Nascimento JE, Nascimento M, Nochi RJ. Bacterial translocation in experimental uremia. Urol Res. 2004;32(4):266–270.

40. Wang F, Jiang H, Shi K, Ren Y, Zhang P, Cheng S et al. Gut bacterial translocation is associated with microinflammation in end-stage renal disease patients. Nephrology. 2012;17(8):733–738. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01647.x

41. Shi K, Wang F, Jiang H, Liu H, Wei M, Wang Z et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients. Dig Dis Sci. 2014;59(9):2109–2117. doi:10.1007/s10620-014-3202-7

42. Ito S, Yoshida M. Protein-bound uremic toxins: new culprits of cardiovascular events in chronic kidney disease patients. Toxins. 2014;6(2):665–678. doi:10.3390/toxins6020665

43. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. PLoS ONE. 2012;7(3):e34026. doi:10.1371/journal.pone.0034026

44. Tang WHW, Hazen SL. Microbiome, Trimethylamine N-Oxide (TMAO), and cardiometabolic disease. Transl Res. 2017;179:108–115. doi:10.1016/j.trsl.2016.07.007

45. Cho CE, Caudill MA. Trimethylamine-N-Oxide: friend, foe, or simply caught in the cross-fire? Trends Endocrinol Metab. 2017;28(2):121–130. doi:10.1016/j.tem.2016.10.005

46. Scheppach W. Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. Gut. 1994;35 (1Suppl): S35–38.

47. Sirich TL, Plummer NS, Gardner CD, Hostetter TH, Meyer TW. Effect of increasing dietary fiber on plasma levels of colon-derived solutes in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(9): 1603–1610. doi:10.2215/CJN.00490114

48. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC et al. Gut bacteriaproducts prevent AKI induced by ischemia-reperfusion. J Am Soc Nephrol. 2015;26 (8):1877–1888. doi:10.1681/ASN.2014030288

49. Ma J, Li H. The role of gut microbiota in atherosclerosis and hypertension. Front Pharmacol. 2018;9:1082. doi:10.3389/fphar.2018.01082

50. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2013;27(1):73–83. doi:10.1016/j.bpg.2013.03.007

51. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. Circulation. 2003;108(24):2993–2999.

52. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effectsof butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. World J Gastroenterol. 2011;17(12):1519–1528. doi:10.3748/wjg.v17.i12. 1519

53. Vieira EL, Leonel AJ, Sad AP, Beltrao NR, Costa TF, Ferreira TM. Oral administration of sodiumbutyrate attenuates inflammation and mucosal lesion in experimentalacute ulcerative colitis. J Nutr Biochem. 2012;23(5):430–436. doi:10.1016/j.jnutbio.2011.01.007

54. Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK, Kim S. The gut, its microbiome, and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2017;19 (4):36. doi:10.1007/s11906-017-0734-1

Информация об авторах

Баранцевич Наталья Евгеньевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории внутрибольничных инфекций ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баранцевич Елена Петровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией внутрибольничных инфекций ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Natalia E. Barantsevich, MD, Researcher, Unit of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director General on Research, Almazov National Medical Research Centre;

Elena P. Barantsevich, MD, PhD, DSc, Head, Unit of Nosocomial Infections. Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-008.9

Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ)

О. П. Ротарь[1], Е. П. Колесова[1], Е. В. Могучая[1], М. А. Бояринова[1], Н. В. Хромова[1], А. С. Алиева[1], Е. Ю. Васильева[1], О. Д. Беляева[2], Е. А. Баженова[2], Е. И. Баранова[2], Н. А. Черепанова[3], Д. В. Дупляков[3,4], Р. А. Либис[5], И. Р. Басырова[5], Е. А. Лопина[5], А. Г. Душина[5], В. Н. Солнцев[1], А. А. Костарева[1], А. О. Конради[1], Е. В. Шляхто[1]

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

[2] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова», Самара, Россия

[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

[5] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:
Хромова Наталья Вячеславовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: khromova@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 09.10.19 и принята к печати 19.11.19.

Резюме

Цель исследования — оценить связь носительства аллелей риска для полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs1225537 гена *TCF7L2* с компонентами метаболического синдрома (МС) в российской популяционной выборке трех регионов (Самара, Оренбург, Санкт-Петербург) в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные 3 регионов: Самары, Оренбурга и Санкт-Петербурга. Общее число пациентов, вошедших в исследование, — 4 793 человека, средний возраст обследуемых составил 45,6 ± 11,9 года. Всем участникам исследования выполнялись оценка антропометрических показателей (роста, массы тела, окружности талии), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений; исследование уровня глюкозы и липидов крови, генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1225537 гена *TCF7L2* и rs9939609 полиморфизма гена *FTO.* **Результаты.** Анализ встречаемости и ассоциаций генотипов гена *FTO* и *TCF7L2* с компо-

нентами МС проводился раздельно для группы мужчин и женщин. В группе женщин аллель риска гена *FTO* значимо чаще встречался среди лиц с абдоминальным ожирением. В группе мужчин аллель риска гена *FTO* был ассоциирован только с гипергликемией. В обеих группах у лиц с гипергликемией значимо чаще встречался аллель риска гена *TCF7L2*, при этом в группе мужчин носительство аллеля риска гена *TCF7L2* было ассоциировано также с развитием абдоминального ожирения. **Заключение.** Подтверждена ассоциация между аллелем риска rs9939609 гена *FTO* с развитием абдоминального ожирения, а также между аллелем риска rs1225537 гена *TCF7L2* с развитием гипергликемии, в российской популяции. Показано различное сочетание между собой компонентов МС в группе мужчин и женщин у носителей аллелей риска s9939609 гена *FTO* и rs1225537 гена *TCF7L2*.

Ключевые слова: ЭССЭ-РФ, метаболический синдром, *FTO* генотип, *TCF7L2* генотип

Для цитирования: Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Хромова Н.В., Алиева А.С., Васильева Е.Ю., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Баранова Е.И., Черепанова Н.А., Дупляков Д.В., Либис Р.А., Басырова И.Р., Лопина Е.А., Душина А.Г., Солнцев В.Н., Костарева А.А., Конради А.О., Шляхто Е.В. Генетические маркеры метаболического синдрома в российской популяции (по материалам исследования ЭССЕ-РФ). Артериальная гипертензия. 2019;25(5):467–477. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477***

Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study)

O.P. Rotar[1], E.P. Kolesova[1], E.V. Moguchaya[1], M.A. Boyarinova[1], N.V. Khromova[1], A.S. Alieva[1], E. Yu. Vasileva[1], O.D. Belyaeva[2], E.A. Bazhenova[2], E.I. Baranova[2], N.A. Cherepanova[3], D.V. Duplyakov[3,4], R.A. Libis[5], I.R. Basirova[5], E.A. Lopina[5], A.G. Dushina[5], V.N. Solncev[1], A.A. Kostareva[1], A.O. Konradi[1], E.V. Shlyakhto[1]

[1] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

[2] Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

[3] Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V.P. Polyakov, Samara, Russia

[4] Samara State Medical University, Samara, Russia

[5] Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Natalia V. Khromova,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: khromova@almazovcentre.ru

Received 9 October 2019;
accepted 19 November 2019.

Abstract

Objective. To assess the relationship of carriers of risk alleles for the rs9939609 polymorphisms of the *FTO* gene and rs1225537 of the *TCF7L2* gene with the metabolic syndrome (MS) component in a national population sample of three regions (Samara, Orenburg, St Petersburg) as part of the ESSE-RF epidemiological study. **Design and methods.** The data of 3 regions were analyzed: Samara, Orenburg and St Petersburg. The total number of patients included in the study was 4793 people, the average age of the examined was 45,6 ± 11,9 years. All participants in the study underwent an assessment of anthropometric parameters (height, weight, waist circumference), blood pressure and heart rate; serum glucose and lipids were measured, genotyping for the determination of single nucleotide polymorphism (SNP) rs1225537 of the *TCF7L2* gene and rs9939609 of the *FTO* gene polymorphism was performed. **Results.** The occurrence and association of genotypes of the *FTO* and *TCF7L2* gene with the components of MS were assessed separately in men and women. In women, the

risk allele of the *FTO* gene was significantly more common among people with abdominal obesity. In males, the risk allele of the *FTO* gene was associated only with hyperglycemia. In both groups, the risk allele of the *TCF7L2* gene was significantly more common in persons with hyperglycemia, while in men, the risk allele of the *TCF7L2* gene was also associated with the development of abdominal obesity. **Conclusions.** We confirmed the association between the rs9939609 risk allele of the *FTO* gene with the development of abdominal obesity, as well as the risk allele rs1225537 of the *TCF7L2* gene with the development of hyperglycemia in the Russian population. Our study also demonstrated various combinations of components of MS in the group of men and women in carriers of risk alleles s9939609 of the *FTO* gene and rs1225537 of the *TCF7L2* gene.

Key words: ESSE-RF, metabolic syndrome, *FTO* genotype, *TCF7L2* genotype

For citation: Rotar OP, Kolesova EP, Moguchaya EV, Boyarinova MA, Khromova NV, Alieva AS, Vasileva EYu, Belyaeva OD, Bazhenova EA, Baranova EI, Cherepanova NA, Duplyakov DV, Libis RA, Basirova IR, Lopina EA, Dushina AG, Solncev VN, Kostareva AA, Konradi AO, Shlyakhto EV. Genetic markers of the metabolic syndrome in the Russian population (based on the ESSE-RF study). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):467–477. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-467-477***

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и их осложнения сохраняют свои лидирующие позиции в структуре смертности лиц трудоспособного возраста в Российской Федерации, тем самым являясь одной из актуальнейших проблем российского здравоохранения.

Метаболический синдром (МС) в целом и его отдельные компоненты — гипергликемия, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия — тесно связаны с возникновением и прогрессированием ССЗ и сахарного диабета (СД) 2-го типа. При наличии путей профилактического воздействия на компоненты МС представляется возможным избежать формирования МС и в разы снизить вероятность развития ССЗ. В настоящее время большое внимание уделяется становлению профилактического направления на основании персонифицированного подхода, именно поэтому актуальным является поиск генетических маркеров, ассоциированных с тем или иным нарушением метаболического профиля, с целью разработки дальнейшей индивидуальной профилактики. Кроме того, поиск генетических детерминант метаболических нарушений позволит раскрыть механизмы регуляции пищевого поведения, ассоциированного с избыточным накоплением жировой ткани, а также станет плацдармом для создания новых лекарственных препаратов, для коррекции метаболического статуса.

Точные механизмы взаимосвязи ожирения и инсулинорезистентности (ИР) продолжают изучаться. Показано, что ИР, которая сопровождает гипергликемию, возникает, когда инсулинчувствительные ткани теряют способность адекватно реагировать на инсулин (в основном это скелетные мышцы, жировая ткань и печень [1, 2]). Среди возможных причин ИР обсуждаются: повышение уровня свободных жирных кислот, окислительный и метаболический стресс, изменение экспрессии генов и митохондриальная дисфункция. Одним из механизмов, объединяющих ожирение и ИР, и как следствие — гипергликемию, может быть воспаление [3]. В жировой ткани у тучных людей выявлено повышение различных провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли альфа TNF-a, интерлейкинов IL-1b, IL-6, IL-8 и другие), многие из них индуцируют увеличение секреции инсулина. Другим возможным патогенетическим звеном развития ИР могут быть толл-подобные рецепторы (TLRs). Установлено, что TLR-2, TLR-4, а также TLR9 рецепторы задействованы в механизме возникновения ИР [4, 5] Известно, что гибель адипоцитов активирует TLR4 рецепторы, которых достаточно много на поверхности макрофагов. Эта активация в свою очередь запускает воспалительный процесс. Точные механизмы, которые лежат в основе этого патологического состояния, до конца не изучены, кроме того, неясны причины гибели адипоцитов при ожирении.

В настоящее время исследуется все большее количество генов, выступающих в качестве потенциальных маркеров будущих метаболических нарушений (например, *FTO, TCF7L2, ADIPOQ, SLC30 A8* и другие), и не найдено единого гена, отвечающего за МС. Известно, что ожирение и ИР и, как следствие, нарушение углеводного обмена лежат в основе МС. Именно поэтому большой интерес представляют оценка гена *FTO* (alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase), а именно rs9939609 полиморфизма данного гена как маркера важнейшего компонента МС — ожирения [6] и rs1225537 полиморфизма гена *TCF7L2* (transcription factor 7 like 2) как маркера нарушения углеводного обмена [7] у лиц с компонентами МС, а также изучение их потенциальной ассоциации с другими компонентами МС. В настоящее время недостаточно эпидемиологических данных относительно ассоциации полиморфного варианта rs9939609 гена *FTO* и по-

лиморфного варианта rs1225537 гена *TCF7L2* с компонентами МС в российской популяции.

Целью нашего **исследования** явилась оценка связи T/A аллелей полиморфного варианта rs9939609 гена *FTO* и G/T аллелей полиморфного варианта rs1225537 гена *TCF7L2* с компонентами МС в российской популяционной выборке трех регионов (Самара, Оренбург, Санкт-Петербург) в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ.

Материалы и методы

В 2012–2013 годах в 13 регионах России, различных по климатогеографическим, экономическим и демографическим характеристикам, было выполнено исследование методом поперечного среза, явившегося частью проспективного национального исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [8].

В каждом регионе была сформирована стратифицированная, многоступенчатая, сбалансированная по полу и возрасту случайная выборка из 1 600 жителей (взрослое население обоих полов 25–64 лет). Все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). В настоящий анализ включены данные 3 регионов-участников: Самары, Оренбурга, Санкт-Петербурга.

Участники заполнили специальные опросники, касающиеся образа жизни, наследственности, сопутствующей патологии и лекарственной терапии. Дневники пищевого поведения не заполнялись. Всем участникам исследования были проведены:

- оценка антропометрических показателей: роста, массы тела, окружности талии (ОТ). Рост измерялся с помощью медицинского ростомера (ростомер медицинский РП, производство Россия), масса тела — с помощью медицинских весов — VEM-150 «Масса-К» (производство Россия), индекс массы тела (ИМТ) рассчитан по формуле Кеттле: масса тела (кг) / (рост)^2 (м^2). Наличие ожирения диагностировалось при ИМТ $\geq$ 30 кг/м^2 (рекомендации Всемирной организации здравоохранения, ВОЗ). Измерены также ОТ (в положении стоя, на середине расстояния между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии) и бедер;
- измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). АД и ЧСС измерялись после пятиминутного отдыха в положении сидя, на правой руке дважды с помощью автоматического тонометра OMRON (Япония);
- исследование уровня глюкозы и липидов крови натощак проводилось с помощью прибора Abbott Architect 8000 (США) с использованием диагностических наборов Roshe Diagnostic (Швейцария);
- генотипирование для определения однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs1225537 гена *TCF7L2* и rs9939609 полиморфизма гена *FTO* проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью аллель-специфичных праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (США).

ДНК выделялась из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц King Fisher с использованием набора Machery-Nagel NucleoMag 96 blood. Амплификация выполнялась в конечном объеме 25 мкл реакционной смеси. Для амплификации использовался набор реагентов для проведения ПЦР-РВ фирмы «Синтол» (Россия) и аллель-специфичные праймеры с флуоресцентным зондом фирмы Applied Biosystems (США). Таким образом, реакционная смесь включала 2 мкл геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК); 2,5 мкл дНТФ; 2,5 мкл MgCl2; 2,5 мкл 10х ПЦР буфера Б; 0,2 мкл Taq ДНК-полимеразы; 1,25 мкл 20х рабочего раствора аллель-специфичных праймеров и флуоресцентных зондов (Applied Biosystems, США) и 14,05 мкл H2O.

Распространенность МС оценивалась по критериям JIS (2009) [9] при наличии трех из пяти нижеприведенных факторов риска:

- ОТ у мужчин $\geq$ 94 см, у женщин $\geq$ 80 см;
- триглицериды $\geq$ 1,7 ммоль/л или проводимая гиполипидемическая терапия;
- холестерин липопротеинов высокой плотности $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин и $<$ 1,3 ммоль/л у женщин или проводимая гиполипидемическая терапия;
- систолическое АД $\geq$ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД $\geq$ 85 мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия;
- глюкоза натощак $\geq$ 5,6 ммоль/л.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистической программы SPSS Statistics 17.0. При анализе данных применяли следующие статистические методы: стандартные описательные статистики (среднее, стандартное отклонение при нормальном распределении и медиана, квартили при распределении, отличном от нормального), построение таблиц сопряженности. Сравнение подгрупп по количественным показателям проводили с помощью одно-

факторного дисперсионного анализа ANOVA. Для оценки отношения шансов использовали метод бинарной логистической регрессии на основе подхода максимального правдоподобия с вычислением 95-процентного доверительного интервала. Для проверки равновесия Харди–Вайнберга применялся online-калькулятор [10].

Результаты и их обсуждение

При оценке общей характеристики трех выборок распространенность такого значимого компонента МС, как ожирение, составила около 30% по критерию ИМТ, в то же время у половины обследованных ожирение было выявлено по ОТ, согласно критериям JIS (2009) (табл. 1).

Обращает на себя внимание высокая распространенность артериальной гипертензии (70,6% для трех регионов) при использовании для выявления артериальной гипертензии критериев JIS (2009), у половины обследованных на момент визита имела место АГ по уровню АД ≥ 140/90 мм рт. ст. Кроме того, обращает на себя внимание низкая доля (4,4%) применения статинотерапии при одномоментном выявлении гиперхолестеринемии (холестерин > 4,9 ммоль/л) практически у 70% лиц. Следует отметить, что средние значения исследуемых параметров во всех трех регионах не различались между собой (табл. 1), что позволило нам объединить изучаемые показатели регионов и перейти к анализу данных, в зависимости от пола обследуемых (табл. 2).

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕХ ВЫБОРОК

Показатель	Все (n = 4793)	Санкт-Петербург (n = 1600)	Самара (n = 1597)	Оренбург (n = 1596)
Возраст, годы	45,6 ± 11,9	46,9 ± 11,6	44,1 ± 11,6	45,7 ± 12,4
Мужчины, n (%)	1938 (40,4%)	573 (35,8%)	703 (44,0%)	662 (41,5%)
Женщины, n (%)	2855 (59,6%)	1027 (64,2%)	894 (56%)	934 (58,5%)
ИМТ, кг/м^2	27,3 ± 5,3	27,2 ± 5,4	26,9 ± 4,7	27,7 ± 5,6
ИМТ ≥ 30 кг/м^2, n (%)	1257 (26,4%)	429 (27,0%)	353 (27,2%)	475 (30,0%)
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	2563 (53,7%)	958 (60,4%)	727 (45,6%)	878 (55,1%)
ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин, n (%)	1602 (33,6%)	638 (40,3%)	410 (25,7%)	554 (34,8%)
САД, мм рт. ст.	127,9 ± 18,6	129,4 ± 20,0	125,1 ± 15,1	129,2 ± 20,0
ДАД, мм рт. ст.	84,4 ± 8,2	85,0 ± 7,7	82,9 ± 7,4	85,2 ± 9,3
АГ (130/85 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	3378 (70,6%)	1243 (77,9%)	984 (61,7%)	1151 (72,1%)
АГ (140/90 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	2512 (52,5%)	919 (57,6%)	691 (43,3%)	902 (56,5%)
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 1,2	5,5 ± 1,2	5,5 ± 1,1	5,6 ± 1,2
ОХС > 4,9 ммоль/л, n (%)	3152 (68,6%)	1044 (68,5%)	1030 (67,5%)	1078 (69,8%)
ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 1,0	3,4 ± 1,0	3,0 ± 0,9	3,2 ± 1,0
ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	2687 (56,5%)	1044 (65,5%)	771 (48,4%)	872 (55,5%)
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,3
ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л и у женщин < 1,2 ммоль/л, n (%)	1097 (23,9%)	388 (25,5%)	347 (22,7%)	362 (23,5%)
ТГ, ммоль/л	1,5 ± 1,1	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,0	1,6 ± 1,2
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	1328 (28,9%)	445 (29,2%)	397 (26,0%)	486 (31,5%)
Терапия статинами, n (%)	209 (4,4%)	69 (4,3%)	71 (4,5%)	69 (4,3%)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 1,5	5,4 ± 1,4	5,3 ± 1,5	5,6 ± 1,6
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, n (%)	1058 (23,0%)	325 (21,3%)	298 (19,5%)	435 (28,2%)
СД, n (%)	232 (4,8%)	82 (5,1%)	86 (5,4%)	64 (4,0%)
МС	1679 (36,7%)	605 (40,2%)	422 (27,7%)	652 (42,3%)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром.

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНЕНИЯ ПО ПОЛУ ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ

Показатель	Мужчины (n = 1938; 40,4 %)	Женщины (n = 2855; 59,6 %)	p
Возраст, годы	43,6 ± 11,9	46,9 ± 11,8	**< 0,0001**
ИМТ ≥ 30 кг/м², n (%)	447 (23,2 %)	812 (28,7 %)	**< 0,0001**
ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, n (%)	765 (39,6 %)	1798 (63,3 %)	**< 0,0001**
ОТ ≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин, n (%)	383 (19,8 %)	1219 (42,9 %)	**< 0,0001**
САД, мм рт. ст.	130,8 ± 17,0	125,9 ± 19,5	**< 0,0001**
ДАД, мм рт. ст.	84,3 ± 8,4	84,4 ± 8,1	0,89
АГ (130/85 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	1366 (70,6 %)	2012 (70,6 %)	0,99
АГ (140/90 мм рт. ст. и/или антигипертензивная терапия), n (%)	989 (51,1 %)	1523 (53,4 %)	0,12
ОХС, ммоль/л	5,53 ± 1,20	5,51 ± 1,16	0,49
ОХС > 4,9 ммоль/л, n (%)	1261 (67,9 %)	1891 (69,0 %)	0,43
ЛПНП, ммоль/л	3,26 ± 0,94	3,21 ± 0,99	0,07
ЛПНП > 3,0 ммоль/л, n (%)	1125 (58,6 %)	1562 (55,1 %)	**0,02**
ЛПВП, ммоль/л	1,37 ± 0,35	1,39 ± 0,36	0,06
ЛПВП у мужчин < 1,0 ммоль/л и у женщин < 1,2 ммоль/л, n (%)	210 (11,3 %)	887 (32,4 %)	**< 0,0001**
ТГ, ммоль/л	1,57 ± 1,13	1,53 ± 1,05	0,28
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	552 (29,7 %)	776 (28,3 %)	0,30
Терапия статинами, n (%)	80 (4,1 %)	129 (4,5 %)	0,52
Глюкоза, ммоль/л	5,44 ± 1,45	5,46 ± 1,54	0,67
Глюкоза 5,6–6,9 ммоль/л, n (%)	454 (24,5 %)	604 (22,1 %)	0,06
СД, n (%)	72 (3,7 %)	160 (5,6 %)	**0,003**
Наличие МС (%)	521 (28,2 %)	1158 (42,5 %)	**< 0,0001**

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АГ — артериальная гипертензия; ОСХ — общий холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; СД — сахарный диабет; МС — метаболический синдром.

Согласно современным представлениям, в основе большинства проявлений МС лежит первичная ИР, при этом известно, что гипергликемия и ожирение имеют ряд общих патогенетических компонентов. Будучи одними из основных компонентов МС, ожирение и избыточная масса тела регистрируются у 2,1 млрд взрослого населения планеты. Очевидно, что поиск новых методов их профилактики и контроля является актуальной задачей современной биомедицинской науки [11].

Возникновение ожирения является следствием комбинации различных факторов, среди которых как воздействие окружающей среды, так и наследственность. Несомненно, генотип играет важную роль в развитии ожирения, поскольку недавние полногеномные исследования выявили ряд локусов в геноме, ассоциированных с повышенным ИМТ и распределением жировой ткани [11]. Наибольшая степень ассоциации с ожирением показана для полиморфных вариантов генов, определяющих пищевое поведение и регулирующих работу центра насыщения в гипоталамусе. В частности, одним из таких генов является ген *FTO*. Данный ген в наибольшей степени экспрессируется в гипоталамусе и участвует в контроле энергетического баланса и нейромодуляции многих процессов, определяющих пищевое поведение [12].

Ряд исследований продемонстрировал, что существует тесная взаимосвязь между однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в данном гене и встречаемостью ожирения. Известно, что в разных возрастных и этнических группах разные полиморфные варианты гена *FTO* ассоциированы с наличием избыточной массы тела и ожирения. Масштабные исследования продемонстрировали, что rs9939609 гена *FTO*, в частности носительство АА генотипа, могут быть связаны с возникновением ожирения и СД 2-го типа в европейской популяции.

В связи с этим в данном исследовании для изучения был выбран именно этот полиморфизм [6].

Еще одним наиболее детально изученным в европейской популяции геном, для которого показана связь с компонентами МС, с гипергликемией и СД 2-го типа является ген *TCF7L2*. Обсуждается, что *TCF7L2* играет важную роль в регуляции Wnt сигнального пути, активируя гены глюкагона и глюкагоноподобного пептида, через них влияя на изменение секреции инсулина и глюкагона, однако точные механизмы, посредством которых он оказывает влияние на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, до конца не изучены [13]. Для данного гена описано свыше 10 SNP, при этом наиболее четкая связь с развитием СД 2-го типа показана для полиморфного варианта rs1225537 [7], который и был выбран для анализа в нашей работе. С учетом того, что встречаемость генотипов и аллелей риска для генов *FTO* и *TCF7L2* в различных этнических группах отличается, интересным представлялось оценить эти показатели в большой популяционной выборке, сформированной на базе трех российских регионов, и сравнить с данными, полученными для других исследованных популяций.

При анализе полученных нами данных было выявлено, что группа мужчин и группа женщин, попавших в группу наблюдения в ходе формирования случайной выборки, отличались друг от друга по степени представленности различных компонентов МС. Так, в группе женщин чаще встречались лица с избыточной массой тела, СД и низким уровнем липопротеинов высокой плотности, чем среди мужчин (табл. 2).

В связи с описанными различиями анализ встречаемости и ассоциаций генотипов гена *FTO* и *TCF7L2* с компонентами МС был проведен раздельно для каждой группы. В группе женщин аллель риска гена *FTO* значимо чаще встречался среди лиц с абдоминальным ожирением (ОТ ≥ 94 см), в то время как в группе мужчин данной ассоциации зарегистрировано не было. В группе мужчин аллель риска гена *FTO* был ассоциирован только с гипергликемией, в то время как в группе женщин данная ассоциация не прослеживалась (табл. 4).

При анализе встречаемости аллелей и генотипов rs1225537 гена *TCF7L2* в группах пациентов с различными компонентами МС также были выявлены различия между лицами мужского и женского пола (табл. 3).

В обеих группах аллель риска значимо чаще встречался среди лиц с гипергликемией. В дополнение среди мужчин носительство аллеля риска ассо-

Таблица 3

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (JIS-2009) В ГРУППАХ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА *TCF7L2* (ТРИ РЕГИОНА)

Группа лиц		Генотип				p1	p2
		GG	GT	TT	GT + TT		
АО	Мужчины ОТ ≥ 80 см	37,43	42,56	42,86	42,60	0,08	**0,03**
	Женщины ОТ ≥ 94 см	63,91	64,06	54,07	62,78	0,07	0,55
АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	38,18	38,67	44,44	39,45	0,47	0,58
	Женщины	39,00	39,39	28,15	37,96	0,04	0,58
АГ (АД ≥ 130/85 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	71,19	68,78	74,75	69,59	0,36	0,46
	Женщины	70,46	71,75	62,22	70,54	0,08	0,96
Гипергликемия (глюкоза крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л)	Мужчины	23,49	27,91	31,96	28,47	0,04	**0,02**
	Женщины	15,04	18,29	18,55	18,33	0,08	**0,03**
Низкий уровень ЛПВП	Мужчины < 1,0 ммоль/л	27,25	30,05	26,80	29,60	0,44	0,28
	Женщины < 1,3 ммоль/л	45,74	44,23	42,86	44,06	0,67	0,40
Высокий уровень ТГ (≥ 1,7 ммоль/л)	Мужчины	30,58	28,74	30,93	29,04	0,71	0,49
	Женщины	19,65	19,93	19,84	19,92	0,99	0,87
МС (наличие 3 из 5 компонентов)	Мужчины	28,70	26,81	28,26	27,00	0,71	0,43
	Женщины	42,60	42,58	40,00	42,25	0,84	0,86

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром; p1 характеризует значимость различий между 3 генотипами GG, GT и TT; p2 характеризует значимость между аллелем T (GT + TT генотипы) и генотипом GG.

Таблица 4

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА (JIS-2009) В ГРУППАХ ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ ГЕНА *FTO* (ТРИ РЕГИОНА)

Группа лиц		Генотип				p1*	p2**
		TT	AT	AA	AT + AA		
АО	Мужчины ОТ ≥ 80 см	37,46	41,03	39,39	40,57	0,38	0,20
	Женщины ОТ ≥ 94 см	66,74	60,47	66,17	61,90	**0,004**	**0,01**
АГ (АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	36,18	41,27	36,91	40,03	0,10	0,11
	Женщины	41,18	37,82	36,97	37,61	0,18	0,07
АГ (АД ≥ 130/85 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивной терапии)	Мужчины	69,41	72,78	67,49	71,29	0,12	0,41
	Женщины	72,84	69,41	71,37	69,89	0,20	0,11
Гипергликемия (глюкоза крови натощак ≥ 5,6 ммоль/л)	Мужчины	22,07	26,66	28,37	27,14	0,06	0,02
	Женщины	16,12	15,96	18,24	16,53	0,50	0,79
Низкий уровень ЛПВП	Мужчины < 1,0 ммоль/л	28,86	28,43	26,36	27,85	0,69	0,65
	Женщины < 1,3 ммоль/л	44,46	45,22	44,08	44,93	0,89	0,82
Высокий уровень ТГ (≥ 1,7 ммоль/л)	Мужчины	29,71	29,89	29,80	29,86	0,99	0,95
	Женщины	19,91	19,80	18,86	19,56	0,89	0,83
МС (наличие 3 из 5 компонентов)	Мужчины	27,30	28,24	28,90	28,43	0,86	0,62
	Женщины	43,40	41,70	44,15	42,32	0,57	0,60

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ОТ — окружность талии; АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; МС — метаболический синдром; p1 характеризует значимость различий между 3 генотипами AA, AT и TT; p2 характеризует значимость между аллелем A (AT + AA генотипы) и генотипом TT.

Таблица 5

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ГЕНОТИПОВ ГЕНОВ *TCF7L2* И *FTO* В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Генотип	Мужчины		Женщины	
	Количество обследованных (n)	Встречаемость генотипов/аллелей (%)	Количество обследованных (n)	Встречаемость генотипов/аллелей (%)
TCF7L2				
GG	1143	61,0	1725	61,94
GT	632	33,72	925	33,21
TT	99	5,28	135	4,85
T-аллель		22,14		21,45
Всего	1874	100	2785	100
FTO				
TT	608	32,27	914	32,69
AT	913	48,46	1412	50,50
AA	363	19,27	470	16,81
A-аллель		43,5		42,06
Всего	1884	100	2796	100

циировано с развитием абдоминального ожирения (ОТ ≥ 94 см), тогда как в группе женщин данной ассоциации не наблюдалось.

Полученные нами результаты не отличаются от данных, опубликованных ранее при обследовании меньшей выборки [14], и демонстрируют, что встречаемость аллеля риска гена *FTO* rs9939609 составляет 43,5 % в группе мужчин и 42,06 % в группе женщин (табл. 5). В разных этнических группах встречаемость аллеля риска гена *FTO* отличается и колеблется от 15 % до 44 % [15], таким образом, наши данные схожи с данными, полученными другими исследователями.

При анализе частоты встречаемости аллеля риска гена *TCF7L2* rs1225537 среди жителей российских городов также было установлено, что этот

показатель схож с данными, полученными нами ранее в ходе исследования на меньшей выборке: 22,1% у мужчин и 21,4% у женщин [16], что, однако, несколько ниже, чем продемонстрировали в своих работах другие авторы, где этот показатель составлял 29,0% и 31,0% соответственно [17, 18].

Ограничением данного исследования явилось отсутствие разделения пациентов по возрастным группам. При получении результатов более углубленного биохимического исследования с детальной оценкой параметров метаболического здоровья целесообразен дальнейший анализ полученных данных в разных возрастных группах.

Заключение

Таким образом, на основании полученных результатов можно сказать, что «генетический профиль» мужчин и женщин с различными компонентами МС отличается. В группе женщин нами были получены данные, в наибольшей степени согласующиеся с данными международных исследований и подтверждающие, что у женщин-носительниц аллеля риска гена *FTO* значимо чаще встречается абдоминальное ожирение, а у носительниц аллеля риска гена *TCF7L2* значимо чаще встречается гипергликемия. В группе мужчин в дополнение к неоднократно описанной ранее другими авторами ассоциации генетического варианта rs1225537 гена *TCF7L2* с развитием гипергликемии также была выявлена связь между аллелем риска гена *FTO* и гипергликемией. Данное наблюдение подтверждает тот факт, что патогенетические механизмы взаимосвязи компонентов МС между собой у мужчин и женщин могут быть в определенной степени различны, и диктует необходимость в дальнейшем проанализировать различные механизмы развития ИР на фоне ожирения и избыточной массы тела среди пациентов разного пола.

Финансирование / Financial support

Исследование выполнялось при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение № 075–15–2019–161 от 23.05.2019)./The study was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for the Governmental Support of the Leading Scientific Schools of the Russian Federation НШ-5508.2018.7 (agreement № 075–15–2019–161, 23.05.2019)

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kontrogianni-Konsantopoulos A, Benian G, Granziet H. Advances in muscle physiology and pathophysiology. J Biomed Biotechnol. 2012;2012:930836. doi:10.1155/2012/930836

2. Martins AR, Nachbar RT, Gorjao R, Vinolo MA, Festuccia WT, Lambertucci RH et al. Mechanisms underlying skeletal muscle insulin resistance induced by fatty acids: importance of the mitochondrial function. Lipids Health Dis. 2012;11:30. doi:10.1186/1476-511X-11-30

3. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Мазунин И.О., Василенко М.А., Фаттахов Н.С. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении. Биомедицинская химия. 2015;61(1):70–82. [Litvinova LS, Kirienkova EV, Mazunin IO, Vasilenko MA, Fattakhov NS. Insulin resistance pathogenesis in metabolic obesity. Biomedical Chemistry. 2015;61(1):70–82. In Russian]. doi:10.18097/PBMC20156101070

4. Wifi MA, Assem M, Elsherif RH, El-Azab HA, Saif A. Toll-like receptors-2 and -9 (TLR2 and TLR9) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes and diabetic foot. Medicine (Baltimore). 2017;96(17):e676. doi:10.1097/MD.0000000000006760

5. Taha IM, Abdu Allah AM, Abd El Gayed E.M. Expression of toll-like receptor 4 and its connection with type 2 diabetes mellitus. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018;64(13):15–20.

6. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science. 2007;316(5826):889–894. doi:10.1126/science.1141634

7. Silbernagel G, Renner W, Grammer TB, Hugl SR, Bertram J, Kleber ME et al. Association of TCF7L2 SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but not with glucagon-like peptide 1. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(5):499–505. doi:10.1002/dmrr.1194

8. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Профилактическая медицина 2013;6:25–34. [Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study Research organizing committee of the ESSE-RF project. Rus J Prev Med Pub Health. 2013;6:25–34. In Russian].

9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120 (16):1640–1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

10. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. Am J Epidemiol. 2009;169(4):505–514. doi:10.1093/aje/kwn359

11. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD, Erar B, Florez JC, Jablonski KA et al. FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. Br Med J. 2016;354: i4707. doi:10.1136/bmj.i4707

12. Dang LC, Samanez-Larkin GR, Smith CT, Castrellon JJ, Perkins SF, Cowan RL et al. FTO affects food cravings and interacts

with age to influence age-related decline in food cravings. Physiol Behav. 2018;192:188–193. doi:10.1016/j.physbeh.2017.12.013

13. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis. Endocr Rev. 2016;37(3):254–277. doi:10.1210/er.2015-1146

14. Хромова Н. В., Ротарь О. П., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Алексеева Н. П., Костарева А. А. и др. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в Российской популяции. Артериальная гипертензия. 2013;19(4):311–319. doi.org: 10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319. [Khromova NV, Rotar' OP, Erina AM, Shavshin DA, Alekseeva NP, Kostareva AA et al. Relationship rs9939609 polymorphism of FTO gene with metabolic syndrome and its components in Russian population. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2013;19(4):311–319. doi.org:10.18705/1607-419X-2013-19-4-311-319

15. In Russian]. dbSNP. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9939609

16. Хромова Н. В., Ротарь О. П., Дудорова Е. А., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Бояринова М. А. и др. Полиморфизм гена122537 TCF7L2 — генетический маркер метаболического синдрома или только его компонентов? Трансляционная медицина. 2014;3:82–87. [Khromova NV, Rotar' OP, Dudorova EA, Kolesova EP, Moguchaya EV, Boyarinova MA et al. Is 122537 TCF7L2 gene polymorphism — genetic marker of metabolic syndrome or only its components? Translat Med. 2014;3:82–87. In Russian].

17. Silbernagel G, Renner W, Grammer TD, Hügl SR, Bertram J, Kleber ME et al. Association of TCF7L2 SNPs with age at onset of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio but not with glucagon-like peptide 1. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(5):499–505. doi.org/10.1002/dmrr.1194.

18. Stolerman ES, Manning AK, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB et al. TCF7L2 variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the Framingham Heart Study. Diabetologia. 2009;52(4):614–620. doi:10.1007/s00125-009-1266-2

Информация об авторах

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая научно-исследовательской лабораторией (НИЛ) эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Могучая Екатерина Викторовна — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна — младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Хромова Наталья Вячеславовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, врач-кардиолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васильева Елена Юрьевна — заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баженова Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Баранова Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Черепанова Наталья Александровна — врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова»;

Дупляков Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер имени В. П. Полякова», директор Научно-исследовательского института кардиологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Басырова Ирина Рафкатовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Лопина Екатерина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Душина Алена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник НИЛ математического моделирования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, директор института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina V. Moguchaya, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Boyarinova, MD, Junior Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Natalya V. Khromova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Asiyat S. Alieva, MD, PhD, Researcher, Research Laboratory of Epidemiology of Non-communicable Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Elena Yu. Vasileva, MD, Head, Central Clinical Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology named after G. F. Lang, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Elena A. Bazhenova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology named after G. F. Lang, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Elena I. Baranova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology named after G. F. Lang, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Natalya A. Cherepanova, MD, Cardiologist, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V. P. Polyakov;

Dmitri V. Duplyakov, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Head Physician, Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary named after V. P. Polyakov, Director, Samara State Medical University;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Irina R. Basirova, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Ekaterina A. Lopina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Alena G. Dushina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Vladislav N. Solncev, Researcher, Mathematical Modeling and Analysis Unit, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head, Institution of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hypertension, Deputy Director for Research, Almazov National Medical Research Centre;

Evgeny V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, Director General, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.1

Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7)

А. А. Стрельцова[1], А. Я. Гудкова[1,2], Т. Г. Бежанишвили[2], А. А. Козырева[1], А. С. Муравьев[2], С. Е. Андреева[2], А. Н. Крутиков[1], Е. Н. Семернин[1], С. А. Пыко[1,3], К. А. Хмельницкая[2], М. Ю. Ситникова[1,2], А. А. Костарева[1,2]

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

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

[3] Федерального государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет “ЛЭТИ” имени В. И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Стрельцова Анна Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: anikas1985@gmail.com

Статья поступила в редакцию 15.10.19 и принята к печати 21.11.19.

Резюме

Цель исследования — изучить гендерные особенности клинического течения и исходов гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) и выявление их связи с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7). **Материалы и методы.** В исследование включен 171 пациент с подтвержденной, согласно международным рекомендациям, ГКМП в возрасте ≥ 18 лет. Дизайн исследования включал в себя оценку гендерных особенностей клинического течения, определения исходов ГКМП с применением нового методического подхода, предложенного E. J. Rowin и соавторами (2017). Полиморфный вариант rs1739843 гена HSPB7 был идентифицирован методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени». **Результаты.** Согласно полученным нами результатам анализа клинического течения ГКМП значимых гендерных различий получено не было. Аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) (I–IV функционального класса (ФК)) и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (≥ 50 %) у пациентов женского пола с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет (С: Т, отношение шансов (ОШ) = 0,213, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 0,077–0,593, p < 0,002). Размер левого предсердия (ЛП) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет (при меньших значениях индекса КДР ЛЖ). У мужчин с ГКМП и ХСН III–IV ФК была выявлена значимо более высокая встречаемость генотипа ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, по сравнению

с аналогичным показателем среди лиц с ХСН I–II ФК (ТТ: ТС + СС, ОШ = 0,212, 95 % ДИ = 0,065–0,688, p < 0,03). Распределение аллелей С: Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у мужчин с ГКМП и ХСН III–IV ФК составило 46,9: 53,1 % против 69,5: 30,5 % в группе ХСН I–II ФК (С: Т, ОШ = 0,387, 95 % ДИ = 0,196–0,764, p < 0,006). У мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 встречался чаще при прогрессировании ХСН до III–IV ФК (26,5 % против 16,0 % соответственно), а также при прогрессировании ХСН до III–IV ФК и появлении фибрилляция предсердий (ФП) (17,6 % против 6,0 % соответственно), по сравнению с аллелем С. **Заключение.** У женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет выявлен меньший размер ЛП и КДР ЛЖ при больших значениях индекса КДР, по сравнению с мужчинами. Значимых гендерных различий по результатам анализа клинического течения ГКМП получено не было. Особенностью течения ХСН (I–IV ФК) с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) у женщин с ГКМП является ассоциация с аллелем Т полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7. У мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель Т и генотип ТТ полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с наличием тяжелой ХСН (III–IV ФК).

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гендерные различия, синдромы гипертрофической кардиомиопатии, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, полиморфный вариант rs1739843 гена HSPB7

Для цитирования: Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Бежанишвили Т. Г., Козырева А. А., Муравьев А. С., Андреева С. Е., Крутиков А. Н., Семернин Е. Н., Пыко С. А., Хмельницкая К. А., Ситникова М. Ю., Костарева А. А. Гендерные особенности клинического течения гипертрофической кардиомиопатии и их связь с полиморфным вариантом rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7). Артериальная гипертензия. 2019;25(5):478–488. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488***

Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene

A. A. Streltsova[1], A. Ya. Gudkova[1,2], T. G. Bezhanishvili[2], A. A. Kozyreva[1], A. S. Muravyev[2], S. E. Andreeva[2], A. N. Krutikov[1], E. N. Semernin[1], S. A. Pyko[1,3], K. A. Khmelnitskaja[2], M. Yu. Sitnikova[1,2], A. A. Kostareva[1,2]

[1] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia
[2] Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia
[3] St. Petersburg Electrotechnical University "LETI", St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anna A. Streltsova,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: anikas1985@gmail.com

Received 15 October 2019; accepted 21 November 2019.

Abstract

Objective. The aim of this study was to investigate gender-specific differences in the clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and to determine the impact of polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene on clinical profile and outcomes in women and men with HCM. **Design and methods.** The study population consisted of 171 patients with HCM ≥ 18 years old. A novel disease pathway model was employed to assess clinical course of HCM. Single nucleotide polymorphism (SNP) rs1739843 of the HSPB7 gene was genotyped by allele-specific real-time polymerase chain reaction assay. **Results.** We found no significant gender-specific differences in clinical course of HCM in patients ≥ 18 years old during 10-year follow-up. High prevalence of T allele of rs1739843 of the HSPB7 gene was observed in women ≥ 18 years old with HCM and chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (EF) (≥ 50 %) (C: T, odds ratio (OR) = 0,213, 95 %

confidence interval (CI) = 0,077–0,593, p < 0,002). Left atrium (LA) and left ventricle (LV) diastolic diameters were higher and LV diastolic diameter / body surface area was smaller in men than in women with HCM ≥ 18 years old. The frequency of TT genotype of rs1739843 of the HSPB7 gene was greater in men ≥ 18 years old with HCM and CHF III–IV (NYHA) functional class (FC), compared to those with CHF I–II FC (NYHA) (TT: TC + CC, OR = 0,212, 95 % CI = 0,065–0,688, p < 0,03). The allele frequency (C: T) also differs between HCM male patients with CHF III–IV FC (NYHA), compared to those with CHF I–II FC (NYHA) — 46,9: 53,1 % vs 69,5: 30,5 % (OR = 0,387, 95 % CI = 0,196–0,764, p < 0,006). Men with HCM ≥ 18 years old showed higher T allele frequency in case of HCM progression including those advancing up to CHF III–IV FC (NYHA) and those with CHF III–IV FC (NYHA) + atrial fibrillation. **Conclusions.** LA and LV diastolic diameters were smaller and LV diastolic diameter / body surface area was higher in women than in men with HCM ≥ 18 years old. There were no significant gender-specific differences in clinical profile of HCM in patients ≥ 18 years old during 10-year follow-up. Allele T of rs1739843 of the HSPB7 gene is associated with HCM and CHF with preserved ejection fraction (≥ 50 %) in women ≥ 18 years old. The T allele and TT genotype of rs1739843 of the HSPB7 gene is also associated with HCM and CHF III–IV FC (NYHA) in men ≥ 18 years old.

Key words: gender differences, hypertrophic cardiomyopathy, adverse pathways of hypertrophic cardiomyopathy progression, chronic heart failure with preserved ejection fraction, polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene

For citation: Streltsova AA, Gudkova AYa, Bezhanishvili TG, Kozyreva AA, Muravyev AS, Andreeva SE, Krutikov AN, Semernin EN, Pyko SA, Khmelnitskaja KA, Sitnikova MYu, Kostareva AA. Gender-specific differences in clinical profile of hypertrophic cardiomyopathy and their association with the polymorphic variant rs1739843 of the hspb7 gene. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):478–488. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-478-488***

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — самое распространенное наследственное заболевание сердца [1]. По данным современной литературы, одной из важнейших детерминант, обусловливающих эпидемиологические и клинико-морфологические особенности ГКМП, является пол [2, 3]. Различия, определяющие гетерогенность заболевания у представителей разных полов, связывают прежде всего с гендерными особенностями функционирования эндокринной системы [2]. Меньшее содержание циркулирующих эстрогенов у мужчин по сравнению с женщинами, а также специфичные для пола различия в концентрации эстрогеновых рецепторов в кардиомиоцитах определяют большую распространенность гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у лиц мужского пола [4].

В 2017 году E. J. Rowin, M. S. Maron с соавторами, проанализировав течение заболевания более чем у 1000 пациентов на протяжении более 10 лет, предложили новую систему оценки клинического течения и исходов ГКМП, предполагающую 8 вариантов возможного развития заболевания, с учетом появления синдромов: хронической сердечной недостаточности (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) (NYHA), фибрилляции предсердий (ФП), внезапной сердечной смерти (ВСС) и их возможных сочетаний [5]. Применение данной модели для изучения гендерных особенностей клинического течения ГКМП до настоящего времени широко не представлено в современной литературе.

Помимо гендерных детерминант в реализации разнообразия фенотипических проявлений ГКМП существенная роль принадлежит генам-модификаторам, значимость которых, в том числе, определяется полом пациента [6, 7]. Среди наиболее изученных в отношении фенотипической реализации ГКМП генов можно перечислить гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ACE, AGT), а также гены саркомерных белков (MYH7, MYBPC) [8, 9]. С учетом недавно предложенной E. J. Rowin, M. S. Maron классификации [5] актуальной представляется оценка влияния генов, определяющих течение ХСН и ремоделирование миокарда, на варианты клинического течения ГКМП.

В качестве одного из новых перспективных генетических маркеров развития ХСН сегодня рассматривается генетический вариант rs1739843 гена HSPB7 [10]. Белок теплового шока 7 (HSPB7, heat shock protein family B (small) member 7) играет важнейшую роль в поддержании нормальной функции сердечной мышцы и регуляции кардиального ответа на стрессовые воздействия [11]. Так, в отечественных работах была показана ассоциация данного полиморфного варианта с ремоделированием миокарда после инфаркта миокарда [12]. Несомненный интерес также представляет его изучение при ГКМП в рамках адаптационного синдрома к развитию и прогрессированию ХСН у этой категории пациентов. Ранее нами была выявлена значимо большая встречаемость генотипа TT и аллеля T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у боль-

ных ГКМП и ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (≥ 50 %) в возрасте ≥ 45 лет по сравнению с контрольной группой (без сердечно-сосудистых заболеваний) [13].

Исследования, посвященные взаимосвязи полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 с вариантами клинического течения, прогноза и гендерными особенностями фенотипов ГКМП, в современной литературе отсутствуют.

В то же время выявление ассоциации молекулярно-генетических маркеров с гендерными особенностями клинического течения ГКМП может способствовать развитию стратификации риска, уточняя прогноз пациентов с данным заболеванием с учетом пола.

В связи с этим **целью** данной **работы** явилось изучение гендерных особенностей клинического течения и исходов ГКМП и выявление их связи с генотипами полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7.

Материалы и методы

Настоящее исследование представляет собой сочетание ретроспективного (7 лет) и проспективного (3 года) когортного исследования. В исследование был включен 171 пациент в возрасте ≥ 18 лет с подтвержденным диагнозом ГКМП согласно международным критериям. Обследование пациентов проводилось в период их госпитализации, которая происходила в связи с нарастанием проявлений ХСН, для коррекции желудочковых нарушений ритма и постановки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), купирования ФП, для решения вопроса о хирургической и нехирургической редукции межжелудочковой перегородки (МЖП), в том числе с помощью интервенционных методов, а также для проведения трансплантации сердца.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, включая генетический анализ.

Общеклинические методы обследования включали в себя оценку жалоб, анамнеза, особенностей клинической картины заболевания, а также анализ стандартных лабораторных (клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи) и инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭХО-КГ)) методов диагностики.

Оценка клинического течения ГКМП проводилась с применением новой модели определения вариантов клинического течения и исходов ГКМП, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron и соавторами [5]. В соответствии с данной моделью были выделены следующие 3 основных синдрома ГКМП:

1. ВСС, постановка ИКД по причине документированной фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии или успешно проведенные реанимационные мероприятия по поводу остановки сердца во внебольничных условиях — ВСС;

2. Прогрессирование симптомов ХСН до III–IV ФК, рефрактерной к максимально подобранной медикаментозной терапии, связанное / не связанное с наличием обструкции выходного тракта ЛЖ, с сохраненной/сниженной ФВ ЛЖ — ХСН III–IV ФК;

3. Постоянная или персистирующая ФП или повторяющиеся симптомные или клинически определяемые пароксизмальные эпизоды (n > 2), требующие медикаментозного вмешательства для восстановления ритма — ФП.

В соответствии с отсутствием/наличием данных синдромов и их возможных сочетаний, варианты возможного развития ГКМП классифицировались по 8 основным группам.

Для проведения генетического исследования ДНК выделялась из периферической крови с помощью набора Qiagen FlexiGene в соответствии с инструкциями производителя. Генотипирование варианта rs1739843 гена HSPB7 проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллель-специфических праймеров фирмы Applied Biosystems на амплификаторе Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System (США) и набора реагентов фирмы «Синтол» (Россия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов Microsoft Exel 2010, IBM SPSS (пробная версия) и MATLAB R2013a (License Number 40502181). Данные при нормальном распределении представлены в виде: среднее значение ± стандартное отклонение. При распределении, не являющемся нормальным, указаны медиана и квартили. В начале исследований нормальность распределения проверялась с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Дополнительными факторами, влияющими на выводы о нормальности распределения данных, являлись оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса, а также визуальный анализ гистограмм и нормальных графиков Q-Q. При выявлении связи качественных переменных были построены таблицы сопряженности, содержащие значения частот, как в абсолютных единицах, так и в процентах. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона — χ^2. Если в некоторых ячейках таблицы сопряженности ожидаемая частота была менее 5, то применялся точный метод расчета уровня значимости критерия. Для таблиц сопряженности 2 × 2 при небольшом числе объектов

(до 40–50) использовался критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, а при нарушении условий его применения (малая частота в ячейках) — точный критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе пациентов с ГКМП мужчины составили 52% (n = 89), женщины — 48% (n = 82), средний возраст мужчин был меньше, чем женщин. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы ГКМП представлена в таблице 1. На момент первичного обследования большинство пациентов имели «классический фенотип» ГКМП — морфофункциональный фенотип ГКМП, при котором сочетаются асимметричная гипертрофия ЛЖ (гипертрофия МЖП), уменьшенный размер полости ЛЖ и обструкция выходного тракта ЛЖ. У 51% женщин и 49% мужчин определялась обструктивная ГКМП. Частота выявления ФП, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и другой сопутствующей патологии были сопоставимы у пациентов с ГКМП мужского и женского пола. У двух женщин к концу периода наблюдения была диагностирована дилатационная фаза заболевания. У большинства обследованных пациентов отмечена АГ, у 27% мужчин и 16% женщин — ФП. Сахарный диабет 2-го типа встречался у 13,5% мужчин и 23,2% женщин. У более четверти пациентов была диагностирована ишемическая болезнь

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ НА МОМЕНТ ПЕРВИЧНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ (n = 171)

Параметр	Мужчины (n = 89)	Женщины (n = 82)	p
Возраст, Me (min; max), годы	53 [42; 62]	61 [46; 73]	0,001
Обструктивная ГКМП, n (%)	27 (49,1)	28 (50,9)	0,523
АГ, n (%)	52 (58,4)	54 (65,9)	0,32
ИБС, n (%)	24 (27,0)	22 (26,8)	0,98
ПИКС, n (%)	12 (13,5)	13 (15,9)	0,66
ФП, n (%)	24 (27,0%)	13 (15,9%)	0,078
Ожирение, n (%)	34 (38,2%)	35 (42,7%)	0,55
СД 2-го типа, n (%)	12 (13,5)	19 (23,2)	0,1

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ФП — фибрилляция предсердий; СД — сахарный диабет.

Таблица 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ К КОНЦУ ПЕРИОДА НАБЛЮДЕНИЯ (n = 171)

Параметр	Мужчины (n = 89)	Женщины (n = 82)	p
ХСН к концу периода наблюдения, n (%) I ФК II ФК III ФК IV ФК	 7 (7,9) 41 (46,1) 28 (31,5) 13 (14,6)	 1 (1,2) 42 (51,2) 37 (45,1) 2 (2,4)	0,004
ФВ ЛЖ к концу периода наблюдения, n (%) ФВ ЛЖ ≥ 50% ФВ ЛЖ 40–49% ФВ ЛЖ < 40% Нет данных	 65 (73,03) 11 (12,4) 12 (13,5) 1 (0,01)	 66 (80,5) 6 (7,3) 10 (12,2)	0,484
Дилатационная фаза ГКМП	0 (0)	2 (2,4)	

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

сердца, и у более 10 % мужчин и женщин имел место верифицированный с помощью визуализирующих методик постинфарктный кардиосклероз.

У всех пациентов на момент первичного обследования определялась ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) на уровне II ФК. У более 40 % мужчин и женщин (45,1 % и 47 % соответственно) в течение периода наблюдения ухудшился ФК ХСН (табл. 2). При этом ХСН I ФК выявлялась преимущественно у мужчин с ГКМП, а ХСН III ФК — у женщин: 45,1 % против 31,5 %, (p = 0,004). ХСН IV ФК практически в 6 раз чаще наблюдалась у мужчин (14,6 %), чем у женщин (2,4 %).

За указанный период наблюдения у 24 мужчин и 16 женщин ФВ ЛЖ стала ниже 49 %. У мужчин и части женщин нарушение систолической функции ЛЖ было связано с ухудшением течения заболевания на фоне появления синдромов (ХСН III–IV ФК, ФП, ВСС и их сочетаний), а также за счет вклада коморбидной патологии.

Среди женщин со сниженной и средней ФВ ЛЖ (< 49 %) также присутствовали пациентки с крайне неблагоприятными генетически детерминированными вариантами ремоделирования миокарда, в том числе с дилатационной фазой ГКМП, ГКМП с обструкцией ЛЖ на срединном уровне, осложнившейся развитием апикальной аневризмы.

При анализе ЭХО-КГ параметров (табл. 3) значимые гендерные различия были получены для таких показателей, как размер левого предсердия (ЛП) (у пациентов мужского пола с ГКМП этот показатель выше) и индекс конечно-диастолического размера (КДР) ЛЖ (у лиц женского пола он был выше по сравнению с мужчинами). Значимых гендерных различий по толщине МЖП, задней стенки ЛЖ, индексу массы миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ получено не было. Также не было установлено гендерных различий по тяжести диастолической дисфункции.

По результатам анализа клинического течения ГКМП (табл. 4) с применением модели, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron в 2017 году [5], значимых гендерных различий получено не было (p < 0,426). Как у мужчин, так и у женщин с ГКМП наиболее часто встречался клинический вариант ГКМП с прогрессированием ХСН до III–IV ФК — у 29,2 % (n = 26) и у 34,1 % (n = 28) соответственно.

И у мужчин, и у женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет были выявлены значимые различия по частоте летальных исходов, в зависимости от симптомного или малосимптомного течения ГКМП (табл. 5). При симптомном течении ГКМП (1 синдром и более) у пациентов мужского пола смертность за 10 лет практически в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе пациентов с малосимптомным течением (отсутствием синдромов на фоне медикаментозной терапии) (p < 0,003). У пациентов женского пола при симптомном течении ГКМП (1 синдром и более) смертность за 10 лет более чем в 6 раз превышает аналогичный показатель в группе пациентов с малосимптомным течением (p < 0,001).

В группу для проведения генетического исследования было включено 146 пациентов с ГКМП (мужчин — 50 %, женщин — 50 %). Нами была проанализирована связь генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 и клинических показателей в группе пациентов с ГКМП в зависимости от пола.

Были обнаружены значимые различия в распределении генотипов и встречаемости аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у пациентов мужского пола с различной тяжестью ХСН (табл. 6). Установлено, что аллель T у пациентов

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ

Параметр	Мужчины (n = 89) Me (min; max)	Женщины (n = 82) Me (min; max)	p
МЖП, мм	20 [16; 25]	19,3 [17; 24]	0,86
ЗС ЛЖ, мм	13,6 [10,3; 16]	13 [11; 16]	0,67
КДР ЛЖ, мм	49 [44; 55]	44 [40; 50]	0,001
Индекс КДР ЛЖ, мм/м^2	24,6 [22; 26,6]	26,3 [23,2; 28,5]	0,008
ИММ ЛЖ, г/м^2	176,5 [142,6; 220,1]	177 [150,2; 238,8]	0,525
ЛП, мм	49 [44; 55,7]	45,4 [42; 49]	0,001
ФВ ЛЖ, %	60 [48; 67]	63,5 [56; 69]	0,12

Примечание: МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ЛП — левое предсердие; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 4

ГЕНДЕРНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ РАЗВИТИЯ И ИСХОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ (n = 171)

Пути прогрессирования	Мужчины n (%)	Женщины n (%)	p
Малосимптомное течение, отсутствие синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии	34 (38,2)	38 (46,3)	0,426
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК	26 (29,2)	28 (34,1)	
Постоянная или персистирующая ФП	12 (13,5)	5 (6,1)	
ВСС	2 (2,2)	0 (0)	
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК + ФП	9 (10,1)	7 (8,5)	
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК + ВСС	3 (3,4)	3 (3,7)	
ФП + ВСС	0 (0)	0 (0)	
Прогрессирование ХСН до III–IV ФК + ФП + ВСС	3 (3,4)	1 (1,2)	

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ФП — фибрилляция предсердий; ВСС — внезапная сердечная смерть.

Таблица 5

ГЕНДЕРНЫЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ ПРИ МАЛОСИМПТОМНОМ И СИМПТОМНОМ ТЕЧЕНИИ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ≥ 18 ЛЕТ (n = 171)

	Малосимптомное течение (отсутствие синдромов)	Симптомное течение ГКМП (1 синдром и более)	p
Мужчины			
Живы, n (%)	29 (85,3)	28 (50,9)	
Летальный исход, n (%)	5 (14,7)	16 (29,1)	**0,003**
Трансплантация сердца, n (%)	0 (0)	1 (1,8)	
Нет данных, n (%)	0 (0)	10 (18,2)	
Женщины			
Живы, n (%)	35 (92,1)	16 (36.4)	
Летальный исход, n (%)	2 (5,3)	16 (36,4)	**0,001**
Трансплантация сердца, n (%)	0 (0)	2 (4,5)	
Нет данных, n (%)	1 (2,6)	10 (22,7)	

Примечание: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

Таблица 6

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1739843 ГЕНА HSPB7 ПО ТЯЖЕСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (n = 73)

Генотипы и аллели полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, % (ОШ)	ХСН I–II ФК (n = 41)	ХСН III–IV ФК (n = 32)	p
TT	4 (0,098)	11 (0,344)	**0,03**
CT	17 (0,586)	12 (0,375)	
CC	20 (0,488)	9 (0,281)	
T	25 (0,305)	34 (0,531)	**0,006**
C	57 (0,695)	30 (0,469)	

Примечание: HSPB7 — белок теплового шока 7; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; ОШ — отношение шансов.

Таблица 7

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА RS1739843 ГЕНА HSPB7 ПО КОНЕЧНОЙ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ ЖЕНСКОГО ПОЛА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (n = 73)

Аллели полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, % (ОШ)	ФВ ЛЖ (< 49 %)	ФВ ЛЖ (≥ 50 %)	p
T	5 (0,156)	53 (0,465)	**0,002**
C	27 (0,844)	61 (0,535)	

Примечание: HSPB7 — белок теплового шока 7; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ОШ — отношение шансов.

мужского пола встречался значимо чаще у пациентов с ГКМП и ХСН III–IV ФК по сравнению с ХСН I–II ФК (53,1 % против 30,5 %, p < 0,006), в то время как аллель C определялся преимущественно в группе мужчин с ГКМП и ХСН I–II ФК (C: T, отношение шансов (ОШ) = 0,387, 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) = 0,196–0,764, p < 0,006). Сходным образом у мужчин с ГКМП и ХСН III–IV ФК обнаружена более высокая распространенность генотипов TT и TC, по сравнению с таковыми при ХСН I–II ФК (TT: TC + CC, ОШ = 0,212, 95 % ДИ = 0,065–0,688, p < 0,03). Было выявлено, что у мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель T полиморфного варианта rs1739843 встречался чаще при прогрессировании ХСН до III–IV ФК (26,5 % против 16,0 % соответственно), а также при прогрессировании ХСН до III–IV ФК и появлении ФП (17,6 % против 6,0 % соответственно). Значимых различий в распределении аллелей T и C полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в зависимости от конечной ФВ ЛЖ среди лиц мужского пола выявлено не было.

Для пациентов с ГКМП женского пола выявлены значимые различия в распределении аллелей T и C полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в зависимости от конечной ФВ ЛЖ. У пациенток с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) преобладал аллель T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7, по сравнению с женщинами со средней и сниженной ФВ ЛЖ (< 49 %) (46,5 % против 15,6 % соответственно). Аллель C полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 с большей частотой встречался у женщин со сниженной и средней ФВ ЛЖ (< 49 %) (C: T, ОШ = 0,213, 95 % ДИ = 0,077–0,593, p < 0,002) (табл. 7).

Обсуждение

Гендерная медицина — одно из самых перспективных развивающихся научных направлений, учитывающее эпидемиологические, патофизиологические и клинические особенности течения заболеваний у мужчин и женщин [14]. Изучение гендерных особенностей клинического течения и исходов ГКМП позволит персонифицировать подход к выбору тактики ведения пациентов.

В настоящем исследовании в группе пациентов с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет было выявлено незначительное преобладание лиц мужского пола, что не расходится с официальной медицинской статистикой [1]. Размер ЛП и КДР ЛЖ у мужчин превышали аналогичные показатели у женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет (при меньших значениях индекса КДР ЛЖ). Схожие данные приводят в своих исследованиях T. Kubo и соавторы (2010) [3], а также А. А. Полякова и соавторы (2018) [15]. Несмотря на это, анализ клинического течения ГКМП (с применением новой модели, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron и соавторами в 2017 году [5]) в исследуемых нами группах не выявил значимых гендерных различий.

Показанные в настоящей работе особенности клинического течения ГКМП согласуются с результатами исследования E. J. Rowin, M. S. Maron и соавторов (2017) [5].

Частота летальных исходов при симптомном течении ГКМП (1 синдром и более) за 10 лет значимо превышает аналогичный показатель в группе пациентов с малосимптомным течением (отсутствием синдромов ГКМП на фоне медикаментозной терапии) как мужского, так и женского пола. Более тяжелое течение ГКМП у женщин в пожилом возрасте, обусловленное частым развитием обструктивных форм и дилатационной фазы заболевания, подробно описано в ряде публикаций отечественных и зарубежных авторов [15, 16]. Эти результаты находят подтверждение в работе J. B. Geske и соавторов (2017), где на большой когорте пациентов (n = 3673, средний возраст — 55 ± 16 лет, 55 % мужчин) показано, что женщины с ГКМП имеют более низкую выживаемость по сравнению с мужчинами [17]. С этим согласуются и данные, полученные в исследуемой нами группе, в которой к концу периода наблюдения дилатационная фаза заболевания (n = 2) была выявлена только у женщин с ГКМП (в обоих случаях зарегистрированы летальные исходы).

На сегодняшний день данные о гендерных особенностях при распределении генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 при ГКМП в современной литературе отсутствуют.

Единого мнения о механизмах протективных эффектов генотипов и аллелей полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в настоящее время нет [10, 12, 18], что может быть обусловлено этнической разнородностью исследуемых групп, а также присутствием дополнительных этиологических, генетических, демографических факторов, модифицирующих проявления заболевания. В настоящем исследовании мы описали значимое преобладание аллеля T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 в случаях тяжелой ХСН (III–IV ФК) у лиц мужского пола в группе пациентов с ГКМП. Таким образом, представленные нами результаты позволяют высказать предположение о наличии протективного эффекта аллеля C в отношении тяжести ХСН в группе ГКМП среди лиц мужского пола.

В то же время особенностью течения ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) у женщин с ГКМП является ассоциация с аллелем T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7. Напротив, аллель C данного полиморфного варианта с большей частотой встречался у женщин со сниженной и средней ФВ ЛЖ (< 49 %). Одним из возможных объяснений данного противоречия может являться неоднородность группы женщин с ГКМП и ХСН со сниженной и средней ФВ ЛЖ (< 49 %), в которой присутствовали пациентки не с «классическим фенотипом» ГКМП, а с крайне неблагоприятными генетически детерминированными вариантами ремоделирования миокарда, в том числе с дилатационной фазой ГКМП, ГКМП с обструкцией ЛЖ на срединном уровне, осложнившейся развитием апикальной аневризмы. Терминальный период у этих пациенток протекал на фоне электрической нестабильности миокарда, появления фатальных желудочковых аритмий и эпизодов острой левожелудочковой сердечной недостаточности.

При этом ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) характерна в большей степени для женщин, чем мужчин, что объясняется гендерными различиями в адаптации к развитию ХСН [2]. При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) у лиц женского пола отмечается меньшая степень дилатации, но более выраженная ригидность ЛЖ по сравнению с мужчинами, что может быть связано с различным составом соединительной ткани или кинетикой расслабления, за счет половых различий в процессе обмена кальция [2, 19]. Эти гендерные различия в ремоделировании ЛЖ и развитии фиброза миокарда находят подтверждение в результатах магнитно-резонансной томографии (МРТ-исследования) [20]. Несмотря на то, что в настоящей работе не было установлено гендерных различий по тяжести диастолической дисфункции, существуют данные о том, что механизмы ремоделирования ЛЖ и развития фиброза могут привести к диастолической дисфункции с более высокой восприимчивостью к неблагоприятному клиническому исходу у женщин [21].

Таким образом, преобладание аллеля T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 у женщин с ГКМП и ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) ассоциировано с «классическим фенотипом» ГКМП.

Полученные данные требуют уточнения при расширении обследуемых групп.

В целом представленные нами результаты не противоречат гипотезе о важной роли данного полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 для развития ХСН в рамках ГКМП. Выявленные гендерные различия в фенотипическом проявлении ГКМП позволяют предполагать, что как эндокринные факторы, так и генетические детерминанты могут влиять на клиническое течение и исходы ГКМП.

Заключение

У женщин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет выявлен меньший размер ЛП и КДР ЛЖ при больших значениях индекса КДР по сравнению с мужчинами. Значимых гендерных различий по результатам анализа клинического течения ГКМП в соответствии с новой моделью, разработанной E. J. Rowin, M. S. Maron в 2017 году [5], получено не было. У мужчин с ГКМП в возрасте ≥ 18 лет аллель T и генотип TT полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с наличием тяжелой ХСН (III–IV ФК). Особенностью течения ХСН (I–IV ФК) с сохраненной ФВ ЛЖ (≥ 50 %) у женщин с ГКМП является ассоциация с аллелем T полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7.

Финансирование / Financial support
Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме: «Молекулярно-генетические предикторы и морфо-функциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза» № госрегистрации АААА-А18–118070690073–2. / The study is preformed within the Governmental Taskforce of the Ministry of Health of the Russian Federation “Molecular and genetic

predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in various cardiomyopathies" № AAAA-A18–118070690073–2

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы/References

1. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2014;35(39):2733–2779. doi:10.1093/eurheartj/ehu284

2. Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic pathways of sex differences in cardiovascular disease. Physiol Rev. 2017;97(1):1–37. doi:10.1152/physrev.00021.2015

3. Kubo T, Kitaoka H, Okawa M, Hirota T, Hayato K, Yamasaki N et al. Gender-specific differences in the clinical features of hypertrophic cardiomyopathy in a community-based Japanese population: results from Kochi RYOMA study. J Cardiol. 2010;56(3):314–319. doi:10.1016/j.jjcc.2010.07.004

4. Finocchiaro G, Magavern E, Sinagra G, Ashley E, Papadakis M, Tome-Esteban M et al. Impact of demographic features, lifestyle, and comorbidities on the clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2017;6(12):e007161. doi:10.1161/JAHA.117.007161

5. Rowin EJ, Maron MS, Chan RH, Hausvater A, Wang W, Rastegar H et al. Interaction of adverse disease related pathways in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2017;120(12):2256–2264. doi:10.1016/j.amjcard.2017.08.048

6. Lind JM, Chiu C, Ingles J, Yeates L, Humphries SE, Heather AK et al. Sex hormone receptor gene variation associated with phenotype in male hypertrophic cardiomyopathy patients. J Mol Cell Cardiol. 2008;45(2):217–222. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.05.016

7. Wang SX, Fu CY, Zou YB, Wang H, Shi Y, Xu XQ et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme 2 gene associated with magnitude of left ventricular hypertrophy in male patients with hypertrophic cardiomyopathy. Chin Med J (Engl). 2008;121(1):27–31.

8. Miller RJH, Heidary S, Pavlovic A, Schlachter A, Dash R, Fleischmann D et al. Defining genotype-phenotype relationships in patients with hypertrophic cardiomyopathy using cardiovascular magnetic resonance imaging. PLoS One. 2019;14(6):e0217612. doi:10.1371/journal.pone.0217612

9. Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Tugrul OF, Lai A, Amr A, Haas J et al. Clinical outcomes associated with sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a meta-analysis on 7675 individuals. Clin Res Cardiol. 2018;107(1):30–41. doi:10.1007/s00392-017-1155-5.

10. Cappola TP, Li M, He J, Ky B, Gilmore J, Qu L et al. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. Circ Cardiovasc Genet. 2010;3(2):147–154. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.898395

11. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA et al. Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. Cell Stress Chaperones. 2009;14(1):105–111. doi:10.1007/s12192-008-0068-7

12. Тишкова В. М., Прокопова Л. В., Костарева А. А., Ситникова М. Ю. Распространенность полиморфизмов rs10519210, rs1739843, rs6787362 у пациентов с ХСН ишемического генеза. Сердечная недостаточность. 2017;18(2):115–121. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2318 [Tishkova VM, Prokopova LV, Kostareva AA, Sitnikova MYu. Prevalence of rs10519210, rs1739843, and rs6787362 polymorphisms in patients with CHF of ischemic origin. Heart Failure. 2017;18(2):115–121. doi:10.18087/rhfj.2017.2.2318. In Russian].

13. Стрельцова А. А., Гудкова А. Я., Полякова А. А., Пыко С. А., Костарева А. А. Полиморфный вариант rs1739843 гена белка теплового шока 7 (HSPB7) и его связь с вариантами клинического течения и исходами у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (результаты 10-летнего наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2019;24(10):7–15. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15 [Streltsova AA, Gudkova AYa, Polyakova AA, Pyko SA, Kostareva AA. Polymorphic variant rs1739843 of heat shock protein beta-7 (HSPB7) gene and its relationship with on clinical profile and outcomes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (results of a 10-year follow-up). Russian Journal of Cardiology. 2019;24(10):7–15. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-7-15. In Russian].

14. Regitz-Zagrosek V. Gender and cardiovascular diseases: why we need gender medicine. Internist (Berl). 2017;58(4):336–343. doi:10.1007/s00108-017-0214-3

15. Полякова А. А., Баранова Е. И., Семернин Е. Н., Крутиков А. Н., Мельник О. В., Пыко С. А. и др. Гендерные различия клинического течения и ремоделирования сердца при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии в пожилом возрасте. Российский кардиологический журнал. 2018;2(154):13–18. [Polyakova AA, Baranova EI, Semernin EN, Krutikov AN, Melnik OV, Pyko SA et al. Gender differences of clinical manifestation and cardiac remodelling in idiopathic Hypertrophic Cardiomyopathy in elderly patients. Russian Journal of Cardiology. 2018;2(154):13–18. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-13-18. In Russian].

16. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):480–487. doi:10.1016/j.jacc.2005.04.043

17. Geske JB, Ong KC, Siontis KC, Hebl VB, Ackerman MJ, Hodge DO et al. Women with hypertrophic cardiomyopathy have worse survival. Eur Heart J. 2017;38(46):3434–3440. doi:10.1093/eurheartj/ehx527

18. Wang M, Ding H, Kang J, Hu K, Lu W, Zhou X et al. Association between polymorphisms of the HSPB7 gene and Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy and congestive heart failure. Int J Cardiol. 2016;221:926–931. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.107

19. Лясникова Е. А., Улитин А. М., Тишкова В. М., Куулар А. А., Муравьев А. С., Козырева А. А. и др. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 [Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM, Kuular AA, Muraviev AS, Kozyreva AA et al. Genetic determinants associated with the development and prognosis of postinfarction remodelling and chronic heart failure. Translational Medicine. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 In Russian].

20. Regitz-Zagrosek V, Brokat S, Tschope C. Role of gender in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. Prog Cardiovasc Dis. 2007;49(4):241–251. doi:10.1016/j.pcad.2006.08.011

21. Chen YZ, Qiao SB, Hu FH, Yuan JS, Yang WX, Cui JG et al. Left ventricular remodeling and fibrosis: sex

differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Radiol. 2015;84(8):1487–1492. doi:10.1016/j.ejrad.2015.04.026

Информация об авторах

Стрельцова Анна Алексеевна — врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: anikas1985@gmail.com, ORCID: 0000–0002–2766–8946;

Гудкова Александра Яковлевна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0156–8821;

Бежанишвили Тинатин Гелаевна — клинический ординатор по специальности «Кардиология» кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, e-mail: tinatin93@rambler.ru, ORCID: 0000–0002–3167–6340;

Козырева Александра Анатольевна — старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: fairb@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0656–7967;

Муравьев Алексей Сергеевич — студент ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0171–2475;

Андреева София Евгеньевна — студентка лечебного факультета 6-го курса ГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: andreeva.sofi2012@yandex.ru;

Крутиков Александр Николаевич — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Семернин Евгений Николаевич — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: e.semernin@yandex.ru;

Пыко Светлана Анатольевна — кандидат технических наук, доцент кафедры радиотехнических систем СПбГЭТУ «ЛЭТИ», e-mail: svet.pyko@gmail.com, ORCID: 0000–0001–6625–3770;

Хмельницкая Карина Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: cardiocal@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0751–375X;

Ситникова Мария Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности и профессор кафедры терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: drsitnikova@mail.ru;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000–0002–9349–6257.

Author information

Anna A. Streltsova, MD, Specialist of Functional Diagnostics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: anikas1985@gmail.com, ORCID: 0000–0002–2766–8946;

Aleksandra Ya. Gudkova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Cardiomyopathies, Institute of Cardiovascular Diseases, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, External Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0156–8821;

Tinatin G. Bezhanishvili, MD, Resident (Cardiology), Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: tinatin93@rambler.ru, ORCID: 0000–0002–3167–6340;

Aleksandra A. Kozyreva, MD, Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: fairb@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0656–7967;

Alexey S. Muraviev, VI year Student, Medical Faculty, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0171–2475;

Sophia E. Andreeva, 6th-year Student, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: andreeva.sofi2012@yandex.ru;

Aleksandr N. Krutikov, External Researcher, Research Department of Infiltrative Myocardial Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Eugene N. Semernin, MD, PhD, Head, Research Department of Infiltrative Myocardial Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: e.semernin@yandex.ru;

Svetlana A. Pyko, MD, PhD in Technical Sciences, Associate Professor, Department of Radiotechnical Systems, LETI University, e-mail: svet.pyko@gmail.com, ORCID: 0000–0001–6625–3770;

Karina A. Hmelnickaya, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiomyopathies, Institute of Cardiovascular Diseases, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: cardiocal@yandex.ru, ORCID: 0000–0003–0751–375X;

Maria Yu. Sitnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Main Researcher, Head, Research Department of Heart Failure, Professor, Faculty Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: drsitnikova@mail.ru;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000–0002–9349–6257.

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

Изменение экспрессии гена MADD в различных экспериментальных моделях гипертрофии миокарда

А. С. Муравьев[1,2], А. А. Князева[2], Г. С. Павлов[2], А. Н. Крутиков[2], А. С. Головкин[2], А. С. Мишанин[2], С. Г. Чефу[1], Н. В. Кузьменко[2], Т. Д. Власов[1], М. М. Галагудза[1,2], А. Я. Гудкова[1,2], А. А. Костарева[2]

[1] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

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

Контактная информация:
Муравьев Алексей Сергеевич,
ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8,
Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: Myravyoval@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.11.19 и принята к печати 25.11.19.

Резюме

Цель исследования — оценка экспрессии гена *MADD* при развитии гипертрофии миокарда, вызванной гемодинамическими факторами в модели коарктации аорты, а также в модели реноваскулярной артериальной гипертензии (модель «2 почки, 1 клипса»). **Материалы и методы.** Работа выполнена на крысах линии Вистар (n = 60) в возрасте 8 недель. В целях моделирования гипертрофии миокарда использованы две экспериментальные модели: модель коарктации аорты (n = 30) и модель «2 почки, 1 клипса» (n = 21). Животные были разделены на группы в соответствии с длительностью эксперимента (1 и 10 недель), также была выделена группа интактных животных (n = 9). Формирование гипертрофии миокарда верифицировалось посредством эхокардиографии. После эвтаназии и забора миокарда ткани были гомогенизированы в среде Extract RNA reagent (Evrogen) с целью получения РНК. Комплементарную цепь ДНК получали посредством обратной транскрипции при помощи праймеров Random (dN) 10-primer (Evrogen) и MMLV RT kit (Evrogen). Определение относительного уровня экспрессии гена *MADD* в миокарде крыс проводили при помощи полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Уровень экспрессии рассчитывался при помощи метода ΔΔCt, в качестве референсного контроля использовались гены *GAPDH* и *HPRT*. **Результаты.** В модели коарктации аорты экспрессия гена *MADD* в группе 1 недели была выше ($p < 0,05$) в сравнении с интактной группой; в данной модели выявлены корреляции экспрессии гена *MADD* с экспрессией гена NPPA в виде прямой зависимости, а также с такими показателями эхокардиографии, как конечный систолический размер, конечный диастолический размер, индекс массы миокарда, в виде прямой зависимости ($p < 0,05$) и со значением фракции укорочения в виде обратной зависимости ($p < 0,05$). В модели реноваскулярной гипертензии не выявлено значимого повышения экспрессии гена *MADD* в образцах миокарда животных экспериментальной группы по сравнению с интактными животными. **Заключение.** Экспрессия гена *MADD* увеличивается преимущественно под действием остро развившейся гемодинамической перегрузки и, вероятно, имеет значение для формирования немедленного ответа со стороны кардиомиоцитов на фактор нагрузки давлением. Были обнаружены корреляции уровня экспрессии гена *MADD* с такими эхокардиографическими параметрами, как фракция укорочения, конечно-диастолический и конечно-систолический размеры левого желудочка.

Ключевые слова: ген *MADD*, гипертрофия миокарда левого желудочка, гемодинамическая перегрузка, модель коарктации аорты, модель «2 почки, 1 клипса»

Для цитирования: Муравьев А. С., Князева А. А., Павлов Г. С., Крутиков А. Н., Головкин А. С., Мишанин А. С., Чефу С. Г., Кузьменко Н. В., Власов Т. Д., Галагудза М. М., Гудкова А. Я., Костарева А. А. Изменение экспрессии гена MADD в различных экспериментальных моделях гипертрофии миокарда. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):489–497. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-489-497***

Changes in the expression of the MADD gene in experimental models of myocardial hypertrophy

A. S. Muravyev[1,2], A. A. Knyazeva[2], G. S. Pavlov[2], A. N. Krutikov[2], A. S. Golovkin[2], A. S. Mishanin[2], S. G. Chefu[1], N. V. Kuzmenko[2], T. D. Vlasov[1], M. M. Galagudza[1,2], A. Ya. Gudkova[1,2], A. A. Kostareva[2]

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

[2] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Aleksey S. Muravyev,
First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
6/8 L'va Tolstogo street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: Myravyoval@mail.ru

Received 5 November 2019;
accepted 25 November 2019.

Abstract

Objective. The aim of the work was to evaluate the expression of the MADD gene during the development of myocardial hypertrophy caused by hemodynamic factors in the model of aortic coarctation, as well as in the model of renovascular arterial hypertension (model "2 kidney — 1 clip"). **Design and methods.** The study involved Wistar rats (n = 60) at the age of 8 weeks. Two experimental models of myocardial hypertrophy were used: the aortic coarctation model (n = 30) and the "2 kidneys — 1 clip" model (n = 21). Animals were divided into groups according to the duration of the experiment (1 and 10 weeks), we also formed a group of intact animals (n = 9). Myocardial hypertrophy was verified by echocardiography. After euthanasia and myocardial extraction, the tissues were homogenized in Extract RNA reagent (Evrogen) in order to obtain RNA. A complementary DNA strand was obtained by reverse transcription using Random (dN) 10-primer (Evrogen) and MMLV RT kit (Evrogen) primers. The relative expression level of the MADD gene in rat myocardium was determined using real-time polymerase chain reaction. The expression level was calculated using the ΔΔCt method; the GAPDH and HPRT genes were used as a reference control. **Results.** In the aortic coarctation model, MADD gene expression in the 1-week group was significantly higher ($p < 0,05$) compared with the intact group. In this model, there as a direct correlation of the expression of the MADD gene with NPPA gene, as well as with echocardiography indicators (final systolic size, final diastolic size, and myocardial mass index, $p < 0,05$), and an inverse relationship between MADD gene expression and the shortening fraction ($p < 0,05$). The renovascular hypertension model did not show a significant increase in the expression of the MADD gene in myocardium in experimental group compared to intact animals. **Conclusions.** The expression of the MADD gene increases mainly under the influence of acute hemodynamic overload, and is likely to be important for the immediate response by cardiomyocytes to pressure load. Correlation was found between the expression level of the MADD gene and such echocardiographic parameters as the shortening fraction, end-diastolic and end-systolic sizes of the left ventricle.

Key words: MADD gene, left ventricular myocardial hypertrophy, hemodynamic overload, aortic coarctation model, “2 kidney — 1 clip” model

For citation: Muravyev AS, Knyazev AA, Pavlov GS, Krutikov AN, Golovkin AS, Mishanin AS, Chefu SG, Kuzmenko NV, Vlasov TD, Galagudza MM, Gudkova AYa, Kostareva AA. Changes in the expression of the MADD gene in experimental models of myocardial hypertrophy. Atrerial’naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):489–497. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-489-497***

Введение

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) отражает способность миокарда адаптироваться к гемодинамическим нагрузкам, представляя собой важное компенсаторное звено в патологических процессах, ведущих к увеличению как преднагрузки, так и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ). Изучение генетических детерминант ГЛЖ и поиск маркеров, ассоциированных с ее развитием, может способствовать более полному пониманию патофизиологии ГЛЖ и наметить новые мишени для терапевтического воздействия. Среди генетических факторов, способствующих проявлению ГЛЖ, обсуждаются варианты в генах *MYBPC3, MYH7, TNN, ACTC* и других. Недавно была показана значимость полиморфных вариантов гена *MADD* в развитии гипертрофической кардиомиопатии и диастолической сердечной недостаточности [1, 2].

Ген домена смерти митоген-активируемой протеинкиназы (*MADD*) и его молекулярные эффекты ранее являлись мишенью исследований преимущественно в онкологии, где большинство работ было посвящено активации его связывания с рецепторами TNFR1 и TNFR2 [3]. В частности, было установлено, что кодируемый геном *MADD* белок связывается с одним из рецепторов TNF-α, TNFR1, тем самым активируя MAPK и реализуя ее влияние на NF-κB, ERK1/2, JNK и p38 киназы [4]. Вследствие этого в онкологии и неврологии ген *MADD*, благодаря описанным выше эффектам, является потенциальной мишенью для терапевтического воздействия [5–8]. В ткани миокарда TNFR1 и TNFR2 также представлены, и синтез РНК данного гена активно происходит в кардиомиоцитах, однако белковый продукт самого гена *MADD* отсутствует.

Впервые актуальность исследования роли гена *MADD* и его полиморфных вариантов в кардиологии, и в частности, в реализации гипертрофии миокарда ЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска, была показана в исследовании C. K. Wu и соавторов в 2012 году [9]. В данной работе была выявлена связь полимфорного варианта rs2290149 с наличием диастолической сердечной недостаточности при ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска у пациентов старше 45 лет. Также было высказано предположение о механизме реализации гипертрофического эффекта гена *MADD* посредством его регуляторного влияния за счет расположения совместно с геном *MYBPC3* в едином регуляторном кластере генов. Таким образом, предполагается влияние гена *MADD* на уровень экспрессии гена *MYBPC3*, поскольку повышение его экспрессии связано с формированием гипертрофического ответа [10] и развитием диастолической сердечной недостаточности [11]. Также существуют исследования, показывающие кардиопротективные свойства фосфорилированного миозинсвязывающего белка при повышении его экспрессии [12].

В дальнейшем в ряде исследований была установлена ассоциация аллеля T и генотипа TT полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD с наличием ГЛЖ у пациентов в старшей возрастной группе независимо от этиологии развития гипертрофии миокарда. При этом не было выявлено влияния данного генотипа на степень выраженности гипертрофии [2]. Таким образом, при наличии сведений об ассоциации определенных полиморфизмов гена *MADD* с наличием ГЛЖ и диастолической сердечной недостаточностью вопрос о точном механизме реализации его влияния в отношении гипертрофического ответа остается открытым. В связи с этим **целью** данного **исследования** являлся анализ изменения экспрессии гена *MADD* в экспериментальных моделях гипертрофии миокарда ЛЖ, вызванных гемодинамической нагрузкой и нейрогуморальными факторами.

Материалы и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Модель коарктации аорты

Модель коарктации аорты [13–15], создавая гемодинамическую перегрузку, призвана выявить острые (на 1-й неделе реализации модели) реакции миокарда на перегрузку давлением, а также позволяет отследить развитие отсроченного ремоделирования (на 10-й неделе реализации модели). Для этого здоровым крысам-самцам линии Вистар на 8-й неделе жизни проводилось оперативное вмешательство в виде перевязки дуги аорты. Во время операции анестезия была достигнута при помощи

1,8–2,2% изофлурана (Foran, Abbott Laboratories, США). Хирургический доступ реализован левой передне-латеральной торакотомией в 4-м межреберном промежутке с частичной резекцией 3-го ребра между парастернальной и срединно-ключичной линиями. Для доступа к дуге аорты в левой доле тимуса тупым способом было образовано небольшое отверстие, перевязка дуги аорты осуществлена проленовой нитью 6–0. Вследствие серьезной острой перегрузки давлением послеоперационная летальность составила 3,4%. Далее крысы были разделены на группы в зависимости от времени воздействия модели и взятия материала миокарда — 1-я неделя и 10-я недели.

Модель «2 почки, 1 клипса»

Данная модель вызывает развитие гипертрофии миокарда, вызванной преимущественно нейрогуморальными факторами (активация ренинангиотензинальдостероновой системы, активация симпатоадреналовой системы, формирование артериальной гипертензии), в противоположность гемодинамической нагрузке, описанной в предыдущей модели [16]. Для ее создания здоровым крысам-самцам линии Вистар на 8-й неделе жизни проводилось оперативное вмешательство в виде наложения небольшой серебряной клипсы на левую почечную артерию. Во время операции анестезия была достигнута масочным наркозом при помощи 2,2% изофлурана (Foran, Abbott Laboratories, США). Операционный доступ был произведен через разрез на спине крысы слева и параллельно позвоночнику вниз от начала реберной дуги. В ходе операции выделялись левая почка и ее сосудистый пучок, на почечную артерию был установлен зажим калибром 0,30 мм, рана послойно ушивалась и обрабатывалась антисептическим гелем (Sterisol, Швеция). Правая почка оставалась интактной. Крысы были также разделены по времени реализации модели и взятия аутопсийного материала — 1-я неделя и 10-я неделя.

В дополнение была выделена контрольная группы здоровых крыс-самцов линии Вистар, на которых не производились оперативные вмешательства.

На 1-й или 10-й неделях (в зависимости от распределения по вышеописанным группам) реализации моделей под анестезией 2,2% изофлураном было произведено изъятие сердец крыс. Сначала были отделены предсердия, магистральные сосуды и верхушка сердца, произведена их заморозка путем погружения в жидкий азот и далее их хранение при –80 градусах по Цельсию. Оставшаяся ткань сердца делилась на левый, правый желудочки, межжелудочковую перегородку, и эти части также были заморожены при –80 градусах по Цельсию.

Факт развития гипертрофии миокарда был подтвержден при проведении эхокардиографии на аппарате Vevo-2100 (VisualSonics, Inc.) с частотой 21 МГц, частотой кадров 100–120/сек в 2D-режиме. Анестезия крыс была достигнута при помощи 1,5-процентного изофлурана. Все измерения и подсчеты были произведены на основе рекомендаций Американского общества эхокардиографии и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации [17]. 2D и M-изображения получали при рассмотрении продольной и короткой осей ЛЖ. Датчик в M-режиме был позиционирован под контролем 2D-изображения перпендикулярно задней стенке ЛЖ и межжелудочковой перегородке. Внутренний размер ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу, толщину задней стенки ЛЖ в диастолу были измерены в двух позициях (по продольной и короткой осям) на протяжении трех сердечных циклов. Масса ЛЖ была рассчитана по методам Devereux и Reichek.

Для последующего молекулярно-генетического анализа замороженные образцы ткани ЛЖ были гомогенизированы в аппарате TissueLyzer (QIAGEN) в течение 8 минут при частоте 50 Гц в среде Extract RNA reagent (Evrogen). Качество и количество полученного РНК-материала были подтверждены при помощи аппарата NanoDrop 3300 SpectroPhotometer (Thermo Fisher Scientific). Полученные образцы подвергли обратной транскрипции с целью получения ДНК-материала с РНК-матриц. Получение комплементарной ДНК в ходе обратной транскрипции проводили при помощи праймеров Random (dN) 10-primer (Evrogen) и MMLV RT kit (Evrogen). Полученная кДНК использовалась для поставки полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Уровень экспрессии рассчитывался при помощи метода ΔΔCt, используя гены GAPDH и HPRT в качестве контроля (так как они являются генами «домашнего хозяйства» и должны иметь постоянный уровень экспрессии в клетках) [18].

Результаты

Верификация гемодинамической модели и данные о развитии на ее фоне гипертрофии миокарда представлены в опубликованном нами ранее исследовании [19]. В частности, наличие гипертрофии миокарда было подтверждено на основании данных эхокардиографии, гистологического исследования и уровня экспрессии гена *NPPA* [20], кодирующего белок предсердного натрийуретического пептида. При анализе экспрессии гена *MADD* в миокарде в гемодинамической экспериментальной модели нами было выявлено повышение экспрессии в группе 1 недели по сравнению с интактной группой

Рисунок 1. Результат гемодинамической модели в виде повышения экспрессии гена MADD в группе 1 недели

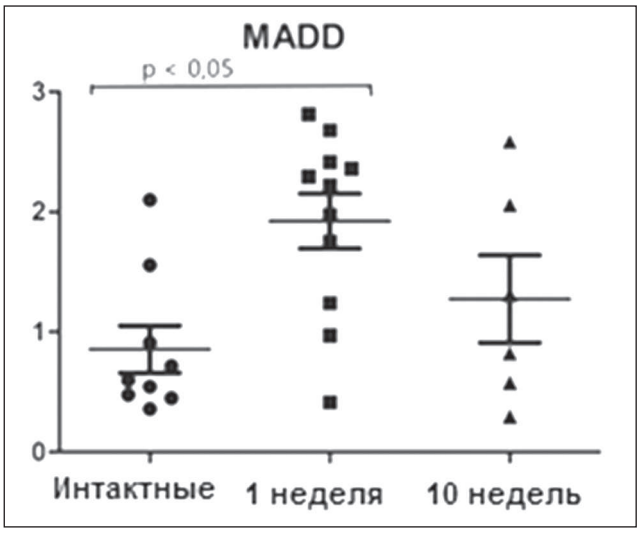
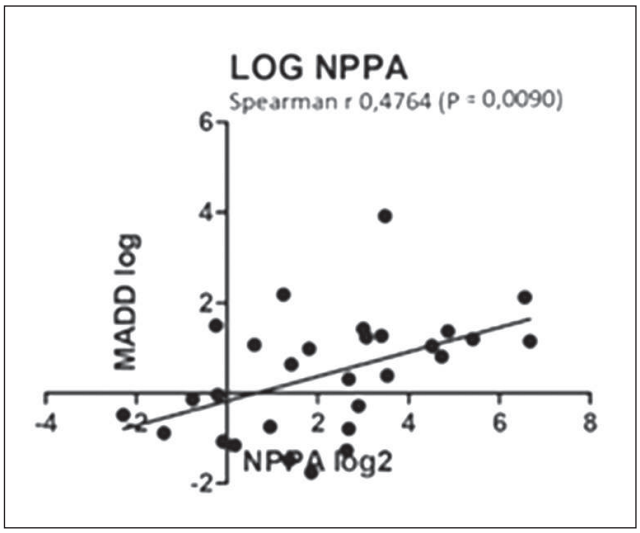


Рисунок 2. Корреляция между экспрессией генов MADD и NPPA в группе 1 недели



(рис. 1). Однако к 10 неделям экспрессия данного гена снижалась до начального уровня. Нами был проведен корреляционный анализ уровня экспрессии гена *MADD* с уровнем экспрессии гена *NPPA*, и было выявлено, что между экспрессией гена *MADD* и экспрессией гена *NPPA* в группе 1 недели существует прямая зависимость (рис. 2).

На следующем этапе был проведен корреляционный анализ уровня экспрессии гена *MADD* с такими эхокардиографическими параметрами, как конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический объем ЛЖ, фракция укорочения ЛЖ, ударный объем ЛЖ, относительная толщина стенки ЛЖ, размер левого предсердия, размер ЛЖ в систолу и диастолу, фракция выброса ЛЖ (рис. 3 А–З). Была установлена прямая зависимость между уровнем экспрессии гена *MADD* и показателями конечного диастолического и конечного систолического объема ЛЖ, а также обратная зависимость между экспрессией гена *MADD* и фракцией укорочения. Нами не было установлено значимой корреляции с параметрами размеров левого предсердия, ударного объема, относительной толщины стенки ЛЖ, размерами ЛЖ в систолу и диастолу, а также фракцией выброса ЛЖ.

На последующих этапах нами был проведен анализ экспрессии в миокарде гена *MADD* в модели гипертрофии миокарда «2 почки, 1 клипса». Было выявлено отсутствие значимого изменения экспрессии гена *MADD* по сравнению с интактной группой как на сроке 1 неделя, так и на сроке 10 недель от начала эксперимента (рис. 4). В то же время нами показано повышение экспрессии гена *NPPA* в миокарде экспериментальных животных по сравнению с интактной группой, что является свидетельством запуска программы гипертрофического ответа в кардиомиоцитах при формировании модели «2 почки, 1 клипса». Проведение корреляционного анализа показано отсутствие значимых корреляций между экспрессией гена *MADD* и экспрессией гена *NPPA*, что доказывает опосредованный характер их корреляции в предыдущей модели (рис. 5). Дальнейший анализ корреляции уровня экспрессии гена *MADD* с эхокардиографическими параметрами не проводился вследствие отсутствия значимого изменения экспрессии гена *MADD* в данной модели.

Обсуждение

Вследствие отсутствия белкового продукта в миокарде ген *MADD*, вероятно, реализует свой эффект в виде ГЛЖ через усиление активации близко расположенного гена *MYBPC3*, экспрессия которого непосредственно влияет на степень выраженности гипертрофии. Поиск молекулярных маркеров, ассоциированных с развитием ГЛЖ, позволяет более детально изучить патофизиологию данного процесса для выявления возможных мишеней лекарственного терапевтического воздействия.

В проведенном исследовании мы установили, что экспрессия гена *MADD* увеличивается преимущественно под действием остро развившейся гемодинамической перегрузки и, вероятно, имеет значение для формирования немедленного ответа со стороны кардиомиоцитов на фактор нагрузки давлением. Значимость высокого уровня экспрессии данного гена в формировании долгосрочного гипертрофического ответа остается дискутируемой, так как нами не обнаружено повышения экспрессии гена на экспериментальном сроке 10 недель, когда начальные процессы, отвечающие за развитие гипертрофии, уже завершены. Таким образом, может обсуждаться инициирующее влияние повы-

Рисунок 3. Корреляции между экспрессией гена MADD и эхокардиографическими параметрами в группе 1 недели

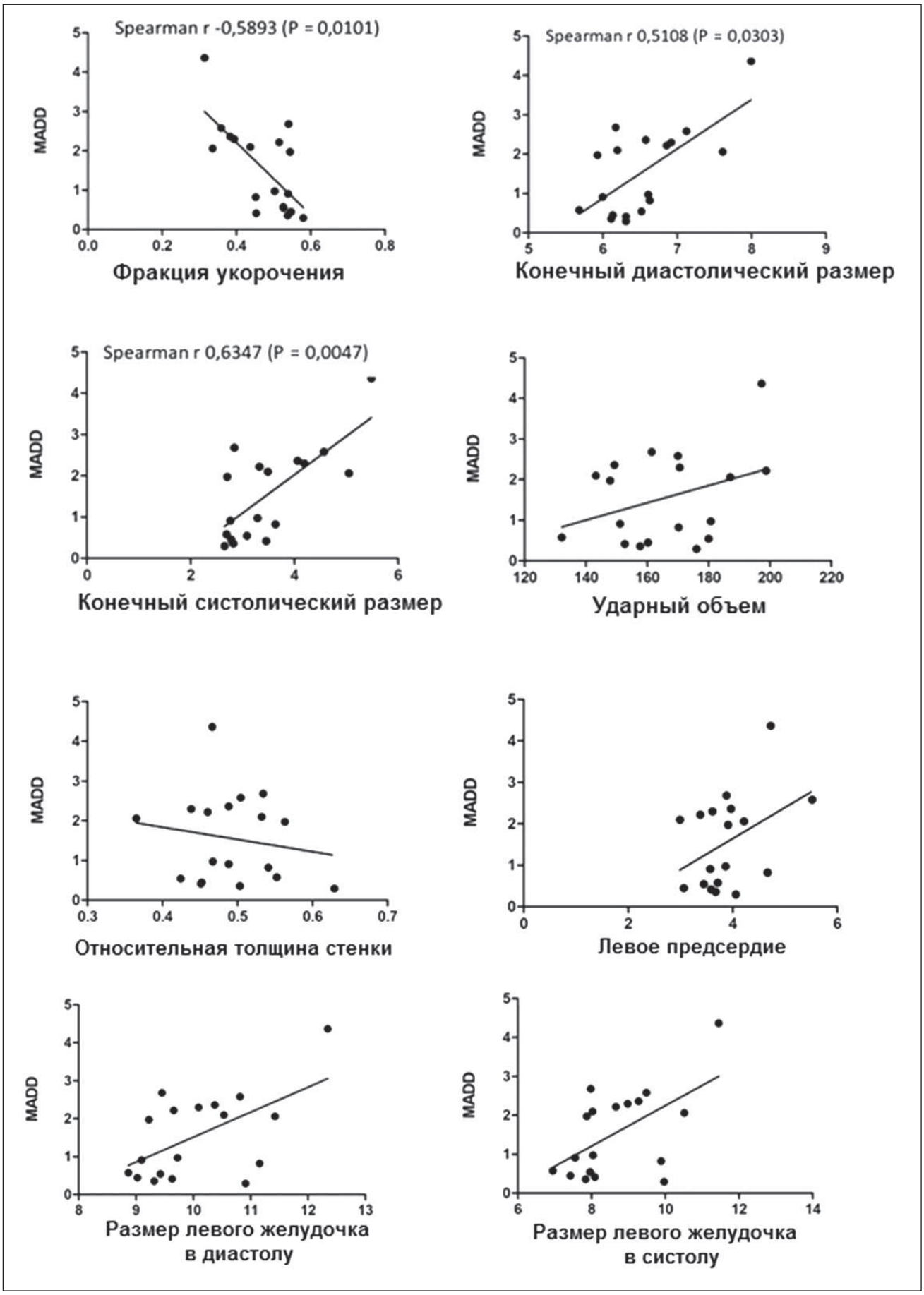


Рисунок 4. Отсутствие повышения экспрессии гена MADD и повышения экспрессии гена NPPA в модели «2 почки, 1 клипса»

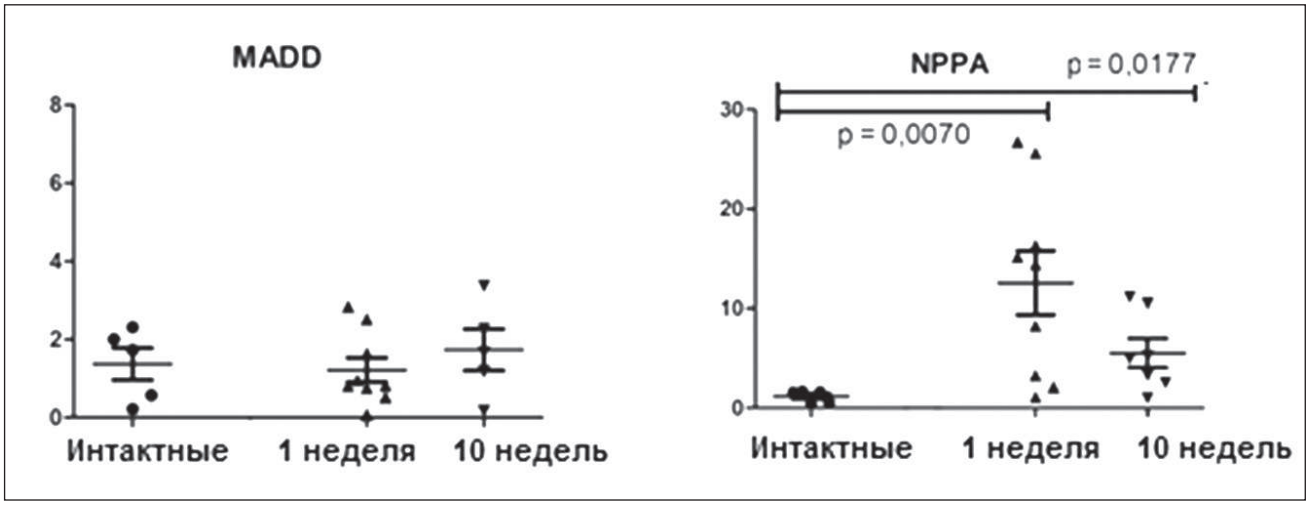
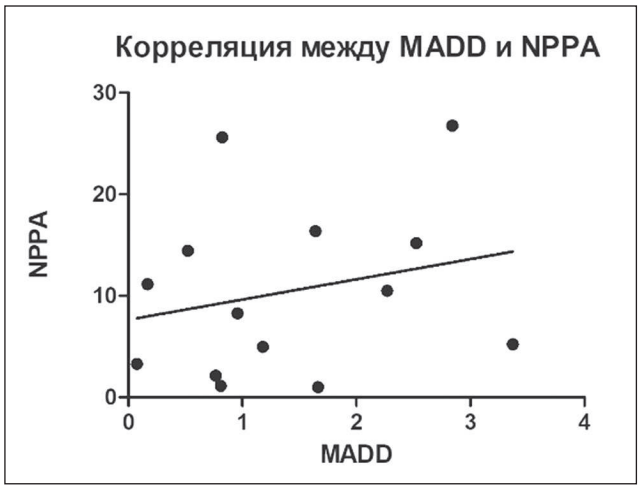


Рисунок 5. Отсутствие корреляции между экспрессией гена MADD и экспрессией гена NPPA в модели «2 почки, 1 клипса»



шенной экспрессии гена *MADD* в отношении молекулярных событий при развитии гипертрофии миокарда ЛЖ.

Выявленная нами прямая корреляция уровня экспрессии гена *MADD* и экспрессии гена *NPPA* в гемодинамической модели, вероятнее всего, является опосредованной, поскольку данная корреляция не наблюдается в модели «2 почки, 1 клипса», где нет значимого повышения экспрессии гена *MADD*. Таким образом, наличие прямой взаимосвязи между экспрессией этих двух генов представляется сомнительным. В то же время в некоторых случаях уровень их экспрессии может повышаться синхронно под действием сходных стимулов и гемодинамических параметров.

В ходе исследования были обнаружены корреляции уровня экспрессии гена *MADD* с некоторыми параметрами эхокардиографии (с фракцией укорочения, конечным диастолическим, конечным систолическим размерами ЛЖ). В частности, прямая зависимость с конечно-систолическим и конечно-диастолическим размерами и обратная зависимость с фракцией укорочения ЛЖ могут свидетельствовать об участии гена *MADD* в реализации молекулярных механизмов развития систолической дисфункции миокарда и снижения его сократительной способности при развитии дезадаптивной гипертрофии.

Повышение экспрессии гена *MADD* может быть необходимо для реализации гипертрофического ответа в виде увеличения синтеза сократительных белков миофибрилл и, в итоге, увеличения диаметра кардиомиоцитов. Поскольку в кардиомиоцитах белковый продукт экспрессии данного гена отсутствует, из двух рассмотренных ранее теорий действия гена *MADD* более объективной в отношении реализации гипертрофии является вторая, основывающаяся на регуляции геном *MADD* экспрессии гена *MYBPC3* и, возможно, других сократительных белков. Остается открытым вопрос о механизмах влияния гена *MADD* на уровень экспрессии гена *MYBPC3*. Установлено, что в пределах кодирующей части гена или его интронных последовательностей известных микроРНК для реализации такого влияния в миокарде нет. В то же время нельзя исключить потенциальную возможность наличия в структуре данного гена длинных некодирующих РНК или других регуляторных последовательностей, участвующих в реализации процесса гипертрофии миокарда под воздействием гемодинамических факторов. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов участия гена *MADD* в развитии адаптивной и дезадаптивной гипертрофии миокарда является актуальным и перспективным как для фундаментальной биомедицинской, так и для клинической науки.

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

Список литературы / References

1. Полякова А. А., Давыдова В. Г., Стрельцова А. А., Крутиков А. Н., Пыко С. А., Кленина И. С. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов MADD и MYH7 и гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 45 лет. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017;(1):47–54. [Polyakova AA, Davidova VG, Streltsova AA, Krutikov AN, Pyko SA, Klenina IS et al. Association of polymorphic variants of genes MADD, MYH7 and hypertrophic cardiomyopathy in patients older than 45. Kremlin Medicine. Klinicheskiy Vestnik. 2017;(1):47–54. In Russian].

2. Лясникова Е. А., Улитин А. М., Тишкова В. М., Куулар А. А., Муравьев А. С., Козырева А. А. и др. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15-24 [Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM, Kuular AA, Muraviev AS, Kozyreva AA et al. Genetic determinants associated with the development and prognosis of postinfarction remodelling and chronic heart failure. Trans Med. 2018;5(1):15–24. doi:10.18705/2311-4495-2018-5-1-15–24 In Russian].

3. Defer N, Azroyan A, Pecker F, Pavoine C. TNFR1 and TNFR2 signaling interplay in cardiac myocytes. J Biol Chem. 2007;282(49):35564–35573. PubMed PMID:17913704; doi:10.1074/jbc.M704003200

4. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. Circulation. 2000;102(16):1944–1949. doi:10.1161/01.cir.102.16.1944

5. Kurada BR, Li LC, Mulherkar N, Subramanian M, Prasad KV, Prabhakar BS. MADD, a splice variant of IG20, is indispensable for MAPK activation and protection against apoptosis upon tumor necrosis factor-alpha treatment. J Biol Chem. 2009;284(20):13533–13541. doi:10.1074/jbc.M808554200

6. Saini S, Sripada L, Tulla K, Kumar P, Yue F, Kunda N et al. Loss of MADD expression inhibits cellular growth and metastasis in anaplastic thyroid cancer. Cell Death Dis. 2019;10(2):145. doi:10.1038/s41419-019-1351-5

7. Zhang T, Hu Y, Ju J, Hou L, Li Z, Xiao D et al. Downregulation of miR-522 suppresses proliferation and metastasis of non-small cell lung cancer cells by directly targeting DENN/MADD domain containing 2D. Sci Rep. 2016;6:19346. PMID: 26783084; PMCID: PMC4726064; doi:10.1038/srep19346

8. Del Villar K, Miller CA. Down-regulation of DENN/MADD, a TNF receptor binding protein, correlates with neuronal cell death in Alzheimer's disease brain and hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(12):4210–4215. doi:10.1073/pnas.0307349101

9. Wu CK, Huang YT, Lee JK, Chiang LT, Chiang FT, Huang SW et al. Cardiac myosin binding protein C and MAP-kinase activating death domain-containing gene polymorphisms and diastolic heart failure. PLoS One. 2012;7(4):e35242. doi:10.1371/journal.pone.0035242

10. Sadayappan S, Gulick J, Osinska H, Martin LA, Hahn HS, Dorn GW et al. Cardiac myosin-binding protein-C phosphorylation and cardiac function. Circ Res. 2005;97(11):1156–1163. doi:10.1161/01.RES.0000190605.79013.4d

11. Tong CW, Nair NA, Doersch KM, Liu Y, Rosas PC. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. Pflugers Arch Eur J Physiol. 2014;466(3):451–457. doi:10.1007/s00424-014-1442-1

12. Sadayappan S, Osinska H, Klevitsky R, Lorenz JN, Sargent M, Molkentin JD et al. Cardiac myosin binding protein C phosphorylation is cardioprotective. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(45):16918–16923. doi:10.1073/pnas.0607069103

13. Cho JS, Cho EJ, Lee J, Choi HD, Park KC, Lee KH et al. Myocardial mechanics in a rat model with banding and debanding of the ascending aorta. J Cardiovasc Ultrasound. 2014;22(4):189–195. doi:10.4250/jcu.2014.22.4.189

14. Friehs I, Cowan DB, Choi YH, Black KM, Barnett R, Bhasin MK et al. Pressure-overload hypertrophy of the developing heart reveals activation of divergent gene and protein pathways in the left and right ventricular myocardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;304(5): H697–H708. doi:10.1152/ajpheart.00802.2012

15. van den Bosch BJ, Lindsey PJ, van den Burg CM, van der Vlies SA, Lips DJ, van der Vusse GJ et al. Early and transient gene expression changes in pressure overload-induced cardiac hypertrophy in mice. Genomics. 2006;88(4):480–488. doi:10.1016/j.ygeno.2006.04.012

16. Кузьменко Н. В., Князева А. А., Головкин А. С., Крутиков А. Н., Мишанин А. И., Павлов Г. С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017;103(12):1377–1394. [Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, Krutikov AN, Mishanin AI, Pavlov GS et al. To the analysis of possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. Russ J Physiol. 2017;103(12):1377–1394. In Russian].

17. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233–270. doi:10.1093/ehjci/jev014

18. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2 (-Delta Delta C (T)) Method. Methods. 2001;25(4):402–8. doi:10.1006/meth.2001.1262

19. Knyazeva A, Krutikov A, Golovkin A, Mishanin A, Pavlov G, Smolina N et al. Time- and ventricular-specific expression profiles of genes encoding Z-Disk proteins in pressure overload model of left ventricular hypertrophy. Front Genet. 2019;9:684. doi:10.3389/fgene.2018.00684

20. Sergeeva IA, Christoffels VM. Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. Biochim Biophys Acta. 2013;1832(12):2403–13. doi:10.1016/j.bbadis.2013.07.003

Информация об авторах

Муравьев Алексей Сергеевич — студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0171–2475;

Князева Анастасия Алексеевна — аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: knyazeva.aa26@gmail.com;

Крутиков Александр Николаевич — внешний научный сотрудник научно-исследовательского отдела инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Гудкова Александра Яковлевна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний, профессор кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, внешний научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ ««НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0156–8821;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000–0002–9349–6257.

Author information

Alexey S. Muraviev, VI year Student, Medical Faculty, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: myravyoval@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0171–2475;

Anastasia A. Knyazeva, PhD Student, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: knyazeva.aa26@gmail.com;

Aleksandr N. Krutikov, External Researcher, Research Department of Infiltrative Myocardial Diseases, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: ankrutikov@yandex.ru;

Aleksandra Ya. Gudkova, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Cardiomyopathies, Institute of Cardiovascular Diseases, Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, External Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: alexagood-1954@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0156–8821;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #1, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Director, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: akostareva@hotmail.com, ORCID: 0000–0002–9349–6257.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 611.018.83:617.762.7:616.131

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и без нее

Л. Б. Митрофанова, А. А. Перминова, Н. С. Гончарова, Е. Н. Михайлов
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Митрофанова Любовь Борисовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–49 (доб. 005991).
E-mail: ryazanov_pa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 27.06.19 и принята к печати 03.09.19.

Резюме

Актуальность. Одним из возможных методов снижения давления в легочной артерии (ЛА) при легочной гипертензии (ЛГ) является радиочастотное повреждение периартериальных нервных волокон. В то же время степень влияния вегетативной нервной системы еще до конца не определена. Также известно, что дофамин индуцирует вазорелаксацию ЛА, однако подтипы дофаминовых рецепторов, вовлеченные в этот механизм, еще не идентифицированы. **Цель** — морфологическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации ЛА у пациентов с ЛГ и без нее. **Материалы и методы.** Тканевые образцы зоны бифуркации ЛА с окружающей жировой клетчаткой забраны у 8 пациентов с ЛГ и 9 пациентов без ЛГ (аутопсийный материал): 7 женщин в возрасте 59 ± 22 лет и 10 мужчин 62 ± 15 лет. Проводилась иммуногистохимическая реакция с антителами к белку S100, tyrosine hydroxylase (TH), мускариновому рецептору M1, дофаминовым рецепторам D1, D2, D5. Оценивались количество нервных волокон и ганглиев на площадь препарата, их диаметр и глубина расположения относительно интимы ЛА. **Результаты.** Статистически значимых различий в строении и размерах нервных волокон и ганглиев у пациентов с ЛГ и без нее выявлено не было. В целом среднее количество нервных волокон на площадь препарата (4 см²) было 29,1 ± 15,5; ганглиев — 1,1 ± 1,3; средний диаметр волокон — 130,6 ± 35,1 мкм, ганглиев — 532,0 ± 790,7 мкм; среднее расстояние волокно–интима — 2141,4 ± 663,3 мкм, ганглий–интима — 1799,0 ± 500,5 мкм. Плотность волокон вокруг бифуркации ЛА была выше ($p = 0,04$) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II функционального класса (ФК) (20 ± 10 волокон/4 см²) по сравнению с пациентами с ХСН III–IV ФК (11 ± 4 волокон/4 см²). Экспрессия M1 и TH определялась на нервных волокнах и ганглиях, в эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА, в эпителии бронхов. При этом, в отличие от M1, экспрессия TH наблюдалась не на всех нервных клетках, а ее уровень варьировал от 1 до 4 баллов. Экспрессии D2-рецептора выявлено не было, экспрессия D1 была слабо выражена, а D5–4 балла во всех случаях на эндотелии и гладкомышечных

клетках ЛА. **Заключение.** Морфометрический анализ нервных волокон и ганглиев не выявил различий между пациентами с ЛГ и без нее. Отмечалось значимое снижение количества нервных волокон по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Экспрессия ТН на нервных волокнах и ганглиях была меньше выражена и наблюдалась не на всех клетках по сравнению с М1-рецептором. Экспрессия дофаминовых рецепторов была выявлена только на эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА. Дальнейшее морфологическое исследование на большем материале позволит создать теоретическую базу обоснованности интервенционной иннервации ЛА.

Ключевые слова: гистологическое и иммуногистохимическое исследование, морфометрический анализ, нервные волокна и ганглии периартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии, легочная гипертензия

Для цитирования: Митрофанова Л. Б., Перминова А. А., Гончарова Н. С., Михайлов Е. Н. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией и без нее. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):498–509. ***doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-498-509***

Histological and immunohistochemical study of nerve fibers and ganglia in the periarterial adipose tissue of the pulmonary artery bifurcation in patients with and without pulmonary hypertension

L. B. Mitrofanova, A. A. Perminova, N. S. Goncharova, E. N. Mikhaylov
Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Lyubov B. Mitrofanova,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702–37–49 (add. 005991).
E-mail: ryazanov_pa@almazovcentre.ru

Received 27 June 2019;
accepted 3 September 2019.

Abstract

Background. One of the possible methods of reducing pressure in the pulmonary artery (PA) in pulmonary hypertension (PH) is radiofrequency damage of the periarterial nerve fibers. At the same time, the impact of the autonomic nervous system has not been fully determined yet. It is also known that dopamine induces LA vasorelaxation, however, the subtypes of dopamine receptors involved in this mechanism have not yet been identified. **Objective.** To assess the morphology of nerve fibers and ganglia in the periarterial adipose tissue of the PA bifurcation in patients with and without PH. **Design and methods.** Tissue samples of the PA bifurcation zone with surrounding fatty tissue were taken from 8 patients with PH and 9 patients without PH (autopsy material): 7 women aged 59 ± 22 years and 10 men 62 ± 15 years. An immunohistochemical reaction was performed with antibodies to S100 protein, tyrosine hydroxylase (TH), M1 muscarinic receptor, D1, D2, D5 dopamine receptors. The number of nerve fibers and ganglia per area of the preparation, their diameter and depth relative to the PA intima were estimated. **Results.** There were no statistically significant differences in the structure and size of nerve fibers and ganglia in patients with and without PH. In general, the average number of

nerve fibers per area of the preparation (4 cm²) was 29,1 ± 15,5; ganglia — 1,1 ± 1,3; the average fiber diameter was 130,6 ± 35,1 μm, ganglia — 532,0 ± 790,7 μm; the average fiber-intima distance was 2141,4 ± 663,3 μm, the ganglion-intima — 1799,0 ± 500,5 μm. The density of fibers around the PA bifurcation was significantly higher (p = 0,04) in patients with chronic heart failure (CHF) II NYHA functional class (FC) (20 ± 10 fibers / 4 cm²) compared to patients with CHF III–IV FC (11 ± 4 fibers / 4 cm²). The expression of M1 and TH was determined on nerve fibers and ganglia, in the endothelium and smooth muscle cells of the PA, in the epithelium of the bronchi. At the same time, unlike M1, the expression of TH was not observed in all nerve cells, and its level ranged from 1 to 4 points. No D2 receptor expression was detected, D1 expression was mild, and D5 was 4 points in all cases in the endothelium and smooth muscle cells of the LA. **Conclusions.** Morphometric analysis of nerve fibers and ganglia revealed no differences between patients with and without PH. There was a significant decrease in the number of nerve fibers with the progression of heart failure. TH expression on nerve fibers and ganglia was less pronounced and was not observed in all cells as compared with the M1 receptor. Expression of dopamine receptors was detected only in the endothelium and smooth muscle cells of the PA. Further morphological study involving larger sample will allow the substantiation for the validity of the interventional innervation of the PA.

Key words: histological and immunohistochemical study, morphometric analysis, nerve fibers and ganglia of periarterial adipose tissue of pulmonary artery bifurcation, pulmonary hypertension

For citation: Mitrofanova LB, Perminova AA, Goncharova NS, Mikhaylov EN. Histological and immunohistochemical study of nerve fibers and ganglia in the periarterial adipose tissue of the pulmonary artery bifurcation in patients with and without pulmonary hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):498–509. ***doi: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-498-509***

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — это клинический синдром, характеризующийся вазоконстрикцией, ремоделированием сосудов и тромбозом. Она может быть первичной или осложнять течение разных заболеваний. Прогрессирующие последствия ЛГ включают повышенное сопротивление легочных сосудов, гипертрофию и дисфункцию правого желудочка и, в конечном итоге, смерть [1]. Степень вовлечения вегетативной нервной системы в патогенез ЛГ до конца не изучена [2]. Постулируется, что пациенты с ЛГ часто имеют низкий сердечный выброс, который компенсируется путем активации нейрогормональных систем, таких как симпатическая нервная система и ренин-ангиотензин-альдостероновая система [3]. Легочная сосудистая сеть иннервируется симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами. Повышенное сосудистое сопротивление опосредуется α-адренорецепторами при стимуляции симпатического нерва [4]. Норадренергические волокна активируются барорецепторами в легочной артерии (ЛА) [5] и проксимальных сегментах дыхательных путей [6]. Хеморецепторы реагируют на снижение уровня pO_2 в артериях, повышая стимуляцию симпатического нерва нейронами симпатической цепи [7]. Парасимпатическая активация посредством вагусной стимуляции приводит к холинергически опосредованной релаксации ЛА [8].

Дофаминовые рецепторы — класс трансмембранных метаботропных G-белок-связанных клеточных рецепторов, играющих важную роль в функционировании центральной нервной системы млекопитающих. Основной эндогенный лиганд — агонист этих рецепторов — дофамин. Дофаминовые рецепторы участвуют в процессах мотивации, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Этот класс включает пять типов рецепторов: D1, D2, D3, D4 и D5. У людей ЛА экспрессирует D1, D2, D4 и D5, чем можно объяснять сосудорасширяющее действие дофамина в крови [9].

Недавние исследования показали, что денервация ЛА улучшает легочную гемодинамику в экспериментальной модели и в немногочисленных клинических испытаниях [10]. Одним из возможных методов снижения давления в ЛА может являться радиочастотное повреждение иннервирующих сосуд нервных волокон, которые расположены в окружающей жировой клетчатке [11]. Известно, что плотность иннервации наиболее высока в проксимальных отделах ЛА с постепенным уменьшением по направлению к периферии сосудистого русла [12]. Тем не менее размеры, плотность, глубина расположения по отношению к просвету ЛА нервных волокон и ганглиев, равно как экспрессия ими различных рецепторов симпатической, парасимпатической нервной систем и моноаминовых нейромедиаторов у человека, еще плохо изучены.

Цель исследования — морфологическое исследование нервных волокон и ганглиев в периартериальной жировой ткани бифуркации ЛА у пациентов с ЛГ и без нее.

Материалы и методы

Материалом исследования послужила зона бифуркации ЛА с окружающей жировой клетчаткой (рис. 1). Тканевые образцы забирались по всей окружности артерии в виде кольца шириной 1 см (суммарная площадь препарата — 4 см²). Был изучен аутопсийный материал ЛА от 8 пациентов с ЛГ и от 9 пациентов без нее (группа сравнения); проведен анализ историй болезни (табл. 1). Среди умерших больных было 7 женщин 24–78 лет (средний возраст 59 ± 22 лет) и 10 мужчин 20–78 лет (средний возраст 62 ± 15 лет). Образцы ЛА фиксировались в 10-процентном забуференном формалине, после чего по стандартной методике изготавливались микропрепараты, окрашенные гематоксилином и эозином, а также проводилась иммуногистохимическая реакция с антителами к белку S100 (фирмы DAKOCytomation, Дания) для детекции нервных волокон и ганглиев, к tyrosine hydroxylase (TH; антигену адренергических рецепторов симпатической нервной системы; фирмы Abcam, Великобритания), к мускариновому ацетилхолиновому рецептору M1 парасимпатической нервной системы (фирмы Abnova, Тайвань), к дофаминовым рецепторам D1, D2, D5 (соответственно фирм Thermo и Santa Cruz Biotechnology, США). Морфометрический анализ осуществлялся с помощью анализатора изображения Leica Application Suite V 4.5.0 (Германия) и ImageScope Color (Россия). Оценивалось количество нервных волокон и ганглиев на площадь препарата (4 см²; плотность распределения), их диаметр и глубина расположения относительно внутренней поверхности интимы ЛА (в мкм). Выраженность экспрессии иммуногистохимических маркеров определялась в баллах (1 балл — слабая экспрессия, 2 — умеренно слабая экспрессия, 3 — умеренная, 4 — выраженная). Оценивалось соотношение клеток нервных структур с экспрессией TH, Д1, Д2, Д5 и M1 к таковым без экспрессии этих маркеров (в процентах).

Статистический анализ выполнялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 19, version 19.0.0. Все переменные выражены как среднее ± стандартное отклонение или в виде абсолютных значений и процентов. Для проверки гипотезы сходности средних значений выборок с распределением Гаусса использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения групп с распределением, отличным от Гауссовского, использовался критерий Манна–Уитни или точный тест Фишера. Для оценки корреляции данных использовался линейный коэффициент корреляции Пирсона или коэффициент корреляции Спирмена, в зависимости от типа распределения массива данных. При оценке различий параметров между группами статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

№	Пол	Возраст	Наличие ЛГ	Стадия ХСН	Наличие СД	Основной диагноз	Наличие ТЭЛА
1	Ж	55	1	4	0	ВПС: двустворчатый аортальный клапан	0
2	М	20	1	4	0	ВПС: синдром Эйзенменгера	1
3	М	68	1	4	0	ИБС	0
4	М	54	0	2	0	ХЦВБ, ГБ	0
5	М	66	0	2	0	ХЦВБ	0
6	Ж	78	0	2	0	ИБС	0
7	М	78	0		1	ИБС	1
8	М	70	0	3	1	ИБС	0
9	М	57	0	2	0	ИБС	0
10	Ж	77	0	3	0	Аортальный стеноз, ГБ	0
11	М	62	1	3	0	Ревматический порок сердца	0
12	М	66	0	2	0	ГБ, ХЦВБ, ОНМК	
13	Ж	73	0	2	1	ГБ, ХЦВБ, ОНМК	0
14	Ж	77	1	4	0	Ревматический порок сердца, ИБС, ГБ	0
15	М	72	1	3	0	ИБС, ГБ	0
16	Ж	24	1	3	0	ВПС: синдром Эйзенменгера	1
17	Ж	28	1	3	0	Первичная ЛГ	0

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД — сахарный диабет; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ВПС — врожденный порок сердца; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХЦВБ — хроническая цереброваскулярная болезнь; ГБ — гипертоническая болезнь; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты

Средний уровень расчетного систолического давления в ЛА в группе пациентов с ЛГ составлял 64,5 ± 8,5 против 36 ± 14,8 мм рт. ст. в группе без ЛГ (p = 0,0001). Пациенты с ЛГ не различались по полу, возрасту, однако тяжесть хронической сердечной недостаточности (ХСН) имела прямую связь с уровнем расчетного систолического давления в ЛА (II функциональный класс (ФК) — 39,7 ± 17,6 против III ФК — 45 ± 14,8 против IV ФК ХСН — 70,2 ± 8,7 мм рт. ст. соответственно, p = 0,01).

Нервные волокна и ганглии располагались в жировой клетчатке, а в одном из 20 случаев (в 5%; без ЛГ) нервные волокна были обнаружены непосредственно в адвентиции ЛА (рис. 2 А, Б). Еще в одном случае (в 5%; без ЛГ) в препарате был обнаружен нервный ствол длиной 1,1 см (рис. 3 А). Наиболее крупный нервный ганглий был размером 3000 мкм.

Статистически значимых различий в строении и размерах нервных волокон и ганглиев в группе с ЛГ и группе сравнения выявлено не было. Половые различия не оказывали влияния на характеристику нервных элементов ЛА. В целом среднее количество нервных волокон на площадь препарата (4 см²) было 29,1 ± 15,5; ганглиев — 1,1 ± 1,3; средний диаметр волокон составил 130,6 ± 35,1 мкм, ганглиев — 532,0 ± 790,7 мкм; среднее расстояние волокно–интима 2141,4 ± 663,3 мкм, ганглий–интима — 1799,0 ± 500,5 мкм (табл. 2). Отмечено, что плотность волокон вокруг бифуркации ЛА выше (p = 0,04) у пациентов с ХСН II ФК (20 ± 10 волокон/4 см²) по сравнению с пациентами с ХСН III–IV ФК (11 ± 4 волокон/4 см²). Была обнаружена тенденция уменьшения диаметра нервных волокон и ганглиев с возрастом (r = –0,45; p = 0,06), а также расстояния волокно–интима (r = –0,43; p = 0,08).

Иммуногистохимическое исследование с М1 показало, что экспрессия этого ацетилхолинергического рецептора определяется во всех клетках нервных волокон и ганглиев, в эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА и сосудов периартериальной жи-

Таблица 2

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН И ГАНГЛИЕВ С ОЦЕНКОЙ ЭКСПРЕССИИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

№/Наличие ЛГ	Количество НВ	Количество НГ	Средний диаметр НВ (мкм)	Средний диаметр НГ (мкм)	Расстояние интима–НВ (мкм)	Расстояние интима–НГ (мкм)	Экспрессия М1 в баллах / % клеток НВ и НГ с экспрессией	Экспрессия ТН в баллах / % клеток НВ и НГ с экспрессией	Экспрессия D1 в баллах	Экспрессия D5 в баллах
1/ЛГ	50	1	189	300	2241	2003	4/100	4/60	1–2	4
2/ЛГ	21	1	142	176	1050	1050	4/100	4/66	1–2	4
3/ЛГ	50	1	142	210	2488	1650	4/100	1/94	1–2	4
4	25	0	137	–	3435	–	4/100	4/94	1–2	4
5	6	0	167	–	2229	–	4/100	4/89	1–2	4
6	28	0	98	–	1887	–	4/100	4/66	1–2	4
7	45	2	126	284	1788	2955	4/100	4/84	1–2	4
8	19	5	157	420	1431	1693	4/100	4/92	1–2	4
9	30	1	135	250	1615	2159	4/100	4/80	1–2	4
10	12	0	98	–	1795	–	4/100	4/73	1–2	4
11/ЛГ	34	2	175	182	1893	1906	4/100	1/97	1–2	4
12	36	3	127	621	2070	1193	4/100	4/87	1–2	4
13	14	2	133	250	1588	1676	4/100	1/77	1–2	4

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; НВ — нервное волокно; НГ — нервный ганглий.

Рисунок 1.
Схема вырезки зоны бифуркации легочной артерии

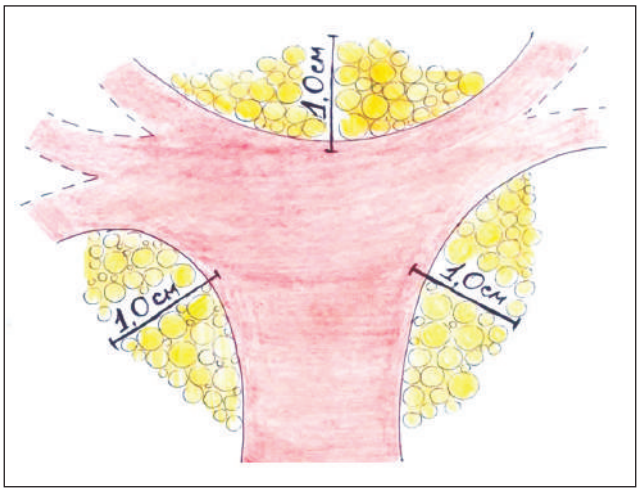


Рисунок 3. Нервный ствол (обведен кружком) в периартериальной жировой клетчатке; гематоксилин и эозин; × 50.

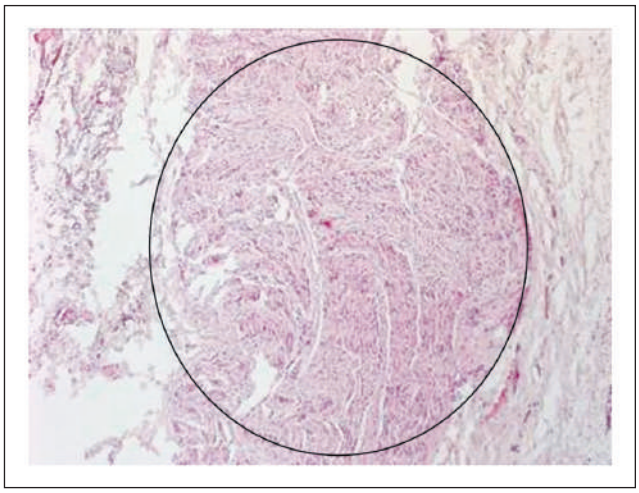
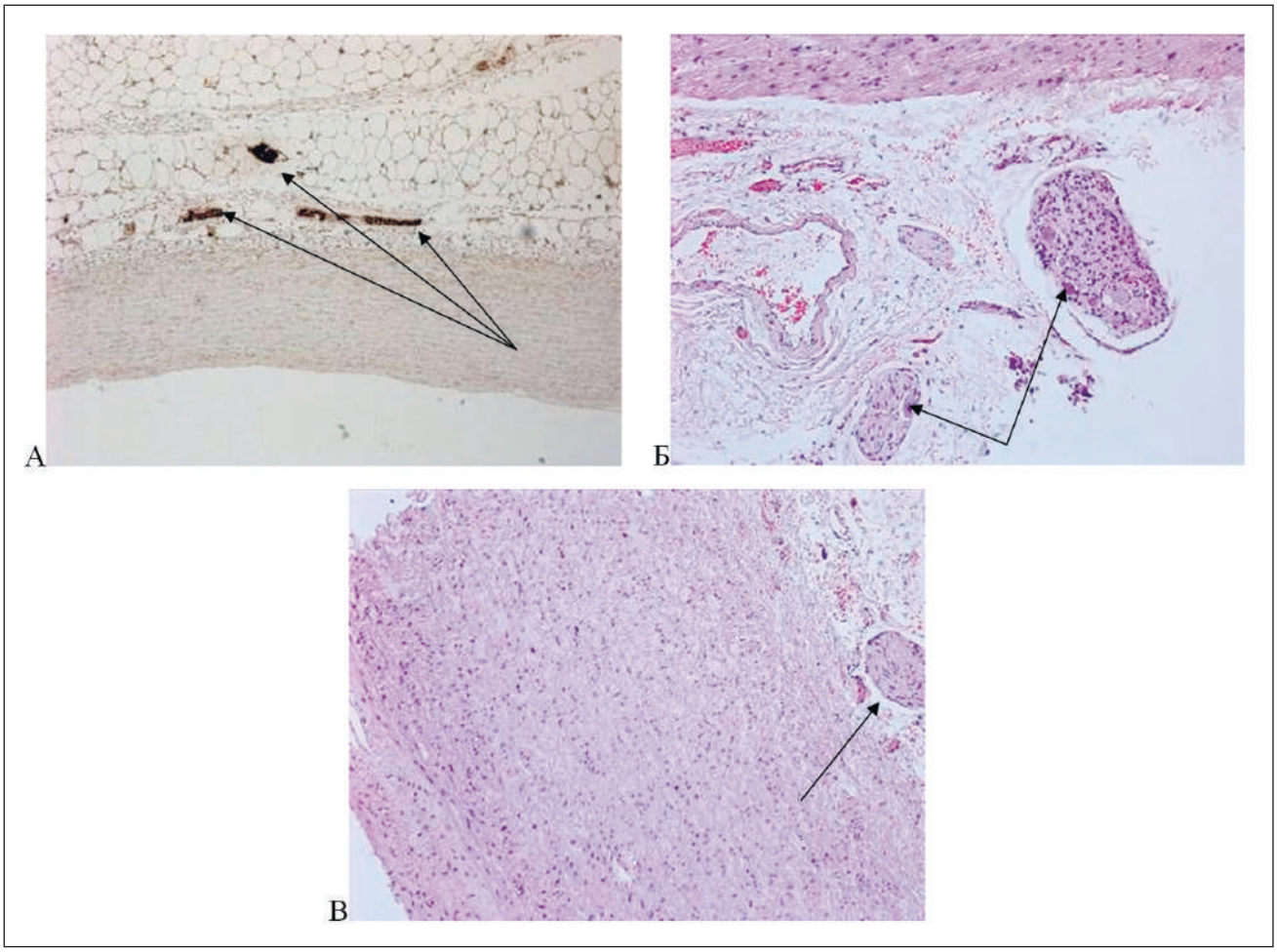


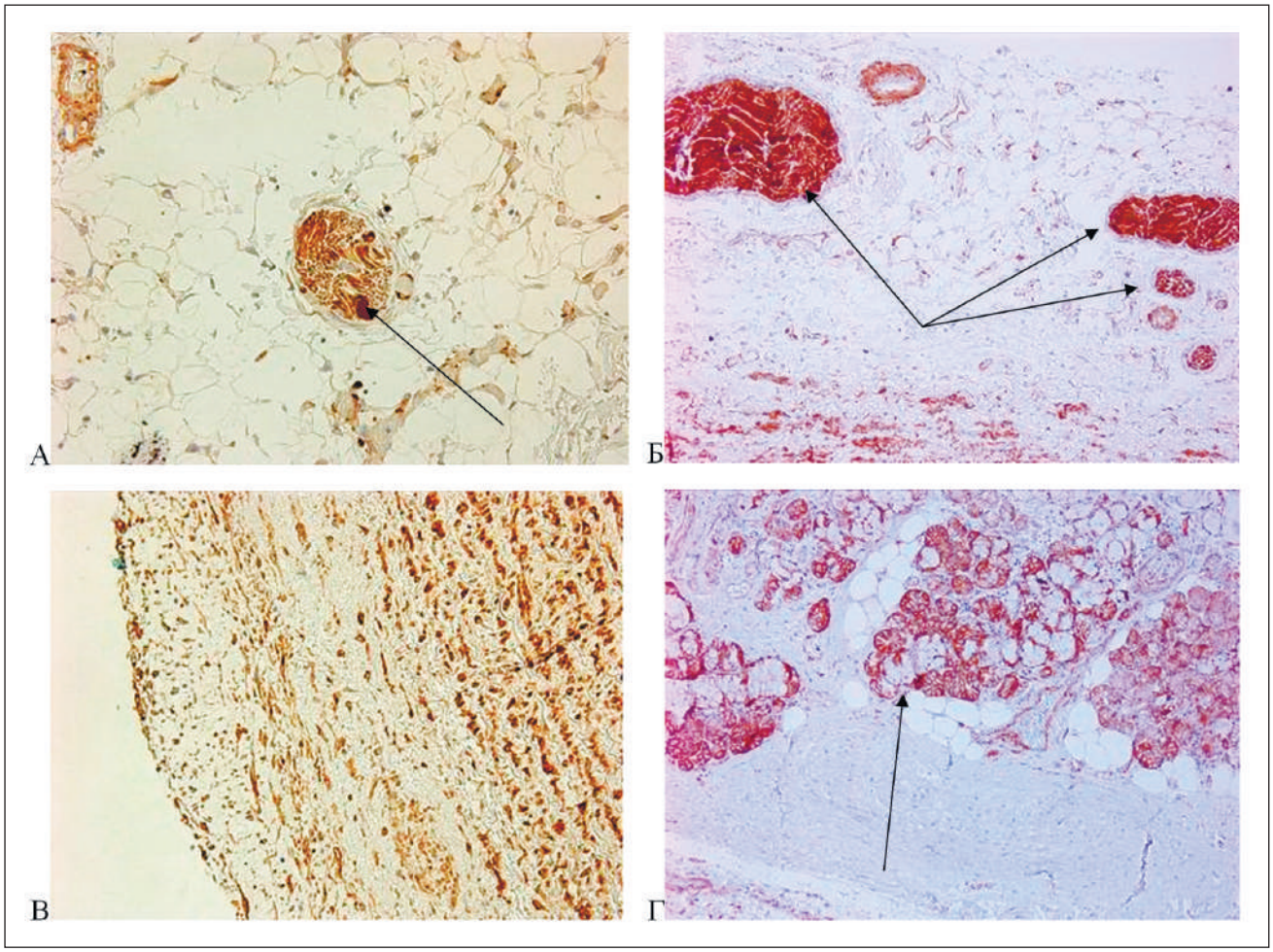
Рисунок 2. Нервные волокна и ганглии в зоне бифуркации легочной артерии



Примечание: А: Нервные волокна в жировой клетчатке. Экспрессия S100. Темно-коричневое окрашивание нервных волокон (указаны стрелками); × 50. Б: Нервные ганглии в жировой клетчатке (указаны стрелками); гематоксилин и эозин; × 200. В: Нервное волокно в адвентиции легочной артерии (указано стрелкой); гематоксилин и эозин; × 100.

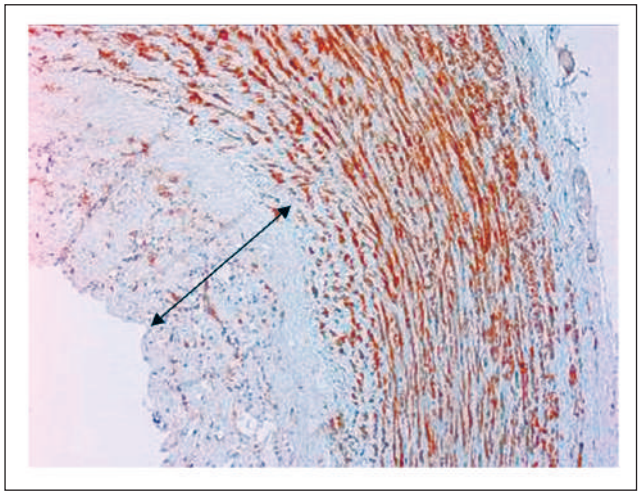
ровой клетчатки, а также в реснитчатом эпителии бронхов и бронхиальных железах (рис. 4 А, Б, В). Выраженность экспрессии M1 на всех структурах и во всех случаях была 4 балла. Во всех 8 случаях ЛГ экспрессии этого рецептора не наблюдалось на протяжении 1/3–1/2 толщины стенки ЛА из-за замещения гладкомышечных клеток фиброзной тканью, макрофагами, кристаллами холестерина

Рисунок 4. Экспрессия М1-мускаринового рецептора (коричневое окрашивание)



Примечание: А — на специализированных клетках нервного ганглия (указано стрелкой); Б — в нервных волокнах (указаны стрелками); В — на клетках стенки легочной артерии; Г — на клетках слизистых желез стенки бронха (указано стрелкой); × 100.

Рисунок 5.
Отсутствие экспрессии М1-мускаринового рецептора в зоне атеросклеротических изменений легочной артерии (указано); × 50

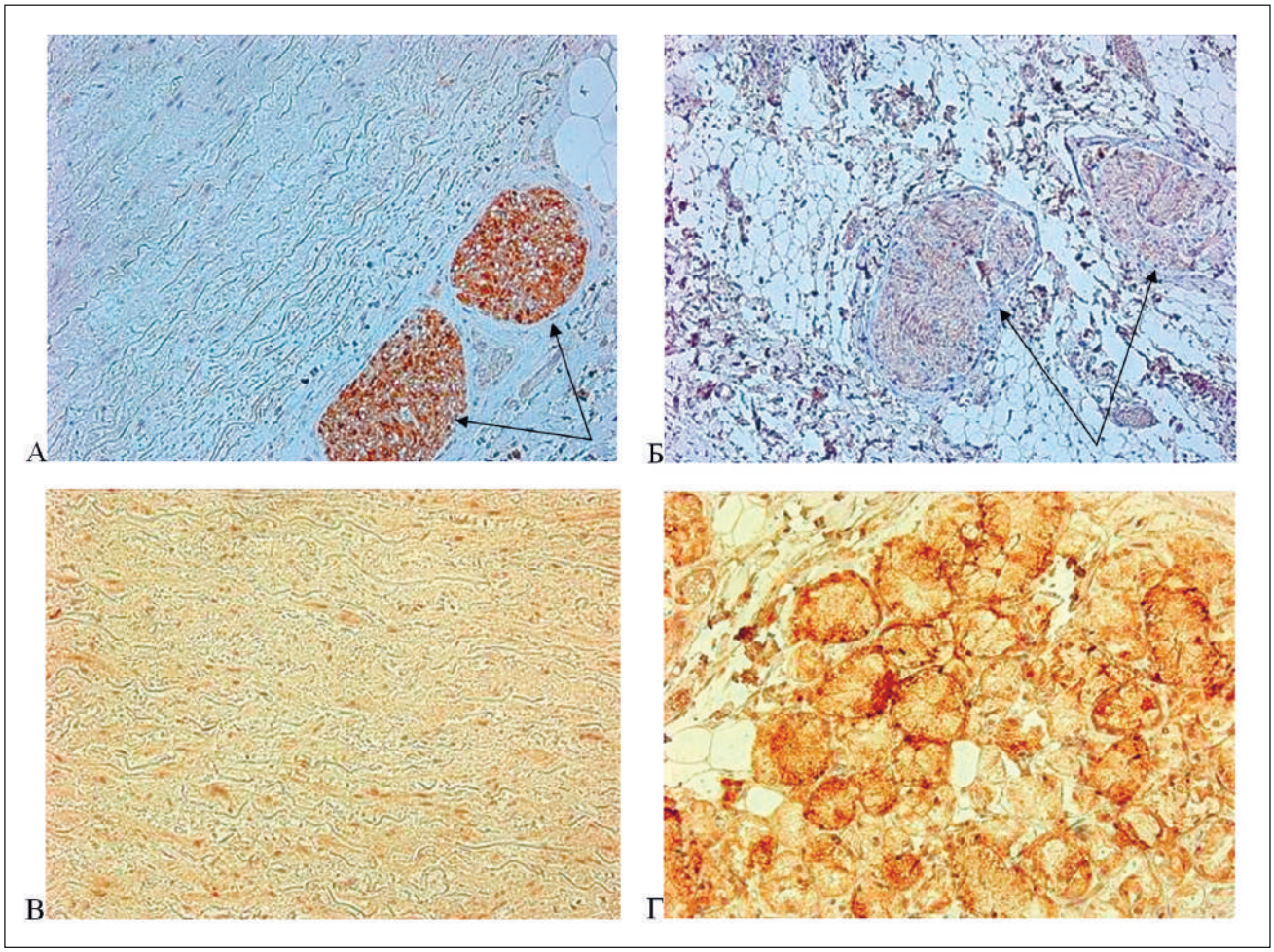


и другими морфологическими атрибутами атеросклероза (рис. 5).

Иммуногистохимическое исследование с ТН показало, что экспрессия этого маркера симпатической нервной системы также определялась на эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА, нервных волокнах и ганглиях, в эпителии бронхиальных желез и реснитчатом эпителии выстилки бронхов, но в отличие от М1 ее выраженность на клетках ЛА была 1–2 балла (во всех случаях), на эпителии бронхов — 3–4 балла (во всех случаях), а на нервных волокнах и нервных ганглиях — от 1 до 4 баллов (рис. 6 А, Б, В, Г).

Слабая экспрессия — 1 балл — была выявлена в 33 % случаев с ЛГ и в 11 % случаев без ЛГ. Кроме того, не все нервные клетки экспрессировали ТН, в отличие от М1. В частности, в группе ЛГ в среднем только 66,0 ± 27,1 клеток нервных волокон и ганглиев экспрессировали ТН, тогда как в группе сравнения — 82,4 ± 8,7 клеток (рис. 7 А, Б). Тем не менее статистически значимых различий между группами выявлено не было. В случае первичной ЛГ экспрессия ТН не только была слабо выражена

Рисунок 6. Экспрессия ТН — маркера симпатической нервной системы (коричневое окрашивание)



Примечание: А — на нервных волокнах в адвентиции легочной артерии (указаны стрелками); Б — слабая экспрессия (1 балл) на нервных волокнах в жировой клетчатке (указаны стрелками); В — умеренно слабая экспрессия маркера (2 балла) на гладкомышечных клетках легочной артерии; Г — экспрессия 4 балла в эпителиальных клетках желез стенки бронха; × 200.

(1 балл), но и наблюдалась только в 18% нервных клеток волокон.

В целом экспрессия этого маркера симпатической нервной системы на нервных волокнах и ганглиях была меньше выражена по сравнению с М1.

Экспрессии дофаминовых рецепторов в специализированных клетках нервных волокон и ганглиев не было обнаружено. Экспрессия D1 выявлялась на эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА, но ее выраженность оценивалась в 1–2 балла вне зависимости от наличия или отсутствия ЛГ. Экспрессии D2 в стенке ЛА мы не обнаружили, тогда как уровень экспрессии D5 на гладкомышечных клетках и эндотелии ЛА, сосудах жировой клетчатки и сосудах нервных структур во всех 17 случаях составил 4 балла. Экспрессия D5 отмечалась также на оболочках нервных волокон и ганглиев (рис. 8 А, Б).

Обсуждение

В результате нашего исследования было выявлено, что нервные волокна и ганглии у подавляющего большинства пациентов располагаются в жировой клетчатке, но в 5% случаев их можно обнаружить и в адвентиции ЛА. Наши данные совпадают с результатами Y. Huang и соавторов (2019), продемонстрировавших многочисленные нервные структуры в жировой и соединительной тканях вокруг ЛА у человека и крысы [13], и отличаются от результатов Y. Zhang и соавторов (2016), которые считают, что нервные волокна и ганглии у собак располагаются именно в адвентиции сосуда [14]. В отличие от последних авторов, у людей мы наблюдали экспрессию симпатической ТН и ацетилхолинового М1-рецептора в одних и тех же нервных волокнах и ганглиях. В нашем исследовании среднее расстояние волокно–интима 2141,4 ± 663,3 мкм, ганглий–интима — 1799,0 ± 500,5 мкм, что соответствует удаленности нервных элементов от просвета сосуда у собак: по данным Y. Zhang и соавторов (2016) — от 1 до 3 мм [14], по данным L. Zhou и соавторов (2015) — от 823 до 4148 мкм [15].

Рисунок 7. Экспрессия ТН — маркера симпатической нервной системы (коричневое окрашивание) не на всех клетках нервных волокон и ганглиев (указаны стрелками); × 100, 200

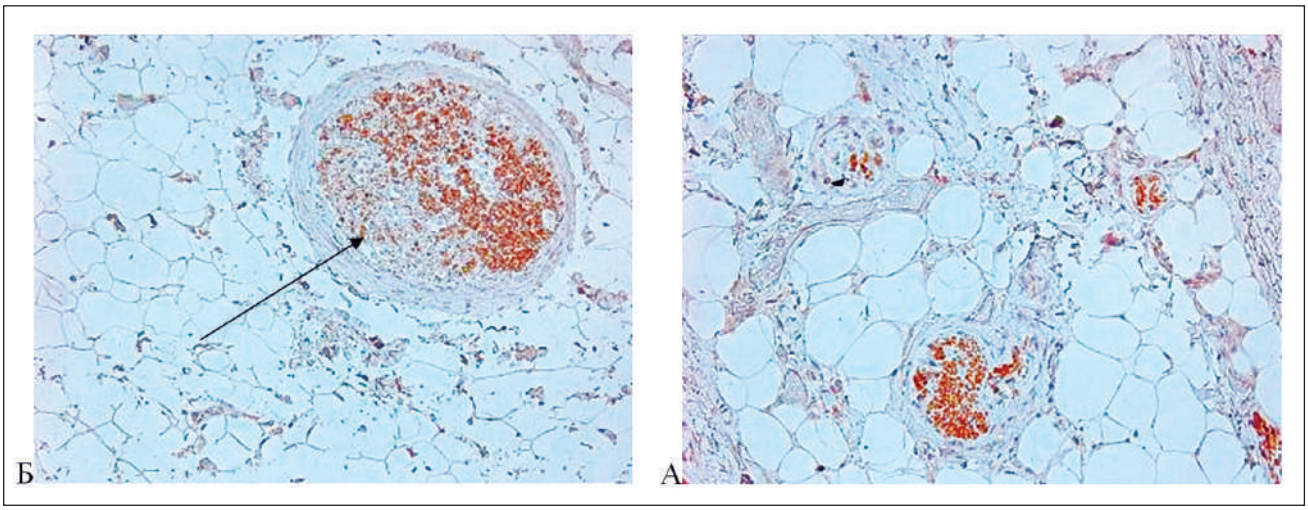
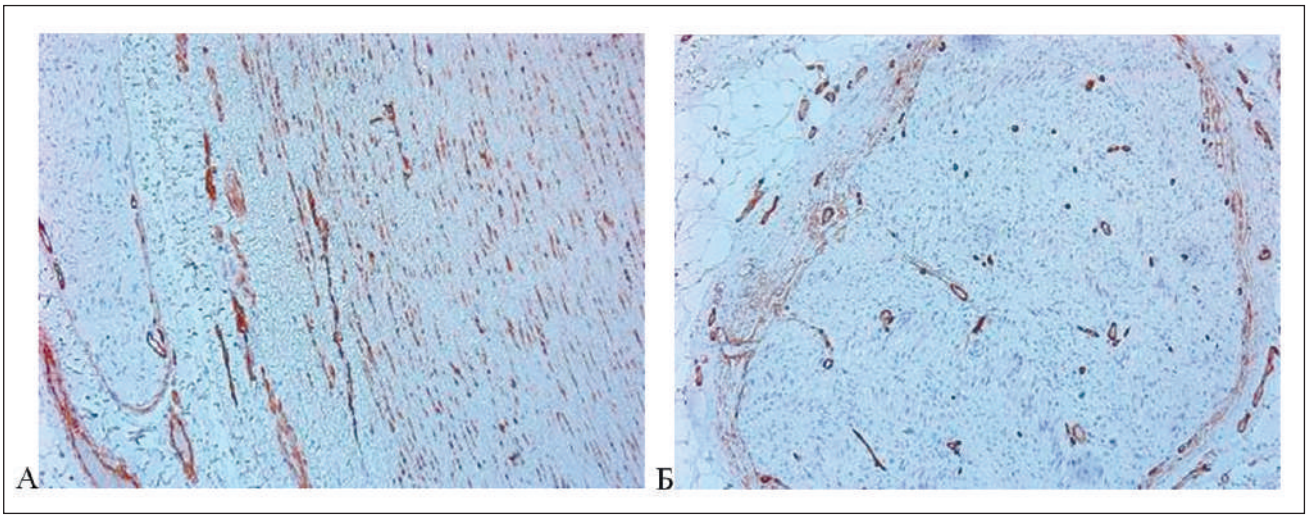


Рисунок 8. Экспрессия D5-дофаминового рецептора (коричневое окрашивание)



Примечание: А — на гладкомышечных клетках легочной артерии, сосудов и оболочке нервного волокна; Б — на оболочке и сосудах нервного волокна; × 100, × 200.

На наш взгляд логично, что статистически значимых различий в строении и размерах нервных волокон и ганглиев в группе с ЛГ и группе сравнения выявлено не было, равно как и факт, что половые различия не оказывают влияния на характеристику нервных элементов ЛА. Представляет интерес и значимое снижение плотности волокон вокруг бифуркации ЛА по мере прогрессирования ХСН. Аналогичные изменения при ХСН описывают в нервных волокнах сердца с параллельным снижением их функции [16]. В нашем исследовании также была отмечена тенденция уменьшения размеров нервных волокон с возрастом. Аналогичные изменения в виде атрофии и демиелинизации периферических нервных волокон у пациентов пожилого и старческого возраста наблюдали E. Verdú и соавторы (2000) [17].

В нашем исследовании была выявлена выраженная экспрессия ацетилхолинергического мускаринового рецептора М1 не только во всех клетках всех нервных элементов, но в стенке ЛА, бронхиальном эпителии и бронхиальных железах, выделяющих слизь. Этот факт полностью соответствует работам других авторов [18, 19], которые, в частности, продемонстрировали роль Ml и М3-рецептора в ацетилхолин-индуцированной релаксации ЛА человека, предполагая их локализацию в эндотелиоцитах. Механизм, вовлеченный в релаксацию, по мнению последних авторов, зависит от метаболитов циклооксигеназы и NO-синтазного пути образования оксида азота. Они предполагают, что ацетилхолин-индуцированная релаксация опосредована активацией М3-рецепторов, расположенных на гладких мышцах сосудов. Роль М1-рецептора остается до конца не выясненной. Тем не менее созданы препараты-антагонисты, которые нацелены на М1, М2, М3-рецепторы, которые используются

для лечения нескольких заболеваний легких, в том числе астмы и хронических обструктивных заболеваний легких [20].

Основная роль легких — газообмен, но они также служат и барьером — защитой против патогенов из загрязненной окружающей среды. Ацетилхолин производят как нейрональные, так и ненейрональные источники, действуя через мускариновые рецепторы, чтобы регулировать эти важные физиологические функции. Ацетилхолин сокращает гладкую мышцу дыхательных путей с целью тонизировать и регулировать их проходимость. В кровеносных сосудах ацетилхолин вызывает расслабление гладких мышц и расширение их просвета. В слизистых железах и эпителиальных клетках бронхиальной выстилки ацетилхолин регулирует секрецию слизи и, благодаря частоте биения ресничек, клиренс слизи. Ацетилхолин также модулирует воспаление. Эпителиальные клетки дыхательных путей содержат и выделяют ацетилхолин, равно как и эндотелиоциты сосудов [21–23]. В то время как нейрональный ацетилхолин не способствует восстановлению тонуса в легочных кровеносных сосудах, стимуляция блуждающих нервов вызывает вазодилатацию [24]. Тем не менее экзогенный ацетилхолин будет расслаблять предварительно сокращенные ЛА человека, если эндотелий не поврежден [25]. Ацетилхолин, вероятно, действует на мускариновые рецепторы на эндотелиальных клетках, стимулируя выработку оксида азота, который расслабляет гладкую мускулатуру [26]. Кроме того, как показано в нашей работе, M1-рецепторы есть и на самих гладкомышечных клетках.

Наше исследование показало, что, независимо от наличия или отсутствия ЛГ, экспрессия ТН симпатической нервной системы на нервных волокнах и ганглиях была меньше выражена по сравнению с M1 парасимпатической нервной системы, что противоречит мнению P. J. Barnes и S. F. Liu (1995), которые считают, что, хотя плотность иннервации может существенно различаться у разных видов, общая адренергическая иннервация более обширна, чем холинергическая [27]. С другой стороны, результаты нашего исследования полностью соответствуют работам других авторов [28, 29], которые, как и мы, описывают адренергические рецепторы на эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА, бронхиальном эпителии, бронхиальных железах, нервных волокнах и ганглиях вокруг артерии.

Иммуногистохимическое исследование дофаминовых рецепторов выявило преимущественную экспрессию D5-рецептора вне зависимости от наличия или отсутствия ЛГ, тогда как D2-рецептор в наших случаях не экспрессировался, а экспрессия D1 была слабо выражена. Дофаминовые рецепторы экспрессировались только на сосудистых стенках, в том числе на гладкомышечных клетках и эндотелии, в сосудах нервных структур, но не в нервных клетках. A. Ricci и соавторы (2006) полагают, что дофамин индуцирует вазорелаксацию ЛА, главным образом, через эндотелий-зависимый механизм, но подтипы дофаминовых рецепторов, вовлеченные в этот механизм, еще не идентифицированы [30]. Описывают гетерогенное распределение и плотность подтипов дофаминовых рецепторов вдоль дерева ЛА человека, что, возможно, связано с различными функциональными ролями дофамина на различных уровнях легочной циркуляции. D1 -и, в меньшей степени, D5-рецепторы располагаются, по данным A. Ricci и соавторов (2006), преимущественно в эндотелии внелегочных ветвей ЛА [30], тогда как в нашем исследовании они экспрессировались не только в эндотелиоцитах, но и в гладкомышечных клетках ЛА. Y. Kobayashi и соавторы (1995) также наблюдали эти рецепторы в медии ЛА [31].

Хотя катетерная абляция ЛА с целью денервации выполняется редко и до сих пор считается экспериментальной, становится очевидным, что интервенционные кардиологи играют все более заметную роль в лечении больных ЛГ. При этом принятие решений о способе лечения заболевания обычно осуществляет многопрофильная кардиопульмональная бригада, а сама процедура выполняется только в центрах с опытом проведения подобных операций [32]. Несмотря на то, что накоплен достаточный клинический опыт [33], необходимо заложить морфологическую основу, убеждающую в целесообразности данного метода лечения ЛГ. В этом отношении настоящее исследование позволяет предположить, что в ходе катетерной радиочастотной денервации происходит ликвидация не только симпатических и парасимпатических рецепторов нервных ганглиев и волокон, но прежде всего, адренергических, ацетилхолинергических и дофаминовых рецепторов стенки самой ЛА.

Заключение

В результате исследования периартериальной жировой клетчатки зоны бифуркации ЛА не было выявлено различий по плотности распределения и диаметру нервных волокон и ганглиев между пациентами с ЛГ и без нее. Отмечалось значимое снижение количества нервных волокон по мере прогрессирования сердечной недостаточности. Экспрессия tyrosine hydroxylase — маркера симпатической нервной системы на нервных волокнах и ганглиях — была менее выражена

и наблюдалась не на всех клетках по сравнению с М1-мускариновым рецептором парасимпатической нервной системы. Экспрессия дофаминовых рецепторов D1 и D5 была выявлена только на эндотелии и гладкомышечных клетках ЛА. Дальнейшее морфологическое исследование на большем материале позволит создать теоретическую базу обоснованности интервенционной денервации ЛА при фармакологически резистентной ЛГ.

Благодарности / Acknowledgements
Авторы благодарят медицинского лабораторного техника Викторию Геннадьевну Миренбург за изготовление гистологических и иммуногистохимических препаратов и ординатора 1-го года обучения Елену Григорьевну Кошевую за художественное оформление рисунков. / We thank the Laboratory Assistant Viktoriya Mirenburg for preparing histology and immunohistochemistry specimens, as well as the Postgraduate Student Elena Koshevaya for drawing the images.

Финансирование / Financial support
Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ, проект № 18–315–20050. / The study is supported by the grant of the Russian Research Fundamental Foundation, the project № 18–315–20050.

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

Список литературы / References

1. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013;62(25):60–72. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.031

2. Mak S, Witte KK, Al-Hesayen A, Granton JJ, Parker JD. Cardiac sympathetic activation in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(10):1153–1157. doi:10.1152/ajpregu.00652.2011

3. de Man FS, Tu L, Handoko ML, Rain S, Ruiter G, François C et al. Dysregulated renin-angiotensin-aldosterone system contributes to pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(8):780–789.

4. Guidotti TL. The lung: scientific foundations. J Am Med Assoc. 1997;278(23):2117. doi:10.1001/jama.1997.03550230093050

5. Juratsch CE, Jengo JA, Castagna J, Laks MM. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. Chest. 1980;77(4):525–530.

6. Barthélémy P, Sabeur G, Jammes Y. Assessment of an airway-to-pulmonary circulation reflex in cats. Neurosci Lett. 1996;211(2):89–92.

7. Szidon JP, Flint JF. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. J Appl Physiol. 1977;43(1):65–71.

8. McMahon TJ, Hood JS, Kadowitz PJ. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by N omega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. Circ Res. 1992;70(2):364–369.

9. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. 2011;63(1):182–217. doi:10.1124/pr.110.002642

10. Chen SL, Zhang YJ, Zhou L, Xie DJ, Zhang FF, Jia HB et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. EuroIntervention. 2013;9(2):269–276.

11. Chen SL, Zhang FF, Xu J, Xie DJ, Zhou L, Nguyen T et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, frst-in-man PADN-1 study (frst-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). J Am Coll Cardiol. 2013;62(12):1092–1100. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.075

12. Fisher AWF. The intrinsic innervation of the pulmonary vessels. Acta Anat (Basel). 1965;60(4):481–496.

13. Huang Y, Liu YW, Pan HZ, Zhang XL. Transthoracic pulmonary artery denervation for pulmonary arterial hypertension sympathetic nerve distribution and pulmonary artery remodeling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019;39:704–718. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311992

14. Zhang Y, Chen W, Xu Y, Liu H, Chen Y, Yang H et al. Nerve distribution of canine pulmonary arteries and potential clinical implications. Am J Transl Res. 2016;8(2):365–374.

15. Zhou L, Zhang J, Jiang XM, Xie DJ, Wang JS, Li L et al. Pulmonary artery denervation attenuates pulmonary arterial remodeling in dogs with pulmonary arterial hypertension induced by dehydrogenized monocrotaline. J Am Coll Cardiol Intv. 2015;8(15):2013–2023. doi:10.1016/j.jcin.2015.09.015

16. Regitz V, Leuchs B, Bossaller C, Sehested J, Rappolder M, Fleck E. Myocardial catecholamine concentrations in dilated cardiomyopathy and heart failure of different origins. Eur Heart J. 1991;12(suppl.D):171–174.

17. Verdú E, Ceballos D, Vilches JJ, Navarro X. Influence of aging on peripheral nerve function and regeneration. J Peripher Nerv Syst. 2000;5(4):191–208.

18. Norel X, Walch L, Costantino M, Labat C, Gorenne I, Dulmet E et al. M1 and M3 muscarinic receptors in human pulmonary arteries. Br J Phamacol.1996;119(1):149–157.

19. Giang M, Papamatheakis DG, Nguyen D, Paez R, Blum Johnston C, Kim J et al. Muscarinic receptor activation affects pulmonary artery contractility in sheep: the impact of maturation and chronic hypoxia on endothelium-dependent and endothelium-independent function. High Alt Med Biol. 2016;17(2):122–132. doi:10.1089/ham.2015.0116

20. Buels KS, Fryer AD. Muscarinic receptor antagonists: effects on pulmonary function. Handb Exp Pharmacol. 2012;208:317–341. doi:10.1007/978-3-642-23274-9_14

21. Proskocil BJ, Sekhon HS, Jia Y, Savchenko V, Blakely RD, Lindstrom J et al. Acetylcholine is an autocrine or paracrine hormone synthesized and secreted by airway bronchial epithelial cells. Endocrinology. 2004;145(5):2498–2506.

22. Haberberger R, Schemann M, Sann H, Kummer W. Innervation pattern of guinea pig pulmonary vasculature depends on vascular diameter. J Appl Physiol. 1997;82(2):426–434.

23. Haberberger RV, Bodenbenner M, Kummer W. Expression of the cholinergic gene locus in pulmonary arterial endothelial cells. Histochem Cell Biol. 2000;113(5):379–387.

24. Laitinen LA, Laitinen MV, Widdicombe JG. Parasympathetic nervous control of tracheal vascular resistance in the dog. J Physiol. 1987;385:135–146.

25. Greenberg B, Rhoden K, Barnes PJ. Endothelium-dependent relaxation of human pulmonary arteries. Am J Physiol. 1987;252(2Pt2):434–438.

26. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373–376.

27. Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. Pharmacol Rev. 1995;47(1):87–131.

28. Leblais V, Delannoy E, Fresquet F, Bégueret H, Bellance N, Banquet S et al. Beta-adrenergic relaxation in pulmonary arteries: preservation of the endothelial nitric oxide-dependent beta2 component in pulmonary hypertension. Cardiovasc Res. 2008;77(1):202–210. Epub 2007 Aug 30.

29. Barnes PJ. Distribution of receptor targets in the lung. Proc Am Thorac Soc. 2004;1(4):345–351. doi:10.1513/pats.200409-045MS

30. Ricci A, Mignini F, Tomassoni D, Amenta F. Dopamine receptor subtypes in the human pulmonary arterial tree. Auton Autacoid Pharmacol. 2006;26(4):361–369.

31. Kobayashi Y, Ricci A, Amenta F, Cavallotti C, Hattori K. Localization of dopamine receptors in the rabbit lung vasculature. J Vasc Res. 1995;32(3):200–206.

32. Rothman A, Arnold ND, Chang W, Watson O, Swift AJ et al. Pulmonary artery denervation reduces pulmonary artery pressure and induces histological changes in an acute porcine model of pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(11): e002569. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569

33. Chen SLZH, Xie DJ, Zhang J, Zhou L, Rothman AK, Stone GW. Hemodynamic, functional, and clinical responses to pulmonary artery denervation in patients with pulmonary arterial hypertension of different etiologies: phase II results from the PADN-1 study. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8:e002837.

Информация об авторах

Митрофанова Любовь Борисовна — доктор медицинских наук, руководитель службы морфологической диагностики, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патоморфологии, доцент, профессор кафедры патологии ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID: 0000–0003–0735–7822;

Перминова Анастасия Аркадьевна — ординатор 2-го года кафедры патологии ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID: 0000–0002–1946–0029;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий научно-исследовательского отдела «Некоронарогенные заболевания сердца», доцент кафедры кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID: 0000–0001–6954–7096;

Михайлов Евгений Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейромодуляции научно-исследовательского отдела аритмологии, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. ORCID: 0000–0002–6553–9141.

Author information

Lyubov B. Mitrofanova, MD, PhD, DSc, Head, Morphological Diagnostics Service, Chief Researcher, Scientific Research Laboratory of Pathomorphology, Associate Professor and Professor, Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: 0000–0003–0735–7822;

Anastasia A. Perminova, MD, Resident of the 2nd year, Department of Pathology, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: 0000–0002–1946–0029;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Scientific Research Laboratory of Cardiomyopathy, Scientific Research Department “Non-coronary heart diseases”, Associate Professor, Department of Cardiology, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: 0000–0001–6954–7096;

Evgeny N. Mikhaylov, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Chief Researcher, Scientific Research Laboratory of Neuromodulation, Scientific Research Department of Arrhythmology, Professor, Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre; ORCID: 0000–0002–6553-9

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.7.1

Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска?

Е. П. Колесова[1], А. Л. Маслянский[1], О. П. Ротарь[1], И. Н. Григорьева[1], И. Н. Пенин[2], А. О. Конради[1]
[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Колесова Екатерина Павловна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: +7(812)702–37–56.
E-mail: kolesova@almazovcentre.com

Статья поступила в редакцию 04.09.19 и принята к печати 01.11.19.

Резюме

Актуальность. Повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных ревматологической патологией вызывает большой научный интерес в современном кардиологическом и ревматологическом сообществе. Последние десятилетия ученые проводят различные исследования для определения причин, механизмов и закономерностей данного явления. В частности, оценивается влияние как классических факторов сердечно-сосудистого риска, так и неклассических, таких, как системное воспаление и его медиаторы, болезнь-специфические факторы (прием специфической терапии), на раннее начало и агрессивное течение атеросклеротического процесса, приводящего к фатальным последствиям у больных различными ревматологическими заболеваниями. **Цель исследования** — определить уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) у больных различной ревматологической патологией, а также сравнить полученные данные с показателями АДМА в группе бессимптомного атеросклероза и группе здоровых лиц. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 3 группы пациентов. Первая группа — больные различными ревматическими заболеваниями (РЗ): ревматоидным артритом, системной склеродермией, системной красной волчанкой, болезнью Шегрена. Вторую группу составили пациенты с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, имеющие признаки атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 см и/или наличие атеросклеротических бляшек). Данные пациенты не переносили в анамнезе острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, а также не имели клинических признаков ишемической болезни сердца. Третью группу составили здоровые доноры крови. **Результаты.** По результатам нашего исследования выявлено, что уровень АДМА в группе РЗ значимо превышал таковой в группах контроля и сравнения, а также был взаимосвязан с основными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. **Заключение.** С учетом выявленного повышения уровня АДМА в группе больных РЗ по отношению к группе бессимптомного атеросклероза, а также того факта, что после проведения анализа, исключающего влияние традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и нарушения функции почек, повышение уровня АДМА у больных РЗ сохраняется, можно предположить, что, возможно, на уровень АДМА влияет иммунопатологический

процесс, и данный феномен может рассматриваться как дополнительный фактор сердечно-сосудистого риска у больных ревматологической патологией. Последнее предположение требует проведения дополнительных научных исследований.

Ключевые слова: асимметричный диметиларгинин, бессимптомный атеросклероз, ревматологические заболевания, ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка, болезнь Шегрена

Для цитирования: Колесова Е.П., Маслянский А.Л., Ротарь О.П., Григорьева И.Н., Пенин И.Н., Конради А.О. Асимметричный диметиларгинин у больных ревматологическими заболеваниями: неклассический фактор сердечно-сосудистого риска? Артериальная гипертензия. 2019;25(5):510–519. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-510-519***

Asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatological diseases: a non-classical cardiovascular risk factor?

E.P. Kolesova[1], A.L. Maslyansky[1], O.P. Rotar[1], I.N. Grigorieva[1], I.N. Penin[2], A.O. Konradi[1]
[1] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia
[2] Leningrad Regional Clinical Hospital, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Ekaterina P. Kolesova,
Almazov National Medical Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg, 197341 Russia.
Phone: +7(812)702–37–56.
E-mail: kolesova@almazovcentre.com

Received 4 September 2019;
accepted 1 November 2019.

Abstract

Background. An increase in cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatological pathology is of great scientific interest in the modern cardiological and rheumatological community. **Objective.** The aim of the study was to determine the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with various rheumatological pathologies, as well as to compare the data with ADMA levels in subjects with asymptomatic atherosclerosis and the group of healthy individuals. **Design and methods.** The study involved 3 groups of patients. The first group included patients with various rheumatic diseases (RH): rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, Sjogren's disease. The second group consisted of patients with cardiovascular risk factors and atherosclerosis (confirmed by the thickening of the intima-media complex more than 0,9 cm and/or the presence of atherosclerotic plaques). These patients had neither history of acute myocardial infarction or acute cerebrovascular accident, nor clinical signs of coronary heart disease. The third group consisted of healthy blood donors. **Results.** Our study showed that ADMA level was significantly higher in the RE group than in the control and comparison groups, and was also interrelated with the main traditional cardiovascular risk factors.

Key words: asymmetric dimethylarginine, asymptomatic atherosclerosis, rheumatological diseases, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, Sjogren's disease

For citation: Kolesova EP, Maslyansky AL, Rotar OP, Grigorieva IN, Penin IN, Konradi AO. Asymmetric dimethylarginine in patients with rheumatological diseases: a non-classical cardiovascular risk factor? Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):510–519. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-510-519***

Введение

В наши дни известно о том, что повышение смертности среди больных различными воспалительными ревматическими заболеваниями (РЗ) в большей степени обусловлено сердечно-сосудистыми осложнениями, а не органными поражениями в структуре РЗ. По данным современных исследований стало очевидным, что ведущей причиной сердечно-сосудистых событий у пациентов с РЗ является более агрессивное, в сравнении с популяцией, течение атеросклеротического процесса [1–6]. Механизмы неблагоприятного течения атеросклероза в данной когорте окончательно не изучены. Было показано, что у больных РЗ имеются особенности профиля традиционных факторов сердечно-сосудистого риска, но данные различия не могут полностью объяснить повышение сердечно-сосудистой заболеваемости у больных РЗ [7]. В связи с этим проводилось изучение роли широкого спектра маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у больных РЗ как потенциальных дополнительных биомаркеров повышения сердечно-сосудистого риска [8].

Среди таких маркеров в настоящее время большой интерес представляет асимметричный диметиларгинин (АДМА), который, с одной стороны, является маркером дисфункции эндотелия, с другой — одним из непосредственных участников патогенеза атеросклеротического процесса, за счет способности ингибировать NO-синтетазу, прооксидантной, провоспалительной и профиброгенной активностей [9]. Ранее была продемонстрирована взаимосвязь между повышением уровня АДМА в сыворотке крови, нарушением вазорелаксационной способности эндотелия и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего возрастом и курением — у пациентов с атеросклерозом [9].

Известен ряд работ, в которых было продемонстрировано участие АДМА в патогенезе атеросклероза при системных воспалительных заболеваниях. В частности, в исследованиях нескольких авторов у больных ревматоидным артритом (РА), псориатическим артритом, системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД) были выявлены высокие уровни АДМА при отсутствии традиционных факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [10–14].

Другие ученые обнаружили связь между повышением содержания АДМА и развитием субклинического поражения сосудистой стенки у пациентов РЗ, что также может указывать на участие АДМА в развитии раннего атеросклероза среди данной группы больных. Значимые взаимосвязи были продемонстрированы между уровнями АДМА и толщиной интима-медиа сонных артерий, а также между АДМА и резервом коронарного кровотока у больных РА и псориатическим артритом [15–17].

Наряду с этим имеются единичные данные относительно уровней биомаркеров, характеризующих функциональное состояние эндотелия, и прежде всего — АДМА, у больных болезнью Шегрена (БШ). В единичное исследование, выполненное в 2014 году, вошло лишь 22 пациента с БШ, не имевших признаков ИБС. Авторам удалось продемонстрировать, что повышение уровня АДМА было ассоциировано с более значимым нарушением вазорелаксационной способности эндотелия и субклиническим атеросклерозом, даже в случае нормального показателя резерва коронарного кровотока [18].

Цель исследования — оценить уровень АДМА в различных группах РЗ в сравнении с группой бессимптомного атеросклероза.

Материалы и методы

Основную группу составили лица с различными аутоиммунными РЗ, проходившие стационарное лечение в отделении ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в 2011–2013 годах. В группу РЗ вошли больные ревматоидным артритом (РА), ССД, СКВ, БШ. Ревматологический диагноз устанавливали в соответствии с общепринятыми критериями: ССД — ARA/ACR 1980 года, СКВ — ACR 1997 года, РА — ACR 2010 года, БШ — согласительные Американо-Европейские классификационные критерии 2002 года.

Оценку активности и степени тяжести РЗ, в соответствии с рекомендациями ведущих отечественных и зарубежных ревматологических ассоциаций, проводили с использованием композитных индексов, количественно оценивающих активность заболевания, степень и характер вовлечения внутренних органов, выраженность функциональных нарушений.

Группа сравнения состояла из 50 пациентов, имеющих 3 и более факторов сердечно-сосудистого риска (курение, гипергликемия натощак, гиперхолестеринемия, ожирение, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям), с признаками атеросклероза (утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий > 0,9 см и/или наличие атеросклеротических бляшек по данным ультразвуковой допплерографии).

Группой контроля служили 10 здоровых лиц, имеющих не более 2 факторов сердечно-сосудистого риска.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Группы пациентов	ССД 1	РА 2	СКВ 3	БШ 4
Количество обследованных пациентов	67	49	51	41
Длительность заболевания, годы, Me (IQR25–75)	5,0 (3,0–9,0)	6,5 (3,0–12,5)	5,3 (3,0–12,0)	7,0 (6,0–13,0)
Индекс Валентини (активность ССД), баллы, Me (IQR25–75)	3,5 (2,5–4,5)			
Индекс DAS28 (активность РА), баллы, Me (IQR25–75)		4,9 (4,1–5,6)		
Индекс Sledai (активность СКВ), баллы, Me (IQR25–75)			4,0 (2,0–8,0)	
Индекс ESSPRI (активность БШ), суммарный, баллы, Me (IQR25–75)				5,3 (3,9–7,0)

Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка, БШ — болезнь Шегрена; результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me (IQR25–75).

Критериями исключения служили указания на инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, клинические проявления ИБС, атеросклеротическое поражение периферических артерий нижних конечностей, острая инфекционная патология, сахарный диабет, тяжелая сердечная, печеночная, почечная недостаточность, а также беременность. Все больные из групп сравнения и контроля были дополнительно обследованы для исключения воспалительной и/или ревматологической патологии. Обследование включало определение уровня С-реактивного белка (СРБ). При выявлении уровня СРБ выше 10 мг/л пациенты из исследования исключались.

Частота использования гиполипидемической терапии (статины) значимо не различалась среди пациентов с РЗ (35%) и лиц группы сравнения (40%). Также между этими группами не было выявлено значимых различий в частоте использования антигипертензивных препаратов. Исключение составили больные ССД, которые, в соответствии с существующими рекомендациями, в 100% случаев получали антагонисты кальция дигидропиридинового ряда для воздействия на синдром Рейно.

Пациенты, вошедшие в основную группу, получали также патогенетическую иммуносупрессивную и противовоспалительную терапию, объем которой был продиктован нозологической формой и тяжестью заболевания. Лица группы контроля на момент исследования не получали фармакотерапию.

Для расчета суммарного сердечно-сосудистого риска была использована Фрамингемская шкала, в которой учитывали немодифицируемые (пол и возраст) и модифицируемые (курение, уровень систолического артериального давления и общий холестерин) факторы риска, в результате были выделены следующие категории: низкий риск (< 10%), средний (10–20%), высокий (> 20%), очень высокий (> 40%).

Клиническая характеристика группы больных РЗ приведена в таблице 1.

В группах больных диффузными заболеваниями соединительной ткани и РА преобладали пациенты с длительным анамнезом РЗ, которые характеризовались умеренной активностью иммуновоспалительного процесса.

Лабораторные методы исследования

Уровни креатинина, глюкозы, общего холестерина и СРБ определялись с использованием автоматического анализатора Abbot Architect 8000 (США).

АДМА определяли, используя коммерческую тест-систему Immunodiagnostik (Германия).

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США) и Prism 6.0 (GraphPad Software, США). Применяли методы непараметрической статистики. Для оценки взаимосвязей между показателями проводился корреляционный и множественный регрессионный анализ. Статистически значимыми являлись различия при $p < 0,05$.

Результаты

Распространенность основных факторов сердечно-сосудистого риска отражена в таблице 2.

Наибольшее количество пациентов с избыточной массой тела, гипергликемией натощак, повышенным сердечно-сосудистым риском, оцененным с помощью Фрамингемской шкалы, были выявлены в группе сравнения. Больные диффузными заболеваниями соединительной ткани (ССД, БШ, в мень-

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Группы пациентов	ССД 1	РА 2	СКВ 3	БШ 4	Группа сравнения 5	Группа контроля 6	p
Количество пациентов	67	49	51	41	63	10	< 0,01 6 vs 1,2,3,4,5 4–5,6
Возраст, годы*	53,0 (42,0–60,0)	55,0 (48,0–59,0)	36,0 (27,0–45,0)	60,0 (48,0–67,0)	51,0 (44,0–56,0)	44,0 (27,5–49,5)	< 0,01 3 vs 1,2,4,5 4–5,6
Соотношение мужчин/женщин	3/64	7/42	3/48	0/41	16/35	5/5	< 0,05 5 vs 1,2,3,4
ИМТ, кг/м²*	24,0 (21,1–27,5)	25,4 (23,1–28,3)	23,6 (20,9–26,6)	23,9 (22,2–28,1)	28,9 (26–32,5)	26,3 (25,8–27,1)	< 0,001 5 vs 1, 2, 3, 4
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м²)	11 (16,4)	8 (16,3)	7 (13,7)	5 (12,1)	24 (38,09)	0	< 0,05 5 vs 1, 2, 3, 4
Количество куривших, n (%)	14 (21)	13 (27)	10 (20)	3 (7)	13 (21)	4 (40)	нз
Количество пациентов с АГ, n (%)	33 (49)	21 (43)	19 (37)	29 (70)	32 (51)	0 (0)	< 0,05 6 vs 4,5,2,1
ОХ, ммоль/л*	5,4 (4,3–6,3)	5,14 (4,6–5,9)	5,11 (4,4–6,01)	5,6 (5,07–6,4)	5,9 (4,9–6,6)	4,74 (4,37–4,83)	< 0,05 5 vs 1, 2, 3
Количество с ОХ > 4,9 ммоль/л, n (%)	41 (61,1)	24 (48,9)	26 (50,9)	21 (51,2)	36 (57,14)	1 (10)	< 0,05 1,5 vs 1,2,3,4
Глюкоза, ммоль/л*	4,8 (4,4–5,2)	4,8 (4,5–5,1)	4,6 (4,4–4,8)	5,2 (4,6–5,5)	5,4 (5,0–5,7)	4,2 (4,0–4,3)	< 0,05 5 vs 1, 2, 3
Глюкоза > 5,6 ммоль/л, n (%)	8 (11,9)	4 (8,2)	3 (5,8)	7 (17,1)	19 (30,1)	1 (10)	< 0,05 5 vs 1, 2, 3, 4
СКФ, мл/мин*	90,4 (75,6–106,8)	103,6 (90,9–108,5)	97,7 (89,6–107,9)	76,4 (68,0–88,5)	102,8 (96,9–115,4)	101,2 (95,8–110,2)	< 0,01 4 vs 1, 2, 3, 5, 6
СКФ < 60 мл/мин, n (%)	5 (7,5)	2 (4,1)	2 (3,9)	5 (12,1)	0	0	< 0,05 4 vs 1, 2, 3, 5
Количество пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, n (%)	46 (68,6)	38 (77,5)	25 (49,01)	29 (70,7)	63 (100)	0	< 0,05 5 vs 1, 2, 3, 4

Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка, БШ — болезнь Шегрена; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертензия; ОХ — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; нз — различия незначимы; * — результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала Me (IQR25–75).

шей степени СКВ) характеризовались снижением фильтрационной способности почек, что объяснялось патогенетическими особенностями заболевания. Гиперхолестеринемия была равнозначно выражена в группах ССД и группе сравнения. Необходимо отметить, что когорты пациентов были не вполне сопоставимыми по демографическим характеристикам (возраст, пол), что связано с патогенетическими особенностями данных заболеваний, и данный факт учитывался при проведении расчетов (выполнялась стандартизация по полу и возрасту).

При оценке сывороточных уровней АДМА были выявлены различия между группами, результаты представлены на рисунке 1, а также в таблице 3.

Уровень АДМА у пациентов, страдавших РЗ, значимо превышал таковой в группах контроля и сравнения. С другой стороны, уровень АДМА был взаимосвязан с основными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, прежде всего с возрастом ($r = 0,24$, $p = 0,00009$), а также со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) ($r = –0,22$, $p = 0,0006$).

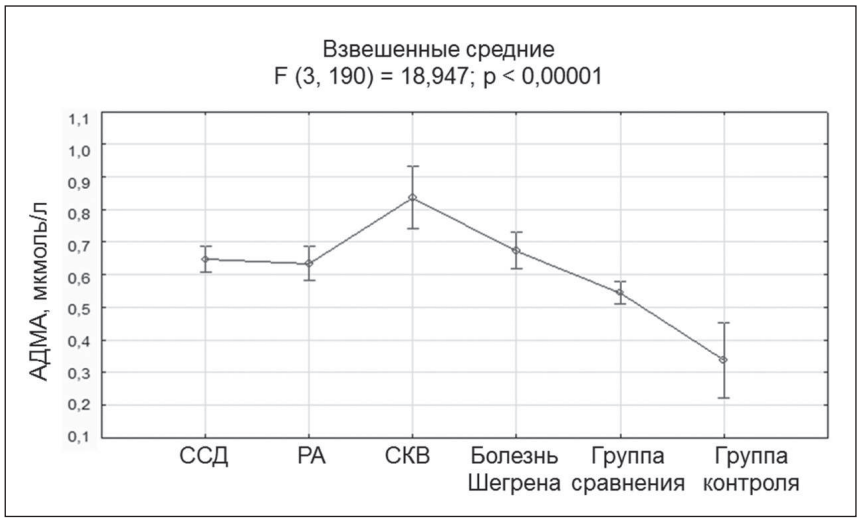
Сформированные нами группы пациентов различались по спектру основных традиционных факторов риска (ТФР), что могло лежать в основе выявленных нами различий. Для того чтобы нивелировать влияние вышеупомянутых различий, была построена общая линейная модель, в которой в качестве зависимой переменной было использовано значение АДМА, в качестве предикторов — диагноз, СКФ и 10-летний (Фрамингемский) индекс риска развития сердечно-сосудистых событий, который позволил интегрально оценить влияние важнейших ТФР.

Полученная модель характеризовалась следующими значениями: множественного $R = 0,58$, множественного $R2 = 0,34$, скорректированного $R2 = 0,32$, SS модели 3,713732, df-7, MS модели 0,530533, SS остатков 7,266116, df 228, MS остатков 0,031869, $F (16,64735)$, $p = 0,00$. По данным проведенного анализа, независимыми предикторами уровня АДМА оказались лишь диагноз и Фрамингемский индекс, тогда как влияние показателя клубочковой фильтрации становилось незначимым. Различия в уровнях АДМА между исследуемыми когортами больных оставались высокозначимыми после коррекции по значениям Фрамингемского индекса и СКФ (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, у пациентов с БШ, СКВ, ССД и РА нами выявлено значимое повышение содержания АДМА в сыворотке крови, что не может быть объяснено только с позиции влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Эти данные согласуются с результатами исследований, ранее установивших факт повышения АДМА у больных СКВ, ССД и РА [16, 19–21]. Хотя спектр поражения сердечно-сосудистой системы, и в первую очередь эндотелиальной дисфункции у больных БШ, изучен хуже в сравнении с другими заболеваниями из группы диффузных болезней соединительной ткани (ДБСТ), полученные нами данные подтверждают факт повышения АДМА и у данной категории ревматологических пациентов. Повышение сывороточного уровня АДМА ранее было отмечено как в эксперименте на животных моделях воспалительных заболеваний, так и в клинической практике у пациентов с широким спектром аутоиммунной патоло-

Рисунок 1. Уровни асимметричного диметиларгинина в исследуемых группах



Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; АДМА — асимметричный диметиларгинин. Вертикальные линии обозначают 95-процентные доверительные интервалы.

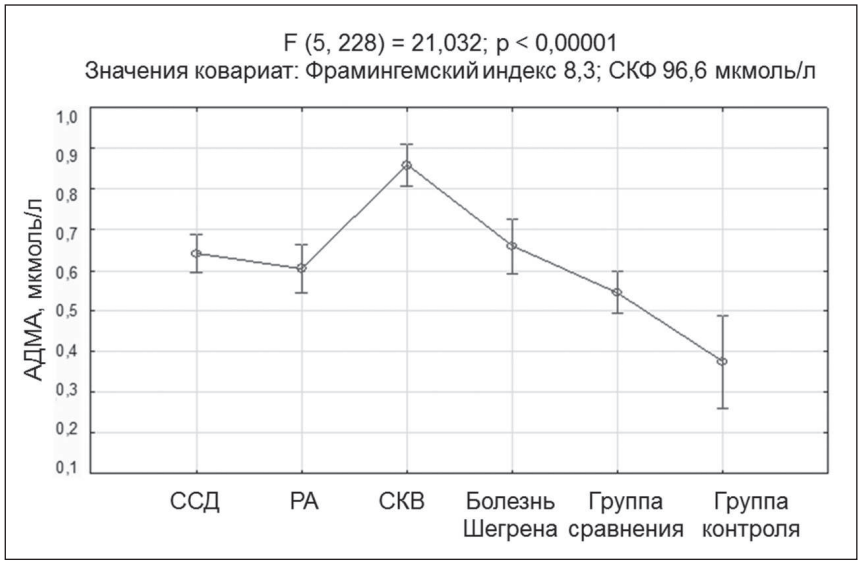
Таблица 3

УРОВНИ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Группы пациентов	ССД 1	РА 2	СКВ 3	БШ 4	Группа сравнения 5	Группа контроля 6	p
АДМА, ммоль/л*	0,66 (0,54–0,76)	0,63 (0,52–0,55–0,73)	0,77 (0,64–0,97)	0,71 (0,57–0,76)	0,54 (0,48–0,60)	0,42 (0,13–0,47)	< 0,01 5 vs 1,2,3,4 < 0,05 6 vs 1, 2, 3, 4
Количество пациентов с АДМА > 0,64 ммоль/л, n (%)	34 (50)	24 (49)	37 (73)	26 (63)	9 (14)	0 (0)	< 0,01 5 vs 1,2,3,4 < 0,05 6 vs 1,2,3,4

Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка, БШ — болезнь Шегрена; АДМА — асимметричный диметиларгинин.

Рисунок 2. Уровни асимметричного диметиларгинина в исследуемых группах, скорректированные по значениям Фрамингемского индекса и скорости клубочковой фильтрации



Примечание: ССД — системная склеродермия; РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; АДМА — асимметричный диметиларгинин. Вертикальные линии обозначают 95-процентные доверительные интервалы.

гии [22]. Однако точные механизмы, связывающие воспаление и повышение АДМА у пациентов РЗ, остаются невыясненными.

АДМА является естественным метаболитом, аминокислотой, которая образуется внутриклеточно из фрагментов аргининсодержащих белков в ходе трансметилирования, под влиянием фермента — аргининметилтрансферазы. Будучи низкомолекулярным соединением, АДМА элиминируется с помощью клубочковой фильтрации. В связи с этим при нарушении почечной функции, например, у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе, наблюдается повышение уровней АДМА. Однако основным путем элиминации АДМА является ферментативная деградация, катализируемая диметиларгинин-диметиламиногидролазой [23], и, менее значимо, аланин-глиоксилатаминотрансферазой 2 [24, 25]. Нами также была установлена обратная корреляция между уровнем АДМА и СКФ. Однако взаимосвязь АДМА и почечной функции утрачивалась при проведении многомерного анализа. Учитывая, что в данном исследовании не участвовали больные РЗ с тяжелым поражением почечной функции, можно предполагать, что в подобной ситуации более важная роль также принадлежала механизмам ферментативной инактивации АДМА.

До настоящего времени остается недостаточно исследованной возможность влияния фармакотерапии, применяемой в лечении больных РЗ, на уровни АДМА. Не вызывает сомнений возможность повышения уровней АДМА под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов, прежде всего блокаторов циклооксигеназы 2-го типа, и ингибиторов протонной помпы. В исследуемых группах, в случае приема пациентами данных препаратов, их прием прекращался не менее чем за 5 периодов полувыведения до момента забора крови для исследования АДМА. В отношении влияния глюкокортикоидов в 2017 году были получены данные о снижении содержания АДМА у больных РА на фоне стероидной терапии [26]. Таким образом, значимое повышение уровней АДМА у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани не может объясняться проводимой этим пациентам фармакотерапией.

В настоящее время получены многочисленные данные о том, что АДМА является неклассическим медиатором воспаления, обладающим высокой эндотелиотоксичностью. В частности, одним из механизмов повреждающего влияния АДМА на эндотелий и сосудистую стенку является повышение экспрессии адгезионных молекул, адгезии лейкоцитов и индукция провоспалительных цитокинов [27, 28]. Большая роль отводится также АДМА-опосредованному конкурентному ингибированию активности NO-синтетазы, способности индуцировать процессы окисления липопротеинов низкой плотности, усилению процессов фиброзирования медии.

Учитывая, что эндотелиальная дисфункция и ускоренный атерогенез являются универсальными явлениями для больных воспалительными ревматическими заболеваниями, есть основания предполагать, что повышение уровня АДМА можно интерпретировать в качестве одного из неклассических, болезнь-ассоциированных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, присущих данной группе больных.

Выводы

1. У больных диффузными заболеваниями соединительной ткани (ССК, СКВ, БШ) и РА выявлено повышение сывороточного содержания асимметричного диметиларгинина, как в сравнении с группой бессимптомного атеросклероза, так и со здоровыми людьми.

2. Повышение уровней асимметричного диметиларгинина у пациентов с РЗ ассоциировано со снижением функции почек, а также со старшим возрастом.

3. После исключения влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и нарушения функции почек у больных РЗ сохраняется повышение уровней асимметричного диметиларгинина по отношению к лицам групп сравнения и контроля, что может свидетельствовать о влиянии патогенетических механизмов самого иммуновоспалительного процесса на обмен асимметричного диметиларгинина.

Финансирование / Financial support
Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда поддержки проведения исследований лабораториями мирового уровня в рамках реализации приоритетов научно-технического развития Российской Федерации № 17–75–30052. / The study is supported by the grant of the Russian Scientific Foundation for conducting the research projects by the high-level research laboratories within the implementation of the research-technical developmental program of the Russian Federation № 17–75–30052.

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

Список литературы / References

1. Вдовченко Л. В., Марасаев В. В. Анализ причин смерти у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2001;№ 3:22. [Vdovchenko LV, Marasaev VV. Analysis of the causes of death in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-practicheskaya rheumatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2001; № 3:22. In Russian].

2. Van Doornum S, McColl G, Wick IP. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis. Arthr Rheum. 2002;46(4):862–873.

3. Якушева В. А., Мазуров В. И. Влияние системных проявлений ревматоидного артрита и его продолжительности на течение ишемической болезни сердца. Научно-практическая ревматология. 2003; 2:117. [Yakusheva VA, Mazurov VI. The effect of systemic manifestations of rheumatoid arthritis and its duration on the course of coronary heart disease. Nauchno-Practicheskaya Rheumatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2003; 2:117. In Russian].

4. Del Rincon I, Williams K, Stern M, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthr Rheum. 2001;44(12):2737–2745.

5. Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, Lymp JF, Kopecky SL, Goronzy JJ et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease: a case control study. Arthritis Res Ther. 2005;7(5):984–991.

6. Дряженкова И. В. Поражение сердечно-сосудистой системы при ревматических заболеваниях. Кардиология. 2005; 45:98–104. [Dryazhenkova IV. Defeat of the cardiovascular system in rheumatic diseases. Kardiologiia. 2005;45:98–104. In Russian].

7. Попкова Т. В., Новикова Д. С., Писарев В. В., Мах Е. С., Насонов Е. Л. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2009;3:4–11. [Popkova TV, Novikova DS, Pisarev VV, Mach ES, Nasonov EL. Risk factors for cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis. Nauchno-Practicheskaya Rheumatologia = Scientific and Practical Rheumatology. 2009;3:4–11. In Russian].

8. Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Безкишкий Э. Н., Шевчук И. А., Васильева Е. Ю. и др. Оценка функционального состояния эндотелия у больных ревматологическими заболеваниями. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):168–180. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Bezkishky EN, Shevchuk IA, Vasilyeva EYu et al. Evaluation of the functional state of the endothelium in patients with rheumatological diseases. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2015;21(2):168–180. In Russian].

9. Böger RH, Bode-Böger SM, Sydow K. Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, is elevated in monkeys with hyperhomocyst(e)inemia or hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:1557–1564.

10. Маслянский А. Л., Пенин И. Н., Чешуина М. Д., Тришина И. Н., Новикова А. Н., Колесова Е. П. и др. Общие закономерности продукции цитокинов и хемокинов у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани, воспалительными артропатиями и атеросклерозом. Цитокины и воспаление. 2014;13 (3):9–21. [Maslyansky AL, Penin IN, Cheshuina MD, Trishina IN, Novikova AN, Kolesova EP et al. General patterns of production of cytokines and chemokines in patients with diffuse connective tissue diseases, inflammatory arthropathies and atherosclerosis. Citokiny i Vospalenie = Cytokines and Inflammation. 2014;13 (3):9–21. In Russian].

11. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD et al. Non invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: a case-control study of early rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2009;48(7):834–839.

12. Sandoo A, Dimitroulas T, Veldhuijzen van Zanten J, Smith JP, Metsios GS, Nightingale P et al. Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular or macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2012;30(3):388–396.

13. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sitia S, Tomasoni L, Gianturco L, Battellino M et al. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: New measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2011;38(8):1661–1664.

14. Kemény-Beke A, Gesztelyi R, Bodnár N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. Joint Bone Spine. 2011;78(2):184–187.

15. Surdacki A, Martens-Lobenhoffer J, Wloch A, Gluszko P, Rakowski T, Dubiel JS et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is related to anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis of short duration. Metabolism. 2009;58(3):316–318.

16. Turiel M, Atzeni F, Tomasoni L, de Portu S, Delfino L, Bodini BD et al. Non invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: A case-control study of early rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2009;48(7):834–839.

17. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sitia S, Tomasoni L, Gianturco L, Battellino M et al. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: new measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2011;38(8):1661–1664.

18. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Signorello MC, Gianturco L, Stella D, Boccassini L et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2014;32(3):361–368.

19. Kemény-Beke A, Gesztelyi R, Bodnár N, Zsuga J, Kerekes G, Zsuga M et al. Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. Joint Bone Spine. 2011;78(2):184–187.

20. Маслянский А. Л., Звартау Н. Э., Колесова Е. П., Козленок А. В., Васильева Е. Ю., Мазуров В. И. и др. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у больных ревматологическими заболеваниями. Российский кардиологический журнал 2015; 5(121):93–100. [Maslyansky AL, Zvartau NE, Kolesova EP, Kozlenok AV, Vasilieva EYu, Mazurov VI et al. Subclinical damage to the cardiovascular system in patients with rheumatological diseases. Russian Journal of Cardiology 2015;5(121):93–100. In Russian]

21. Sari I, KebapcILar L, Alacacioglu A, Bilgir O, Yildiz Y, Taylan A et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. Intern Med. 2009;48(16):1363–1368.

22. Chen XM, Hu CP, Li YJ, Jiang JL. Cardiovascular risk in autoimmune disorders. Eur J Pharmacol. 2012;696(1–3):5–11.

23. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. Biochem J. 1999;(343 Pt 1):209–214.

24. Rodionov A, Amelung W, Peinemann N, Haumaier L, Zhang X, Kleber M et al. Black carbon in grassland ecosystems of the world. Global Biogeochem. 2010;24: GB3013. doi:10.1029/2009GB003669

25. Martens-Lobenhoffer J, Rodionov RN, Drust A, Bode-Böger SM. Detection and quantification of α-keto-δ-N(G),N(G)-dimethylguanidino)valeric acid: a metabolite of asymmetric dimethylarginine. Anal Biochem. 2011;419(2):234–240. doi:10.1016/j.ab.2011.08.044

26. Radhakutty A, Mangelsdorf BL, Drake SM, Rowland A, Smith MD, Mangoni AA et al. Opposing effects of rheumatoid arthritis and low dose prednisolone on arginine metabolomics. Atherosclerosis. 2017;266:190–195.

27. Siervo M, Corander M, Stranges S, Bluck L. Post-challenge hyperglycaemia, nitric oxide production and endothelial dysfunction: the putative role of asymmetric dimethylarginine (ADMA). Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(1):1–10. doi:10.1016/j.numecd.2010.10.003. Epub 2010 Dec 14. Review.

28. Antoniades C, Shirodaria C, Leeson P, Antonopoulos A, Warrick N, Van-Assche T et al. Association of plasma asymmetrical dimethylarginine (ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis. Eur Heart J. 2009;30(9):1142–1150. doi:10.1093/eurheartj/ehp061

Информация об авторах

Колесова Екатерина Павловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маслянский Алексей Леонидович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Григорьева Ирина Николаевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пенин Илья Николаевич — врач-ревматолог ревматологического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»;

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Ekaterina P. Kolesova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey L. Maslyansky, MD, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Rheumatology, Almazov National Medical Research Centre;

Oxana P. Rotar, MD, PhD, DSc, Head, Research Laboratory for Epidemiology of Non-Communicable Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Irina N. Grigorieva, MD, Junior Researcher, Scientific Research Laboratory of Rheumatology, Almazov National Medical Research Centre;

Ilya N. Penin, MD, Rheumatologist, Rheumatology Department, Leningrad Regional Clinical Hospital;

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:599.323.4

Ингибитор JNK натриевая соль 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима ослабляет развитие диастолической дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс

М. Б. Плотников[1], О. И. Алиев[1], А. Ю. Шаманаев[1], А. В. Сидехменова[1], А. М. Анищенко[1], А. И. Хлебников[2,3], И. А. Щепеткин[2,4], Д. Н. Аточин[2,5]

[1] «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

[2] Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Томский политехнический университет», Томск, Россия

[3] Научно-исследовательский институт биологической медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный университет», Барнаул, Россия

[4] Отделение микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана, США

[5] Многопрофильный госпиталь Массачусетса, Медицинская школа Гарварда, США

Контактная информация:
Плотников Марк Борисович, «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», пр. Ленина, д. 3, Томск, Россия, 634028.
Тел.: 8(382)241–83–73.
E-mail: mbp2001@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.04.19 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Актуальность. При артериальной гипертензии (АГ) диастолическая дисфункция (ДД) левого желудочка (ЛЖ) вносит основной вклад в развитие сердечной недостаточности, поэтому лечение ДД является актуальной задачей. Показано участие JNK-зависимого пути в процессе ремоделирования миокарда при АГ. **Цель исследования** — изучить влияние курсового введения ингибитора c-Jun N-терминальной киназы (JNK) натриевой соли 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима (IQ-1S) на показатели сердечной деятельности у крыс SHR в период стабильной АГ и формирования у них признаков ДД. **Материалы и методы.** Опыты проведены на 5 нормотензивных крысах линии Wistar–Kyoto (WKY) и 10 спонтанно гипертензивных крысах линии SHR; в эксперименты включали животных, достигших возраста 12 недель. IQ-1S вводили крысам SHR опытной группы (n = 5) в течение 6 недель внутрижелудочно ежедневно в дозе 50 мг/кг. Крысы WKY контрольной группы (n = 5) и SHR контрольной группы (n = 5) получали эквиобъемное количество дистиллированной воды. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли у бодрствующих животных до и после окончания курса введения IQ-1S. В конце курсового введения измеряли массу тела (МТ), массу ЛЖ (МЛЖ), регистрировали показатели сократимости ЛЖ (внутрисердечный датчик). **Результаты.** До начала курсового введения IQ-1S и после его окончания значения САД у контрольных крыс SHR были выше соответствующих значений у крыс WKY на 30% и 53%. После

введения IQ-1S в дозе 50 мг/кг у крыс SHR наблюдались более низкие значения САД (на 13 %), индекса МЛЖ/МТ (на 5 %) и конечного диастолического давления в ЛЖ (на 40 %), по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR. **Заключение.** Полученные результаты демонстрируют способность ингибитора JNK IQ-1S снижать артериальное давление, уменьшать гипертрофию миокарда и ослаблять формирование ДД сердца у крыс SHR в период стабильной АГ.

Ключевые слова: натриевая соль 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима, ингибитор JNK, артериальная гипертензия, крысы SHR, гипертрофия миокарда, диастолическая дисфункция

Для цитирования: Плотников М. Б., Алиев О. И., Шаманаев А. Ю., Сидехменова А. В., Анищенко А. М., Хлебников А. И., Щепеткин И. А., Аточин Д. Н. Ингибитор JNK натриевая соль 11H-индено [1,2-b]хиноксалин-11-он-оксима ослабляет развитие диастолической дисфункции у спонтанно гипертензивных крыс. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):520–526. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-520-526***

JNK inhibitor 11*H*-indeno [1,2-*b*]chinoxalin-11-on-oxim sodium salt reduces the development of diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats

M. B. Plotnikov[1], O. I. Aliev[1], A. Yu. Shamanaev[1], A. V. Sidekhmenova[1], A. M. Anishchenko[1], A. I. Khlebnikov[2,3], I. A. Schepetkin[2,4], D. N. Atochin[2,5]

[1] Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk, Russia
[2] Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia
[3] Research Institute of Biological Medicine, Altai State University, Russia
[4] Montana State University, USA
[5] Massachusetts General Hospital, USA

Corresponding author:
Mark B. Plotnikov,
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine,
3 Lenin avenue, Tomsk, 634028 Russia.
Phone: 8(382)241–83–73.
E-mail: mbp2001@mail.ru

Received 6 April 2019;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Background. In arterial hypertension (HTN), diastolic dysfunction (DD) of the left ventricle (LV) makes a major contribution to the development of heart failure, so the treatment of DD is an important task. The role of the JNK-dependent pathway in myocardial remodeling in HTN is shown. **Objective.** To evaluate the effect of the new JNK inhibitor IQ-1S (11*H*-indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-one oxime sodium salt) on parameters of cardiac activity in SHR rats during the period of stable HTN and the formation of DD. **Design and methods.** The experiments were carried out on 5 normotensive Wistar–Kyoto (WKY) rats and 10 spontaneously hypertensive rats (SHRs); the experiments included animals that reached the age of 12 weeks. IQ-1S (50 mg/kg) was administered intragastrically daily to the SHRs of the experimental group (n = 5) for 6 weeks. The WKY control animals (n = 5) and the SHRs (n = 5) received an equivolume amount of distilled water. Systolic blood pressure (SBP) was measured before and after the course of IQ-1S. At the end of the IQ-1S course, body mass (BM) and left ventricular mass (LVM) were evaluated, and contractile myocardial activity (intracardiac sensor) was recorded. **Results.** Before and after the IQ-1S course, the values of SBP in the control SHRs were higher than in WKY rats by 30 % and 53 %. After the administration of IQ-1S SHRs showed significantly lower SBP (by 13 %), the LVM/BM index (by 5 %) and the end-diastolic LV pressure (by 40 %) compared to the control SHRs. **Conclusions.** Our results confirm the ability of the JNK inhibitor IQ-1S to reduce blood

pressure, myocardial hypertrophy and suppress the development of diastolic LV dysfunction in SHRs with the stable HTN.

Key words: 11*H*-indeno [1,2-*b*]quinoxalin-11-one oxime sodium salt, JNK inhibitor, hypertension, left ventricular pressure, SHR rats, myocardial hypertrophy, diastolic dysfunction

For citation: Plotnikov MB, Aliev OI, Shamanaev AYu, Sidekhmenova AV, Anishchenko AM, Khlebnikov AI, Schepetkin IA, Atochin DN. JNK inhibitor 11H-indeno [1,2-b]chinoxalin-11-on-oxim sodium salt reduces the development of diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):520–526. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-520-526***

Введение

При артериальной гипертензии (АГ) необходимость поддерживать постоянный уровень циркуляции в условиях повышения общего периферического сопротивления вызывает формирование гипертрофии миокарда. Следствием гипертрофии миокарда является диастолическая дисфункция (ДД), которая проявляется в более медленном расслаблении миокарда и в нарушении процесса наполнения полостей сердца кровью [1].

Механизмы, запускающие гипертрофию миокарда при АГ, связаны с активацией митоген-активируемых протеинкиназ [2], в частности, с повышением фосфорилирования и активности c-Jun N-терминальной киназы (JNK) [3, 4]. Хотя большое число внутриклеточных сигнальных путей принимает участие в формировании гипертрофии миокарда, накоплено значительное число доказательств в пользу того, что активация JNK принимает непосредственное участие в гипертрофическом ответе сердца как in vitro, так и in vivo [3]. Продемонстрировано участие JNK-зависимого пути в процессе ремоделирования миокарда на культуре кардиомиоцитов, у нокаутных мышей Mekk1 (-/-) [4], у крыс с различными моделями АГ [5, 6]. Считается, что ангиотензин-II- и эндотелин-1-опосредованная гипертрофия миокарда реализуется через активацию JNK-зависимого пути [7, 8]. Участие JNK-зависимого пути в процессе ремоделирования миокарда выявлено у крыс с различными моделями АГ — у спонтанно гипертензивных крыс линий SHR и SHRSP, гипертензивных крыс линии PHR [5, 6, 9].

Появляются данные о том, что некоторые антигипертензивные препараты способны ограничивать ремоделирование миокарда и аорты за счет влияния на регуляцию JNK-сигнального пути [9, 10]. Например, ингибитор ангиотензинпревращающего фактора каптоприл при курсовом введении крысам SHR снижал артериальное давление, уменьшал отложение коллагена в интерстиции и периваскулярных сосудах, ослаблял накопление коллагена I и III типа в миокарде и при этом подавлял экспрессию мРНК и фосфорилирование (активацию) митоген-активируемых протеинкиназ: ERK 1/2, JNK и p38 MAPK [11]. Подобное действие могут проявлять и другие вещества, снижающие активацию JNK: флавоноид IcarisideII снижал артериальное давление, способствовал восстановлению функции сердца и ослаблял ремоделирование желудочков сердца у крыс SHR за счет ингибирования активности митоген-активируемых протеинкиназ, в частности JNK [11]. Эти данные обосновывают перспективность дальнейшего поиска соединений, ограничивающих ремоделирование миокарда среди ингибиторов JNK-сигнального пути.

Новый специфический ингибитор JNK IQ-1S, представляющий собой натриевую соль 11*H*-индено [1,2-*b*]хиноксалина-11-она, имеет высокое сродство к JNK и избирательность в отношении JNK3 [12, 13]. В связи с этим **целью** нашего **исследования** была оценка влияния IQ-1S на показатели сердечной деятельности у спонтанно гипертензивных крыс линии SHR в период формирования у них признаков нарушения диастолической функции.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 5 нормотензивных крысах линии Wistar–Kyoto (WKY) и 10 спонтанно гипертензивных крысах линии SHR категории SPF, полученных из вивария Института биоорганической химии Российской академии наук (Пущино, Россия); в эксперименты включали животных, достигших возраста 12 недель. В виварии «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН» животные содержались в неполной барьерной системе при следующих параметрах окружающей среды: температура — 20–24 ºС, относительная влажность воздуха — 50 ± 20 %, воздухообмен 12–15 объемов помещения в час, световой режим — 12:12 часов. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Протокол исследования утвержден комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН» (протокол № 130092017 от 08.09.2017).

Животные были разделены на группы: WKY контроль (n = 5), SHR контроль (n = 5) и SHR + IQ-1S (n = 5). IQ-1S вводили в дозе 50 мг/кг в виде суспензии в 1 мл дистиллированной воды ежедневно внутрижелудочно в течение 6 недель. Контрольные животные получали эквиобъемное количество дистиллированной воды. Последнее введение осуществляли за 3 часа до измерения исследуемых показателей.

Исследование проводили с использованием высокоскоростной системы сбора данных MP150 (Biopac Systems, Inc., США) с программным обеспечением AcqKnowledge 4.2 for MP150 и подключенными к ней блоком неинвазивного измерения давления у ненаркотизированных (бодрствующих) мелких лабораторных животных NIBP200A (Biopac Systems, Inc., США) и блоком для измерения давления MPMS200 (OpSens, Канада) с микродатчиком TSD282. Систолическое артериальное давление (САД) измеряли у бодрствующих крыс. Сократительную функцию сердца исследовали у наркотизированных крыс. В качестве вводного наркоза использовали диэтиловый эфир, базовый наркоз — тиопентал натрия внутривенно в дозе 25 мг/кг/час. Датчик вводили в полость левого желудочка (ЛЖ) сердца через правую общую сонную артерию. Регистрировали следующие параметры: частоту сердечных сокращений, систолическое давление в ЛЖ, конечное диастолическое давление в ЛЖ, минимальное давление в ЛЖ, максимальную скорость нарастания (+dP/dt) и снижения (-dP/dt) давления в ЛЖ. В конце эксперимента животные подвергались эвтаназии передозировкой наркоза, затем у них забирали сердце, отпрепаровывали и взвешивали ЛЖ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде M ± SEM, где M — среднее значение, SEM — стандартная ошибка среднего значения. Для оценки значимости межгрупповых различий использовали непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

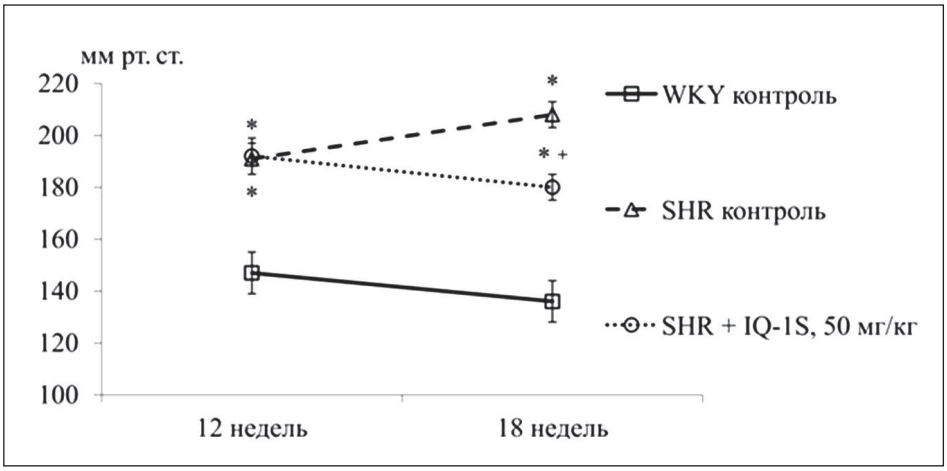
Результаты

До начала исследования и после его окончания значения САД у контрольных крыс SHR были выше соответствующих значений у крыс WKY на 30 % и 53 % (p = 0,001 и p = 0,001) (рис.). У крыс SHR контрольной и опытной групп до начала введения IQ-1S отсутствовали статистически значимые различия между исходными значениями САД. Исходные значения САД в контрольной группе крыс SHR не отличались от значений этого показателя к концу исследования, что указывает на наличие стабильной АГ у крыс SHR в данной возрастной группе. После курсового введения IQ-1S у крыс SHR выявлены более низкие (на 13 %; p = 0,004) значения САД (рис.).

К концу эксперимента у крыс SHR контрольной группы наблюдались большие значения массы ЛЖ (МЛЖ) (на 17 %; p = 0,001) и индекса ЛЖ/массы тела (МТ) (на 33 %; p = 0,001) по сравнению с контрольными крысами WKY, что свидетельствует о развитии гипертрофии миокарда (табл.). У крыс SHR опытной группы индекс ЛЖ/МТ был ниже (на 5 %; p = 0,009) значения этого показателя у крыс SHR контрольной группы (табл.).

У контрольных крыс SHR по сравнению с крысами WKY к концу эксперимента были также от-

Рисунок. Влияние IQ-1S (ежедневно внутрижелудочно в течение 6 недель) на систолическое артериальное давление у бодрствующих крыс SHR



Примечание: По оси ординат — систолическое артериальное давление; по оси абсцисс — возраст крыс. WKY — нормотензивные крысы; SHR — спонтанно гипертензивные крысы; * — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у крыс WKY; $^{+}$ — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR.

Таблица

ВЛИЯНИЕ IQ-1S (50 МГ/КГ ЕЖЕДНЕВНО ВНУТРИЖЕЛУДОЧНО В ТЕЧЕНИЕ 6 НЕДЕЛЬ) НА ИНДЕКС «МАССА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА/МАССА ТЕЛА» И ПАРАМЕТРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА У КРЫС SHR

Группа	МЛЖ/МТ, мг/г	ЧСС, уд/мин	$СД_{ЛЖ}$, мм рт. ст.	$КДД_{ЛЖ}$, мм рт. ст.	$МД_{ЛЖ}$, мм рт. ст.	+dP/dt, мм рт. ст./с	-dP/dt, мм рт. ст./с
WKY контроль (n = 5)	2,29 ± 0,03	373 ± 17	124 ± 7	3,9 ± 2,2	–0,3 ± 2,4	7108 ± 328	–5236 ± 171
SHR контроль (n = 5)	3,04 ± 0,03*	365 ± 8	170 ± 3*	8,1 ± 1,2*	2,7 ± 1,5	8882 ± 338*	–7074 ± 220*
SHR + IQ-1S, 50 мг/кг (n = 5)	2,88 ± 0,04*$^{+}$	378 ± 16	156 ± 4*$^{+}$	4,9 ± 1,0^{+}	0,1 ± 2,1	8875 ± 294*	–6467 ± 171*

Примечание: WKY — нормотензивные крысы; SHR — спонтанно гипертензивные крысы. МЛЖ/МТ — индекс «масса левого желудочка/масса тела»; ЧСС — частота сердечных сокращений; $СД_{ЛЖ}$ — систолическое давление в левом желудочке; $КДД_{ЛЖ}$ — конечное диастолическое давление в левом желудочке; $МД_{ЛЖ}$ — минимальное давление в левом желудочке; +dP/dt — максимальная скорость нарастания давления в левом желудочке; -dP/dt — максимальная скорость снижения давления в левом желудочке; * — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у контрольных крыс WKY; $^{+}$ — $p < 0,05$ по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR.

мечены более высокие значения систолического давления в ЛЖ (на 37 %; p = 0,001), конечного диастолического давления (в 2,1 раза; p = 0,04), +dP/dt (на 25 %; p = 0,01) и –dP/dt (на 35 %; p = 0,006) (табл.). При этом различия минимального давления в ЛЖ носили качественный характер: –0,3 ± 0,8 у крыс WKY и +2,7 ± 1,5 у контрольных крыс SHR (табл.). Наблюдаемые сдвиги исследуемых показателей у контрольных крыс SHR можно охарактеризовать как нарушение диастолической функции ЛЖ, которое является одним из наиболее ранних признаков поражения сердца при АГ.

После курсового введения IQ-1S у крыс SHR в опытной группе выявлены более низкие значения систолического давления в ЛЖ (на 8 %; p = 0,048) и конечного диастолического давления в ЛЖ (на 40 %; p = 0,044) по сравнению со значениями у крыс SHR в контрольной группе (табл.).

Обсуждение

ДД присутствует у большинства пациентов с АГ и является ранним маркером повреждения сердечной мышцы при этом заболевании [14, 15]. ДД связана с развитием сердечной недостаточности и повышенной смертностью при АГ [16, 17]. В связи с этим лечение ДД является актуальной задачей [18]. Считается, что применение средств-корректоров ДД должно содействовать регрессу гипертрофии ЛЖ, ослаблению жесткости сердечной мышцы, улучшению растяжимости миокарда и его наполнения кровью во время диастолы [19, 20].

На этапе доклинического исследования при поиске молекул, перспективных в качестве средств коррекции ДД сердца, активно используют линейных животных с моделями АГ, так как у этих животных выявлено участие JNK-зависимого сигнального пути в ремоделировании сердца. Так, по сравнению с нормотензивными крысами линии Wistar–Kyoto, у спонтанно гипертензивных крыс линии SHRSP активность JNK в ЛЖ была значительно выше уже в фазе легкой гипертензии, еще до развития явлений гипертрофии ЛЖ, что свидетельствует о раннем включении JNK-зависимого сигнального пути в процесс ремоделирования миокарда [5]. В возрасте 12–13 недель у гипертензивных крыс линии PHR активность JNK была более чем в 2 раза выше, по сравнению с аналогичным показателем у контрольных нормотензивных крыс линии PNR [6]. При этом количество активированной JNK в ткани ЛЖ значительно превышало ее количество в ткани правого желудочка.

По мнению Y. Wu и соавторов (2018) [11], использованные нами в исследовании крысы SHR являются идеальной моделью для изучения патогенеза

первичной гипертензии, так как крысы этой линии воспроизводят многие основные звенья патогенеза АГ у людей [21]. В частности, у крыс SHR проявляется отчетливый феномен ДД, характеризующийся нарушением расслабления миокарда, увеличением жесткости ЛЖ и повышением диастолического давления [22], что связывают с увеличением толщины стенки миокарда и фиброзом [23]. Проведенная нами оценка МЛЖ и показателей сократимости ЛЖ подтверждает ранее полученные данные у животных данной линии [22]. По сравнению с нормотензивными животными линии WKY у крыс SHR выявлено существенное повышение индекса ЛЖ/МТ и конечного диастолического давления в ЛЖ сердца. Для цели настоящего исследования важно, что на этой модели АГ доказано участие JNK-зависимого сигнального пути в процессе ремоделирования миокарда [11].

Нами впервые продемонстрирована способность нового ингибитора JNK IQ-1S при курсовом введении сдерживать возрастание массы ЛЖ, снижать индекс МЛЖ/МТ и конечное диастолическое давление в ЛЖ, по сравнению со значениями у контрольных крыс SHR. Эти эффекты могут рассматриваться как ослабление ДД миокарда. Полагаем, что ограничение развития ДД у крыс SHR после курсового введения IQ-1S связано с выявленной способностью соединения тормозить развитие гипертрофии миокарда. Полученные результаты являются дополнительным доказательством участия JNK-зависимого сигнального пути в процессе ремоделирования миокарда при АГ.

После курсового применения ингибитора JNK IQ-1S зарегистрировано умеренное, но закономерное снижение как систолического давления у бодрствующих крыс SHR, так и систолического давления в ЛЖ. Возможным механизмом антигипертензивного эффекта IQ-1S является прямой вазодилататорный эффект соединения, продемонстрированный in vitro на деэндотелизованных отрезках грудной аорты крыс Wistar [24].

Заключение

Ингибитор JNK IQ-1S при курсовом 6-недельном введении в дозе 50 мг/кг внутрижелудочно спонтанно гипертензивным крысам линии SHR в период стабильной АГ уменьшает гипертрофию миокарда и ослабляет признаки ДД сердца.

Финансирование / Financial support
Исследование артериального давления выполнено при поддержке Российского научного фонда, проект № 17–15–01111. / The study is supported by the Russian Scientific Foundation, project № 17–15–01111.

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

Список литературы / References

1. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic dysfunction and hypertension. Med Clin North Am. 2017;101(1):7–17. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.013

2. Sopontammarak S, Aliharoob A, Ocampo C, Arcilla RA, Gupta MP, Gupta M. Mitogen-activated protein kinases (p38 and c-Jun NH2-terminal kinase) are differentially regulated during cardiac volume and pressure overload hypertrophy. Cell Biochem. Biophys. 2005;43(1):61–76.

3. Molkentin JD, Dorn IG. Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. Annu Rev Physiol. 2001;63:391–426. doi:10.1146/annurev.physiol.63.1.391

4. Sadoshima J, Montagne O, Wang Q, Yang G, Warden J, Liu J et al. The MEKK1-JNK pathway plays a protective role in pressure overload but does not mediate cardiac hypertrophy. J Clin Invest. 2002;110(2):271–279. doi:10.1172/JCI14938/

5. Izumi Y, Kim S, Murakami T, Yamanaka S, Iwao H. Cardiac mitogen-activated protein kinase activities are chronically increased in stroke-prone hypertensive rats. Hypertension. 1998;31(1):50–56.

6. Vogel V, Bokemeyer D, Heller J, Kramer HJ. Cardiac hypertrophy in the Prague-hypertensive rat is associated with enhanced JNK2 but not ERK tissue activity. Kidney Blood Press Res. 2001;24(1):52–56. doi:10.1159/000054206

7. Choukroun G, Hajjar R, Kyriakis JM, Bonventre JV, Rosenzweig A, Force T. Role of the stress-activated protein kinases in endothelin-induced cardiomyocyte hypertrophy. J Clin Invest. 1998;102(7):1311–1321.

8. Yano M, Kim S, Izumi Y, Yamamaka S, Iwao H. Differential activation of cardiac c-jun amino-terminal kinase and extracellular signal-regulated kinase in angiotensin II-mediated hypertension. Circ Res. 1998;83(7):752–760.

9. Duguay D, deBlois D. Differential regulation of Akt, caspases and MAP kinases underlies smooth muscle cell apoptosis during aortic remodelling in SHR treated with amlodipine. Br J Pharmacol. 2007;151(8):1315–1323. doi:10.1038/sj.bjp.0707334

10. Huang XY, Chen CX. Effect of oxymatrine, the active component from Radix Sophorae flavescentis (Kushen), on ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. Phytomedicine. 2013;20(3–4):202–212. doi:10.1016/j.phymed.2012.10.012

11. Wu Y, Qian Z, Fu S, Yue Y, Li Y, Sun R et al. Icarisidell improves left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats by inhibiting the ASK1-JNK/p38 signaling pathway. Eur J Pharmacol. 2018;819:68–79. doi:10.1016/j.ejphar.2017.11.035

12. Schepetkin IA, Kirpotina LN, Khlebnikov AI, Hanks TS, Kochetkova I, Pascual DW et al. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors. Mol Pharmacol. 2012;81(6):832–845. doi:10.1124/mol.111.077446

13. Schepetkin IA, Kirpotina LN, Hammaker D, Kochetkova I, Khlebnikov AI, Lyakhov SA et al. Anti-inflammatory effects and joint protection in collagen-induced arthritis after treatment with IQ-1S, a selective c-Jun N-terminal kinase inhibitor. J Pharmacol Exp Ther. 2015;353(3):505–516. doi:10.1124/jpet.114.220251

14. Kobayashi T, Hamada M, Okayama H, Shigematsu Y, Sumimoto T, Hiwada K. Contractile properties of left ventricular myocytes isolated from spontaneously hypertensive rats: effect of angiotensin II. J Hypertens. 1995;13(12Pt2):1803–1807.

15. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: Diagnosis, prognosis,

and measurements of diastolic function. Circulation. 2002;105 (11):1387–1393.

16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206–1252. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2

17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;28(2):194–202.

18. Ginelli P, Bella JN. Treatment of diastolic dysfunction in hypertension. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22(8):613–618. doi:10.1016/j.numecd.2012.04.016

19. Lalande S, Johnson BD. Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. Drugs Today (Barc). 2008;44(7):503–513. doi:10.1016/j.mcna.2009.02.013

20. Weber KT. Are myocardial fibrosis and diastolic dysfunction reversible in hypertensive heart disease? Congest Heart Fail. 2005;11(6):322–324.

21. Boluyt MO, Bing OHL, Lakatta EG. The ageing spontaneously hypertensive rat as a model of the transition from stable compensated hypertrophy to heart failure. Eur Heart J. 1995;16(Suppl N):19–30.

22. Slama M, Ahn J, Varagic J, Susic D, Frohlich ED. Long-term left ventricular echocardiographic follow-up of SHR and WKY rats: effects of hypertension and age. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004;286(1): H181–H185.

23. Nishimura H, Kubo S, Nishioka A, Imamura K, Kawamura K, Hasegawa M. Left ventricular diastolic function of spontaneously hypertensive rats and its relationship to structural components of the left ventricle. Clin Sci. 1985;69(5):571–580.

24. Plotnikov MB, Chernysheva GA, Aliev OI, Smol'iakova VI, Fomina TI, Osipenko AN et al. Protective effects of new c-Jun N-terminal kinase inhibitor in the model of global cerebral ischemia in rats. Molecules. 2019;24(9):1722. doi:10.3390/molecules24091722

Информация об авторах

Плотников Марк Борисович — доктор биологических наук, профессор, заведующий отделом фармакологии «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Алиев Олег Ибрагимович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Шаманаев Александр Юрьевич — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Сидехменова Анастасия Витальевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Анищенко Анна Марковна — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения «НИИФиРМ им. Е. Д. Гольдберга» ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Хлебников Андрей Иванович — доктор химических наук, профессор, Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера, Томский политехнический университет; Научно-исследовательский институт биологической медицины, Алтайский государственный университет;

Щепеткин Игорь Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-образовательного центра Н. М. Кижнера, Томский политехнический университет; Отделение микробиологии и иммунологии, Университет штата Монтана;

Аточин Дмитрий Николаевич — кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией исследования механизмов нейропротекции, Научно-образовательный центр Н. М. Кижнера, Томский политехнический университет; Многопрофильный госпиталь Массачусетса, Медицинская школа Гарварда.

Author information

Mark B. Plotnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Oleg I. Aliev, MD, PhD, DSc, Principal Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Aleksandr Yu. Shamanaev, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Anastasia V. Sidekhmenova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Anna M. Anishchenko, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Circulation Pharmacology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine;

Andrei I. Khlebnikov, MD, PhD, DSc, Professor, Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia; Research Institute of Biological Medicine, Altai State University;

Igor A. Schepetkin, MD, PhD, Senior Researcher, Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University; Montana State University;

Dmitriy N. Atochin, MD, PhD, Head, Laboratory for the Study of Neuroprotection Mechanisms, Kizhner Research Center, Tomsk Polytechnic University; Assistant Professor of Medicine, Cardiovascular Research Center, Cardiology Division, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 577.112.8: 616.12-008.331.1

Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью

Б. И. Кузник[1], Е. С. Гусева[2], С. О. Давыдов[2], Ю. Н. Смоляков[1], Н. Н. Цыбиков[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чита, Россия

[2] Инновационная клиника «Академия здоровья», Чита, Россия

Контактная информация:
Кузник Борис Ильич,
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России,
ул. Горького, д. 39 А, Чита,
Россия, 672090.
+7(3022)32–16–23.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Статья поступила в редакцию 25.02.19 и принята к печати 15.07.19

Резюме

Цель исследования — выявить, как влияют белки «молодости и старости» — GDF11, CCL11, GDF15, JAM-A — на состояние кардиогемодинамических функций у здоровых и больных эссенциальной гипертензией женщин. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 102 женщины. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин. Больные гипертонической болезнью (ГБ) были разделены на 2 группы: в первую (ГБ-1) вошли 37 женщин с артериальной гипертензией II стадии, получавшие антигипертензивную терапию, во вторую (ГБ-2) — 35 пациенток, наряду с антигипертензивными препаратами регулярно на протяжении 2–3 лет проходившие курсы кинезитерапии. У всех испытуемых методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание белков GDF11, GDF15, JAM-A и CCL11. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивали с помощью эхокардиографии и динамического рассеяния света (Dynamic Light Scattering — DLS). **Результаты.** У здоровых женщин установлены прямые взаимосвязи между белками GDF15 и JAM-A и уровнем артериального давления (АД). Соотношение GDF11/GDF15 обратно коррелирует с показателями АД. У больных ГБ-1 выявлена отрицательная связь между концентрацией белка GDF15 и уровнем систолического среднего и пульсового давления. В группе ГБ-2 установлена отрицательная связь между белком CCL11 и пульсовым давлением, а также соотношением GDF15/CCL11 и величиной диастолического АД и положительная — с величиной пульсового давления. У здоровых людей не выявлено существенных взаимосвязей между исследуемыми белками и кардиодинамическими функциями, но зарегистрированы положительные взаимосвязи между соотношением GDF11/CCL11 и эхокардиографическими показателями: конечным систолическим и ударным объемами. В группе ГБ-2 выявлена положительная взаимосвязь между соотношением GDF11/GDF15 и минутным объемом, а также GDF15/CCL11 и систолическим укорочением. Абсолютные значения гемодинамических индексов (Hemodynamic Index — HI) у женщин ГБ-1 были ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствует о нарушении микроциркуляторной динамики. Баланс распределения скоростей в артериях и микроциркуляторном русле у женщин группы ГБ-1 изменяется в сторону быстрых сдвигов. У женщин группы ГБ-2 показатели гемодинамики были в значительной степени близки

к контрольной группе. Как у здоровых, так и у больных ГБ-1 и ГБ-2 обнаружены многочисленные связи между исследуемыми белками, их соотношениями и различными гемодинамическими и осцилляторными индексами. **Заключение.** Концентрации «белка молодости» GDF11 и «белков старости» GDF15, CCL11, JAM-A, а также их соотношения проявляют многогранные положительные и отрицательные взаимосвязи с уровнем АД и кардиогемодинамическими функциями. При этом действие GDF11 и его преобладание над CCL11, GDF15 и JAM-A носит преимущественно приспособительный характер.

Ключевые слова: GDF11, GDF15, CCL11, JAMA, гипертоническая болезнь, артериальное давление, кардио- и гемодинамика, гемодинамические индексы

Для цитирования: Кузник Б.И., Гусева Е.С., Давыдов С.О., Смоляков Ю.Н., Цыбиков Н.Н. Влияние «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):527–539. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539***

The effects of the “youth protein” GDF11 and “aging proteins” CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension

B.I. Kuznik[1], E.S. Guseva[2], S.O. Davydov[2], Y.N. Smolyakov[1], N.N. Tsybikov[1]
[1] Chita State Medical Academy, Chita, Russia
[2] Innovative Clinic “Health Academy”, Chita, Russia

Corresponding author:
Boris I. Kuznik,
39A Gorkii street, Chita,
672090 Russia.
+7(3022)32–16–23.
E-mail: bi_kuznik@mail.ru

Received 25 February 2019;
accepted 15 July 2019.

Abstract

Objective. To identify the effects of youth and aging proteins — GDF11, CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in healthy and hypertensive women. **Design and methods.** The study involved 102 women. The control group consisted of 30 healthy women. Hypertensives were divided into 2 groups. The first (HTN-1) included 37 women with stage II hypertension (HTN) who received antihypertensive therapy. The second group (HTN-2) included patients who received antihypertensive drugs and regularly underwent kinesitherapy for 2–3 years. The enzyme immunoassay (ELISA) method was performed to determine the levels of GDF11, GDF15, JAM-A and CCL11 proteins. All subjects underwent echocardiography and dynamic light scattering (DLS). **Results.** In healthy women, we found a positive correlation between the GDF15 proteins and JAM-A and blood pressure (BP). The GDF11/GDF15 ratio negatively correlated with BP level. In HTN-1 group, a negative relationship was found between the GDF15 level and the mean and pulse systolic pressure. In HTN-2 group, a negative relationship was found between CCL11 protein and pulse pressure, as well as the GDF15/CCL11 ratio and diastolic and positive correlation with the pulse pressure. In healthy subjects, no significant correlations were found between the studied proteins and cardiovascular functions, but GDF11/CCL11 ratio positively correlated with echocardiographic indices: the final systolic and impact volumes. In HTN-2 group, a positive relationship was found between the GDF11/GDF15 ratio and the minute volume, as well as GDF15/CCL11 and systolic shortening. The absolute values of hemodynamic indices (HI) in HTN-1 group were lower than in the control group, indicating a violation of the microcirculation with the trend towards the higher velocities.

In HTN-2 group, hemodynamic parameters were close to those in the control group. In healthy individuals, HTN-1 and HTN-2 groups, dozens correlations were found between the studied proteins, their ratios, and various hemodynamic and oscillatory indices. **Conclusions.** The levels of the "youth protein" GDF11 and the "aging proteins" GDF15, CCL11, JAM-A, as well as their ratios, exhibit positive and negative relationships with BP and cardiohemodynamic functions. At the same time, the effect of GDF11 and its predominance over CCL11, GDF15 and JAM-A is mostly adaptive.

Key words: GDF11, GDF15, CCL11, JAM-A, hypertension, blood pressure, cardiodynamics, hemodynamics, hemodynamic indices

For citation: Kuznik BI, Guseva ES, Davydov SO, Smolyakov YN, Tsybikov NN. The effects of the "youth protein" GDF11 and "aging proteins" CCL11, GDF15, JAM-A on cardiohemodynamics in women with essential hypertension. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):527–539. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-527-539***

Введение

За последние годы установлено, что важнейшими факторами, оказывающими влияние на течение сердечно-сосудистых заболеваний, служат так называемые «белки молодости и старости». К «белкам молодости» ряд исследователей [1–7] относят дифференцировочный фактор роста 11 (Growth differentiation factor 11 — GDF11), являющийся членом суперсемейства трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor-β — TGF-β). Под воздействием GDF11 у старых мышей ликвидировались явления возрастной кардиальной гипертрофии [1, 2]. Согласно данным A. Tito и соавторов (2019), GDF11 не только ассоциирован с поддержанием фенотипа молодости в различных тканях и органах человека, но, ингибируя течение воспалительных реакций, способствует омолаживанию кожи [6]. Оказалось, что у больных с поражениями сердечно-сосудистой системы и, в частности, при гипертонической болезни (ГБ) содержание GDF11 уменьшается [3, 8, 9].

К «белкам старости», в первую очередь, следует отнести хемокин CCL11 (эотаксин 1), концентрация которого с возрастом увеличивается [7, 10], приводя к дегенеративным изменениям в центральной нервной системе [10]. Чем выше содержание CCL11 в крови, тем раньше у лиц, предрасположенных к болезни Альцгеймера, проявляются первые признаки данной патологии [11]. CCL11 не только нарушает функции гиппокампа и способствует ухудшению кратковременной и долговременной памяти, но и приводит к развитию депрессии у пожилых людей [12]. Установлена прямая зависимость между уровнем CCL11 в плазме и степенью стеноза коронарных артерий. Более того, концентрация CCL11 в плазме отражает масштаб атеросклеротического повреждения коронарных артерий [13].

К белкам старости также следует отнести дифференцировочный фактор роста 15 (Growth differentiation factor 15 — GDF15), являющийся предиктором смерти, независимо от причин, ее вызывающих [14, 15]. С возрастом и при болезни Альцгеймера содержание GDF15 повышается [16, 17]. Увеличение концентрации GDF15 отмечается у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, ишемической и неишемической индуцированной кардиомиопатии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, инсульте и сахарном диабете 2-го типа [18, 19].

«Белком старости» можно назвать специфический маркер ГБ — адгезивную молекулу JAM-A (Junctional Adhesion Molecule-A), экспрессия которой в сосудистой стенке возрастает за несколько дней до гипертонического криза [4, 9, 20, 21].

Нашими исследованиями установлено [4, 21–24], что у женщин с ГБ, получающих антигипертензивную терапию, содержание белка GDF11 уменьшается, а концентрация белков GDF15, CCL11 и JAM-A возрастает. Если же женщины на протяжении 2–3 лет принимали курсы кинезитерапии, то уровень «белков молодости и старости» приближался к норме. Вместе с тем в литературе практически не содержится сведений, как влияют отдельные «белки молодости и старости», а также их сочетание на различные функции сердечно-сосудистой системы. Более того, оставалось неясным, как скажутся систематические занятия кинезитерапией на роли белков GDF11, GDF15, CCL11 и JAM-A и их сочетания на кардиодинамических функциях. Исходя из сказанного, мы решили изучить, какое значение принадлежит перечисленным белкам и их взаимосвязи между собой в регуляции кардиогемодинамических функций у женщин с ГБ, занимающихся и не занимающихся кинезитерапией.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 102 женщины. Все проводимые исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным на основе

Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все участники подписали добровольное информированное согласие.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых женщин в возрасте 55,2 ± 2,9 года и индексом массы тела (ИМТ) — 24,4 ± 2,3 кг/м^2. Больные ГБ были разделены на 2 группы. В первую группу (ГБ-1) вошли 37 женщин с артериальной гипертензией II стадии и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Средний возраст обследуемых этой группы составил 57,8 ± 4,3 года, а ИМТ 28,6 ± 4,4 кг/м^2. Во вторую группу (ГБ-2) вошли 35 женщин в возрасте 56,7 ± 4,1 года, с ИМТ — 28,2 ± 4,3 кг/м^2, регулярно проходившие на протяжении 2–3 лет по 3–4 полуторамесячных курса кинезитерапии. Кинезитерапия назначалась строго индивидуально, курс продолжался полтора месяца, упражнения осуществлялись с использованием линейки кардиотренажеров (беговая дорожка, велотренажер, эллипс), а также тренажеров блочно-рычаговой системы. Занятия проходили 3–4 раза в неделю и длились в зависимости от состояния пациента от одного до полутора часов. За это время расход энергии составлял от 200 до 300 КК.

Основной диагноз женщинам был выставлен на основании признаков поражения органов-мишеней, таких как гипертрофия левого желудочка (по данным эхокардиограммы), локальное сужение артерий сетчатки, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения аорты, сонных и бедренных артерий. Все женщины с ГБ получали антигипертензивную терапию в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертонии от 2013 года. В зависимости от поражения органов-мишеней и наличия коморбидной патологии применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК), диуретики (тиазидные и тиазидоподобные).

Критериями исключения из исследования явились все ассоциированные с ГБ клинические состояния, врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатии, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы, злокачественные новообразования, болезни крови, хроническая обструктивная болезнь легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, хроническая почечная и печеночная недостаточность, воспалительные заболевания, ожирение при ИМТ более 40,0 кг/м^2.

На момент исследования у 31 женщины с ГБ, получавшей антигипертензивную терапию (ГБ-1), был достигнут целевой уровень артериального давления (АД), у 6 женщин показатели АД были выше нормы, что потребовало дополнительной коррекции доз получаемых препаратов. Двоим женщинам увеличена доза ИАПФ, троим пациенткам вместо монотерапии ИАПФ назначены фиксированные комбинации ИАПФ и АК, одной из пациенток к лечению ББ добавлен препарат группы БРА. В среднем АД в этой группе соответствовало уровню 135,0 ± 11,6 / 79,0 ± 9,2 мм рт. ст. У женщин, регулярно занимающихся физическими упражнениями (ГБ-2), коррекция АД потребовалась 1 больной, а уровень АД составил в среднем 125,0 ± 9,7 / 73,4 ± 6,6 мм рт. ст.

У женщин обеих групп методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялось содержание «белка молодости» GDF11 и «белков старости» GDF15, JAM-A и CCL11 с применением реактивов фирмы USCN Cloud Clone Corp на аппарате Chem Well (США). Кроме того, вычислялись коэффициенты, характеризующие отношение «белка молодости к белкам старости» R1 — GDF11/GDF15, R2 — GDF11/CCL11 и R3 — GDF11/JAM-A.

Всем женщинам проведено эхокардиографическое исследование с оценкой центральной гемодинамики на аппарате Vivid-9 (General Electric, США) с определением комплекса параметров, включая конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка (КСО и КДО), минутный объем (МО) сердца, ударный объем (УО) левого желудочка, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), систолическое укорочение (СУ), фракцию выброса (ФВ).

Для изучения гемодинамики нами был использован датчик динамического рассеяния света (mDLS) и новый алгоритмический подход [28, 29], позволивший разработать методику разложения сигнала на различные компоненты, связанные с разными гемодинамическими источниками.

Для облегчения интерпретации многочастотного анализа введен так называемый гемодинамический индекс — HI (Hemodynamic Index). HI определяется как интенсивность колебаний отраженного лазерного излучения в полосе частот, соответствующей объему движения крови с определенной скоростью сдвига. Различие между диапазонами скоростей сдвига (частотными диапазонами) тесно связано с типом течения крови (капиллярная, артериальная, пристеночная). Низкочастотный (1–300 Гц) индекс (HI1) определяется медленным межслоевым взаи-

модействием, высокочастотная (3000–24000 Гц) область (HI3) характеризует быстрые процессы сдвига слоев. HI2 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток). Для оценки тенденций перераспределения кровотока между быстрыми и медленными процессами введены показатели разности (HI1, HI2, HI3) и их отношения (HI1/HI3).

Для каждого HI (HI1, HI2, HI3) используется дополнительная мера медленных колебаний кровотока — осцилляторный гемодинамический индекс (OHI). Определены следующие OHI: 0,01–0,05 Гц — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (NEUR), 0,05–0,15 Гц — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (MAYER), 0,15–0,6 Гц — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (RESP) и 0,6–3 Гц — пульсовые толчки (PULSE).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью языка R (http://cran.r-project.org) версии 3.4.5 [30]. Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M) и стандартные отклонения (SD). Для сравнения количественных показателей использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки взаимной связи между изучаемыми показателями применен метод корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и вероятными при $p < 0,1$.

Результаты

Нашими прежними исследованиями [3] установлено, что в контрольной группе (здоровые) имеется лишь тенденция, близкая к значимой, отрицательной взаимосвязи между содержанием «белка молодости» GDF11 и систолическим АД ($r = –0,366$, $p = 0,060$). В то же время адгезивная молекула JAM-A, являющаяся маркером ГБ [20, 31, 32], положительно связана с уровнем диастолического АД ($r = 0,471$, $p = 0,013$). Что касается «белков старости» GDF15 и CCL11, то они не оказывают влияния на исследуемые показатели АД. Представленные данные свидетельствуют о том, что наибольшее воздействие на АД оказывает молекула JAM-A, что согласуется со сведениями, имеющимися в литературе [20, 32, 33].

Нами показано, что соотношения GDF11/GDF15, GDF15/CCL11 и GDF15/JAM-A не проявляют влияния ни на один из показателей АД. Между тем соотношение GDF11/CCL11 отрицательно коррелирует с уровнем систолического ($r = –0,511$, $p = 0,006$) и среднего ($r = –0,482$, $p = 0,011$) АД. Соотношение GDF11/JAM-A отрицательно коррелирует с диастолическим ($r = –0,517$, $p = 0,006$) и средним ($r = –0,526$, $p = 0,005$) АД. В то же время соотношение CCL11/JAM-A отрицательно связано с диастолическим АД ($r = –0,393$, $p = 0,043$).

Выявленные сведения позволяют прийти к выводу, что у здоровых женщин «белок молодости» GDF11 сдерживает влияние «белков старости» CCL11 и JAM-A на уровень АД, предотвращая тем самым развитие артериальной гипертензии.

У больных ГБ-1 установлена отрицательная связь средней силы между белком GDF15 и уровнем систолического АД ($r = –0,515$, $p = 0,006$), среднего ($r = –0,407$, $p = 0,035$) и пульсового давления ($r = –0,462$, $p = 0,015$). Между тем в этой группе больных не обнаружены значимые взаимосвязи между соотношениями исследуемых нами белков и всеми подвидами АД.

В группе ГБ-2 не выявлено взаимосвязи между всеми исследуемыми белками и уровнем АД. Исключением является лишь отрицательная связь средней силы между «белком старости» CCL11 и уровнем пульсового давления ($r = –0,7$, $p = 0,0025$). Мы считаем, что в группе ГБ-2 влияние CCL11 на АД является неблагоприятным, так как с увеличением его концентрации возрастает величина систолического АД и проявляется тенденция к уменьшению пульсового давления.

Вместе с тем у женщин, больных ГБ-2, не обнаружено взаимосвязи между соотношением GDF11/GDF15 и GDF15/JAM-A и всеми подвидами АД, но выявлены существенные отрицательные связи между соотношением GDF15/CCL11 и уровнем диастолического АД ($r = –0,598$, $p = 0,003$) и положительные — с уровнем пульсового давления ($r = 0,6$, $p = 0,003$). Объяснение этого факта требует дополнительного изучения.

Нашими исследованиями [4, 22–24] установлено, что у женщин группы ГБ-1 увеличены УО, КДО, МО, ММЛЖ и ИММЛЖ, что свидетельствует о повышенной нагрузке на сердце. У женщин группы ГБ-2, регулярно занимающихся кинезитерапией, по сравнению со здоровыми, значимых отличий в деятельности сердца не обнаружено.

У здоровых людей не выявлено существенных взаимосвязей между исследуемыми белками и кардиодинамическими функциями. Исключение составляет положительная связь между содержанием «белка молодости» GDF11 и КСО ($r = 0,351$, $p = 0,016$).

У относительно здоровых женщин без ГБ между соотношением GDF11/GDF15, GDF15/CCL11, GDF15/JAM-A, CCL11/JAM-A и исследуемыми тестами, характеризующими деятельность сердца, не выявлено значимых взаимосвязей. В то же время в этой группе имеются положительные взаимосвя-

зи между соотношением GDF11/CCL11 и КДО (r = 0,742, p = 0,022), КСО (r = 0,665, p = 0,05) и УО (r = 0,683, p = 0,042). Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что преобладание GDF11 над CCL11 обеспечивает адекватную кардиогемодинамику у относительно здоровых женщин, не имеющих клинических проявлений ГБ.

У женщин с ГБ-1 не установлены значимые взаимосвязи между всеми исследуемыми белками, а также их соотношениями и показателями эхокардиограммы. Можно лишь говорить о том, что имеется тенденция к отрицательной взаимосвязи между содержанием GDF15 и СУ (r = –0,318, p = 0,093) и положительной взаимосвязи между концентрацией JAM-АиКСО(r=0,366,p=0,072).Крометого,выявлена положительная взаимосвязь средней силы между GDF11/GDF15 и МО (r = 0,521, p = 0,013), а также GDF15/CCL11 с ФВ (r = –0,404, p = 0,041) и СУ (r = –0,421, p = 0,032).

Таким образом, можно предположить, что повышение концентрации JAM-A приводит к снижению общей сократительной способности миокарда за счет снижения УО крови и увеличения КСО [4, 20].

Вместе с тем преобладание концентрации белка молодости GDF11 у женщин с ГБ-1 оказывает благоприятное влияние на кардиогемодинамику путем некоторого увеличения сердечного выброса. Однако при отсутствии каких-либо связей между УО сердца и взаимоотношением GDF11/GDF15 нельзя исключить тот факт, что увеличение сердечной сократимости у женщин с ГБ-1 обусловлено более высокими значениями частоты сердечных сокращений.

Между тем у больных ГБ-2 выявлены существенные отрицательные взаимосвязи между GDF15 и МО (r = –0,445, p = 0,023), ММЛЖ (r = –0,46, p = 0,018). Одновременно в группе ГБ-2 установлены отрицательные взаимосвязи между содержанием CCL11 и ММЛЖ (r = –0,477, p = 0,016) и наличием инфаркта миокарда (r = –0,618, p = 0,001). В то же время в группе ГБ-2 не установлены взаимосвязи между исследуемыми взаимоотношениями белков и кардиодинамическими функциями, за исключением отношения CCL11/JAM-A с СУ (r = –0,506, p = 0,014). Представленные данные могут говорить о том, что снижение GDF15 у женщин группы ГБ-2 благоприятно влияет на общую сократительную способность миокарда и кардиогемодинамические взаимоотношения в целом. При этом увеличение сердечного выброса обеспечивается за счет адекватного УО крови.

Нашими прежними исследованиями [22–24] выявлено, что у больных ГБ-1, по сравнению с группой здоровых, наблюдается уменьшение всех гемодинамических индексов HI1, HI2 и HI3), что свидетельствует о более низкой активности микроциркуляторных гемодинамических (скоростных) процессов. Кроме того, очевиден акцент этих различий на индексе HI1, характеризующем пристеночные процессы. Отмечаемое перераспределение микроциркуляторного кровотока подтверждается данными расчета у каждого пациента показателя сдвига между индексами (H1–H3), которые в группе больных также указывают на меньшие значения. Кроме того, у пациенток ГБ-1 в области промежуточных осцилляций (HI2) установлены отклонения крайне медленных осцилляторных индексов MAYER_HI2, демонстрирующих процессы медленных колебаний кровотока, связанных с сокращением гладких мышц сосудов и регулируемых барорецепторной нейронной сетью с частотой около одного раза в 10 секунд (ритм Майера). Не исключено также, что в их возникновении определенную роль играют автономные механизмы, осуществляемые гладкомышечными волокнами сосудов [34].

У женщин ГБ-2 в отличие от контроля обнаружено снижение индексов HI1, RHI3, а также разница индексов HI1-HI3 и их соотношения HI1/HI3. Однако эти сдвиги выражены в меньшей степени, чем у пациенток ГБ-1. Значимых отличий в гемодинамических индексах между 1-й и 2-й группами выявлено не было.

Мы решили проследить, какие существуют взаимосвязи между исследуемыми белками и их соотношениями с гемодинамическими функциями у относительно здоровых женщин и больных групп ГБ-1 и ГБ-2.

Оказалось, что у здоровых женщин (табл. 1) не выявлено существенных взаимосвязей между «белком старости» CCL11 и исследуемыми показателями гемодинамики. В то же время обнаружена взаимосвязь «белков молодости» GDF11 и NEUR_HI3, а также GDF15 и RESP_HI3 и отрицательная вероятная взаимосвязь, приближающаяся к значимой, между GDF15 и RHI1. Однако, наиболее выраженные взаимосвязи обнаружены между маркером ГБ JAM-A и RHI3, HI1-HI3, HI1/HI3 и RESP_HI2.

Таким образом, у относительно здоровых женщин на состояние гемодинамики и на уровень АД основное влияние оказывает маркер ГБ, адгезивная молекула JAM-A. Следует также отметить, что «белок молодости» GDF11 способен усиливать осцилляторные NEUR_HI3, а «белок старости» GDF15 — RESP_HI3.

В то же время в контрольной группе (здоровые лица) установлены прямые взаимосвязи между отношением GDF11/GDF15 и показателями гемодинамики HI1/HI3, RESP_HI2, RESP_HI3,

Таблица 1

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БЕЛКАМИ GDF15, JAM-A И ОТНОШЕНИЕМ БЕЛКОВ GDF11/CCL11, GDF11/GDF15, GDF15/JAM-A И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ У ОТНОСИТЕЛЬНО ЗДОРОВЫХ ЖЕНЩИН

	GDF15	JAM-A	GDF11/ GDF15	GDF11/ CCL11	GDF15/ JAM-A
RHI1	–0,320, p = 0,063	0,202, p = 0,37	0,311, p = 0,093	0,179, p = 0,34	–0,337, p = 0,070
RHI3	0,066, p = 0,73	–0,380, p = 0,048	0,031, p = 0,67	–0,095, p = 0,56	0,364, p = 0,048
HI1/HI3	–0,200, p = 0,28	0,435, p = 0,011	0,371, p = 0,034	0,047, p = 0,81	–0,42, p = 0,021
NEUR_HI1	–0,029, p = 0,88	0,096, p = 0,68	0,107, p = 0,14	0,24, p = 0,34	–0,46, p = 0,011
NEUR_HI2	–0,124, p = 0,52	0,201, p = 0,37	0,005, p = 0,95	–0,027, p = 0,95	–0,38, p = 0,037
NEUR_HI3	–0,116, p = 0,55	0,123, p = 0,60	0,104, p = 0,61	0,392, p = 0,036	–0,221, p = 0,24
RESP_HI2	–0,232, p = 0,21	0,436, p = 0,010	0,403, p = 0,027	0,325, p = 0,078	–0,43, p = 0,017
RESP_HI3	–0,339, p = 0,045	0,223, p = 0,32	0,523, p = 0,0028	0,022, p = 0,93	–0,45, p = 0,013
PULSE_HI1	0,090, p = 0,64	–0,310, p = 0,14	–0,21, p = 0,27	–0,32, p = 0,086	0,375, p = 0,040
PULSE_HI2	0,097, p = 0,62	–0,274, p = 0,20	–0,323, p = 0,074	–0,09, p = 0,65	0,48, p = 0,007
PULSE_HI3	0,192, p = 0,31	–0,218, p = 0,33	–0,386, p = 0,036	–0,135, p = 0,48	0,404, p = 0,003

Примечание: GDF11 — «белок молодости»; GDF15, JAM-A и CCL11 — «белки старости»; HI — гемодинамический индекс; HI1 — низкочастотный (1–300 Гц) индекс определяется медленным межслоевым взаимодействием в кровотоке; HI3 — высокочастотный (3000–24000 Гц) индекс характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI2 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток); NEUR_HI1, NEUR_HI2, NEUR_HI3 — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (0,01–0,05 Гц); RESP_HI1, RESP_HI2, RESP_HI3 — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (0,15–0,6 Гц); PULSE_HI1, PULSE_HI2, PULSE_HI3 — пульсовые толчки (0,6–3 Гц).

RESP_HI3 и вероятные — с RHI1 (табл. 1). Кроме того, обнаружена прямая взаимосвязь между GDF11/CCL11 и NEUR_HI3, а также вероятные — с RESP_HI2 и PULSE_HI1.

Следует обратить внимание на то, что у относительно здоровых женщин соотношения GDF11/GDF15 и GDF11/CCL11 оказывают в основном влияние на осцилляторные индексы. Причем все они, за исключением влияния PULSE_HI1, носят прямой характер. В то же время особенно тесные связи выявляются в этой группе женщин между отношением GDF15/JAM-A и практически всеми гемодинамическими и осцилляторными индексами (за исключением NEUR_HI3). Представленные данные свидетельствуют о том, что наиболее сильное влияние на гемодинамику оказывает взаимосвязь между белком GDF15 и адгезивной молекулой JAM-A. Следует особо подчеркнуть, что отношения GDF11/GDF15 и GDF11/CCL11 проявляют по сравнению с отношением GDF15/JAM-A прямо противоположные влияния на одни и те же гемодинамические и осцилляторные индексы. Полученные данные вполне объяснимы, так как JAM-A у здоровых женщин наиболее тесно связана с гемодинамикой.

Данные о связи между исследуемыми белками «молодости и старости» у больных группы ГБ-1 представлены в таблице 2.

У женщин группы ГБ-1 (табл. 2) не выявлено существенных взаимосвязей между «белком молодости» GDF11, а также белком старости CCL11 и гемодинамическими функциями. В то же время между «белком старости» GDF15 существуют тесные положительные взаимосвязи с гемодинамическими индексами, HI2, RHI2, HI1-HI3 и вероятные (близкие к значимым) — с осцилляторным индексом MAYER_HI3 (r = 0,369, p = 0,050). Уровень адгезивной молекулы JAM-A отрицательно коррелирует с HI2 и RHI2, также отмечена отрицательная тенденция к взаимосвязи с HI1 и положительная — с NEUR_HI1.

Как видно из представленных данных, белки GDF15 и JAM-A оказывают на гемодинамические функции прямо противоположные влияния.

В группе ГБ-1 соотношение GDF11/GDF15 имеет прямую значимую взаимосвязь с осцилляторным индексом NEUR_HI2. Кроме того, существуют тесные связи между отношением GDF15/JAM-A и HI1, HI2, RHI2, RHI3, HI1-HI3, HI1/HI3 и PULSE_HI1.

Данные о взаимосвязях между «белками молодости и старости» и их взаимоотношениями с гемодинамическими функциями у больных группы ГБ-2 представлены в таблице 3.

Как показывают наши наблюдения, в группе женщин ГБ-2 «белок молодости» GDF11 не проявляет существенных связей с гемодинамическими и осцилляторными индексами. Между адгезивной молекулой JAM-A выявляются существенные отрицательные связи с индексами HI1 и HI2, а также вероятные — с HI3. Кроме того, JAM-A коррелирует с осцилляторным индексом RESP_HI1 и проявляет тенденцию к корреляции с RESP_HI2. Для «белка

Таблица 2

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БЕЛКАМИ GDF15, JAM-A, СООТНОШЕНИЯМИ GDF11/GDF15, GDF15/JAM-A И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ

	GDF15	JAM-A	GDF11/ GDF15	GDF15/ JAM-A
HI1	0,393, p = 0,038	–0,387, p = 0,062	–0,136, p = 0,56	0,481, p = 0,020
HI2	0,407, p = 0,032	–0,412, p = 0,045	–0,114, p = 0,62	0,477, p = 0,021
HI3	0,295, p = 0,13	–0,303, p = 0,15	0,08, p = 0,73	0,284, p = 0,190
RHI2	0,493, p = 0,008	–0,456, p = 0,025	–0,24, p = 0,3	0,492, p = 0,017
RHI3	–0,445, p = 0,018	0,332, p = 0,11	0,318, p = 0,16	–0,510, p = 0,013
HI1-HI3	0,376, p = 0,048	–0,353, p = 0,091	–0,283, p = 0,21	0,546, p = 0,007
HI1/HI3	0,327, p = 0,089	–0,197, p = 0,36	–0,3, p = 0,19	0,445, p = 0,033
NEUR_HI1	–0,15, p = 0,45	0,391, p = 0,059	0,278, p = 0,22	–0,441, p = 0,035
NEUR_HI2	–0,081, p = 0,68	0,174, p = 0,42	0,469, p = 0,032	–0,204, p = 0,350
MAYER_HI3	0,369, p = 0,053	–0,26, p = 0,22	–0,081, p = 0,73	0,246, p = 0,260
PULSE_HI1	0,203, p = 0,3	–0,364, p = 0,08	0,033, p = 0,89	0,563, p = 0,005

Примечание: GDF11 — «белок молодости»; GDF15, JAM-A и CCL11 — «белки старости»; HI — гемодинамический индекс; HI1 — низкочастотный (1–300 Гц) индекс определяется медленным межслоевым взаимодействием в кровотоке; HI3 — высокочастотный (3000–24000 Гц) индекс характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI2 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток); NEUR_HI1, NEUR_HI2, NEUR_HI3 — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (0,01–0,05 Гц); RESP_HI1, RESP_HI2, RESP_HI3 — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (0,15–0,6 Гц); MAYER_HI1, MAYER_HI2, MAYER_HI3 — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (0,05–0,15 Гц); PULSE_HI1, PULSE_HI2, PULSE_HI3 — пульсовые толчки (0,6–3 Гц).

Таблица 3

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ БЕЛКАМИ GDF15, JAMA, CCL11 И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИМИ ФУНКЦИЯМИ У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПОЛУЧАВШИХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНУЮ ТЕРАПИЮ И ПРОХОДИВШИХ КУРСЫ КИНЕЗИТЕРАПИИ

	GDF15	JAM-A	CCL11
HI1	–0,296, p = 0,15	–0,466, p = 0,016	–0,529, p = 0,0078
HI2	–0,3, p = 0,15	–0,404, p = 0,041	–0,454, p = 0,026
HI3	–0,228, p = 0,27	–0,347, p = 0,083	–0,375, p = 0,071
RHI2	–0,345, p = 0,091	–0,271, p = 0,18	–0,366, p = 0,079
NEUR_HI1	–0,277, p = 0,18	0,185, p = 0,36	0,414, p = 0,044
NEUR_HI2	–0,493, p = 0,012	0,049, p = 0,81	0,277, p = 0,19
NEUR_HI3	–0,222, p = 0,29	0,115, p = 0,57	0,402, p = 0,050
MAYER_HI3	–0,402, p = 0,047	–0,044, p = 0,83	0,061, p = 0,78
RESP_HI1	0,144, p = 0,49	–0,449, p = 0,021	–0,163, p = 0,45
RESP_HI2	0,054, p = 0,8	–0,337, p = 0,093	–0,046, p = 0,83
PULSE_HI3	0,354, p = 0,083	0,064, p = 0,76	–0,125, p = 0,56

Примечание: GDF11 — «белок молодости»; GDF15, JAM-A и CCL11 — «белки старости»; HI — гемодинамический индекс; HI1 — низкочастотный (1–300 Гц) индекс определяется медленным межслоевым взаимодействием в кровотоке; HI3 — высокочастотный (3000–24000 Гц) индекс характеризует быстрые процессы сдвига слоев; HI2 (300–3000 Гц) занимает промежуточное положение (прекапиллярный и капиллярный кровоток); NEUR_HI1, NEUR_HI2, NEUR_HI3 — движение крови, ассоциированное с нейрогенной активностью (0,01–0,05 Гц); RESP_HI1, RESP_HI2, RESP_HI3 — движение крови, задаваемое дыхательным циклом (0,15–0,6 Гц); MAYER_HI1, MAYER_HI2, MAYER_HI3 — движение крови, определяемое мышечным слоем сосудов (0,05–0,15 Гц); PULSE_HI1, PULSE_HI2, PULSE_HI3 — пульсовые толчки (0,6–3 Гц).

старости» GDF15 установлены отрицательные существенные связи с осцилляторными индексами NEUR_HI2 и MAYER_HI3.

Между «белком старости» CCL11 существуют тесные отрицательные связи с индексами HI1 и HI2, а также положительные значимые — с осцилляторными индексами NEUR_HI1 и NEUR_HI3.

Следует обратить особое внимание на то, что в группе ГБ-2 не установлено взаимосвязи между соотношениями GDF11/CCL11, GDF11/JAM-A,

GDF15/CCL11 и CCL11/JAM-A. У соотношения GDF11/GDF15 обнаруживается существенная связь лишь с MAYER_HI1 (r = 0,477, p = 0,0330), а у GDF15/JAM-A — с RESP_HI1 (r = 0,417, p = 0,048).

Обсуждение

Прежде всего, следует отметить, что у относительно здоровых женщин (контроль) и у больных ГБ-1 и ГБ-2 на АД и течение кардиогемодинамических функций «белок молодости» GDF11 и исследуемые «белки старости» CCL11, GDF15, JAM-A, а также их сочетание могут оказывать как однонаправленное, так и прямо противоположное действие. Так, у здоровых женщин (контроль) воздействие на АД в основном оказывают белки GDF15 и JAM-A, а также соотношение GDF11/GDF15, GDF11/JAM-A, GDF15/JAM-A. Но если GDF15 и соотношение GDF11/GDF15, GDF11/JAM-A отрицательно коррелирует с АД, то JAM-A, CCL11 и соотношение GDF15/JAM-A проявляют прямо противоположное действие.

Мы считаем, что результаты большинства обнаруженных нами взаимосвязей целесообразны — чем больше уровень «белков старости» — JAM-A и CCL11, тем выше у здоровых женщин АД. Исключением из этого правила является выявленная нами отрицательная взаимосвязь между концентрацией белка GDF15 и величиной систолического АД. Вполне возможно, что эта реакция носит приспособительный характер и направлена на нормализацию АД [19].

В то же время полученные данные позволяют высказать предположение, что «белок молодости» GDF11 у здоровых женщин сдерживает способность «белков старости» повышать АД. Между тем повышение концентрации белков JAM-A и CCL11 является отрицательным фактором, оказывающим влияние на уровень АД, что, по всей видимости, должно способствовать возникновению ГБ. Об этом же свидетельствуют и данные литературы [4, 15, 27, 31, 32, 35].

У больных ГБ-1 проявляются отрицательные связи между содержанием «белков старости» GDF15 и JAM-A и различными видами АД. Вместе с тем, как свидетельствуют данные литературы [15, 27, 32, 36], а также результаты наших исследований [3, 4, 37], содержание этих белков у людей с заболеваниями сердечно-сосудистой системы повышено. С большой осторожностью можно предположить, что эти влияния носят опосредованный характер и направлены на нормализацию АД, что отчасти подкрепляется сведениями, приводимыми другими авторами [32].

В группе ГБ-2, где женщины на протяжении 2–3 лет регулярно проходили кинезитерапевтические процедуры, обнаружены отрицательные связи между хемокином CCL11, а также отношением GDF15/CCL11 и отдельными показателями АД. Невольно возникает предположение, что эти воздействия у больных ГБ-2 являются неблагоприятными, ибо наряду со способностью JAM-A повышать систолическое АД одновременно под воздействием CCL11 проявляется тенденция к уменьшению пульсового давления, что является дополнительной нагрузкой на сердце. Следует, однако, заметить, что под воздействием регулярной физической нагрузки у людей содержание JAM-A и CCL11 снижается [4, 21, 23, 38], благодаря чему ослабляется воздействие этого белка на уровень АД.

Необходимо отметить, что одним из самых важных назначений JAM-A является поддержание целостности эндотелиального слоя. В то же время при воспалении эндотелия, сопровождаемого эндотелиальной дисфункцией, что, в частности, наблюдается при ГБ и атеросклерозе, JAM-A приводит к релаксации апикальной поверхности эндотелиоцитов, привлекая туда лейкоциты, в том числе моноциты. При этом JAM-A «переходит» на апикальную поверхность, благодаря чему может вступать в контакт с различными лейкоцитами. Следовательно, важнейшей функцией JAM-A является регуляция течения воспалительных реакций, осуществляемых в результате взаимодействия между лейкоцитами и эндотелиальными клетками [33, 36]. Вполне возможно, что указанный механизм может играть опосредованную роль (возможно, в результате действия цитокинов) в нормализации кровяного давления при ГБ, что уже отмечалось нами ранее [4, 8].

Наши наблюдения свидетельствуют о том, что в условиях нормы у здоровых женщин не имеется существенных связей между исследуемыми белками и состоянием сердечной мышцы. Исключение составляет лишь «белок молодости» GDF11, проявляющий положительную связь с КСО.

У женщин группы ГБ-1 на деятельность сердца в основном оказывает влияние «белок старости» GDF15. В то же время отрицательные воздействия GDF15 отчасти сдерживаются «белком молодости» GDF11, что соответствует сведениям, имеющимся в литературе [4, 5, 39].

При ГБ-2 основное отрицательное влияние на параметры деятельности сердца проявляет хемокин CCL11 и в меньшей степени GDF15.

Полученные нами данные подтверждаются экспериментами, проведенными C. Zhang и соавторами (2018), установившими, что GDF11 ослаблял вызванные ангиотензином II (ANG II) у мышей

повышение АД и гипертрофическую кардиомиопатию, а также экспрессию предсердного натрийуретического пептида ANP (atrial natriuretic peptide), мозгового натрийуретического пептида BNP (brain natriuretic peptide) и β-тяжелые цепи миозина MHC-β (beta myosin heavy chain), играющих существенную роль не только в регуляции АД, но и в регуляции сократительной деятельности сердца [7]. Эта реакция, согласно результатам исследования авторов, обусловлена подавлением функции хемокина CCL11, что совпадает с результатами наших исследований.

Мы хотим обратить внимание на то, что адгезивная молекула JAM-A, как и GDF11, сдерживает отрицательное влияние CCL11 на состояние кардиодинамики. Этот факт нуждается в дальнейшем тщательном изучении.

У здоровых женщин GDF11, как и GDF15, не проявляет влияний на состояние гемодинамики. В то же время GDF11 положительно связан с осцилляторным индексом NEUR_HI3, а GDF15 — отрицательно с RHI1 (связь вероятная) и RESP_HI3. Подобные взаимодействия вполне объяснимы, так как эти белки в основном оказывают прямо противоположное действие на состояние сердечно-сосудистой системы [3, 4, 18, 25]. В то же время основной маркер ГБ JAM-A у здоровых отрицательно связан с RHI3, характеризующий сдвиг в осевом кровотоке и положительно — с HI–HI3 и HI1/HI3, указывающие на увеличение сдвиговых характеристик между осевым и пристеночным потоками, что обусловлено воздействием JAM-A на состояние сосудистого тонуса [3, 4, 20], а также адгезивными свойствами данной молекулы [4, 33]. Вместе с тем положительная корреляция JAM-A с RESP_HI2 и PULSE_HI1 в настоящее время не поддается объяснению.

У женщин группы ГБ-1 между «белком старости» GDF15 существуют тесные положительные взаимосвязи с гемодинамическими индексами, HI2, RHI2, HI1-HI3, тогда как адгезивная молекула JAM-A отрицательно коррелирует с HI2 и RHI2, что отчасти может нивелировать сдвиги в гемодинамических процессах.

В группе ГБ-1 существуют тесные прямые связи между отношением GDF15/JAM-A и HI1, HI2, RHI2, HI1-HI3, HI1/HI3, PULSE_HI1 и отрицательные — с RHI3, что указывает на превалирование прямых или опосредованных воздействий на пристеночные и промежуточные сдвиги в кровотоке.

В группе женщин ГБ-2 выявлены существенные отрицательные связи JAM-A с индексами HI1 и HI2, а также вероятные — с HI3. Кроме того, JAM-A коррелирует с осцилляторным индексом RESP_HI1 и проявляет тенденцию к корреляции с RESP_HI2. Хемокин CCL11 отрицательно связан с индексами HI1 и HI2, и положительно — с NEUR_HI1 и NEUR_HI3.

Если взаимосвязи JAM-A и сдвиги гемодинамических функций при ГБ-1 и ГБ-2 можно объяснить теми же закономерностями, что и у здоровых женщин, то этого нельзя сказать о «белке старости» GDF15.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что GDF15 не только способствует развитию атеросклероза, но и значительно отягощает течение сердечно-сосудистых заболеваний [4, 27]. Однако, как показывают наши наблюдения, GDF15 при ГБ-1 положительно коррелирует практически со всеми гемодинамическими индексами, что свидетельствует об усилении сдвига в пристеночном (эндотелиальном), осевом и промежуточных потоках. Более того, GDF15 «сдерживает» отрицательное влияние JAM-A на течение медленных (HI1) и промежуточных (HI2) межслоевых взаимодействий. Не исключено, что подобные взаимосвязи носят приспособительный характер, способствуя усилению кровотока за счет увеличения сократительной деятельности сердца. Высказанное предположение подтверждается исследованиями X. Wang и соавторов (2009), указывающих, что GDF15 является фактором, играющим важную регуляторную роль в процессе гипертрофии сердца [40]. В то же время гаплотип промотора, содержащий вариант –3148G и увеличивающий транскрипционную активность GDF15, связан с благоприятным ремоделированием левого желудочка при эссенциальной гипертензии у человека.

Следует отметить, что в настоящее время мы не в состоянии объяснить взаимосвязь отдельно изучаемых белков и их взаимоотношений с положительными и отрицательными взаимосвязями с осцилляторными индексами. Однако эти результаты неоднократно повторяются от эксперимента к эксперименту. Приведенные обстоятельства определяют необходимость продолжения изучения этого пока еще мало изученного явления.

Все представленные данные свидетельствуют о существенном влиянии «белка молодости» GDF11 и «белков старости» CCL11, GDF15, JAM-A на уровень АД и состояние кардиогемодинамики у здоровых женщин и больных ГБ, находящихся лишь на медикаментозной антигипертензивной терапии (ГБ-1) и проходящих наряду с медикаментозным лечением регулярные курсы кинезитерапии на протяжении 2–3 лет (ГБ-2). Следует, однако, заметить, что у женщин группы ГБ-2, наряду с более выраженной нормализацией АД и кардиогемодинамических функций [3, 4, 23], связи между иссле-

дуемыми белками и их соотношениями с уровнем АД и кардиогемодинамикой зачастую приближаются к таковым в контрольной группе. Подобные воздействия для больных ГБ следует расценивать как благоприятные, направленные на нормализацию АД и кардиогемодинамических функций. Полученные нами сведения косвенно подтверждаются результатами исследования других авторов [41, 42], показавших, что физическая нагрузка благотворно влияет на реологические свойства крови, способствуя улучшению деятельности сердечно-сосудистой системы. Более того, исследованиями E. Prestgaard и соавторов (2019) установлено, что у лиц, регулярно проходящих кинезитерапевтические процедуры, значительно уменьшаются шансы возникновения ишемического инсульта в пожилом и старческом возрасте [43].

В заключение следует отметить, что не только исследуемые нами «белки молодости и старости» способны оказывать воздействие на кардиогемодинамические функции, но и, в свою очередь, содержание изучаемых белков может изменяться под воздействием тех сдвигов, которые наблюдаются у здоровых и больных ГБ в деятельности сердечно-сосудистой системы. Об этом, в частности, свидетельствуют результаты наших исследований, говорящие о том, что систематические курсы кинезитерапии наряду с нормализацией деятельности сердечно-сосудистой системы приводят к увеличению уровня «белка молодости» GDF11 и снижению концентрации «белков старости» CCL11, GDF15 и адгезивной молекулы JAM-A. Вместе с тем в изучаемой проблеме многое остается неясным и требует дальнейших тщательных исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. Cell. 2013; 153(4):828–839. doi:10.1016/j.cell.2013.04.015

2. Castellano JM. Blood-based therapies to combat aging. Gerontology. 2019;65(1):84–89. doi:10.1159/000492573

3. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Смоляков Ю. Н., Гусева Е. С. Значение «белка молодости» — GDF11 и «белков старости» — GDF15, CCL11, JAM-A в регуляции кровяного давления у здоровых и страдающих гипертонической болезнью женщин. Патол. физиол и экспер. терап. 2018;2:46–52. doi:10.25557/0031-2991.2018.02.46-52 [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Smolyakov YN, Guseva ES. The value of "youth protein" — GDF11 and "proteins of old age" — GDF15, CCL11, JAM-A in the regulation of blood pressure in healthy and hypertensive women. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2018;2:46–52. doi:10.25557/0031-2991.2018.02.46-52. In Russian].

4. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Давыдов С. О., Степанов А. В. Белки молодости и старости. Белки — маркеры клеточного старения и предсказатели продолжительности жизни. Palmarium, academic publishing. 2017. 285 с. [Kuznik BI, Khavinson VKh, Davydov SO, Stepanov AV. The proteins of youth and old age. The proteins are the markers of cellular aging and predictors of life expectancy. Palmarium, academic publishing. 2017. 285 p. In Russian].

5. Khavinson VKh, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, Linkova NS. GDF11 Protein as a Geroprotector. Biology Bulletin Reviews. 2016;6(2):141–148. doi:10.1134/S207908641602002X

6. Tito A, Barbulova A, Zappelli C, Leone M, Ruvo M, Mercurio FA et al. The growth differentiation factor 11 is involved in skin fibroblast ageing and is induced by a preparation of peptides and sugars derived from plant cell cultures. Mol Biotechnol. 2019;61 (3):209–220. doi:10.1007/s12033-019-00154-w

7. Zhang C, Wang Y, Ge Z, Lin J, Liu J, Yuan X et al. GDF11 attenuated ANG II-induced hypertrophic cardiomyopathy and expression of ANP, BNP and beta-MHC through down-regulating CCL11 in mice. Curr Mol Med. 2018;18(10):661–671. doi:10.2174/1566524019666190204112753

8. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Гусева Е. С., Степанов А. В., Смоляков Ю. Н., Цыбиков Н. Н. и др. Взаимоотношение отдельных популяций лейкоцитов и деятельность сердечно-сосудистой системы у женщин, страдающих гипертонической болезнью. Системные гипертензии. 2017;14(4):32–37. doi:10.26442/2075-082X_14.4.32-37 [Kuznik BI, Davydov SO, Guseva ES, Stepanov AV, Smolyakov YN, Tsybikov NN et al. The relationship of individual leukocyte populations and the activity of the cardiovascular system in women suffering from hypertension. Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension. 2017;14(4):32–37. doi:10.26442/2075-082X_14.4.32-37. In Russian].

9. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Степанов А. В., Гусева Е. С., Смоляков Ю. Н., Файн И. В. Адгезивная молекула JAM-A и патогенетические механизмы формирования гипертонической болезни. Артериальная гипертензия. 2018:24(3):293–302. doi:10. 18705/1607-419X-2018-24-3-293-302 [Kuznik BI, Davydov SO, Stepanov AV, Guseva ES, Smolyakov YN, Fayn IV. Adhesive JAM-A molecule and pathogenetic mechanisms of hypertension formation. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018:24(3):293–302. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-3-293-302. In Russian].

10. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. Nature. 2011;477(7362):90–94. doi:10. 1038/nature10357

11. Lalli MA, Bettcher BM, Arcila ML. Whole-genome sequencing suggests a chemokine gene cluster that modifies age at onset in familial Alzheimer's disease. Mol Psychiatry. 2015;20 (11):1294–1300. doi:10.1038/mp.2015.131

12. Stuart MJ, Singhal G, Baune BT. Systematic review of the neurobiological relevance of chemokines to psychiatric disorders. Front Cell Neurosci. 2015;9:357. doi:10.3389/fncel.2015.00357

13. Emanuele E, Falcone C, D'Angelo A, Minoretti P, Buzzi MP, Bertona M et al. Association of plasma eotaxin levels with the presence and extent of angiographic coronary artery disease. Atherosclerosis. 2006;186(1):140–145. doi:10.1016/j. atherosclerosis. 2005.07.002

14. Wiklund FE, Bennet AM, Magnusson PK, Eriksson UK, Lindmark F, Wu L et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15): a new marker of all-cause mortality. Aging Cell. 2010;9(6):1057–1064. doi:10.1111/j.1474-9726.2010.00629.x

15. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. Circulation. 2011;123 (19):2101–2110. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740

16. Maetzler W, Deleersnijder W, Hanssens V, Bernard A, Brockmann K, Marquetand J et al. GDF15/MIC1 and MMP9 Cerebrospinal Fluid Levels in Parkinson's Disease and Lewy Body Dementia. PLoS One. 2016;11(3):e0149349. doi:10.1371/journal.pone.0149349

17. Jiang J, Wen W, Sachdev PS. Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia. Curr Opin Psychiatry. 2016;29(2):181–186. doi:10.1097/YCO.0000000000000225

18. Berezin AE. Diabetes mellitus related biomarker: the predictive role of growth-differentiation factor-15. Diabetes Metab Syndr. 2016;10(1Suppl1):S154-S157. doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.016

19. Bonaterra GA, Zügel S, Thogersen J, Walter SA, Haberkorn U, Strelau J et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent i nflammatory response to vascular injury. J Am Heart Assoc. 2012;1 (6):1–14. doi.org/10.1161/JAHA.112.002550

20. Xu H, Oliveira-Sales EB, McBride F, Liu B, Hewinson J, Toward M et al. Upregulation of junctional adhesion molecule-A is a putative prognostic marker of hypertension. Cardiovasc Res. 2012;96(3):552–560. doi:10.1093/cvr/cvs273

21. Давыдов С. О., Степанов А. В., Кузник Б. И., Гусева Е. С. Влияние кинезитерапии на уровень адгезивной молекулы jam-a у больных гипертонической болезнью. Вестник восстановительной медицины. 2017;5:33–37. [Davydov SO, Stepanov AV, Kuznik BI, Guseva ES. The effect of kinesitherapy on the level of the jam-a adhesive molecule in patients with essential hypertension. Vestnik Vosstanovitel'noj Meditsiny = Bulletin of Restorative Medicine. 2017;5:33–37. In Russian].

22. Гусева Е. С., Давыдов С. О., Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Файн И. В. и др. Роль дифференцировочного фактора роста 11 (GDF11) в регуляции липидного обмена и кардиогемодинамических функций у больных гипертонической болезнью при умеренной физической нагрузке. Российский кардиологический журнал. 2018;4:93–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-93-98 [Guseva ES, Davydov SO, Kuznik BI, Smolyakov YN, Stepanov AV, Fayn IV et al. The role of differentiation growth factor 11 (GDF11) in the regulation of lipid metabolism and cardiohemodynamic functions in patients with essential hypertension and moderate exercise. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2018;4:93–98. doi:10.15829/1560-4071-2018-4-93-98. In Russian].

23. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Гусева Е. С., Файн И. В. и др. Роль белков «молодости и старости» в патогенезе гипертонической болезни. Успехи геронтологии. 2018;31(3):362–367. [Kuznik BI, Davydov SO, Smolyakov YN, Stepanov AV, Guseva ES, Fain IV et al. The role of proteins "youth and old age" in the pathogenesis of hypertension. Successes of Gerontology. 2018;31(3):362–367. In Russian].

24. Кузник Б. И., Давыдов С. О., Ройтман Е. В., Смоляков Ю. Н., Гусева Е. С., Степанов А. С. и др. Белок GDF15 и состояние кардиогемодинамических функций у женщин с гипертонической болезнью. Врач. 2019;30(1):3–9. doi:10.29296/25877305-2019-01-01 [Kuznik BI, Davydov SO, Roytman EV, Smolyakov YN, Guseva ES, Stepanov AS et al. Protein GDF15 and the state of cardiohemodynamic functions in women with hypertension. Vrach = Doctor. 2019;30(1):3–9. doi:10.29296/25877305-2019-01-01. In Russian].

25. Ahn ST, Suh SI, Moon H, Hyun C. Evaluation of growth differentiation factor 11 (GDF11) levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency. Can J Vet Res. 2016;80(1):90–92.

26. Roy-O'Reilly M, Ritzel RM, Conway SE, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. CCL11 (Eotaxin-1) levels predict long-term functional outcomes in patients following ischemic stroke. Transl Stroke Res. 2017;8(6):578–84. doi:10.1007/s12975-017-0545-3

27. Johnen H, Kuffner T, Brown DA, Wu BJ, Stocker R, Breit SN. Increased expression of the TGF-b superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE (–/–) mice from the development of atherosclerosis. Cardiovascular Pathology. 2012;21(6):499–505. doi:10.1016/j.carpath.2012.02.003

28. Fine I, Kuznik B, Kaminsky A et al. New noninvasive index for evaluation of the vascular age of healthy and sick people. J Biomed Opt. 2012;17(8):087002–1. doi:10.1117/1.JBO.17.8.087002

29. Fine I, Kaminsky AV, Kuznik BI, Kustovsjya EM, Maximova OG, Shenkman L. A new sensor for stress measurement based on blood flow fluctuations. Dynamics and Fluctuations in Biomedical Photonics XII, edited by Valery V. Tuchin. SPIE Press. 2016;9707:970705. doi:10.1117/12.2212866

30. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018. [Electronic resource] Available at: https://www.R-project.org (Accessed 23 January 2019).

31. Кузник Б. И., Линькова Н. С., Колчина Н. В., Куканова Е. О., Хавинсон В. Х. Семейство молекул JAM и их роль в регуляции физиологических и патологических процессов. Успехи физиологических наук. 2016;47(4):76–98. [Kuznik BI, Linkova NS, Kolchina NV, Kukanova EO, Khavinson VKh. The family of JAM molecules and their role in the regulation of physiological and pathological processes. Uspekhi Fiziologicheskih Nauk = Successes Fiziol. Sciences. 2016;47(4):76–98. In Russian].

32. Ong KL, Leung RY, Babinska A, Salifu MO, Ehrlich YH, Kornecki E et al. Elevated plasma level of soluble F11 receptor/junctional adhesion molecule-A (F11R/JAM-A) in hypertension. Am J Hypertens. 2009;22(5):500–505.doiorg/10.1038/ajh.2009.23

33. Schmitt MM, Fraemohs L, Hackeng TM, Weber C, Koenen RR. Atherogenic mononuclear cell recruitment is facilitated by oxidized lipoprotein-induced endothelial junctional adhesion molecule-A redistribution. Atherosclerosis. 2014;234(2):254–264. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.014

34. Julien C. The enigma of Mayer waves: facts and models. Cardiovascular Research. 2006;(70)1:12–21. doi:10.1016/j.cardiores.2005.11.008

35. Хавинсон В. Х., Кузник Б. И., Рыжак Г. А., Линькова Н. С., Козина Л. С., Салль Т. С. «Белок старости» CCl11, «белок молодости» GDF11 и их роль в возрастной патологии. Успехи геронтологии. 2016;29(5):722–31. [Khavinson VKh, Kuznik BI, Ryzhak GA, Linkova NS, Kozina LS, Sall TS. "Protein of old age" CCl11, "protein of youth" GDF11 and their role in age-related pathology. Uspekhi Gerontologii = Successes of Gerontology. 2016;29(5):722–731. In Russian].

36. Schmitt MM, Megens RT, Zernecke A, Bidzhekov K, van den Akker NM, Rademakers T et al. Endothelial junctional adhesion molecule-a guides monocytes into flow-dependent predilection sites of atherosclerosis. Circulation. 2014;129(1):66–76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004149

37. Khavinson VKh, Kuznik BI, Tarnovskaya SI, Linkova NS. Peptides and CCL11 and HMGB1 as molecular markers of aging: literature review and own data. Adv Gerontol. 2015;5(3):133–140. doi:10.1134/S2079057015030078

38. Cho SY, Roh HT. Effects of aerobic exercise training on peripheral brain-derived neurotrophic factor and eotaxin-1 levels in obese young men. J Phys Ther Sci. 2016;28(4):1355–1358.

39. Brack AS. Ageing of the heart reversed by youthful systemic factors! EMBO J. 2013;32(16):2189–2190. doi:10.1038/emboj.2013.162

40. Wang X, Yang X, Sun K, Chen J, Song X, Wang H et al. The haplotype of the growth-differentiation factor 15 gene is associated with left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. Clin Sci. 2009;118(2):137–145. doi: 10.1042/CS20080637

41. Ушаков А. В., Иванченко В. С., Гагарина А. А. Особенности профиля артериального давления и вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией в зависимости от уровня физической активности и психоэмоционального напряжения. Российский кардиологический журнал. 2017;4:23–28. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-23-28 [Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Features of blood pressure profile and heart rate variability in patients with arterial hypertension, depending on the level of physical activity and psycho-emotional stress. Rossijskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology. 2017;4:23–28. doi:10.15829/1560–4071-2017-4-23-28 In Russian].

42. Ройтман Е. В. Клиническая гемореология. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003;3:13–27. [Roitman E. V. Clinical hemorheology. Tromboz, Gemostaz i Reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology. 2003;3:13–27. In Russian].

43. Prestgaard E, Mariampillai J, Engeseth K, Erikssen J, Bodegård J, Liestøl K et al. Change in cardiorespiratory fitness and risk of stroke and death. Stroke. 2019;50(1):155–161. doi:10.1161/STROKEAHA.118.021798

Информация об авторах

Кузник Борис Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России;

Гусева Екатерина Сергеевна — кандидат медицинских наук, заместитель директора по клинико-экспертной и организационно-методической работе Инновационной клиники «Академия здоровья»;

Давыдов Сергей Олегович — доктор медицинских наук, генеральный директор Инновационной клиники «Академия здоровья»;

Смоляков Юрий Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской физики и информатики ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России;

Цыбиков Намжил Нанзатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.

Author information

Boris I. Kuznik, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Normal Physiology, Chita State Medical Academy;

Ekaterina S. Guseva, MD, PhD, Deputy Director for Clinical Expert and Organizational-Methodical Work, Innovation Clinic "Academy of Health";

Sergey O. Davydov, MD, PhD, DSc, General Director, Innovation Clinic "Academy of Health";

Yuri N. Smolyakov, MD, PhD, Head, Department of Medical Physics and Informatics, Chita State Medical Academy;

Namzhil N. Tsybikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:001.891

Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения

А. Г. Полупанов[1], Т. Б. Залова[2], Ф. Т. Рысматова[3], М. Т. Дуйшеналиева[1], Т. А. Романова[1], А. С. Джумагулова[2]

[1] Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

[2] Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызская Республика

[3] Ошский государственный университет, Ош, Кыргызская Республика

Контактная информация:
Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна, Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, ул. Тоголока Молдо, д. 3, Бишкек, Кыргызская Республика, 720040.
E-mail: dmyskal@gmail.com

Статья поступила в редакцию 16.10.19 и принята к печати 05.11.19.

Резюме

Цель исследования — изучение ассоциации концентрации фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-α) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией (ЭГ) в процессе среднесрочного наблюдения. **Материалы и методы.** Обследовано 90 больных с ЭГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст 56,4 ± 8,1 года), в том числе 47 женщин и 43 мужчины. Период наблюдения составил от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения — 24 месяца). Всем больным исходно были проведены общеклинические исследования: измерения роста, массы тела с расчетом индекса массы тела, окружности талии, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений; измерение биохимических показателей крови: уровня глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, липидного спектра, а также определение концентрации ФНО-α и ИЛ-10 сыворотки крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «ЦИТОКИН — СТИМУЛ — БЕСТ» (Новосибирск, Россия). **Результаты.** Кумулятивное снижение доли больных ЭГ без развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в наблюдаемой группе за период наблюдения составило 70,73 %. При анализе зависимости концентрации цитокинов с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения оказалось, что уровень ФНО-α у больных ЭГ, достигших конечной точки, составив 8,31 ± 0,97 пг/мл, значимо не отличался от концентрации данного цитокина в группе пациентов без осложнений (8,37 ± 1,33 пг/мл, $p > 0,05$), а концентрация ИЛ-10 у пациентов без осложнений оказалась существенно выше, чем у больных с осложненным течением ЭГ (15,9 ± 3,3 против 13,5 ± 2,3 пг/мл соответственно, $p < 0,01$). При проведении логистического регрессионного анализа оказалось, что независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД: отношение рисков (ОР) — 1,03; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 1,00–1,05. Кроме этого, повышение уровня ИЛ-10 являлось незави-

симым фактором антириска и было ассоциировано со значимым 25-процентным снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР — 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99). **Заключение.** Повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ при среднесрочном наблюдении и было ассоциировано с 25-процентным снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания. В то же время нами не было получено данных об ассоциации уровня ФНО-α с прогнозом заболевания у больных ЭГ при среднесрочном наблюдении.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-10, цитокины, прогноз

Для цитирования: Полупанов А.Г., Залова Т.Б., Рысматова Ф.Т., Дуйшеналиева М.Т., Романова Т.А., Джумагулова А.С. Взаимосвязь концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):540–548. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548***

Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up

A.G. Polupanov[1], T.B. Zalova[2], F.T. Rysmatova[3], M.T. Duishenalieva[1], T.A. Romanova[1], A.S. Dzhumagulova[2]

[1] National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, Bishkek, Kyrgyz Republic

[2] Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

[3] Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

Corresponding author:
Ainagul S. Dzhumagulova,
National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov,
3 Togoloka Moldo street, Bishkek, 720040 Kyrgyz Republic.
E-mail: dmyskal@gmail.com

Received 16 October 2019;
accepted 05 November 2019.

Abstract

Objective. To study the association of tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and interleukin-10 (IL-10) with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension (EHTN) in the process of mid-term follow-up. **Design and methods.** 90 patients with EHTN aged 40 to 75 years (average age 56,4 ± 8,1 years) were observed, including 47 women and 43 men. The follow-up period ranged from 20 to 26 months (median observation — 24 months). At baseline, we assessed height, weight, body mass index, waist circumference, blood pressure and heart rate, fasting glucose, serum creatinine with the estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI, lipid profile, serum levels of TNF-α and IL-10 by enzyme-linked immunosorbent tests ("CITOKIN — STIMUL — BEST", Novosibirsk, Russia). **Results.** A cumulative decrease in the proportion of patients with EHTN without development of fatal and non-fatal cardiovascular complications at follow-up was 70,73%. When analyzing the associations between cytokines and the development of fatal and non-fatal complications in EHTN patients at term follow-up, we found no difference in TNF-α levels in EHTN patients who reached the end-point and patients without complications (8,31 ± 0,97 vs 8,37 ± 1,33 pg/ml, respectively, $p > 0,05$), while IL-10 level was higher in patients without complications compared to n patients with complicated EHTN (15,9 ± 3,3 vs 13,5 ± 2,3 pg/ml, respectively, $p < 0,01$). Logistic regression analysis showed that only systolic blood pressure was an independent risk factor

associated with the development of EHTN complications during mid-term follow-up: hazard ratio (HR) — 1,03; 95% confidence interval (CI) 1,00–1,05. In addition, an increase in IL-10 level was an independent anti-risk factor associated with a significant 25% reduction in the risk of EHTN complications (HR 0,75; 95% CI 0,57–0,99). **Conclusions.** An increased IL-10 concentration was an independent anti-risk factor for the complicated EHTN during mid-term follow-up associated with a 25% reduction in the risk of fatal and non-fatal complications. At the same time, we did not find the association of the TNF-α level with prognosis in EHTN patients during mid-term follow-up.

Key words: essential hypertension, TNF-alpha, interleukin-10, cytokines, prognosis

For citation: Polupanov AG, Zalova TB, Rysmatova FT, Duishenalieva MT, Romanova TA, Dzhumagulova AS. Relationship of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 with the development of fatal and non-fatal complications in patients with essential hypertension during mid-term follow-up. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):540–548. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-540-548***

Введение

Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о том, что воспаление является важным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза и целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе эссенциальной гипертензии (ЭГ) [1]. Воспалительным реакциям с участием цитокинов придается особое значение и в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки (АСБ) [2]. В частности, дальнейшая судьба атеромы во многом определяется уровнем циркулирующих цитокинов, которые, с одной стороны, угнетают синтез коллагена, а с другой — активируют протеолитические ферменты (матричные металлопротеиназы), расщепляющие коллаген и истончающие покрышку АСБ. Истончение фиброзной покрышки (менее 65 мкм) вследствие ее разрушения металлопротеиназами и увеличение липидного ядра (более 30% объема бляшки) считаются важными факторами дестабилизации АСБ, приводящими к разрыву бляшки и развитию тромботических осложнений (острого коронарного синдрома (ОКС), мозгового инсульта) [3, 4].

К настоящему времени изучена прогностическая роль только некоторых маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фосфолипаза А2), повышение уровня которых ассоциируется с увеличенным сердечно-сосудистым риском [4]. Так, в исследовании Heart and Soul Study (2008) повышение СРБ ассоциировалось с ростом частоты хронической сердечной недостаточности и риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. В рамках исследования West of Scotland Coronary Prevention Study (2000) при проведении многофакторного анализа наиболее тесная связь с первичными острыми сердечно-сосудистыми событиями была выявлена для СРБ и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [6]. В то же время роль других цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-10 (ИЛ-10), остается недостаточно ясной, а исследования, посвященные их прогностической значимости, довольно противоречивы.

Поэтому **целью** нашего **исследования** явилось изучение ассоциации концентрации ФНО-α и ИЛ-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения.

Материалы и методы

Нами было обследовано 90 больных ЭГ в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст 56,4 ± 8,1 года), в том числе 47 женщин и 43 мужчины. Критериями исключения из исследования явились пациенты со вторичными формами артериальной гипертензии, перенесшие инфаркт миокарда, или мозговой инсульт, или эпизод нестабильной стенокардии менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, лица с высоким функциональным классом хронической сердечной недостаточности (III функциональный класс и выше), имеющие печеночную или почечную недостаточность, онкологические заболевания, а также острые воспалительные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний в течение 2 недель до включения в исследование.

Всем больным до включения в исследование были проведены общеклинические исследования: измерения роста, массы тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружности талии, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений; измерение биохимических показателей крови, включая уровни глюкозы, креатинина сыворотки крови с расчетом его почечного клиренса по формуле CKD-EPI, уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов, а также определение концентрации ФНО-α и ИЛ-10 сыворотки крови.

Период наблюдения составил от 20 до 26 месяцев (медиана наблюдения — 24 месяца). Общеклинический осмотр с измерением АД и частоты сердечных сокращений проводили каждые 3 месяца.

АД измеряли на обеих руках по методу Короткова с помощью анероидного сфигмоманометра в положении пациента сидя, придерживаясь общепринятых правил измерения давления (Всемирная организация здравоохранения, 1986). Для определения наличия избыточной массы тела проводили измерение роста с помощью ростомера и взвешивание на весах с последующим расчетом ИМТ по Кеттле: масса тела (кг) / рост^2 (м^2). Для выявления лиц с абдоминальным ожирением производилось измерение окружности талии на уровне середины расстояния между реберной дугой и гребнем подвздошной кости. При окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин диагностировали абдоминальное ожирение.

Кровь для биохимических исследований брали из локтевой вены в положении сидя утром натощак после 12-часового ночного перерыва между приемами пищи. Содержание глюкозы, креатинина, ОХС, триглицеридов и ХС ЛПВП определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Sinhron CX4-DELTA (Beckman, США). При этом концентрация ХС ЛПНП вычислялась по формуле Friedewald (1972) [7]: ЛПНП = ОХС — (ТГ/2,2) — ЛПВП.

Для определения концентрации ФНО-α и ИЛ-10 проводилась пункция локтевой вены в положении сидя утром натощак. После чего в течение первых 4 часов после пункции выполнялось центрифугирование полученной крови с отделением сыворотки. Выделенная сыворотка в количестве 1 мл разливалась в пробирки Eppendorf. Собранные образцы, согласно инструкции, в течение 24 часов при температуре + 6 ºС находились в холодильнике, после чего перемещались в морозильный шкаф GDF–6385 (Германия), где хранились при температуре –86 º С до проведения лабораторной процедуры тестирования.

Определение массы ФНО-α и ИЛ-10 проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью специализированных тест-систем фирмы «ЦИТОКИН — СТИМУЛ — БЕСТ» (Новосибирск, Россия).

Исследование выполнено в соответсвии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи статистической программы STATISTICA 6.0. Нормальность распределения определялась по критериям Шапиро–Уилка и Лильефорса. Значимость различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни, а также параметрического t-критерия Стьюдента. Для оценки нарастания сердечно-сосудистых осложнений за период наблюдения было проведено построение кривой Каплана–Мейера. Для оценки прогностической значимости метаболических, гемодинамических факторов и цитокинов в развитии осложнений ЭГ использовался метод логистической регрессии. Различия считались значимыми при достижении вероятности $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в проспективное среднесрочное наблюдение

По окончании исследования получена информация о 82 больных (91,1 % от первичной когорты). 6 пациентов умерли (4 больных по причине ОКС, 2 — по причине острого нарушения мозгового кровообращения). 8 пациентов мигрировали в другие страны, поэтому информацию о состоянии их здоровья получить не удалось. Повторное полное клинико-лабораторное и инструментальное исследование через 2 года наблюдения прошли 76 пациентов. В зависимости от течения болезни все пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 24 пациента (10 мужчин и 14 женщин), достигших конечной точки, выражавшейся в частоте возникновения смертельных исходов (4 острых инфаркта миокарда + 2 острых нарушения мозгового кровообращения) и эпизодов обострения заболевания вследствие развития нефатального ОКС, нефатального мозгового инсульта или транзиторной ишемической атаки, а также гипертензивного криза, потребовавшего госпитализации. Во вторую группу вошли 58 больных (36 мужчин и 22 женщины) со стабильным течением заболевания. В целом кумулятивное снижение доли больных ЭГ без развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в наблюдаемой группе за период наблюдения составило 70,73 %. Данные по нарастанию числа сердечно-сосудистых осложнений за время наблюдения проиллюстрированы путем построения кривой Каплана–Мейера (рис. 1).

Клиническая характеристика больных в выделенных группах представлена в таблице 1. Как из нее следует, выделенные группы между собой существенно не различались по возрасту, полу, частоте сопутствующей коронарной патологии, в том числе стабильной стенокардии напряжения, постинфарктного кардиосклероза и сердечной недостаточности ($p > 0,05$). Кроме того, у пациен-

Рисунок 1. Частота развития осложнений среди больных эссенциальной гипертензией в процессе среднесрочного наблюдения (анализ выживаемости по Каплану-Мейеру)

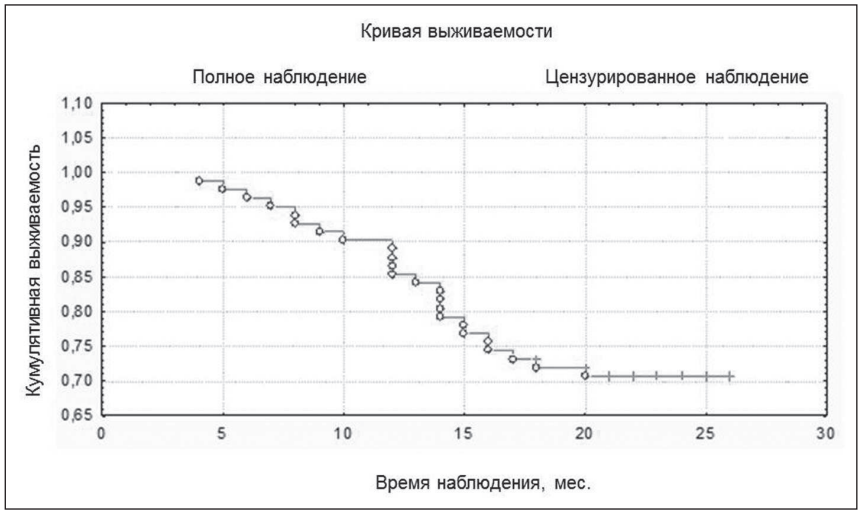


Таблица 1

ЧАСТОТА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУППАХ

Патология	Первая группа	Вторая группа	p
Число больных, n	24	58	–
Возраст, годы	54,7 ± 6,4	54,4 ± 7,8	нз
Пол (м/ж), n	10/14	36/22	нз
КБС, n (%)	13 (54,2%)	28 (48,2%)	нз
Стабильная стенокардия, n (%)	13 (54,2%)	26 (44,8%)	нз
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	2 (8,3%)	2 (3,4%)	нз
Мозговой инсульт, n (%)	8 (33,3%)	14 (24,1%)	нз
Сахарный диабет, n (%)	2 (8,3%)	4 (6,9%)	нз
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	16 (66,7%)	38 (65,5%)	нз

Примечание: КБС — коронарная болезнь сердца; н/з — различия незначимы.

Таблица 2

СПЕКТР ПРИНИМАЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ ВЫДЕЛЕННЫХ ГРУПП

Препарат	1-я группа	2-я группа	p
БРА	2 (8,3%)	2 (3,4%)	нз
ИАПФ	10 (41,6%)	16 (27,6%)	нз
Антагонисты кальция	6 (25%)	8 (13,8%)	нз
Бета-блокаторы	10 (41,6%)	14 (24,1%)	нз
Диуретики	6 (25%)	8 (13,8%)	нз
Статины	1 (4,2%)	4 (6,9%)	нз
АСК	12 (50%)	31 (53,4%)	нз

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АСК — ацетилсалициловая кислота; нз — различия между группами незначимы.

тов анализируемых групп с одинаковой частотой в анамнезе регистрировался мозговой инсульт ($p > 0,05$), выявлялся сахарный диабет без органных осложнений ($p > 0,05$) и каротидный атеросклероз ($p > 0,05$) (табл. 1).

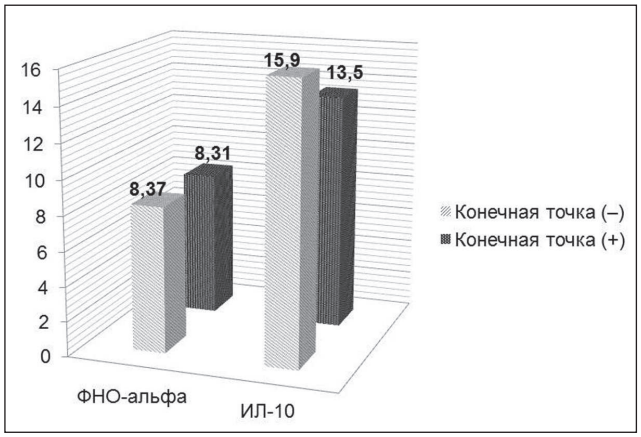
При изучении спектра принимаемых лекарственных препаратов оказалось, что пациенты обеих групп с одинаковой частотой принимали антигипертензивные препараты различных классов, а также ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) и препараты ацетилсалициловой кислоты ($p > 0,05$) (табл. 2).

Взаимосвязь концентрации ФНО-α и ИЛ-10 с развитием осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения

При анализе зависимости концентрации цитокинов с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения были получены следующие данные. Оказалось, что уровень ФНО-α у больных ЭГ, достигших конечной точки, значимо не отличался от концентрации данного цитокина в группе пациентов без осложнений (8,31 ± 0,97 против 8,37 ± 1,33 пг/мл, $p > 0,05$).

Иные результаты были получены в отношении влияния концентрации ИЛ-10 на риск развития осложнений у больных ЭГ в наблюдаемой когорте больных. Как следует из данных, представленных на рисунке 2, концентрация ИЛ-10 у пациентов без осложнений оказалась существенно выше, чем у больных с осложненным течением ЭГ (15,9 ± 3,3 против 13,5 ± 2,3 пг/мл соответственно, $p < 0,01$).

Рисунок 2. Влияние концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-10 на развитие осложнений у больных эссенциальной гипертензией



Примечание: ФНО-альфа — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-10 — интерлейкин-10; Конечная точка (–) — конечная точка не достигнута; Конечная точка (+) — конечная точка достигнута.

Факторы, влияющие на частоту развития осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения

Далее нами были изучены факторы, оказавшие влияние на риск развития осложнений в выделенной нами когорте больных ЭГ при среднесрочном периоде наблюдения. Была сформирована модель, в которой в качестве зависимой переменной выступало наличие/отсутствие осложнения ЭГ за период наблюдения, а в качестве независимых переменных — известные основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, пол, уровни систолического и диастолического АД, уровень сахара и холестерина крови, ИМТ), а также концентрация цитокинов крови (ФНО-α и ИЛ-10). Для статистического анализа использовался метод логистической регрессии (табл. 3).

Независимым фактором риска, ассоциированным с развитием осложнений ЭГ при среднесрочном наблюдении, явился только уровень систолического АД: отношение рисков (ОР) 1,03; 95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,00–1,05. Также отметим, что повышение уровня ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска и было ассоциировано со значимым 25-процентным снижением риска развития осложнений ЭГ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99).

Обсуждение

Основной целью нашего исследования явилось изучение ассоциации концентрации ФНО-α и ИЛ-10 с развитием фатальных и нефатальных осложнений у больных ЭГ в процессе среднесрочного наблюдения. При этом было показано, что повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ, в то время как уровень ФНО-α не оказывал существенного влияния на риск развития осложнений при среднесрочном наблюдении.

Исследования последних лет свидетельствуют о важной роли ФНО-α в развитии атеросклеротических заболеваний и их осложнений. Показано, что ФНО-α изменяет функциональную активность эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, определяет взаимодействие эндотелия с клетками крови, а также способствует экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и инициированию воспалительного каскада внутри стенки артерий. ФНО-α участвует в альтерации сосудистой стенки, в повышении экспрессии скавенджер-рецепторов и функциональной активности гладкомышечных клеток сосудистой стенки и индуцирует макрофаги к захвату окисленных ЛПНП [8].

Доказанным считается факт того, что ФНО-α вызывает генерацию в клеточной мембране активных форм кислорода, супероксид-радикалов, а также оксида азота, усиливая процессы оксидативного стресса в эндотелиальных клетках сосудов [9]. В исследовании J. Pircher и соавторов (2012) продемонстрировано торможение антитромботических свойств эндотелия под влиянием ФНО-α [10], а повышенная экспрессия цитокина у больных инфарктом миокарда является предиктором высокого риска сосудистых осложнений [11].

В исследовании S. D. Prabhu и соавторов (2016) было показано, что ФНО-α, определяемый на 10-е

Таблица 3

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РИСК РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ СРЕДНЕСРОЧНОМ НАБЛЮДЕНИИ*

Показатель	ОР (95% ДИ)	p
Возраст	0,96 (0,89–1,04)	нз
Пол (женщины)	2,83 (0,91–8,75)	нз
САД	1,03 (1,00–1,05)	< 0,05
ДАД	0,97 (0,89–1,07)	нз
Сахар крови	0,72 (0,39–1,33)	нз
ОХС	0,85 (0,48–1,52)	нз
ИМТ	0,99 (0,87–1,13)	нз
ФНО-а	1,17 (0,67–2,04)	нз
ИЛ-10	0,75 (0,57–0,99)	0,042

Примечание: * — логистический регрессионный анализ; ОР — относительный риск; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ИМТ — индекс массы тела; ФНО-α — фактор некроза опухолей-альфа; ИЛ-10 — интерлейкин-10; нз — незначимо.

сутки после развития инфаркта миокарда, имел диагностическое значение для выделения групп риска развития ранней постинфарктной дилатации левого желудочка и неблагоприятного исхода после инфаркта миокарда [12]. Сходные данные приводят другие авторы, в исследованиях которых данный маркер был значим в отношении прогнозирования как риска смерти [13], так и развития систолической дисфункции миокарда [14]. S. Zarrouk-Mahjoub и соавторы (2016) отмечали увеличение концентрации ФНО-α и снижение уровня ИЛ-10 у больных на 2-й и 30-й дни после перенесенного инфаркта миокарда, причем концентрация последнего отрицательно коррелировала с конечно-диастолическим размером левого желудочка в указанные сроки наблюдения [15].

Как указывалось выше, нами не было получено взаимосвязи концентрации ФНО-α с прогнозом пациентов при среднесрочном наблюдении, что мы связываем с несколькими обстоятельствами. Во-первых, с довольно небольшим сроком наблюдения (24 месяца), во-вторых, с небольшим числом включенных в исследование пациентов (82 больных), в-третьих, в большинстве указанных выше исследований прогностическая роль ФНО-α изучалась у больных в острых ситуациях (ОКС) или при наличии стабильной КБС. В наше исследование были включены пациенты с ЭГ без острых осложнений, часть из которых не имела атеросклеротических заболеваний, в частности ИБС. Кроме того, следует подчеркнуть, что отсутствие повышения ФНО-α не исключает наличия активного уровня этого цитокина в плазме, поскольку его растворимые рецепторы, изменяющиеся при ЭГ [16], могут затруднять или даже ингибировать определение ФНО-α в плазме с помощью метода иммуноферментного анализа.

В подтверждение приведем исследование O. M. Mouco и соавторов (2006), которым не удалось выявить ассоциацию концентрации ФНО-α с прогнозом пациентов после ОКС без подъема сегмента ST [17].

Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 может угнетать продукцию ФНО-α и ослаблять его негативные эффекты, а в эксперименте введение рекомбинантного ИЛ-10 значительно улучшало функцию ЛЖ при постинфарктной сердечной недостаточности [18]. Снижение уровня ИЛ-10 наблюдается в начале ОКС, причем повышенные уровни цитокина ассоциированы с более благоприятным прогнозом [19]. Однако результаты клинических исследований по прогностической значимости ИЛ-10 не всегда однозначны. В частности, имеются сообщения о возрастании уровней ИЛ-10 и увеличении смертности больных хронической сердечной недостаточностью при одновременном повышении ИЛ-10 и ФНО-α [20].

Некоторую ясность в вопрос о прогностической значимости ИЛ-10 при ОКС, ИБС и некоторых заболеваниях сердца вносит недавний систематический обзор, проведенный S. H. Ni и соавторами (2019) [21]. Авторами было показано, что высокие уровни ИЛ-10 были в значительной степени связаны с негативным прогнозом у пациентов с неишемической патологией (ОР 1,10; 95% ДИ 1,01–1,20; p = 0,043), но дифференцированно связаны с прогнозом у пациентов с заболеваниями ишемической этиологией. Так, если высокий уровень ИЛ-10 определялся до чрескожного коронарного вмешательства, то риск неблагоприятных исходов резко возрастал (ОР 4,90; 95% ДИ 1,24–19,30; p < 0,001), а если после чрескожного коронарного вмешательства — сердечно-сосудистый риск, напротив, понижался (ОР 0,57; 95% ДИ 0,43–0,75; p = 0,023). Авторы делают заключение, что концентрация ИЛ-10 может быть дифференцированно связана с прогнозом

у кардиальных пациентов в зависимости от типа патологии, стадии заболевания и влияния других провоспалительных факторов.

В нашем исследовании также была установлена прогностическая значимость ИЛ-10 при ЭГ: при этом наличие высокой концентрации цитокина ассоциировано с 25-процентным снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений в наблюдаемой когорте пациентов, что свидетельствует о протективной роли ИЛ-10 при ЭГ.

Заключение

Повышение концентрации ИЛ-10 являлось независимым фактором антириска осложненного течения ЭГ при среднесрочном наблюдении и ассоциировано с 25-процентным снижением риска развития фатальных и нефатальных осложнений заболевания (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57–0,99). В то же время нами не получено данных об ассоциации уровня ФНО-α с прогнозом заболевания у больных ЭГ при среднесрочном наблюдении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, Kurts C, Harrison D, Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension. J Am Soc Nephrol. 2016;27(3):677–686. Published Online. doi:10.1681/ASN.2015050562

2. Буко И. В., Полонецкий Л. З., Мойсеенок А. Г. Глутатион эритроцитов, показатели окислительного стресса и воспаления при острых коронарных синдромах. Артериальная гипертензия. 2014;20(3):173–181. doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-3-172-181 [Buko IV, Polonetsky IZ, Moiseenok AG. Erythrocyte glutatione and parameters of oxidative stress and inflammation in acute coronary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2014;20(3):171–181. doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-3-172-181 In Russian].

3. Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, Mijovski MB, Jezovnik MK. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers. J Atheroscler Thromb. 2017;24(1):39–46. doi.org/10.5551/jat.34884

4. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. J Intern Med. 2015;278(5):483–493. doi:10.1111/joim.12406

5. Williams ES, Shah SJ, Ali S, Na BY, Schiller NB, Whooley MA. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. Eur J Heart Fail. 2008;10(1):63–69. doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.11.003

6. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med. 2000;343(16):1148–1155. doi:10.1056/NEJM200010193431603

7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18(6):499–502.

8. Yao YS, Chang WW, Jin YL. Association between TNF-a promoter –308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: A meta-analysis. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2017;18(4):1470320317741066. doi:10.1177/1470320317741066

9. Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung WY et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. Circ J. 2008;72(2):293–298. doi:10.1253/circj.72.293

10. Pircher J, Merkle M, Wörnle M, Ribeiro A, Czermak T, Stampnik Y et al. Prothrombotic effects of tumor necrosis factor alpha in vivo are amplified by the absence of TNF-alpha receptor subtype 1 and require TNF-alpha receptor subtype 2. Arthritis Res Ther. 2012;14(5): R225. doi:10.1186/ar4064

11. Saxena A, Russo I, Frangogiannis NG. Inflammation as a therapeutic target in myocardial infarction: learning from past failures to meet future challenges. Transl Res. 2016;167(1):152–166. doi:10.1016/j.trsl.2015.07.002

12. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. Circ Res. 2016;119(1):91–112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303577

13. Шрейдер Е. В., Шахнович Р. М., Казначеева Е. И., Босых Е. Г., Ткачев Г. А., Руда М. Я. и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом. Кардиол. вестник. 2008;2:44–53. [Shreider EV, Shakhnovich RM, Kaznacheyeva EI, Bosykh EG, Tkachev GA, Ruda MYa et al. Prognostic value of inflammatory markers and Nt-proBNP in different treatment options for patients with acute coronary syndrome. Cardiologicheskiy Vestnik. 2008;2;44–53. In Russian].

14. Волкова С. Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейро-гуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q. Кардиология. 2008;48(10):24–27. [Volkova SYu. Prognostic value of measurement of plasma levels of neurohumoral mediators in subacute period of Q-Wave myocardial infarction. Kardiologiia. 2008;48(10):24–27. In Russian].

15. Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z, Chebi H, Khabouchi N, Finsterer J et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. Int J Cardiol. 2016;221:632–636.

16. Ковалева О. Н., Ащеулова Т. В., Герасимчук Н. Н. Взаимосвязь иммунной активации и оксидативного стресса у больных гипертонической болезнью и их коррекция комбинированной антигипертензивной терапией. Научные ведомости. 2015;16:52–59. [Kovaleva ON, Ascheulova TV, Gerasimchuk NN. The relationship of immune activation and oxidative stress in patients with hypertension and their correction with combination antihypertensive therapy. Scientific Statements. 2015;16;52–59. In Russian].

17. Mouco OM, Nicolau JC, Souza Tda R, Maia LN, Ramires JA. Inflammatory markers of atherosclerotic plaque stabilization after acute coronary event — temporal trends. Arq Bra Cardiol. 2006;87(1):28–36.

18. Stumpf C, Seybold K, Petzi S, Wasmeier G, Raaz D, Yilmaz A et al. Interleukin-10 improves left ventricular function in rats with heart failure subsequent to myocardial infarction. Eur J Heart Fail. 2008;10(8):733–739.

19. Leftheriotis DI, Fountoulaki KT, Flevari PG, Parissis JT, Panou FK, Andreadou IT et al. The predictive value of inflammatory and oxidative markers following the successful cardio-

version of persistent lone atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2009;135(3): 361–369.

20. Amir O, Rogowski O, David M, Lahat N, Wolff R, Lewis BS. Circulating interleukin-10: association with higher mortality in systolic heart failure patients with elevated tumor necrosis factor-alpha. Isr Med Assoc J. 2010;12(3):158–162.

21. Ni SH, Sun SN, Huang ZY, Huang YS, Li H, Wang JJ et al. The pleiotropic association between IL-10 levels and CVD prognosis: Evidence from a meta-analysis. Cytokine. 2019;119:37–46.

Информация об авторах

Полупанов Андрей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, e-mail: polupanov_72@mail.ru, ORCID: 0000–0002–4621–3939;

Залова Тазагуль Байышбековна — аспирант кафедры терапии № 2 ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина», e-mail: zalova_82@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0311–6810;

Рысматова Флора Таштемировна — доцент кафедры внутренних болезней № 3 ОшГУ, e-mail: rft74@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0856–2230;

Дуйшеналиева Мыскал Туратбековна — младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, e-mail: dmyskal@gmail.com, ORCID: 0000–0003–0813–4719;

Романова Татьяна Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением артериальных гипертензий Национального центра кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова, e-mail: romanova_14@mail.ru, ORCID: 0000–0003–3788–9168;

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии № 2 ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени Б. Н. Ельцина», e-mail: asd_0154@mail.ru, ORCID: 0000–0002–7533–211X.

Author information

Andrey G. Polupanov, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, e-mail: polupanov_72@mail.ru, ORCID: 0000–0002–4621–3939;

Tazagul B. Zalova, MD, PhD Student, Department of Internal Diseases #2, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, e-mail: zalova_82@mail.ru, ORCID: 0000–0003–0311–6810;

Flora T. Rysmatova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases #3, Osh State University, e-mail: rft74@mail.ru, ORCID: 0000–0002–0856–2230;

Myskal T. Duishenalieva, MD, Junior Researcher, Department of Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, e-mail: dmyskal@gmail.com, ORCID: 0000–0003–0813–4719;

Tatiana A. Romanova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Hypertension, National Center of Cardiology and Internal Medicine named after academician M. Mirrakhimov, e-mail: romanova_14@mail.ru, ORCID: 0000–0003–3788–9168;

Ainagul S. Dzhumagulova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases # 2, Kyrgyz-Russian Slavic University named after B. N. Yeltsin, e-mail: asd_0154@mail.ru, ORCID: 0000–0002–7533–211X.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005.12-008.331.1

Ассоциация полиморфизма rs12204590 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией

С. Ю. Никулина[1], В. А. Шульман[1], А. А. Чернова[1], С. В. Прокопенко[1], Д. А. Никулин[1,3], И. М. Платунова[4], С. С. Третьякова[1], А. А. Семенчуков[1], О. В. Мариловцева[1], А. Н. Келеменева[1], В. Н. Максимов[2], А. А. Гуражева[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Красноярск, Россия

[4] Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона», Красноярск, Россия

Контактная информация:
Третьякова Светлана Сергеевна,
КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,
ул. Партизана Железняка, д. 1,
Красноярск, Россия, 660022.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.05.19 и принята к печати 15.07.19.

Резюме

Актуальность. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одним из наиболее серьезных осложнений артериальной гипертензии (АГ). Для улучшения стратификации риска ОНМК могут использоваться генетические маркеры заболевания. Согласно литературным данным, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs12204590 (T > A) является новым потенциальным генетическим маркером ОНМК, однако в опубликованных исследованиях не оценивалась сердечно-сосудистая патология, присутствующая у пациентов до возникновения ОНМК. **Цель исследования** — изучить ассоциацию ОНП rs12204590 (T > A) с развитием ОНМК у пациентов с АГ и без АГ, являющихся представителями восточно-сибирской популяции. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (возраст 57,0 [51,0–62,0] лет) и 272 пациента контрольной группы (возраст 55,0 [51,0–62,0] лет). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин и 103 женщины. Контрольная группа включала 170 мужчин и 102 женщины. АГ диагностирована у 249 пациентов основной группы и у 177 пациентов контрольной группы. У пациентов основной группы присутствовали следующие факторы риска развития ОНМК: пароксизмальные наджелудочковые тахикардии, дислипидемия, атеросклероз брахиоцефальных артерий, нарушения системы гемостаза. Всем лицам, участвующим в исследовании, проведено клинико-

инструментальное и молекулярно-генетическое исследование. Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22. **Результаты.** Подтверждена связь генотипа ТА ОНП rs12204590 (T > A) с развитием ОНМК в общей группе пациентов, а также в подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК. Установлена ассоциация генотипа АА с ОНМК у лиц мужского пола. Ассоциации исследуемого полиморфизма с факторами риска ОНМК не выявлено. **Заключение.** Генотип ТА ОНП rs12204590 (T > A), по сравнению с генотипами ТТ и АА, снижает риск развития ОНМК, в том числе у пациентов с АГ. Генотип АА ОНП rs12204590 (T > A) повышает риск развития ОНМК у лиц мужского пола.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, артериальная гипертензия, rs12204590, наджелудочковая тахикардия, дислипидемия, атеросклероз, гемостаз

Для цитирования: Никулина С. Ю., Шульман В. А., Чернова А. А., Прокопенко С. В., Никулин Д. А., Платунова И. М., Третьякова С. С., Семенчуков А. А., Мариловцева О. В., Келеменева А. Н., Максимов В. Н., Гуражева А. А. Ассоциация полиморфизма rs12204590 с развитием острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):549–556. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-549-556***

Association of rs12204590 polymorphism with the development of stroke in hypertensive patients

S. Yu. Nikulina[1], V. A. Shulman[1], A. A. Chernova[1], S. V. Prokopenko[1], D. A. Nikulin[1,3], I. M. Platunova[4], S. S. Tretyakova[1], A. A. Semenchukov[1], O. V. Marilovtseva[1], A. N. Kelemeneva[1], V. N. Maksimov[2], A. A. Gurazheva[2]

[1] Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

[2] Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine of the Federal Research Center of Institute of Cytology and Genetics of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

[3] Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

[4] Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 named after I. S. Berzona, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:
Svetlana S. Tretyakova,
Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasenetsky,
1 Partizan Zheleznyak street,
Krasnoyarsk, 660022 Russia.
E-mail: nicoulina@mail.ru

Received 15 May 2019;
accepted 15 July 2019.

Abstract

The stroke is one of the most serious complications of arterial hypertension (HTN). Genetic markers of the disease can be used to improve the risk stratification. According to the literature data of single nucleotide polymorphism (SNP) rs12204590 (T > A) is a new potential genetic marker for stroke, however, in published studies, cardiovascular pathology preceding stroke was not assessed. **Objective.** To study the association of SNP rs12204590 (T > A) with the development of stroke in patients of the East Siberian population with HTN and without HTN. **Design and methods.** The study involved 260 patients with stroke (age 57,0 [51,0–62,0] years) and 272 patients of the control group (age 55,0 [51,0–62,0] years). Among stroke survivors, there were 157 men and 103 women. The control group included 170 men and 102 women. 249 patients of the main group and 177 patients of the control group had HTN. The following risk factors for the development of stroke were present in the main group: paroxysmal supraventricular tachycardias, dyslipidemia, atherosclerosis of the brachiocephalic arteries, disorders of the hemostasis system. All participants underwent clinical, instrumental and molecular genetic research. Statistical analysis was carried out using the programs Statistica for Windows 7.0, Excel and SPSS 22.

Results. The association of TA genotype SNP rs12204590 (T > A) with the development of stroke was confirmed in the main group, as well as in the subgroup of HTN patients who had stroke. An association of the AA genotype with stroke was found in males. Associations of the studied polymorphism with the risk factors for stroke were not identified. **Conclusions.** The TA genotype rs12204590 (T > A) reduces the risk of acute stroke compared to the genotypes TT and AA, which is also observed in HTN patients. The AA SNP genotype rs12204590 (T > A) increases the risk of developing stroke in males.

Key words: stroke, hypertension, rs12204590, supraventricular tachycardia, dyslipidemia, atherosclerosis, hemostasis

For citation: Nikulina SYu, Shulman VA, Chernova AA, Prokopenko SV, Nikulin DA, Platunova IM, Tretyakova SS, Semenchukov AA, Marilovtseva OV, Kelemeneva AN, Maksimov VN, Gurazheva AA. Association of rs12204590 polymorphism with the development of stroke in hypertensive patients. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):549–556. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-549-556***

Введение

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs12204590 (T > A) расположен в локусе 6p25.3, в межгенной некодирующей области РНК (LINC01394). Эффекты реализации действия данного полиморфизма связывают с наиболее близко расположенным геном — геном транскрипционного фактора FOXF2.

Транскрипционные факторы семейства FOX играют важную роль в регуляции экспрессии генов, участвующих в процессах роста, развития, дифференцировки и функционирования клеток. Многочисленные исследования подтверждают роль генов FOX в онкогенезе, они участвуют в формировании новообразований различного происхождения, в том числе нейроэктодермального [3]. Экспериментальные исследования на животной модели показали, что FOXF2 участвует в процессах дифференцировки сосудистых клеток головного мозга [1], однако до недавнего времени в литературе отсутствовали данные об ассоциации полиморфизмов гена *FOXF2* с цереброваскулярными заболеваниями.

В 2016 году были опубликованы результаты крупного полногеномного исследования полиморфизмов, ассоциированных с инсультом, в 18 популяционных группах, включающих 84961 пациента, из которых 4348 перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Авторы проанализировали аллельные варианты, ассоциированные с ОНМК и его подтипами (ишемический, кардиоэмболический) по данным наиболее крупных известных исследований. В результате исследования была подтверждена связь семи из восьми известных ранее локусов с ишемическим инсультом, а также идентифицирован новый локус 6p25 (rs12204590, около FOXF2), связанный с риском развития инсульта: отношение шансов (ОШ) = 1,08, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,5–1,12, = 1,48 × 10 (–8). Кроме того, установлено, что аллель риска развития инсульта rs12204590 ассоциирован с поражением мелких сосудов головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии у пациентов без инсульта (n = 21079; p = 0,0025). Предполагаемым механизмом реализации действия FOXF2 является нарушение процессов дифференцировки клеток головного мозга [1].

C. H. Shi с соавторами (2017) изучили роль полиморфизмов, расположенных вблизи или в гене *FOXF2* (в том числе ОНП rs12204590), в развитии ишемического инсульта в китайской популяции. В исследование «случай–контроль» было включено 803 пациента с ишемическим инсультом и 803 человека контрольной группы. В результате исследования не было установлено значимой ассоциации между полиморфизмом rs12204590 и ишемическим инсультом [2].

Таким образом, роль полиморфизма rs12204590 (T > A) в развитии инсульта подтверждена в европейской популяции, но не в азиатской, при этом в приведенных исследованиях не учитывалась сердечно-сосудистая патология, присутствующая у пациентов до возникновения ОНМК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения связи ОНП rs12204590 (T > A) с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями в других популяциях.

Цель исследования — изучить ассоциацию ОНП rs12204590 (T > A) с развитием ОНМК у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и без АГ, являющихся представителями восточно-сибирской популяции.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 260 пациентов с ОНМК (основная группа) и 272 пациента контрольной группы. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения

в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Возраст лиц основной группы составил от 32 до 69 лет (57,0 [51,0–62,0] лет), возраст пациентов контрольной группы — от 37 до 68 лет (55,0 [51,0–62,0] лет). Среди пациентов, перенесших ОНМК, 157 мужчин (возраст 56,5 [51,0–62,0] лет) и 103 женщины (возраст 57,0 (51,0–62,0] лет). Контрольная группа включала 170 мужчин (возраст 55,0 [51,0–62,0] лет) и 102 женщины (возраст 55,0 [51,0–62,0] лет).

Обследование лиц основной группы включало: сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, компьютерную томографию головного мозга, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиоскопию, ультразвуковое дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий (БЦА), суточное мониторирование артериального давления и суточное мониторирование сердечного ритма, анализ свертывающей системы крови. Клинико-инструментальное обследование пациентов основной группы было направлено на верификацию диагноза, выявление сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и факторов риска развития ОНМК. У 199 пациентов (123 мужчины и 76 женщин) основной группы наблюдался ишемический инсульт, у 51 пациента (28 мужчин и 23 женщины) был диагностирован геморрагический инсульт, у 10 пациентов (6 мужчин и 4 женщины) выявлен смешанный тип ОНМК. Из 260 пациентов у 19 (13 мужчин и 6 женщин) имело место повторное ОНМК. Никто из обследуемых пациентов не имел клинических, анамнестических и инструментальных данных, свидетельствующих о наличии ишемической болезни сердца. Наиболее часто встречающейся сердечно-сосудистой патологией, предшествующей ОНМК, была АГ (249 человек, из них 153 мужчины и 96 женщин). Нарушения сердечного ритма по типу пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, в том числе фибрилляции предсердий, были выявлены у 31 пациента (20 мужчин и 11 женщин). Среди факторов риска ОНМК в обследуемой группе пациентов наблюдались: дислипидемия (159 пациентов, из них 95 мужчин и 64 женщины), атеросклероз БЦА (160 пациентов, из них 94 мужчины и 66 женщин), нарушения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции (90 пациентов, из них 53 мужчины и 37 женщин), 28 пациентов (19 мужчин и 9 женщин) имели отягощенный наследственный анамнез по ОНМК.

Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей Новосибирска, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE [5]. Обследование лиц контрольной группы включало: анкетирование (социально-экономические условия жизни, хронические заболевания, уровень физической активности, состояние психического здоровья), оценку антропометрических показателей (роста, массы тела, окружностей талии и бедер), опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза), измерение артериального давления (АД), оценку липидного профиля, опрос для выявления стенокардии напряжения (Rose), регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 отведениях, исследование респираторных и когнитивных функций. В группе контроля АГ имела место у 177 пациентов, из них у 98 мужчин и 79 женщин. Другие сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска их развития на момент обследования в контрольной группе отсутствовали.

Молекулярно-генетическое исследование лиц основной и контрольной групп проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Статистическая обработка материала проводилась с применением набора прикладных программ Statistica for Windows 7.0, Excel и SPSS 22.

При проведении статистического анализа полученного материала использовался типовой порядок проведения статистических процедур, при этом способы статистической обработки были использованы в соответствии с характером учетных признаков и числа групп сравнения. Точный критерий Фишера применялся в том случае, когда желаемые частоты имели значение менее 5. Относительный риск вероятности заболевания по конкретному аллелю или генотипу рассчитывался как ОШ. Показатель критического уровня значимости (p) при проведении проверки статистических гипотез обозначался равным 0,05 [6, 7].

Соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов исследуемых генов, теоретически ожидаемого по равновесию Харди–Вайнберга, проверяли с использованием критерия χ^2. Вычисления проводили с помощью калькулятора для расчета статистики в исследованиях «случай–контроль» на сайте «Ген Эксперт» (Россия, http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml). Значения частот представлены как процентные доли и стандартные ошибки доли.

Результаты

Распределение частот генотипов и аллелей ОНП rs12204590 (T > A) среди пациентов с ОНМК и лиц контрольной группы представлено в таблице. Установлено статистически значимое снижение числа носителей генотипа TA в группе пациентов с ОНМК по сравнению с контрольной группой (p = 0,02). Также наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей редкого генотипа AA в группе пациентов

Таблица

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА RS12204590 (T > A) СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Генотипы и аллели	Пациенты с ОНМК (n = 255)			Контроль (n = 271)			p
	абс.	%	m	абс.	%	m	
Генотипы							
TT	7	2,7	2,01	3	1,1	1,25	p* = 0,17
TA	83	32,5	5,75	114	42,1	5,88	**p = 0,02**
AA	165	64,7	5,87	155	57,2	5,89	p = 0,07
Аллели							
Аллель	97	19,0	3,41	120	22,1	3,48	p = 0,22
Аллель	413	81,0	3,41	424	77,9	3,48	
Суммарные аллели							
TT	7	2,7	2,01	3	1,1	1,25	p* = 0,17
TA + AA	248	97,3	2,01	268	98,9	1,25	
AA	165	64,7	5,87	155	57,2	5,89	p = 0,07
TT + TA	90	35,3	5,87	116	42,8	5,89	

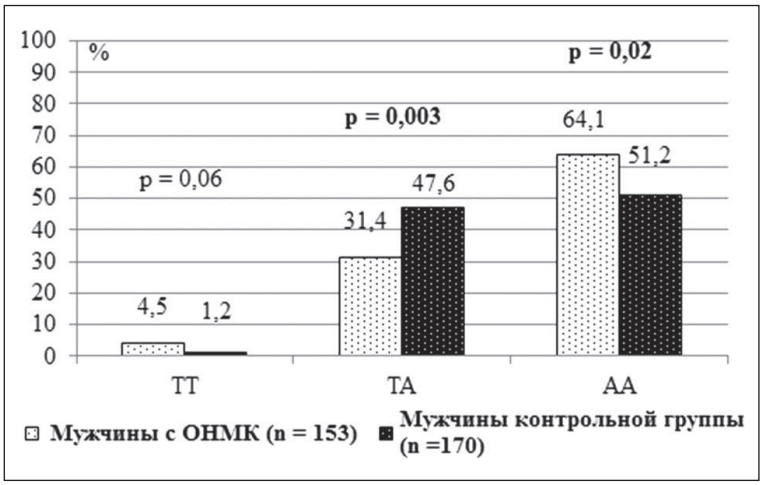
Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; p — уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; p* — уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

с ОНМК по сравнению с контролем, но результаты не были статистически значимы (p = 0,07) (табл.).

При анализе распределения частот генотипов и аллелей исследуемого полиморфизма в подгруппе мужчин с ОНМК и среди мужчин контрольной группы установлено статистически значимое преобладание числа носителей генотипа AA в подгруппе мужчин с ОНМК по сравнению с контролем (p = 0,020; ОШ 1,70, 95% ДИ: 1,09–2,66), а также статистически значимое снижение числа носителей генотипа TA среди мужчин с ОНМК по сравнению с контролем (p = 0,003). В отношении генотипа TT статистически значимых различий получено не было (рис. 1). Частота аллеля T в подгруппе мужчин с ОНМК составила 20,3% ± 4,50, в контрольной группе — 25,0% ± 4,60. Аллель T в подгруппе мужчин с ОНМК встречался с частотой 79,7% ± 4,50, среди мужчин контрольной группы — с частотой 75,0% ± 4,60 (p = 0,15).

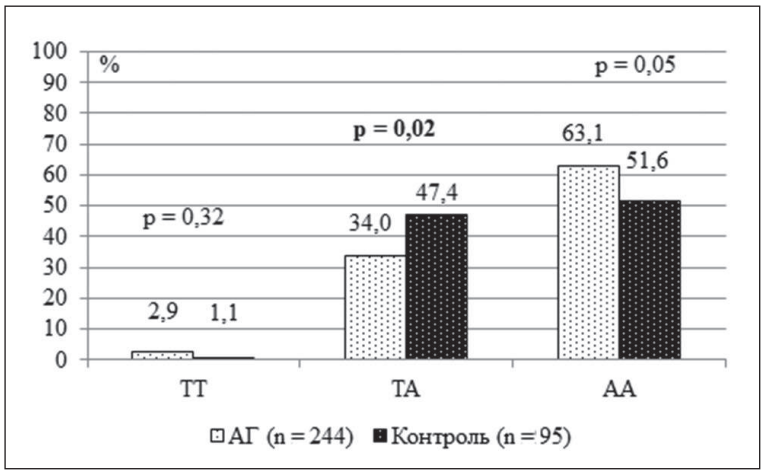
При анализе распределения частот генотипов и аллелей в подгруппе женщин с ОНМК и женщин контрольной группы статистически значимых различий получено не было. Так, генотип TT встречался у 1 женщины группы контроля, среди женщин

Рисунок 1. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs12204590 (T > A) среди мужчин с острым нарушением мозгового кровообращения и мужчин контрольной группы



Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рисунок 2. Распределение частот генотипов и аллелей однонуклеотидного полиморфизма гена rs12204590 (T > A) среди пациентов с артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и лиц контрольной группы без артериальной гипертензии и острого нарушения мозгового кровообращения



Примечание: АГ — артериальная гипертензия.

с ОНМК данный генотип отсутствовал (p = 0,32). Генотип TA был выявлен у 34,3 % ± 9,21 женщин с ОНМК и у 32,4 % ± 9,08 женщин контрольной группы (p = 0,77). Частота генотипа AA среди женщин с ОНМК составила 65,7 % ± 9,21, среди женщин контрольной группы — 66,7 % ± 9,15 (p = 0,88). Частоты аллелей были одинаковы в сравниваемых подгруппах: 17,2 % ± 5,17 для аллеля T и 82,8 % ± 5,17 для аллеля A (p = 1,00).

Нами были проанализированы частоты генотипов и аллелей ОНП rs10507391 (A > T) в подгруппах пациентов, перенесших ОНМК, с различной сердечно-сосудистой патологией и факторами риска.

В подгруппе пациентов с АГ, перенесших ОНМК, установлено статистически значимое снижение числа носителей генотипа TA по сравнению с лицами контрольной группы без АГ и ОНМК (p = 0,02). В отношении генотипов TT и AA статистически значимых результатов получено не было, однако наблюдалась тенденция к увеличению числа носителей редкого генотипа AA в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК по сравнению с контролем (p = 0,05) (рис. 2). Частота аллеля T в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила 19,9 % ± 3,54, в контрольной группе — 24,7 % ± 6,14, частота аллеля A в подгруппе пациентов с АГ и ОНМК составила 80,1 % ± 3,54, в контрольной группе — 75,3 % ± 6,14 (p = 0,16).

В подгруппе пациентов с нарушениями сердечного ритма, перенесших ОНМК, частоты генотипов и аллелей распределились следующим образом: генотип TT — 3,3 % ± 6,42, генотип TA — 33,3 % ± 16,87, генотип AA — 63,3 % ± 17,24, аллель T — 20,0 % ± 10,12, аллель A — 80,0 % ± 10,12. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (T > A) в контрольной группе представлены в таблице. Статистически значимых различий при сравнении частот генотипов и аллелей получено не было: p = 0,31 для генотипа TT, p = 0,36 для генотипа TA, p = 0,52 для генотипа AA, p = 0,71 для аллелей T и A.

Среди пациентов с атеросклерозом БЦА, перенесших ОНМК, 1,8 % ± 2,01 пациентов являлись носителями генотипа TT, 32,9 % ± 7,13 пациентов — носителями генотипа TA, 65,3 % ± 7,22 пациентов — носителями генотипа AA. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (T > A) в контрольной группе представлены в таблице. Статистически значимых результатов получено не было, однако наблюдалась тенденция, характерная для основной группы — снижение числа носителей генотипа TA и увеличение числа носителей генотипа AA в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК по сравнению с контролем (p = 0,36 для TT, p = 0,06 для TA, p = 0,09 для AA). Частота аллеля T в подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА и ОНМК составила 18,3 % ± 4,14, частота аллеля A — 81,7 % ± 4,14 (p = 0,18).

В подгруппе пациентов с дислипидемией, перенесших ОНМК, генотипы распределились следующим образом: генотип TT — 1,9 % ± 2,18, генотип TA — 32,5 % ± 7,4, генотип AA — 65,6 % ± 7,5. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (T > A) в контрольной группе представлены в таблице. Наблюдалась тенденция, аналогичная подгруппе пациентов с атеросклерозом БЦА: снижение числа носителей генотипа TA и увеличение числа носителей генотипа AA в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК по сравне-

нию с контролем (p = 0,48 для ТТ, p = 0,05 для ТА, p = 0,09 для АА). Частота аллеля Т в подгруппе пациентов с дислипидемией и ОНМК составила 18,2 % ± 4,31, частота аллеля А — 81,8 % ± 4,31 (p = 0,18).

В подгруппе пациентов с нарушением системы гемостаза, перенесших ОНМК, 3,4 % ± 3,83 пациента являлись носителями генотипа ТТ, 35,6 % ± 10,06 пациентов — носителями генотипа ТА, 60,9 % ± 10,25 пациентов — носителями генотипа АА. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs12204590 (T > A) в контрольной группе представлены в таблице, различия статистически не значимы (p = 0,14 для генотипа ТТ, p = 0,29 для генотипа ТА, p = 0,54 для генотипа АА). Частота аллеля Т в подгруппе пациентов с гиперкоагуляцией и ОНМК составила 21,3 % ± 6,08, частота аллеля А — 78,7 % ± 6,08 (p = 0,82).

Обсуждение

Расширение спектра известных генетических маркеров инсульта способствует улучшению стратификации риска заболевания и целенаправленной и своевременной профилактике у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [4]. ОНП rs12204590 (T > A) является новым потенциальным генетическим маркером ОНМК. В доступной литературе опубликованы два масштабных исследования данного полиморфизма, одно из которых подтверждает его ассоциацию с ОНМК, другое — нет. В настоящем исследовании подтверждена связь генотипа ТА с развитием ОНМК в общей группе пациентов, однако при делении пациентов на подгруппы в зависимости от сердечно-сосудистой патологии и факторов риска статистически значимых ассоциаций получено не было. Данная ситуация может быть обусловлена уменьшением числа выборки пациентов при делении ее на подгруппы. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли генотипов ОНП rs12204590 (T > A) в развитии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии в различных популяциях.

Заключение

Генотип ТА ОНП rs12204590 (T > A), по сравнению с генотипами ТТ и АА, ассоциирован с более низким риском развития ОНМК, в том числе у пациентов с АГ. Генотип АА ОНП rs12204590 (T > A) связан с более высоким риском развития ОНМК у лиц мужского пола вне зависимости от наличия АГ.

Финансирование / Financing

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации МД-58887.2018.7. / This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation MD-58887.2018.7.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Chauhan G, Arnold CR, Chu AY, Fornage M, Reyahi A, Bis JC et al. Identification of additional risk loci for stroke and small vessel disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol. 2016;15(7):695–707. doi:10.1016/S1474-4422(16)00102-2

2. Shi CH, Tang MB, Li SH, Wang ZJ, Liu XJ, Zhao L et al. Association of *FOXF2* gene polymorphisms with ischemic stroke in Chinese Han population. Oncotarget. 2017;8(52):89867–89875. doi:10.18632/oncotarget.21263

3. Li X, Wang W, Wang J, Malovannaya A, Xi Y, Li W et al. Proteomic analyses reveal distinct chromatin-associated and soluble transcription factor complexes. Mol Syst Biol. 2015;11(1):775. doi:10.15252/msb.20145504

4. Chauhan G, Debette S. Genetic Risk Factors for Ischemic and Hemorrhagic Stroke. Curr Cardiol Rep. 2016;18(12):124. doi:10.1007/s11886-016-0804-z

5. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, Malyutina S, Pajak A, Tamosiunas A et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. BMC Public Health. 2006;6:255.

6. Боровиков В. П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. В. П. Боровиков. СПб: Питер, 2001. 656 с. [Borovikov VP. STATISTICA: the art of data analysis on a computer. SPb: Peter, 2001. 656 p. In Russian].

7. Петри А. Наглядная медицинская статистика: учебное пособие. А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ.; под ред. В. П. Леонова; 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 216 с. [Petri A, Sabin K. Visual Medical Statistics: study guide: trans. from English; by ed. V. P. Leonov; 3rd ed, Pererab. and add. M.: GEOTAR-Media, 2015. 216 p. In Russian].

Информация об авторах

Никулина Светлана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, исполняющая обязанности ректора, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Шульман Владимир Абрамович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, председатель Красноярского отделения Российского кардиологического общества;

Чернова Анна Александровна — доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 1, старший научный сотрудник Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, врач функциональной диагностики КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона»;

Прокопенко Семен Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней с курсом медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Никулин Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нервных болезней с курсом

медицинской реабилитации КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, врач-терапевт ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России;

Платунова Ирина Михайловна — кандидат медицинских наук, врач-невролог КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И. С. Берзона»;

Третьякова Светлана Сергеевна — кандидат медицинских наук, лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Семенчуков Алексей Алексеевич — научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Мариловцева Ольга Валерьевна — кандидат медицинских наук, лаборант Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики Научно-исследовательского института молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Келеменева Алина Николаевна — студентка IV курса лечебного факультета КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины;

Гуражева Анна Александровна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Author information

Svetlana Yu. Nikulina, MD, PhD, DSc, Professor, Acting Rector, Vice-Rector for Academic Affairs, Head, Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Vladimir A. Shulman, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Diseases № 1, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Chairman, Krasnoyarsk Branch of the Russian Scientific Society of Cardiology;

Anna A. Chernova, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Diseases № 1, Senior Researcher, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky, Specialist of Functional Diagnostics, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 n. a. I. S. Berzon;

Semen V. Prokopenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Dmitry A. Nikulin, MD, PhD, Assistant, Department of Nervous Diseases with a Course of Medical Rehabilitation, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky, General Practitioner, Federal Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

Irina M. Platunova, MD, PhD, Neurologist, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital № 20 n. a. I. S. Berzon;

Svetlana S. Tretyakova, MD, PhD, Laboratory Assistant, Russian-Italian Laboratory of Medical Genetics, Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Aleksey A. Semenchukov, MD, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Senior Lecturer, Department of Biological Chemistry with a Course of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Olga V. Marilovtseva, MD, PhD, Laboratory Assistant, Russian-Italian Laboratory, Medical Genetics Scientific Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Alina N. Kelemeneva, 4th-year Student, Medical Faculty, Krasnoyarsk State Medical University n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky;

Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center ICG of the Russian Academy of Sciences;

Anna A. Gurazheva, MD, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Federal Research Center ICG of the Russian Academy of Sciences.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.15:618.1

Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста

Т. Л. Каронова[1,2], О. Д. Беляева[1,2], А. А. Быстрова[1,2], А. Т. Андреева[1], А. А. Козырева[1], Е. В. Цветкова[1], Д. А. Бурмистрова[1], А. А. Костарева[1], Е. В. Шляхто[1,2]

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

[2] 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

Контактная информация:
Андреева Алена Тимуровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: arabicaa@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.08.19 и принята к печати 15.10.19.

Резюме

Актуальность. Исследования последних лет показали, что как дефицит витамина D, так и носительство некоторых полиморфизмов гена рецептора витамина D могут быть ассоциированы с увеличением фракций атерогенных липидов крови. Однако результатов отечественных исследований в данной области практически нет. **Цель исследования** — оценить уровень липидов в сыворотке крови у женщин с разным уровнем обеспеченности витамином D — носителей различных полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (гена *VDR*). **Материалы и методы.** В исследование включено 697 женщин в возрасте от 35 до 55 лет (в среднем 43,5 ± 0,3 года). Оценивались данные антропометрического (масса тела, рост, окружность талии), лабораторного (липидный спектр, уровень 25 (OH)D) и молекулярно-генетического (полиморфизмы *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) гена рецептора витамина D (ген *VDR*)) исследований. **Результаты** проведенного исследования показали высокую встречаемость недостатка и дефицита витамина D, абдоминального ожирения и дислипидемии у женщин позднего репродуктивного возраста. Не обнаружено различий между концентрацией 25 (OH)D в сыворотке крови у женщин-носителей rs1544410 (*BsmI*), rs7975232 (*ApaI*), rs731236 (*TaqI*) и rs2228570 (*FokI*) вариантов гена *VDR*. Установлено, что носители GG (BB) генотипа *BsmI* полиморфизма (rs1544410) гена *VDR* имеют более высокий уровень триглицеридов по сравнению с носителями A (b) аллеля — GA, AA (Bb, bb) генотипами. А для женщин-носителей генотипов TT (AA) и TG (Aa) *ApaI* полиморфизма (rs7975232) гена *VDR* характерен повышенный уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности в отличие от носителей генотипа GG (aa*)* данного гена. **Заключение.** Проведенное исследование выявило ассоциации между низким уровнем обеспеченности витамином D и холестерином липопротеинов высокой плотности, а также показало атерогенные изменения липидного спектра крови у женщин-носителей GG (BB) генотипа полиморфизма *BsmI* (rs1544410), а также TT (AA) и TG (Aa) генотипов полиморфизма *ApaI* (rs7975232) гена *VDR*.

Ключевые слова: 25(OH)D, дефицит витамина D, ген рецептора витамина D (*VDR*), дислипидемия

Для цитирования: Каронова Т.Л., Беляева О.Д., Быстрова А.А., Андреева А.Т., Козырева А.А., Цветкова Е.В., Бурмистрова Д.А., Костарева А.А., Шляхто Е.В. Полиморфизмы BsmI, ApaI, TaqI и FokI гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):557–567. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567***

Lipids profile in vitamin D insufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene

T. L. Karonova[1,2], O. D. Belyaeva[1,2], A. A. Bystrova[1,2], A. T. Andreeva[1], A. A. Kozyreva[1], E. V. Tsvetkova[1], D. A. Burmistrova[1], A. A. Kostareva[1], E. V. Shlyakhto[1,2]

[1] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

[2] First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alena T. Andreeva,
Almazov National Medical Research Centre,
15 Parkhomenko avenue, St Petersburg, 194156 Russia.
E-mail: arabicaa@gmail.com

Received 9 August 2019;
accepted 15 October 2019.

Abstract

Background. Recent studies have demonstrated possible association between vitamin D deficiency and atherogenic dyslipidemia. However, there are practically no results from Russian investigations in this field. **Objective.** To assess serum lipids in women carrying various vitamin D receptor (*VDR*) gene variants. **Design and methods.** The study included 697 women aged between 35 to 55 years (mean age 43,4 ± 0,3 years). Anthropometric data including height, waist circumference, body mass index were measured. Serum lipid profile, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) level and four *VDR* gene polymorphisms *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236), and *FokI* (rs2228570) were evaluated. The **results** showed high prevalence of abdominal obesity, dyslipidemia, vitamin D insufficiency/deficiency in the study group and 2,6 increased risk of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol reduction in women with vitamin D deficiency. There were no differences in serum 25(OH)D between *VDR* genotypes. GG (BB) genotype carriers of *BsmI* (rs1544410) demonstrated higher triglyceride levels than subjects with GA, AA (Bb, bb) genotypes. Women with TT (AA) и TG (Aa) genotypes of *ApaI* (rs7975232) had higher total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels compared to GG (aa) genotype carriers. **Conclusions.** The study revealed the associations between low vitamin D status and decreased HDL cholesterol as well as between *BsmI* (rs1544410) and *ApaI* (rs7975232) *VDR* genotypes and atherogenic dyslipidemia.

Key words: 25(OH)D, vitamin D deficiency, vitamin D receptor (*VDR)* gene, dyslipidemia

For citation: Karonova TL, Belyaeva OD, Bystrova AA, Andreeva AT, Kozyreva AA, Tsvetkova EV, Burmistrova DA, Kostareva AA, Shlyakhto EV. Lipids profile in vitamin D insufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):557–567. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567***

Введение

Хорошо известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности среди населения. Так, в 2016 году инфаркты и инсульты унесли жизни 15 миллионов человек. Одним из основных факторов, увеличивающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, является наличие дислипидемии [1]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2012–2013 годах, примерно треть обследованных жителей Северо-Западного региона РФ имела различные нарушения липидного профиля (увеличение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) [2, 3].

Наличие дислипидемии, особенно у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, является показанием к назначению медикаментозной терапии. В настоящее время гиполипидемическая терапия представлена широким спектром лекарственных препаратов. Несмотря на многообразие гиполипидемической терапии и доказанную эффективность, необходимость пожизненного приема, развитие клинически значимых побочных эффектов на фоне терапии, а также стоимость ряда лекарственных препаратов существенно ограничивают высокую приверженность рекомендованному лечению. В связи с этим до настоящего времени продолжается поиск новых факторов, способных предупредить развитие дислипидемий, приводя к снижению уровня атерогенных фракций липидов [1].

К новым факторам в последние годы стали относить уровень обеспеченности витамином D и генетически обусловленное состояние его рецепторов. Являясь секостероидным гормоном, предшественники которого синтезируются в коже под действием ультрафиолетового (УФ) излучения В типа или поступают с пищей или добавками, он проходит сложный путь поэтапного гидроксилирования в печени, почках, а также в других тканях и органах с образованием конечной активной формы. Так, колекальциферол (витамин D_3) в основном образуется в эпидермисе при ультрафиолетовом облучении (длина волны 290–315 нм) из 7-дегидрохолестерола, и только 20 % поступает с пищей или с добавками в виде моно- или поливитаминных комплексов. Эргокальциферол (витамин D_2) поступает только с пищей или добавками, и его наибольшее количество выявлено в печени, дрожжах, молочных продуктах (сливочное масло, сливки, сметана), а также в желтках яиц. Обе формы витамина D являются предшественниками и не обладают метаболической активностью. При попадании в кровь витамин D_2 и витамин D_3 в комплексе с белком, связывающим витамин D (VDBP), транспортируются в печень, где под воздействием ферментов гидроксилаз CYP2R1 (в микросомах) и CYP27A1 (в митохондриях) происходит первый этап гидроксилирования в 25-м положении с образованием 25-гидроксиколекальциферола [25(OH)D_3] и 25-гидроксиэргокальциферола [25(OH)D_2]. Далее комплекс 25(OH)D/VDBP транспортируется в почки, где после взаимодействия с рецепторами клеток проксимальных канальцев — мегалином и кубилином 25(OH)D реабсорбируется из клубочкового фильтрата и под воздействием фермента 1-альфа гидроксилазы митохондрий (CYP27B1) проходит второй этап ферментативного гидроксилирования в 1-м положении. В результате образуется гормон витамин D, кальцитриол, — 1,25-дигидроксивитамин D (1,25$(OH)_2$D), который связывается с рецепторами витамина D (*VDR*) и осуществляет свои биологические эффекты, изменяя транскрипционную активность различных генов, в том числе участвующих в метаболизме жиров [4].

Исследования последних лет показали, что дефицит витамина D, определяющийся как уровень 25 (OH)D в крови ниже 50 нмоль/л (20 нг/мл), или генетически детерминированное состояние его рецепторов (в частности, носительство полиморфных вариантов *FokI* полиморфизма (rs2228570) гена *VDR*), могут быть ассоциированы с увеличением уровня ХС ЛПНП и снижением уровня ХС ЛПВП, а также с развитием дислипидемии в целом [5]. Однако данные зарубежных и отечественных работ остаются противоречивыми [6]. Все это делает необходимым проведение дальнейших исследований, в том числе проспективных и интервенционных, для уточнения вклада дефицита витамина D в формирование дислипидемий.

Цель настоящего **исследования** — оценить уровень липидов в сыворотке крови у женщин-носителей различных полиморфных вариантов гена *VDR*.

Материалы и методы

В период с 2008 по 2012 годы на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России в исследование включены 697 практически здоровых женщин европеоидной расы в возрасте 35–55 лет, длительно (более 10 лет) проживающих в Санкт-Петербурге и подписавших информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались женщины в менопаузе, женщины, регулярно употреблявшие медикаментозные препараты, содержащие витамин D, имеющие патологию эндокринной системы (сахарный

диабет 1-го типа, сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, тиреотоксикоз, синдром Кушинга, акромегалия, гипогонадизм, гиперпаратиреоз), а также женщины с артериальной гипертензией 2–3-й степени и/или на регулярной антигипертензивной терапии, с наличием в анамнезе ишемической болезни сердца, кардиомиопатии, врожденных или приобретенных пороков сердца, миокардитов, сердечной недостаточности, получающие любую гиполипидемическую терапию. Критериями невключения также являлись наличие патологии желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции, патологии почек и печени с нарушением функции, онкологических заболеваний в анамнезе в течение последних 5 лет, прием глюкокортикостероидов.

Всем женщинам было проведено антропометрическое обследование с измерением роста (м), массы тела (кг), окружности талии (см) и расчетом индекса массы тела (ИМТ) (кг/м^2).

Показатели липидного спектра — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), ХС ЛПВП — оценивались стандартным ферментативным методом с использованием набора реактивов для анализатора Roche Diagnostics Cobas Integra 400 (Germany). По формуле Фридвальда произведен расчет концентрации ХС ЛПНП.

Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), за абдоминальное ожирение (АО) принимали показатели окружности талии равные или более 80 см, за дислипидемию — повышение значений ОХС более 5,2 ммоль/л, или уровня ТГ более 1,7 ммоль/л, или уровня ХС ЛПНП более 2,5 ммоль/л, или снижение уровня ХС ЛПВП ниже 1,2 ммоль/л.

Оценка уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводилась иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Abbott Architect 8000 (США). За дефицит витамина D принимался уровень 25(OH) D < 50 нмоль/л (20 нг/мл), за недостаточность — от 50 до 75 нмоль/л, за нормальный уровень обеспеченности витамином D принималась концентрация, равная или превышающая 50 нмоль/л (30 нг/мл) [7].

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови производилось при помощи метода фенольной экстракции. Полиморфизмы *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570) и *TaqI* (rs731236) гена *VDR* оценивались методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом. После рестрикции определялись следующие генотипы *BsmI (BB, Bb, bb)*, *ApaI (AA, Aa, aa)*, *TaqI (TT, Tt, tt)* и *FokI (FF, Ff, ff)*. Генотипирование было выполнено у 454 из 697 включенных в исследование женщин.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с использованием пакета STATISTICA v7 (StatSoft, США). Сравнение групп по исследуемым показателям проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, а характеристики групп описывались с помощью среднего ± стандартного отклонения (при нормальном распределении). Ассоциации между количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Проводился анализ встречаемости качественных показателей с помощью критерия χ^2. Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска рассчитывали отношение шансов (OR). Также проводился регрессионный анализ. Критерием статистической значимости получаемых результатов считали общепринятую величину $p < 0,05$ [8].

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ И СТАТУС ВИТАМИНА D У ЖЕНЩИН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АБДОМИНАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ

Показатель	Группа		
	АО (–) n = 171	АО (+) n = 526	p
ОХС, мМоль/л	5,11 ± 1,12	5,45 ± 0,93	< 0,01
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,10 ± 1,62	3,55 ± 1,11	< 0,01
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,56 ± 0,37	1,42 ± 0,37	< 0,05
ТГ, мМоль/л	0,95 ± 0,50	1,32 ± 0,74	< 0,001
25 (OH)D, нМоль/л	52,2 ± 19,93	46,62 ± 19,48	< 0,05
Статус витамина D			
Дефицит, n (%)	88 (51)	342 (65)	нз
Недостаток, n (%)	61 (36)	147 (28)	нз
Норма, n (%)	22 (13)	37 (7)	нз

Примечание: АО — абдоминальное ожирение; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; нз — различия незначимы.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА СЫВОРОТКИ КРОВИ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Показатели липидного спектра сыворотки крови	Уровень 25 (OH)D в сыворотке крови (нМоль/л)			
	Норма ≥ 75 (1)	Недостаток от 50 до 75 (2)	Дефицит < 50 (3)	P
ОХС, мМоль/л	5,40 ± 0,08	5,20 ± 0,10	5,18 ± 0,06	нз
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,20 ± 0,17	3,38 ± 0,12	3,19 ± 0,07	нз
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,69 ± 0,08	1,53 ± 0,03	1,52 ± 0,03	$p_{1–3} < 0,01$
ТГ, мМоль/л	1,12 ± 0,09	1,04 ± 0,05	1,21 ± 0,05	$p_{2–3} < 0,05$

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; нз — различия незначимы.

Результаты

Среди 697 обследованных женщин в возрасте от 35 до 55 лет (в среднем 43,5 ± 0,3 года) АО выявлено у 526 человек (75,5%), в то время как показатель окружности талии менее 80 см имела 171 (24,5%) женщина. При оценке показателей липидного спектра крови нарушения метаболизма липидов были диагностированы у 485 человек. Увеличение уровня ОХС выявлено у 342 обследованных женщин (49,0%), увеличение уровня ХС ЛПНП — у 443 (63,6%), гипертриглицеридемия — у 163 (23,4%), снижение уровня ХС ЛПВП — у 224 женщин (32,2%).

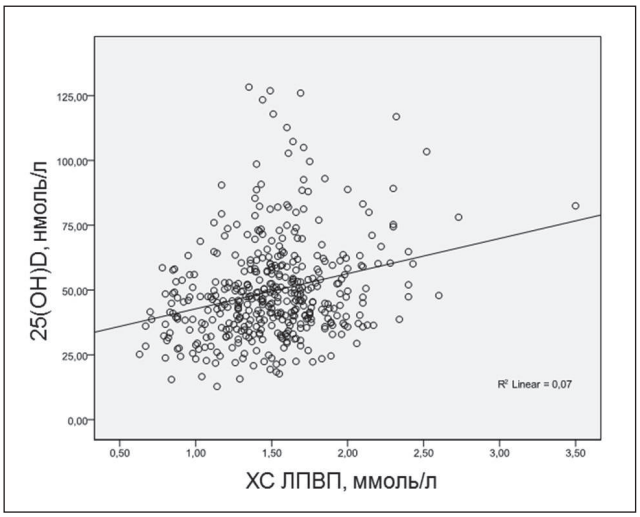
Установлено, что уровень ОХС, ХС ЛПНП и ТГ был выше, а уровень ХС ЛПВП ниже у женщин с АО по сравнению со значениями данных показателей у женщин без АО (табл. 1).

Проведенный линейный регрессионный анализ показал, что на содержание ХС ЛПВП и ТГ наибольшее влияние оказывали такие показатели, как ИМТ ($R^2 = 0,13$, $p < 0,001$ и $R^2 = 0,08$, $p < 0,001$ соответственно) и окружность талии ($R^2 = 0,13$, $p < 0,001$ и $R^2 = 0,11$, $p < 0,001$ соответственно).

Установлено, что нормальный уровень 25(OH)D в крови имели пятьдесят девять женщин (9,4%), в то время как его недостаток или дефицит был выявлен у 90,6% обследованных. Концентрация 25(OH)D была ниже в группе женщин с АО, однако дефицит витамина D с одинаковой частотой был представлен у лиц с АО и без него. При проведении сравнения показателя 25(OH)D в зависимости от ИТМ установлено, что у женщин с избыточной массой тела или ожирением в отличии от лиц с нормальной массой тела дефицит витамина D был представлен более часто ($\chi^2 = 4,32$, $p < 0,05$ и $\chi^2 = 6,29$, $p < 0,05$ соответственно).

В соответствии с данными, представленными в таблице 2, женщины с дефицитом витамина D имели более низкие значения ХС ЛПВП по сравнению с лицами с нормальным уровнем обеспеченности витамином D, что было подтверждено в ходе проведения регрессионного анализа, результаты которого установили связь между уровнем 25(OH)D и содержанием ХС ЛПВП в сыворотке крови ($R^2 = 0,07$, $p = 0,0008$) (рис.). Несмотря на статистические различия в уровне ТГ при различном уровне обеспеченности витамином D, результаты линейного регрессионного анализа не выявили связи между концентрацией 25(OH)D, уровнем ТГ или других атерогенных липопротеинов ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что наличие или отсутствие связей прослеживалось независимо от наличия у женщин АО.

Рисунок. Содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и 25(OH)D в сыворотке крови (результаты линейного регрессионного анализа)



Примечание: ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

При определении риска дислипидемии в зависимости от уровня обеспеченности витамином D был выявлен ряд закономерностей. Установлено, что при

Таблица 3

РИСК НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Параметр	Уровень 25 (OH)D в сыворотке крови (нМоль/л) ОШ [95 % ДИ]		
	Норма ≥ 75	Недостаток 50–75	Дефицит < 50
Снижение ХС ЛПВП	1	2,16 [0,88–5,32]	2,60 [1,04–6,49]
Повышение уровня ТГ	1	1,29 [0,55–3,05]	1,40 [0,58–3,38]
Повышение уровня ХС ЛПНП	1	0,58 [0,22–1,14]	0,64 [0,45–1,23]

Примечание: ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

ЧАСТОТЫ ГЕНОТИПОВ ВАРИАНТОВ RS7975232, RS1544410, RS731236 И RS2228570 ГЕНА *VDR* В ИССЛЕДУЕМОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Частоты генотипов различных вариантов гена *VDR* (%)			
rs7975232 (*ApaI*)	TT *(AA)*	TG *(Aa)*	GG *(aa)*
n = 454	25,1	54,9	20,0
rs1544410 (*BsmI*)	GG *(BB)*	GA *(Bb)*	AA *(bb)*
n = 449	24,3	57,7	18,0
rs731236 (*TaqI*)	TT *(TT)*	TC *(Tt)*	CC *(tt)*
n = 454	45,1	42,7	12,2
rs2228570 (*FokI*)	CC *(FF)*	CT *(Ff)*	TT *(ff)*
n = 402	28,4	50,5	21,1

дефиците витамина D риск снижения ХС ЛПВП увеличивается в 2,60 раза (отношение шансов и 95-процентный доверительный интервал — ОШ [95 % ДИ]: 2,60 [1,04–6,49]), в то время как риск повышения ТГ и ХС ЛПНП остается таким же, как при нормальном уровне обеспеченности витамином D (табл. 3).

Таким образом, среди выявленных нарушений липидного спектра крови только снижение уровня ХС ЛПВП было ассоциировано с наличием дефицита витамина D.

Результаты проведенного молекулярно-генетического исследования показали, что встречаемость и распределение генотипов *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) полиморфизмов гена *VDR* у обследованных женщин соответствовали равновесию Харди–Вайнберга (табл. 4).

Результаты исследования не выявили различий между концентрацией 25 (OH)D в сыворотке крови у женщин-носителей *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232), *TaqI* (rs731236) и *FokI* (rs2228570) вариантов гена *VDR*. В то же время были выявлены значимые различия в показателях липидограммы. Так, наиболее высокий уровень ТГ был характерен для лиц с GG (*BB)* генотипом *BsmI* полиморфизма (rs1544410) гена *VDR* по сравнению с носителями A (*b*) аллеля (GA, AA (*Bb, bb*) генотипы). Также у лиц с генотипами TT (*AA*) и TG (*Aa*) *ApaI* полиморфизма (rs7975232) гена *VDR* уровень ОХС и уровень ХС ЛПНП были более высокими, чем у носителей генотипа GG (*aa)* данного гена (табл. 5).

Обсуждение

Известно, что нарушения липидного метаболизма играют ключевую роль в развитии атеросклероза. Выявление факторов, способствующих формированию атерогенных изменений липидного спектра крови, является неотъемлемой частью профилактической медицины, направленной на предупреждение развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведенное нами исследование продемонстрировало высокую встречаемость АО и недостатка/дефицита витамина D среди женщин. Необходимо отметить, что ожирение, особенно абдоминального типа, является фактором риска развития как дислипидемии, так и дефицита витамина D. Результаты нашей работы показали, что атерогенные изменения липидного спектра крови, такие как гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП и снижение

уровня ХС ЛПВП, были чаще в группе пациенток с АО по сравнению с женщинами, имеющими нормальные значения окружности талии. При анализе уровня обеспеченности витамином D установлено, что дефицит витамина D чаще встречался у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, однако встречаемость дефицита витамина D не зависела от наличия или отсутствия АО. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, продемонстрировавших высокую частоту дефицита витамина D, а также нарушений липидного обмена у больных ожирением [9, 10].

В последние годы получены данные о наличии взаимосвязи между дефицитом витамина D и развитием атерогенных изменений липидного спектра крови. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D и дислипидемии у пациентов с ожирением, существует мнение, что именно ожирение является связующим звеном между низким уровнем обеспеченности витамином D и снижением ХС ЛПВП, повышением ТГ и ХС ЛПНП [9]. Од-

Таблица 5

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ И 25(OH)D У НОСИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *VDR*

Параметр	***VDR* генотипы и аллели**			
rs7975232 (*ApaI*)				
	TT	TG *(Aa)*	GG *(aa)*	A аллель
ОХС, мМоль/л	5,49 ± 0,15#	5,53 ± 0,08#	5,14 ± 0,15	5,52 ± 0,07#
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,47 ± 0,13#	3,37 ± 0,07	3,25 ± 0,12	3,54 ± 0,06#
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,40 ± 0,05	1,37 ± 0,03	1,36 ± 0,05	1,38 ± 0,02
ТГ, мМоль/л	1,46 ± 0,10	1,32 ± 0,05	1,40 ± 0,05	1,36 ± 0,05
25 (OH)D, нМоль/л	54,39 ± 3,31	48,88 ± 2,42	49,86 ± 4,27	51,11 ± 1,96
#p < 0,05 в сравнении с *aa* генотипом				
rs1544410 (*BsmI*)				
	GG *(BB)*	GA *(Bb)*	AA *(bb)*	*b аллель*
ОХС, мМоль/л	5,44 ± 0,14	5,37 ± 0,07	5,56 ± 0,13	5,40 ± 0,06
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,44 ± 0,12	3,44 ± 0,06	3,60 ± 0,14	3,45 ± 0,06
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,37 ± 0,04	1,39 ± 0,02	1,36 ± 0,10	1,38 ± 0,02
ТГ, мМоль/л	1,54 ± 0,09*	1,28 ± 0,04	1,40 ± 0,08*	1,32 ± 0,04**
25 (OH)D, нМоль/л	49,72 ± 2,57	48,68 ± 1,96	48,31 ± 3,18	50,05 ± 1,95
* p < 0,05 в сравнении с *Bb* генотипом, **p < 0,05 в сравнении *BB* генотипом				
rs731236 (*TaqI*)				
	TT *(TT)*	TC *(Tt)*	CC *(tt)*	
ОХС, мМоль/л	5,48 ± 0,08	5,35 ± 0,07	5,61 ± 0,22	
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,53 ± 0,08	3,39 ± 0,07	3,58 ± 0,19	
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,38 ± 0,03	1,37 ± 0,03	1,36 ± 0,47	
ТГ, мМоль/л	1,35 ± 0,05	1,31 ± 0,06	1,48 ± 0,13	
25 (OH)D, нМоль/л	48,29 ± 2,27	49,88 ± 1,98	50,33 ± 3,60	
p > 0,05				
rs2228570 (*FokI*)				
	CC *(FF)*	CT *(Ff)*	TT *(ff)*	
ОХС, мМоль/л	5,42 ± 0,12	5,47 ± 0,09	5,33 ± 0,11	
ХС ЛПНП, мМоль/л	3,40 ± 0,06	3,59 ± 0,08	3,41 ± 0,13	
ХС ЛПВП, мМоль/л	1,40 ± 0,04	1,34 ± 0,03	1,35 ± 0,21	
ТГ, мМоль/л	1,33 ± 0,07	1,38 ± 0,05	1,33 ± 0,08	
25 (OH)D, нМоль/л	51,45 ± 4,21	47,53 ± 3,56	45,90 ± 2,85	
p > 0,05				

Примечание: ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

нако выявленные нами ассоциации между низким содержанием 25 (OH)D и изменениями показателей липидного спектра крови как у пациентов с АО, так и у лиц с нормальной массой тела позволяют предполагать наличие других, в том числе и генетических механизмов, опосредующих данную взаимосвязь, как было установлено в ранее проведенных исследованиях [11].

Для объяснения наличия связи между низким уровнем обеспеченности витамином D и дислипидемией ранее был предложен ряд гипотез. Так, с учетом наличия общего субстрата у холестерина и колекальциферола в виде 7-дегидрохолестерина предполагается, что продолжительность воздействия солнечного света, а именно УФ-лучей B-типа, помимо влияния на синтез предшественников витамина D, может оказывать стимулирующее действие на синтез холестерина, увеличивая концентрацию последнего. Доказательством этого могут быть результаты, опубликованные D. S. Grimes и соавторами (1996), которые, основываясь на эпидемиологических данных, показали, что концентрация холестерина в крови растет с удаленностью от экватора и с уменьшением продолжительности получаемого солнечного света, а также имеет сезонные колебания уровня с наименьшим значением холестерина в течение летнего периода года [12].

Кроме этого, результаты проведенных исследований показали, что дефицит витамина D может быть связан с нарушением функции β-клеток поджелудочной железы и увеличением инсулинорезистентности, которая, бесспорно, оказывает негативное влияние на метаболизм липопротеинов и приводит к увеличению содержания ТГ и снижению уровня ХС ЛПВП.

В рамках еще одной гипотезы рассматривается возможность участия витамина D в синтезе желчных кислот в печени. Так, в исследовании на различных клеточных линиях крыс A. K. Gupta и соавторы (1989) показали, что витамин D ингибирует активность ключевых ферментов (3-гидрокси-3-метилглютарил КоА-редуктазы и 14α-деметилазы ланостерола) синтеза холестерина. В результате снижения ингибирующего влияния на ферменты в условиях дефицита витамина D может наблюдаться повышение уровня холестерина [12].

По данным нашей работы, установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и низкими значениями ХС ЛПВП независимо от наличия или отсутствия у обследованных женщин АО. Также было показано, что при низком уровне обеспеченности витамином D риск снижения ХС ЛПВП увеличивается в 2,6 раза. Выявленные нами закономерности согласуются с данными, полученными в результате клинических и экспериментальных исследований [14]. Среди возможных механизмов, объясняющих взаимосвязь между уровнем обеспеченности витамином D и снижением ХС ЛПВП, рассматривается участие витамина D в регуляции обратного транспорта холестерина. Так, в экспериментальной работе K. Yin и соавторы (2015) обнаружили, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением уровня ХС ЛПВП и способствует прогрессированию атеросклероза за счет нарушения обратного транспорта холестерина, опосредованного АТФ-связывающим кассетным транспортером A1 (ATP-binding cassete (ABC) sub-family A member 1 transporter, ABCA1) и печеночным X-рецептором (liver X receptor, LXRs). Было показано, что $1,25(OH)_2D$ способствует формированию ХС ЛПВП в клетках гепатобластомы, а в пенистых клетках, полученных из макрофагов моноцитарного ряда THP-1, увеличивает экспрессию LXRs, ABCA1, белка-транспортера ABCG1 (ABC sub-family G member 1 transporter), обеспечивающего перенос холестерина из внутриклеточного матрикса на зрелые частицы ЛПВП, повышает отток холестерина и поляризует макрофаги до фенотипа M2 с уменьшенной экспрессией воспалительных цитокинов при липополисахаридной стимуляции [15]. Также необходимо учитывать и возможность под влиянием витамина D модификации экспрессии гена аполипопротеина A-I (apo A-I). Дополнительно к вышесказанному считается, что $1,25(OH)_2D$ вызывает повышение активности CYP27A1 в печени через VDR-зависимую сигнализацию киназы, фосфорилирующей N-концевой фрагмент транскрипционного фактора гена c-Jun (c-Jun-N-terminal-kinase, JNK 1,2), стресс-активирующей протеинкиназы, которая играет ведущую роль в активации пути обратного транспорта холестерина (LXRs / ABCA1 / ABCG1) [16].

В нашей работе не выявлено взаимосвязи между уровнем 25(OH)D и содержанием ТГ и ХС ЛПНП. Подобные результаты получены и другими исследователями, однако в ряде работ показано, что дефицит витамина D ассоциирован с повышением уровней ТГ и ХС ЛПНП [17]. Несоответствия результатов исследований могут быть отчасти обусловлены точностью оценки параметров липидного спектра крови, что определяет целесообразность применения прямых методов измерения концентрации ХС ЛПНП и богатых триглицеридами частиц, а также особенностями исследуемых популяций.

Взаимосвязь витамина D с развитием атерогенных дислипидемий может быть обусловлена и влиянием генетических факторов, среди которых рассматриваются полиморфные варианты гена рецептора

витамина D (ген *VDR*). Установлено, что rs1544410 (*BsmI*), rs7975232 (*ApaI*) и rs731236 (*TaqI*) полиморфизмы, локализованные в 3′-нетранслируемой области *VDR* гена, отвечают за стабильность мРНК и экспрессию рецепторов витамина D, в то время как rs2228570 (*FokI*) полиморфизм локализован вблизи промоторного региона и регулирует активность гена *VDR* посредством замены аминокислотной последовательности в молекуле белка. Результаты исследований относительно вклада молекулярных механизмов в развитие изменений показателей липидного спектра крови носят противоречивый характер. В ряде работ показано, что носительство полиморфных вариантов гена *VDR* ассоциировано с метаболическими нарушениями в условиях дефицита витамина D [18, 19], в других исследованиях данные взаимосвязи не были подтверждены [20]. Так, в исследовании, проведенном U. Tworowska-Bardzińska и соавторами (2008), у носителей *BsmI* (BB генотип) полиморфизма гена *VDR* был выявлен только более высокий уровень ХС ЛПНП, в то время как отсутствовали связи между носительством генотипов и антропометрическими параметрами, характеризующими метаболический синдром, и показателями метаболизма глюкозы.

Проведенное нами исследование выявило различия в показателях липидного спектра крови и повышение фракций атерогенных липопротеинов у носителей *BsmI* (rs1544410) и *ApaI* (rs7975232) полиморфизмов гена *VDR*. Так, носители генотипа GG (BB) *BsmI* полиморфизма (rs1544410) имели более высокий уровень ТГ, а носители TT (AA) и TG (Aa) генотипов *ApaI* полиморфизма (rs7975232) имели более высокие значения ОХС и ХС ЛПНП. Подобные результаты были получены и другими исследователями, где гетерозиготные носители полиморфизма *FokI* (Ff) имели более высокую концентрацию ТГ и более низкую концентрацию ХС ЛПВП, чем лица с FF и ff генотипами [18].

Следует отметить, что все предложенные выше механизмы напрямую или опосредованно могут приводить к нарушению липидного обмена у лиц с исходным недостатком и дефицитом витамина D, что подтверждается результатами обследования 20 360 субъектов, включенных в 2009–2011 годах в базу данных Very Large Database of Lipids, согласно которым было установлено, что дефицит витамина D ассоциирован как со снижением ХС ЛПВП, так и с повышением уровня атерогенных фракций липопротеинов (ХС ЛПНП, ТГ и ОХС) [17]. В отношении же молекулярно-генетических маркеров большинство экспертов подчеркивают тот факт, что наличие ассоциаций между отдельными полиморфизмами гена *VDR* и метаболическими нарушениями, в том числе и дислипидемией, в основном наблюдается на фоне недостатка и дефицита витамина D. Поэтому ответить на вопрос, являются ли полученные связи истинными или тесно сопряжены с низким уровнем 25 (OH)D, без проведения масштабных популяционных исследований до настоящего времени невозможно.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили представление о высокой распространенности АО, дислипидемии и дефицита витамина D у женщин в возрасте 35–55 лет, проживающих в Северо-Западном регионе РФ. Полученные данные продемонстрировали наличие ассоциации между полиморфными вариантами гена *VDR* и атерогенными изменениями липидного спектра крови в условиях недостатка и дефицита витамина D.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment strategy for dyslipidemia in cardiovascular disease prevention: focus on old and new drugs. Pharmacy (Basel). 2018;6(1):10. doi:10.3390/pharmacy6010010

2. Мешков А. Н., Ершова А. И., Деев А. И., Метельская В. А., Жернакова Ю. В., Ротарь О. П. и др. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–67. doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67 [Meshkov AN, Ershova AI, Deev AI, Metelskaya VA, Zhernakova YuV, Rotar OP et al. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the ESSE-RF study for the years 2012–2014. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(4):62–7. doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-62-67. In Russian].

3. Ротарь О. П., Либис Р. А., Исаева Е. Н., Ерина А. М., Шавшин Д. А., Могучая Е. В. и др. Распространенность метаболического синдрома в разных регионах РФ. Российский кардиологический журнал. 2012;2(94):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62 [Rotar OP, Libis RA, Isaeva EN, Erina AM, Shavshin DA, Moguchaya EV et al. Metabolic syndrome prevalence in Russian cities. Russian J Cardiol. 2012;2(94):55–62. doi:10.15829/1560-4071-2012-2-55-62. In Russian].

4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Chem Biol. 2014;21(3):319–329. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016

5. Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. Biomed Res Int. 2015;2015:109275. doi:10.1155/2015/109275

6. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. Circulation. 2012;126(3):270–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077875

7. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. Проблемы эндокринологии. 2016:62(4):60–84. doi:10.14341/probl201662460-8 [Pigarova EA, Rozhinskaya IY, Belaya ZE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. Problems of Endocrinology. 2016:62(4):60–84. doi:10.14341/probl201662460-8. In Russian].

8. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с. [Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of programs STATISTICA. M.: MediaSphera, 2000. 312 p. In Russian].

9. Azevedo FR, Caramelli B. Hypovitaminosis D and obesity — coincidence or consequence. Eur Endocrinol. 2013;9 (2):128–131. doi:10.17925/EE.2013.09.02.128

10. Каронова Т. Л., Гринева Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). Остеопороз и остеопатии. 2013;3:3–7. doi:10.14341/osteo201333-7 [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM, Belyaeva OD et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation (St. Petersburg and Petrozavodsk). Osteoporosis and Bone Diseases. 2013;3:3–7. doi:10.14341/osteo201333-7. In Russian].

11. Papandreou D, Hamid ZTN. The role of vitamin D in diabetes and cardiovascular disease: an updated review of the literature. Dis Markers. 2015;2015:580474. doi:10.1155/2015/580474

12. Grimes DS, Hindle E, Dyer T. Sunlight, cholesterol and coronary heart disease. QJM. 1996;89(8):579–589.

13. Gupta AK, Sexton RC, Rudney H. Effect of vitamin D3 derivatives on cholesterol synthesis and HMG-CoA reductase activity in cultured cells. J Lipid Res. 1989;30(3):379–86.

14. Sarmiento-Rubiano LA, Angarita Ruidiaz JA, Suarez Dávila HF, Suarez Rodríguez A, Rebolledo-Cobos RC, Becerra JE. Relationship between serum vitamin D levels and HDL cholesterol in postmenopausal women from Colombian Caribbean. J Nutr Metab. 2018;2018:9638317. doi:10.1155/2018/96383170

15. Yin K, You Y, Swier V, Tang L, Radwan MM, Pandya AN et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015;35(11):2432–2442. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306132

16. Wagatsuma A, Sakuma K. Vitamin D signaling in myogenesis: potential for treatment of sarcopenia. Biomed Res Int. 2014;121254:13 doi:10.1155/2014/121254

17. Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K, Jones SR et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study. J Clin Lipidol. 2016;10(1):72–81. doi:10.1016/j.jacl.2015.09.006

18. Schuch NJ, Garcia VC, Vivolo SR, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. Nutr J. 2013;12:96. doi:10.1186/1475-2891-12-96

19. Al-Hazmi AS, Al-Mehmadi MM, Al-Bogami SM, Shami AA, Al-Askary AA, Alomery AM et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms as a risk factor for obesity in Saudi men. Electron Physician. 2017;9(10):5427–5433. doi:10.19082/5427

20. Tworowska-Bardzińska U, Lwow F, Kubicka E, Łaczmański Ł, Jedzrzejuk D, Dunajska K et al. The vitamin D receptor gene BsmI polymorphism is not associated with anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2008;24(9):514–518. doi:10.1080/09513590802302985

Информация об авторах

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, врач-эндокринолог, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Беляева Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, врач-кардиолог, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории метаболического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры внутренних болезней, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: olgad.bel@gmail.com, ORCID: 0000–0002–5349–2227;

Быстрова Анна Андреевна — кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог, внешний научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, e-mail: abystrova@inbox.ru, ORCID: 0000–0002–0904–8575;

Андреева Алена Тимуровна — врач-эндокринолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, аспирант кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология», e-mail: arabicaa@gmail.com;

Козырева Александра Анатольевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: klyushina_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–9598–8821;

Цветкова Елена Васильевна — младший научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бурмистрова Дарья Андреевна — ординатор кафедры внутренних болезней по специальности «Эндокринология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: dashaburrm@gmail.com, ORCID: 0000–0002–7935–237X;

Костарева Анна Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–9349–6257;

Шляхто Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, член Президиума РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Российского кардиологического общества, главный кардиолог Санкт-Петербурга, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по Северо-Западному, Приволжскому, Северо-Кавказскому, Южному федеральным округам, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г. Ф. Ланга с клиникой

ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru, ORCID 0000–0003–2929–0980.

Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: karonova_tl@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Olga D. Belyaeva, MD, PhD, DSc, Professor, Faculty Department of Internal Diseases, Leading Researcher, Metabolic Syndrome Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Professor, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: olgad.bel@gmail.com, ORCID: 0000–0002–5349–2227;

Anna A. Bystrova, MD, Leading Researcher, Diabetology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Assistant Professor, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, e-mail: abystrova@inbox.ru, ORCID: 0000–0002–0904–8575;

Alena T. Andreeva, MD, Post-Graduate Student, Department of Endocrinology, Junior Researcher, Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: arabicaa@gmail.com;

Alexandra A. Kozyreva, MD, Senior Researcher, Molecular Cardiology and Genetics Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: klyushina_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0001–9598–8821;

Daria A. Burmistrova, MD, Clinical Resident, Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: dashaburrm@gmail.com, ORCID: 0000–0002–7935–237X;

Anna A. Kostareva, MD, PhD, Head, Molecular Biology and Genetics Institute, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: kostareva_aa@almazovcentre.ru, ORCID: 0000–0002–9349–6257;

Eugene V. Shlyakhto, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Member of the Presidium of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, General Director, Almazov National Medical Research Centre, Head, Faculty Department of Internal Diseases # 2, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, President, Russian Cardiology Society, Chief Cardiologist of St. Petersburg, Chief Freelance Cardiologist of the Ministry of Health of Russia for North-West, Volga Region, North Caucasian, Southern Federal Districts, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru, ORCID 0000–0003–2929–0980.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.4

Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани

Л. Б. Васильева[1], М. С. Артемьева[1], И. Ма[1], К. А. Кондратов[1], А. Д. Анопова[1], А. Е. Неймарк[1], А. Ю. Бабенко[1], А. В. Федоров[1]
[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Федоров Антон Владимирович, ФГБУ ««НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702–37–77.
E-mail: antonfedorow@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.11.19 и принята к печати 21.11.19.

Резюме

Цель исследования — определить влияние морбидного ожирения, нарушения углеводного обмена (НУО) и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в подкожной и висцеральной жировой ткани. **Материалы и методы.** В исследование было включено 30 пациентов женского пола с ожирением. У 11 пациентов ожирению сопутствовало нарушение углеводного обмена. Группу контроля составили 10 практически здоровых женщин без ожирения. У всех пациентов с ожирением забор подкожной и висцеральной жировой ткани осуществлялся во время бариатрической операции. У пациентов с ожирением через 1 год после вмешательства и индивидуумов из группы контроля осуществлялся забор подкожной жировой ткани. Уровни циркулирующих в крови белков адипонектина и лептина определяли иммуноферментным методом. Количество мРНК адипонектина и лептина в жировой ткани анализировали с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** В течение первого послеоперационного года у всех пациентов наблюдалось монотонное снижение индекса массы тела. После операции уровни циркулирующих в крови адипонектина и лептина вернулись к референсным значениям для здоровой популяции. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с ожирением в подкожной жировой ткани уровень мРНК адипонектина понижен в 1,4 раза ($p < 0,01$), а уровень мРНК лептина не изменен. В висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением и НУО уровень мРНК адипонектина понижен в 2 раза ($p < 0,01$), по сравнению с пациентами без НУО. Как у пациентов с ожирением, так и у пациентов с ожирением и НУО, в висцеральной жировой ткани, по сравнению с подкожной, уровни мРНК обоих адипокинов понижены более чем в 2 раза ($p < 0,05$). В подкожной жировой ткани через 1 год после бариатрического вмешательства уровень мРНК адипонектина понижается в 4,5 раза ($p < 0,01$) у пациентов с ожирением, а уровень мРНК лептина понижается в 3,1 раза ($p < 0,01$) у пациентов с ожирением и в 1,5 раза ($p < 0,05$) у пациентов с ожирением и НУО. Ни для адипонектина, ни для лептина не обнаружено статистически значимых связей между уровнями их мРНК из жировой ткани различной локализации. Также не обнаружено статистически значимых связей между уровнями белковых продук-

тов исследуемых адипокинов в крови и их экспрессией на уровне мРНК в жировой ткани. **Заключение.** Результаты работы указывают на то, что уровни мРНК адипонектина и лептина в клетках жировой ткани зависят от локализации жировой ткани, наличия ожирения и НУО, а также меняются в ответ на бариатрические вмешательства.

Ключевые слова: адипонектин, лептин, ожирение, нарушение углеводного обмена, подкожная и висцеральная жировая ткань, бариатрическая хирургия

Для цитирования: Васильева Л.Б., Артемьева М.С., Ма И., Кондратов К.А., Анопова А.Д., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю., Федоров А.В. Влияние ожирения, нарушения углеводного обмена и бариатрической хирургии на уровни мРНК адипонектина и лептина в различных депо жировой ткани. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):568–576. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-568-576***

The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots

L.B. Vasileva[1], M.S. Artemyeva[1], Yi. Ma[1], K.A. Kondratov[1], A.D. Anopova[1], A.E. Neymark[1], A. Yu. Babenko[1], A.V. Fedorov[1]
[1] Almazov National Medical Research Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Anton V. Fedorov,
Almazov National Medical Research Centre, 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341 Russia.
E-mail: antonfedorow@gmail.com

Received 9 November 2019;
accepted 21 November 2019.

Abstract

Objective. To determine the effect of morbid obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in subcutaneous and visceral adipose tissue. **Design and methods.** The study included 30 obese female patients. Eleven patients had co-existent impaired carbohydrate metabolism. The control group consisted of 10 healthy non-obese women. In all obese patients, subcutaneous and visceral adipose tissue samples were taken during bariatric surgery. In obese patients 1 year after the intervention and in control individuals subcutaneous adipose tissue samples were collected. The circulating levels of adiponectin and leptin were determined by the enzyme immunoassay. The amount of adiponectin and leptin mRNA in adipose tissue were analyzed by real-time polymerase chain reaction. **Results.** During the first postoperative year, all patients showed a monotonous decrease in body mass index. After the surgery, the circulating levels of adiponectin and leptin returned to reference values (for healthy population). Compared with the control group, obese patients showed 1,4-times lower adiponectin mRNA level ($p < 0,01$) in subcutaneous adipose tissue, while leptin mRNA level did not change. In obese patients with impaired carbohydrate metabolism, the adiponectin mRNA level was twice lower in visceral adipose tissue ($p < 0,01$), compared to patients without impaired carbohydrate metabolism. In obese patients with and without impaired carbohydrate metabolism, mRNA levels of adipokines were more than 2-times lower in visceral adipose tissue compared to subcutaneous adipose tissue ($p < 0,05$). In subcutaneous adipose tissue, 1 year after bariatric intervention, adiponectin mRNA level decreases by 4,5 times ($p < 0,01$) in obese patients, and leptin mRNA level decreases by 3,1 times ($p < 0,01$) in patients with obesity and by 1,5 times ($p < 0,05$) in patients with obesity and impaired carbohydrate metabolism. Neither adiponectin nor leptin mRNA levels from adipose tissue of different localization showed statistically significant correlation. No

correlation was found between the levels of circulating adipokines and their mRNA amount in adipose tissue. **Conclusions.** Our results indicate that adiponectin and leptin mRNA levels in adipose tissue cells depend on their localization in the body, as well as the presence of obesity and impaired carbohydrate metabolism. We also showed that adiponectin and leptin mRNA levels in adipose tissue change in response to bariatric surgery.

Key words: adiponectin, leptin, obesity, impaired carbohydrate metabolism, subcutaneous and visceral adipose tissue, bariatric surgery

For citation: Vasileva LB, Artemyeva MS, Ma Yi, Kondratov KA, Anopova AD, Neymark AE, Babenko AYu, Fedorov AV. The effect of obesity, impaired carbohydrate metabolism and bariatric surgery on adiponectin and leptin mRNA levels in different adipose tissue depots. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(5):568–576. ***doi:10.18705/1607-419X-2019-25-5-568-576***

Введение

Распространенность ожирения является актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Избыточное накопление жировой ткани способствует развитию ряда серьезных заболеваний, включая патологию сердечно-сосудистой системы и нарушения метаболизма [1].

Жировая ткань обладает эндокринной функцией, которая реализуется в секреции различных метаболитов и адипокинов. Адипокины — это сигнальные пептиды, которые, действуя как на локальном, так и на системном уровнях, регулируют ключевые метаболические процессы [2, 3]. К наиболее важным, с клинической точки зрения, адипокинам принадлежат адипонектин и лептин [4]. Адипонектин обладает антивоспалительным действием и контролирует чувствительность к инсулину [5]. Лептин контролирует аппетит и энергетический метаболизм [6].

При развитии ожирения меняются как количество, так и свойства адипоцитов, что приводит к изменению уровней секретируемых ими адипокинов. В частности, при ожирении уменьшается уровень адипонектина и увеличивается уровень лептина в крови [2, 7, 8]. Висцеральное ожирение обычно является самым ранним компонентом метаболического синдрома [9]. Известно, что висцеральная жировая ткань (ВЖТ) обладает большей активностью в отношении продукции провоспалительных цитокинов и адипокинов, усиливающих инсулинорезистентность. Дисфункция висцеральных адипоцитов и изменение продукции ими адипокинов рассматриваются как вероятные причины нарушений, лежащих в основе развития метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [10]. Важным механизмом изменения продукции адипокинов является нарушение чувствительности адипоцитов к инсулину и лептину, что приводит к развитию гиперинсулинемии, гиперлептинемии и дефицита адипонектина, хорошо описанных при висцеральном ожирении [7, 11].

Бариатрическая хирургия — сравнительно новый метод лечения ожирения и СД2, эффективный в отношении снижения массы тела, нормализации уровней адипокинов в крови [12, 13], устранения симптомов нарушения чувствительности клеток к инсулину, а также улучшения течения связанных с ожирением заболеваний (СД2, артериальной гипертензии, дислипидемии) [14]. Эффекты бариатрических операций основаны на нескольких факторах. Во-первых, за счет уменьшения объема желудка обеспечивается контроль над количеством принимаемой еды, во-вторых, снижается аппетит. После операции пациент соблюдает специальный режим питания, но в отличие от питания до операции его, как правило, меньше беспокоит чувство голода. Также облегчается контроль аппетита, за счет чего достигается значительное снижение массы тела. Самыми распространенными бариатрическими операциями сегодня являются продольная резекция желудка и желудочное шунтирование. Стандартом выполнения бариатрических операций является лапароскопический доступ.

За прошлые несколько десятилетий в исследованиях метаболизма жировой ткани произошел огромный прогресс. Была установлена роль адипоцитов как центральных участников в регуляции системного энергетического гомеостаза. Адипоциты координируют эти процессы, в том числе и путем регуляции различных уровней экспрессии генов адипокинов, вовлеченных в контроль жирового и глюкозного метаболизма, уравновешивая, таким образом, метаболические потребности в сторону положительного или отрицательного энергетического баланса. Углубленное изучение механизмов регуляции адипокинов в жировой ткани различной локализации имеет большое практическое значение, позволяя определить новые мишени лечения ожирения и связанных с ним нарушений обмена веществ, включая нарушение углеводного обмена (НУО), дислипидемию и другие патологические состояния.

Долгое время исследования метаболической активности жировой ткани, носили косвенный характер или проводились in vitro. Разработка молекулярно-генетических методов, позволяющих

непосредственно в жировой ткани изучить экспрессию различных генов, вовлеченных в процессы регуляции продукции адипокинов, воспаления, гипоксии, существенно расширили возможности изучения метаболической активности различных типов жировой ткани.

Различие в молекулярных программах функционирования адипоцитов из подкожной (ПЖТ) и висцеральной жировой ткани играет важную роль в регуляции метаболического гомеостаза и патофизиологии осложнений ожирения [15], что повышает актуальность сравнительного изучения экспрессии адипокинов в депо жировой ткани различной локализации.

Первым этапом контроля уровней циркулирующих адипокинов является регуляция синтеза их мРНК в клетках жировой ткани. Однако данные об особенностях экспрессии мРНК адипонектина и лептина в ответ на различные стимулы все еще малочисленны и нередко противоречивы. Развитие методик динамической оценки активности жировой ткани в процессе различных вмешательств, в том числе направленных на снижение массы тела, представляет собой актуальную задачу.

Цель исследования — определить влияние морбидного ожирения, НУО и бариатрического вмешательства на уровни мРНК адипонектина и лептина в подкожной и висцеральной жировой ткани.

Учитывая наличие выраженных гендерных различий как в уровнях данных адипокинов в циркуляции, так и в уровне их экспрессии в различных жировых депо, была изучена выборка пациентов одного пола — женщин.

Материалы и методы

Все исследования были проведены в соответствии с рекомендациями Этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 63 от 14.04.2014 г.). В исследование было включено 30 женщин с ожирением. Среди них у 19 пациенток (индекс массы тела (ИМТ) 43,7 [38,7; 52,4] кг/м^2, возраст 42 [35; 43] года) не было НУО. У остальных 11 пациенток (ИМТ 43,7 [38,7; 52,4] кг/м^2, возраст 44 [36; 52] года) ожирению сопутствовало НУО: СД2 — в 26,7% случаев, нарушение толерантности к глюкозе — в 10% случаев. Среди всех пациентов с ожирением у 69,0% отмечено ожирение 3-й степени; у 20,7% — ожирение 2-й степени; у 10,3% — ожирение 1-й степени. Группу контроля составили 10 практически здоровых женщин без ожирения (ИМТ 21,8 [21,0; 23,6] кг/м^2, возраст 36 [29; 44] года).

Пациенткам с ожирением выполнены следующие бариатрические операции: продольная резекция желудка — 24 (80%), гастрошунтирование — 3 (10%), минигастрошунтирование — 2 (6,7%), продольная резекция желудка после выполненного ранее баллонирования желудка — 1 (3,3%).

У всех пациенток с ожирением и лиц из группы контроля осуществлялся забор жировой ткани. У пациенток с ожирением во время проведения бариатрической операции жировая ткань забиралась из двух локализаций. Образец подкожной жировой ткани забирался через кожный разрез длиной 1,5 см, из которого с помощью ножниц выделялся участок жировой ткани объемом 1,5–2 см^3. Образец висцеральной жировой ткани забирался с помощью ультразвукового скальпеля, посредством резецирования краевого фрагмента большого сальника объемом 3–4 см^3. В контрольной группе, а также у прооперированных пациентов спустя в среднем 12 месяцев после операции образец подкожной жировой ткани забирался аспирационным способом, с помощью шприца для инъекций. Полученные образцы жировой ткани перед замораживанием однократно промывали в физиологическом растворе и затем хранили при температуре –80 °С.

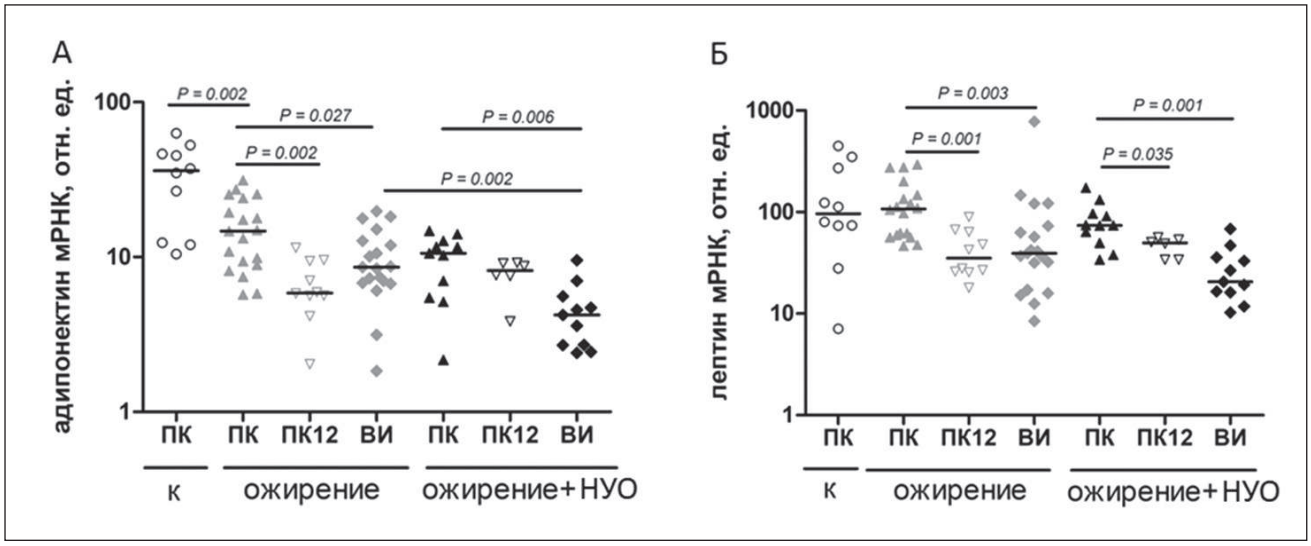
Контрольные осмотры для определения текущей массы тела проводились до, а также через 3 и 12 месяцев после бариатрической операции.

В плазме пациентов с ожирением концентрацию циркулирующих белков адипонектина и лептина определяли иммуноферментным методом до и в среднем через 12 месяцев после бариатрической операции.

Общую РНК из образцов жировой ткани выделяли с помощью реактива ExtractRNA (Евроген, Россия) согласно рекомендациям производителя. Осаждение РНК проводили в присутствии гликогена GlycoBlue (Thermo Fisher Scientific, США). Осадки РНК растворяли в 20 мкл деионизованной воды обработанной диэтилпирокарбонатом. Водные растворы РНК хранили при температуре –80 °С. Концентрацию РНК определяли с помощью спектрофотометра Нанодроп ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Анализ относительных уровней мРНК продуктов генов лептина (LEP) и адипонектина (ADIPOQ) проводили с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Обратную транскрипцию со случайными праймерами выполняли в системе Veriti 96-Well Thermal Cycler model 9902 (Life Technologies, США) с помощью набора MMLV RT kit (Евроген, Россия) по рекомендациям производителя. В реакциях обратной

Рисунок. Относительные уровни мРНК адипонектина (А) и лептина (Б) в образцах подкожной и висцеральной жировой ткани



Примечание: НУО — нарушение углеводного обмена; ПК — подкожная жировая ткань; ПК12 — образец подкожной жировой ткани, собранный через 12 месяцев после операции; ВИ — висцеральная жировая ткань.

транскрипции использовали 4 нг РНК из жировой ткани. Амплификацию и регистрацию флуоресцентного сигнала выполняли в системе 7500 Real-Time PCR System (Life Technologies, США). Для детекции продуктов генов лептина и адипонектина использовали наборы на основе олигонуклеотидных зондов Hs00174877_m1 и Hs00605917_m1 соответственно (Life Technologies, США). Для детекции референсного транскрипта GAPDH использовали праймеры: GAPDH_F 5'-AATGAAGGGGTCATTGATGG-3', GAPDH_R 5'-AAGGTGAAGGTCGGAGTCAA-3' (Алкор Био, Россия). Нормировку значений циклов квантификации выполняли следующим образом: $Cq = Cq_{\text{мишень}} - (Cq_{\text{GAPDH}} - Cq_{\text{GAPDH_median}})$, где $Cq_{\text{мишень}}$ — значение цикла квантификации исследуемых мишеней в конкретном образце, Cq_{GAPDH} — значение цикла квантификации GAPDH в этом же образце, $Cq_{\text{GAPDH_median}}$ — медиана Cq GAPDH всех образцов жировой ткани. Относительные количества транскриптов мишеней определяли как $2^{(Cq_{max} - Cq)}$, где Cq — нормированное значение цикла квантификации в конкретном образце, Cq_{max} — максимальное из нормированных значений цикла квантификации во всех образцах.

Статистический анализ и визуализацию результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 5. Количественные данные представлены в формате медиана и интерквартильный интервал [25; 75 %]. Для анализа различий значений параметров использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Для исследования связи между параметрами рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и его фактический уровень значимости (p-значение). Различия при p-значении < 0,05 считали статистически значимыми.

Результаты

В течение первого послеоперационного года у всех пациентов наблюдалось монотонное снижение индекса массы тела (ИМТ). Через 3 и 12 месяцев после операции медиана ИМТ уменьшилась с 43,7 [38,7; 52,4] до 36,3 [30,9; 43,4] и 29,7 [26,5; 37,9] кг/м^2 соответственно. До операции у пациенток с ожирением отмечен пониженный уровень адипонектина 5,00 [3,78; 7,75] мкг/мл и повышенный уровень лептина 93,34 [50,93; 113,20] нг/мл в крови. После операции уровни обоих адипокинов в крови вернулись к референсным значениям для здоровой популяции и стали составлять 11,30 [8,70; 13,20] мкг/мл для адипонектина и 19,83 [12,04; 43,68] нг/мл для лептина.

Результаты анализа уровней мРНК адипонектина и лептина в жировой ткани разной локализации представлены на рисунке.

По сравнению с контрольной группой, у пациенток с ожирением в подкожной жировой ткани уровень мРНК адипонектина понижен в 1,4 раза ($p < 0,01$), а уровень мРНК лептина не изменен. При сравнении уровней мРНК исследуемых адипокинов между пациентками с ожирением и ожирением и НУО выявлено единственное различие — уровень мРНК адипонектина в висцеральной жировой ткани пациенток с ожирением и НУО понижен в 2 раза ($p < 0,01$), по сравнению с пациентками без НУО.

При сравнении экспрессии в жировой ткани разной локализации установлено, что как у паци-

енток с ожирением, так и у пациенток с ожирением и НУО в висцеральной жировой ткани по сравнению с подкожной уровни мРНК обоих адипокинов понижены: мРНК адипонектина в 3 раза ($p < 0,05$) при ожирении и в 2,5 раза ($p < 0,01$) при ожирении и НУО; мРНК лептина в 2,7 раза ($p < 0,01$) при ожирении и в 3,6 раза ($p < 0,01$) при ожирении и НУО.

При анализе эффекта бариатрических операций на экспрессию адипокинов в подкожной жировой ткани установлено, что через 12 месяцев после операции (пк12) уровень мРНК адипонектина понижается в 4,5 раза ($p < 0,01$) у пациенток с ожирением, а уровень мРНК лептина понижается в 3,1 раза ($p < 0,01$) у пациенток с ожирением и в 1,5 раза ($p < 0,05$) у пациенток с ожирением и НУО.

Для оценки связей между ИМТ и уровнями мРНК и белковых продуктов генов адипонектина и лептина в крови и жировой ткани разной локализации был применен корреляционный анализ. До операции уровень в крови лептина, но не адипонектина прямо коррелирует с исходным ИМТ как у пациенток с ожирением ($r = 0,67$, $p < 0,01$), так и у пациенток с ожирением и НУО ($r = 0,87$, $p < 0,01$). У пациенток с ожирением дооперационные уровни мРНК адипонектина и лептина в подкожной жировой ткани прямо коррелирует друг с другом ($r = 0,70$, $p < 0,01$). У пациенток с ожирением и НУО дооперационные уровни мРНК адипонектина и лептина прямо коррелирует друг с другом как в подкожной ($r = 0,65$, $p < 0,05$), так и в висцеральной жировой ткани ($r = 0,69$, $p < 0,05$). Кроме этого, у пациенток с ожирением и НУО наблюдается прямая корреляция исходного ИМТ с уровнями мРНК адипонектина ($r = 0,81$, $p < 0,01$) и лептина ($r = 0,76$, $p < 0,01$) в висцеральной жировой ткани. Ни для адипонектина, ни для лептина не обнаружено статистически значимых связей между уровнями их мРНК из жировой ткани различной локализации. Также не обнаружено статистически значимых связей между уровнями белковых продуктов исследуемых адипокинов в крови и их экспрессией на уровне мРНК в жировой ткани.

Обсуждение

В течение первого послеоперационного года у всех исследуемых пациентов с ожирением наблюдалось монотонное снижение ИМТ. Зарегистрированное изменение ИМТ сравнимо со значениями, полученными в предыдущих работах по анализу эффективности бариатрического лечения ожирения [16, 17]. Так же, как и в большинстве более ранних работ [12, 13], в исследуемой группе пациентов с ожирением циркулирующий в крови до операции уровень адипонектина был понижен, а уровень лептина повышен, в то время как после бариатрического лечения уровни обоих адипокинов приблизились к референсным значениям. Выявленные изменения ИМТ и уровней адипокинов в крови подтверждают репрезентативность исследуемой выборки пациентов и дают основание использовать образцы их жировой ткани для анализа экспрессии адипокинов на уровне мРНК.

Накопленные к настоящему времени данные довольно отчетливо указывают на наличие существенных отличий в экспрессии адипокинов у здоровых людей с нормальной массой тела и у людей с ожирением. В частности, известно, что при ожирении в ПЖТ уровень мРНК адипонектина снижается [18, 19], в то время как данные о лептине противоречивы и свидетельствуют как о снижении [18], так и о повышении его уровня при ожирении [20]. В настоящей работе установлено, что, по сравнению с контрольной группой, у женщин с ожирением в ПЖТ уровень мРНК адипонектина понижен, а уровень мРНК лептина не изменен. Уменьшение количества мРНК адипонектина в ПЖТ может быть одной из причин пониженного уровня этого адипокина в крови. Повышенный уровень лептина в крови может быть следствием увеличения количества адипоцитов при ожирении, несмотря на зарегистрированную неизменность его экспрессии в ПЖТ. Кроме этого, ни для адипонектина, ни для лептина нами не обнаружено статистически значимых связей между уровнями их мРНК из жировой ткани различной локализации. Ранее подобное явление было описано для лептина [21] и может указывать на различие в организации молекулярных путей в этих двух локализациях жировой ткани.

В качестве фактора, влияющего на экспрессию адипокинов, показана роль гипоксии [22–25]. Результаты наших более ранних исследований, продемонстрировавших активацию маркеров гипоксии и воспаления в биоптатах жировой ткани пациентов с ожирением по сравнению со здоровым контролем, позволяют предположить, что гипоксия является вероятной причиной изменения экспрессии адипокинов при развитии ожирения. Другими факторами, влияющими на экспрессию адипокинов, могут являться изменения цитокинового профиля и активности липолиза вследствие дисрегуляции сигнальных путей с участием инкретинов.

В настоящей работе продемонстрирована депоспецифичная экспрессия адипокинов — при ожирении более высокий уровень мРНК адипонектина и лептина детектируется в ПЖТ, по сравнению с ВЖТ, независимо от наличия у пациентов НУО. Это согласуется с данными литературы о по-

вышении мРНК адипокинов в ПЖТ по сравнению с ВЖТ у индивидуумов с нормальной массой тела, пациентов с ожирением и пациентов с СД2 [26, 27]. Одной из причин различий в уровнях экспрессии адипокинов между разными депо жировой ткани может быть большая выраженность воспаления и гипоксии в ВЖТ.

Результаты нашей работы показали, что в обоих исследованных депо жировой ткани уровни мРНК лептина у лиц с ожирением не зависят от НУО, что соответствует данным литературы [21]. При этом было установлено, что уровень мРНК адипонектина в ВЖТ пациенток с ожирением и НУО понижен по сравнению с пациентками с ожирением и нормальным углеводным обменом. Это наблюдение согласуется с известными ранее данными о том, что при НУО экспрессия адипонектина уменьшается в висцеральной [28, 29], но не подкожной жировой ткани [30]. Появление у пациентов с ожирением НУО закономерно сопровождается большей выраженностью воспаления и гипоксии в ВЖТ, которые в свою очередь могут выступать в качестве негативных регуляторов экспрессии адипонектина. Кроме этого, известно, что экспрессия адипонектина в ВЖТ положительно регулируется инсулином [31]. В связи с этим зависимость уровней мРНК адипонектина в ВЖТ от наличия НУО может объясняться еще и тем, что при ожирении в ВЖТ более выражено нарушение чувствительности клеток к инсулину [32]. Нарушение регуляторных путей с участием инсулина может также обусловливать наблюдаемое в настоящей работе понижение в ответ на бариатрические вмешательства мРНК адипонектина в ПЖТ у пациентов с ожирением, но не у лиц с ожирением и НУО. Ранее в исследовании J. Chen и соавторов (2012) было показано, что бариатрические вмешательства приводят к повышению мРНК адипонектина в ВЖТ, но не ПЖТ [33]. Причина расхождения этих данных с нашими результатами может заключаться в том, что в исследовании J. Chen и соавторов (2012) у трети пациентов зарегистрированы и ожирение, и сахарный диабет, при этом, в отличие от нашей работы, авторы не разделяли пациентов на подгруппы в зависимости от наличия НУО.

Положительное влияние бариатрических вмешательств на количество мРНК адипонектина в ВЖТ [33] может быть причиной повышения уровня этого адипокина в плазме после операции. Кроме этого, получены данные о том, что мышечные клетки способны экспрессировать адипонектин, причем его уровни в мышцах повышаются в ответ на ограничение энергии [34, 35]. Можно предположить, что мышечные клетки пациентов также способны вносить вклад в повышение уровней циркулирующего адипонектина после бариатрических вмешательств.

В настоящей работе не обнаружено статистически значимых связей между уровнями белковых продуктов исследуемых адипокинов в крови и их экспрессией на уровне мРНК в жировой ткани. Ранее многие авторы отмечали отсутствие таких зависимостей для продуктов генов адипонектина и лептина [31, 35–38].

Причиной этого может являться существование дополнительных механизмов посттранскрипционной регуляции уровней этих адипокинов в плазме. В частности, известно, что после синтеза значительная доля адипонектина и лептина может не секретироваться, а запасаться в адипоцитах [39, 40]. Дополнительным фактором, влияющим на отсутствие связи между уровнями продуктов адипокинов в крови и жировой ткани, может быть их экспрессия в тканях, отличных от ПЖТ и ВЖТ, в частности, в скелетных мышцах [35].

Выводы

Результаты работы указывают на то, что уровни мРНК адипонектина и лептина в клетках жировой ткани зависят от локализации жировой ткани, наличия ожирения и НУО, а также меняются в ответ на бариатрические вмешательства.

Финансирование / Financial support
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–75–30052). / The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation (project № 17–75–30052).

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

Список литературы /References

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. N Engl J Med. 2017;377 (1):13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362

2. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(6):2548–56.

3. Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. Metabolism. 2015;64(1):131–45. doi:10.1016/j.metabol.2014.10.016

4. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem. 2004;50(9):1511–25.

5. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin

resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat Med. 2001;7(8):941–6.

6. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocr Rev. 2006;27(7):710–18.

7. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):1930–5.

8. Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Leptin and adiponectin in the female life course. Braz J Med Biol Res. 2011;44 (5):381–7.

9. Bosello O, Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. Obes Rev. 2000;1(1):47–56.

10. Tchernof A. Visceral adipocytes and the metabolic syndrome. Nutr Rev. 2007;65(6 Pt 2):S24–9.

11. Drolet R, Belanger C, Fortier M, Huot C, Mailloux J, Legare D et al. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women. Obesity (Silver Spring). 2009;17(3):424–30. doi:10.1038/oby.2008.555

12. Chen J, Pamuklar Z, Spagnoli A, Torquati A. Serum leptin levels are inversely correlated with omental gene expression of adiponectin and markedly decreased after gastric bypass surgery. Surg Endosc. 2012;26(5):1476–80. doi:10.1007/s00464-011-2059-5

13. Savu MK, Phillips SA, Oh DK, Park K, Gerlan C, Ciaraldi TP et al. Response of adiponectin and its receptors to changes in metabolic state after gastric bypass surgery: dissociation between adipose tissue expression and circulating levels. Surg Obes Relat Dis. 2009;5(2):172–80. doi:10.1016/j.soard.2008.08.013

14. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic surgery to treat type 2 diabetes: clinical outcomes and mechanisms of action. Annu Rev Med. 2010;61:393–411. doi:10.1146/annurev.med.051308.105148

15. Schoettl T, Fischer IP, Ussar S. Heterogeneity of adipose tissue in development and metabolic function. J Exp Biol. 2018;221 (Pt Suppl 1). pii: jeb162958. doi:10.1242/jeb.162958

16. Hatoum IJ, Kaplan LM. Advantages of percent weight loss as a method of reporting weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. Obesity (Silver Spring). 2013;21(8):1519–25. doi:10.1002/oby.20186

17. Corcelles R, Boules M, Froylich D, Hag A, Daigle CR, Aminian A et al. Total weight loss as the outcome measure of choice after Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg. 2016;26(8):1794–8. doi:10.1007/s11695-015-2022-y

18. You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288 (4):E741–7.

19. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. J Biol Chem. 1996;271(18): 10697–703.

20. Lonnqvist F, Arner P, Nordfors L, Schalling M. Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subjects. Nat Med. 1995;1(9):950–3.

21. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. Horm Metab Res. 1996;28(12):690–3.

22. Chen B, Lam KS, Wang Y, Wu D, Lam MC, Shen J et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2006;341 (2):549–56.

23. Magalang UJ, Cruff JP, Rajappan R, Hunter MG, Patel T, Marsh CB et al. Intermittent hypoxia suppresses adiponectin secretion by adipocytes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009;117 (3):129–34. doi:10.1055/s-2008-1078738

24. Wang B, Wood IS, Trayhurn P. Hypoxia induces leptin gene expression and secretion in human preadipocytes: differential effects of hypoxia on adipokine expression by preadipocytes. J Endocrinol. 2008;198(1):127–34. doi:10.1677/JOE-08-0156

25. Al-Anazi A, Parhar R, Saleh S, Al-Hijailan R, Inglis A, Al-Jufan M et al. Intracellular calcium and NF-kB regulate hypoxia-induced leptin, VEGF, IL-6 and adiponectin secretion in human adipocytes. Life Sci. 2018;212:275–284. doi:10.1016/j.lfs.2018.10.014

26. Lihn AS, Bruun JM, He G, Pedersen SB, Jensen PF, Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. Mol Cell Endocrinol. 2004;219(1–2):9–15.

27. Carmina E, Chu MC, Moran C, Tortoriello D, Vardhana P, Tena G et al. Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2008;89(3):642–8.

28. Statnick MA, Beavers LS, Conner LJ, Corominola H, Johnson D, Hammond CD et al. Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. Int J Exp Diabetes Res. 2000;1(2):81–8.

29. Sirbu AE, Buburuzan L, Kevorkian S, Martin S, Barbu C, Copaescu C et al. Adiponectin expression in visceral adiposity is an important determinant of insulin resistance in morbid obesity. Endokrynol Pol. 2018;69(3):252–258. doi:10.5603/EP.a2018.0026

30. Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Salgado-Somoza A, Martinez-Comendador JM, Gonzalez-Juanatey JR. Diabetic and nondiabetic patients express similar adipose tissue adiponectin and leptin levels. Int J Obes (Lond). 2010;34 (7):1200–8. doi:10.1038/ijo.2010.30

31. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. Biochem Biophys Res Commun. 2001;288(5):1102–7.

32. Stolic M, Russell A, Hutley L, Fielding G, Hay J, MacDonald G et al. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue — influence of BMI, anatomical depot and body fat distribution. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26(1):17–23.

33. Chen J, Spagnoli A, Torquati A. Omental gene expression of adiponectin correlates with degree of insulin sensitivity before and after gastric bypass surgery. Obes Surg. 2012;22(3):472–7. doi: 10.1007/s11695-011-0568-x

34. Haluzik MM, Lacinova Z, Dolinkova M, Haluzikova D, Housa D, Horinek A et al. Improvement of insulin sensitivity after peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist treatment is accompanied by paradoxical increase of circulating resistin levels. Endocrinology. 2006;147(9):4517–24.

35. Dolezalova R, Lacinova Z, Dolinkova M, Kleiblova P, Haluzikova D, Housa D et al. Changes of endocrine function of adipose tissue in anorexia nervosa: comparison of circulating levels versus subcutaneous mRNA expression. Clin Endocrinol (Oxf). 2007;67(5):674–8.

36. Behre CJ, Gummesson A, Jernas M, Lystig TC, Fagerberg B, Carlsson B et al. Dissociation between adipose tissue expression and serum levels of adiponectin during and after diet-induced weight loss in obese subjects with and without the metabolic syndrome. Metabolism. 2007;56(8):1022–8.

37. Andersen PH, Kristensen K, Pedersen SB, Hjollund E, Schmitz O, Richelsen B. Effects of long-term total fasting and insulin on ob gene expression in obese patients. Eur J Endocrinol. 1997;137(3):229–33.

38. Ranganathan S, Maffei M, Kern PA. Adipose tissue ob mRNA expression in humans: discordance with plasma leptin

and relationship with adipose TNFalpha expression. J Lipid Res. 1998;39 (4):724–30.

39. Wang ZV, Schraw TD, Kim JY, Khan T, Rajala MW, Follenzi A et al. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention. Mol Cell Biol. 2007;27(10):3716–31.

40. Russell CD, Ricci MR, Brolin RE, Magill E, Fried SK. Regulation of the leptin content of obese human adipose tissue. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(3):E399–404.

Информация об авторах

Васильева Людмила Борисовна — младший научный сотрудник Группы клеточной биологии Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Артемьева Марина Сергеевна — младший научный сотрудник НИЛ хирургии метаболических нарушений Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-эндокринолог;

Ма И — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии Института онкологии и гематологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кондратов Кирилл Александрович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Анопова Анна Дмитриевна — клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Неймарк Александр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ хирургии метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-хирург, президент Российского общества бариатрических хирургов;

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, заведующая НИЛ диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Федоров Антон Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий НИЛ молекулярно-клеточных механизмов атеросклероза Института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Vasileva L. Borisovna, Junior Researcher, Group of Cell Biology, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Marina S. Artemyeva, MD, Endocrinologist, Junior Researcher, Laboratory of Surgery of Metabolic Disorders, Almazov National Medical Research Centre;

Ma Yi, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Transfusion and Efferent Therapy, Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre;

Kirill A. Kondratov, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Anna D. Anopova, MD, Clinical Resident, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander E. Neymark, MD, PhD, Head, Laboratory of Surgery of Metabolic Disorders, Almazov National Medical Research Centre, President, Russian Society of Bariatric Surgeons;

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Head, Laboratory of Diabetology, Almazov National Medical Research Centre; Associate Professor, Department of Internal Diseases # 2 with the Course of Endocrinology n. a. G. F. Lang, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Anton V. Fedorov, PhD, Head, Laboratory of Molecular and Cellular Mechanisms of Atherosclerosis, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Вы можете оформить подписку на журнал «Артериальная гипертензия» в агентстве «Роспечать» на 2020 год на персональный адрес или подписаться коллективно (в этом случае журнал будет доставлен вам на работу). Стоимость подписки на один номер — 150 рублей.

Ф.СП-1

Министерство связи РФ

АБОНЕМЕНТ на журнал **36876** (Индекс издания)

«Артериальная гипертензия» (наименование издания) | Количество комплектов

на 202__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

ПВ	место	СП тер.

на журнал **36876** (Индекс издания)

«Артериальная гипертензия» (наименование издания)

стои-мость: подписки _____ руб. _____ коп.; переадресовки _____ руб. _____ коп. | Количество комплектов

на 202__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда (почтовый индекс) (адрес)

Кому (фамилия, инициалы)

Список опечаток в №4 журнала «Артериальная гипертензия» 2019 г.

Страница	Столбец, строка	Напечатано	Следует читать
330	Таблица 1. Столбец 4, строка 1	ГК-(n = 22)	ГК+ (n = 22)
330	Таблица 1. Столбец 5, строка 1	ГК+(n = 63)	ГК- (n = 22)
394	Столбец правый, строка 6	II функционального класса и выше и даже	II функционального класса и выше даже

КРАТКИЕ ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ ДЛЯ АВТОРОВ*

(составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

«Артериальная гипертензия» — научно-практический журнал, выпускаемый с 1995 года и посвященный широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал ***«Артериальная гипертензия»*** *входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.*

В журнале имеются следующие разделы: 1) передовые и редакционные статьи; 2) оригинальные статьи; 3) обзоры и лекции; 4) рекомендации; 5) дискуссии; 6) краткие сообщения; 7) информация о планирующихся конференциях, симпозиумах, съездах и пр.

Общими критериями для публикации статей в журнале «Артериальная гипертензия» являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или прикладном аспектах. Редакция обеспечивает экспертную оценку (рецензирование) рукописей. На основании двух письменных рецензий и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или возвращается автору (авторам) на доработку.

Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Мнение редакции может не всегда совпадать с мнением авторов.

К рассмотрению принимаются материалы только в электронном виде, направленные через систему электронной редакции на сайте htn.almazovcentre.ru*, в формате .doc или .docx (незащищенный формат файлов).*

К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо (официальное направление от учреждения, в котором выполнена работа) на имя главного редактора журнала (около 1 печатной страницы), которое должно отражать значимость представляемой работы, краткое ее содержание (1 абзац); новизну полученных результатов; тип статьи (обзор, систематический обзор, клиническое исследование, метаанализ, оригинальное исследование и др.). Если статья является диссертационной, она должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице. В сопроводительном письме можно указать, является ли статья диссертационной.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Редакция журнала «Артериальная гипертензия» рассматривает материалы независимо от их объема и не предъявляет жестких требований к объему рукописи. В среднем рекомендованный объем рукописи составляет 15–20 страниц для оригинальной статьи, 4–5 страниц для клинических случаев, кратких сообщений.

Текст должен быть напечатан черно-белым шрифтом Times New Roman (шрифт 14), с межстрочным интервалом 2,0 с полями не менее 20 мм. Все страницы должны быть последовательно пронумерованы.

Рукопись представляется **на ДВУХ языках (русском и английском)**, обе версии должны включать следующие разделы: Титульный лист, Резюме (200–250 слов), Ключевые слова (не менее 5), Текст статьи, Благодарности (если есть), Финансирование исследования (если есть), Конфликт интересов, Список литературы, Таблицы, Рисунки, Подписи к рисункам. К рукописи необходимо приложить сопроводительное письмо, а также согласие всех авторов на публикацию материалов, заверенное их подписями.

ПРАВА И ОБЯЗАННОСТИ СТОРОН

1. Направляя рукопись в редакцию журнала, автор гарантирует, что данная статья не была ранее опубликована и одновременно не направлена в другое издание.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.

4. В случае несвоевременного ответа автора (авторов) на запрос редакции редакция может по своему усмотрению вносить правки в статью, отложить сроки печати статьи или отказать в публикации.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, не рассматриваются.

6. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой авторами. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

7. Рукописи, не принятые к печати, и рецензии на них авторам не возвращаются.

8. Редакция оставляет за собой право публиковать принятые к печати статьи в том виде и последовательности, которые представляются оптимальными для журнала. Опубликованные статьи являются собственностью редакции, и полное или частичное воспроизведение материалов без письменного разрешения редакции не допускается.

Оформленные в соответствии с правилами рукописи следует направлять по адресу:

197341 Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Редакция журнала «Артериальная гипертензия».

Тел./факс +7(812) 702–37–33.

Текущую информацию по журналу можно получить на сайте **htn.almazovcentre.ru**

* ***Полная версия правил подачи рукописей размещена на сайте htn.almazovcentre.ru***