

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО СЕРДЦА И СОСУДОВ С ФАКТОРАМИ РИСКА И АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Белик Е.В., Дылева Ю.А., Груздева О.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

**Ключевые слова:** экспрессия генов, адипоцитокнины, эпикардальная жировая ткань, периваскулярная жировая ткань, факторы риска, SYNTAX Score.

**Резюме:** оценка экспрессии генов адипонектина (*ADIPOQ*), лептина (*LEP*), интерлейкина 6 (*IL6*) в жировой ткани (ЖТ) подкожной, эпикардальной и периваскулярной локализации в зависимости от наличия факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (пол, возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) и тяжести поражения коронарных артерий (КА) проведена у лиц с ишемической болезнью сердца (ИБС). Обнаружены ассоциации экспрессии генов адипоцитокнинов с половозрастными особенностями, коморбидным фоном, статусом курения и степенью атеросклеротического поражения КА, оцененной по SYNTAX Score.

**Resume:** an assessment of gene expression of adiponectin (*ADIPOQ*), leptin (*LEP*), interleukin 6 (*IL6*) in adipose tissue (AT) of subcutaneous, epicardial and perivascular localization depending on the presence of risk factors (RF) for cardiovascular diseases (gender, age, dyslipidemia, arterial hypertension, smoking) and the severity of coronary artery disease (CA) was carried out in patients with coronary artery disease (CAD). Associations of adipocytokine gene expression with gender and age characteristics, comorbid background, smoking status, and the degree of atherosclerotic CA assessed by SYNTAX Score were found.

**Актуальность.** Эпикардальная и периваскулярная жировая ткань (ЭЖТ и ПВЖТ) в настоящее время рассматриваются в качестве независимых ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Необходимость изучения иммунно-метаболических особенностей локальных жировых депо обусловлена широкой распространенностью ИБС, недостаточностью фундаментальных знаний о механизмах ее развития и эффективных подходах к лечению, поиском индикаторных факторов риска (ФР) атеросклероза. Предполагается, что изменение уровня адипоцитокнинов, продуцируемых жировой тканью (ЖТ) в области КА и предсердий, может приводить к возникновению и прогрессированию атерогенеза [3]. Учитывая высокую эффективность и ориентированность на профилактику, перспективно изучение ассоциаций медиаторов ЖТ с традиционными ФР ССЗ и степенью атеросклеротического поражения, что позволит снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений [1].

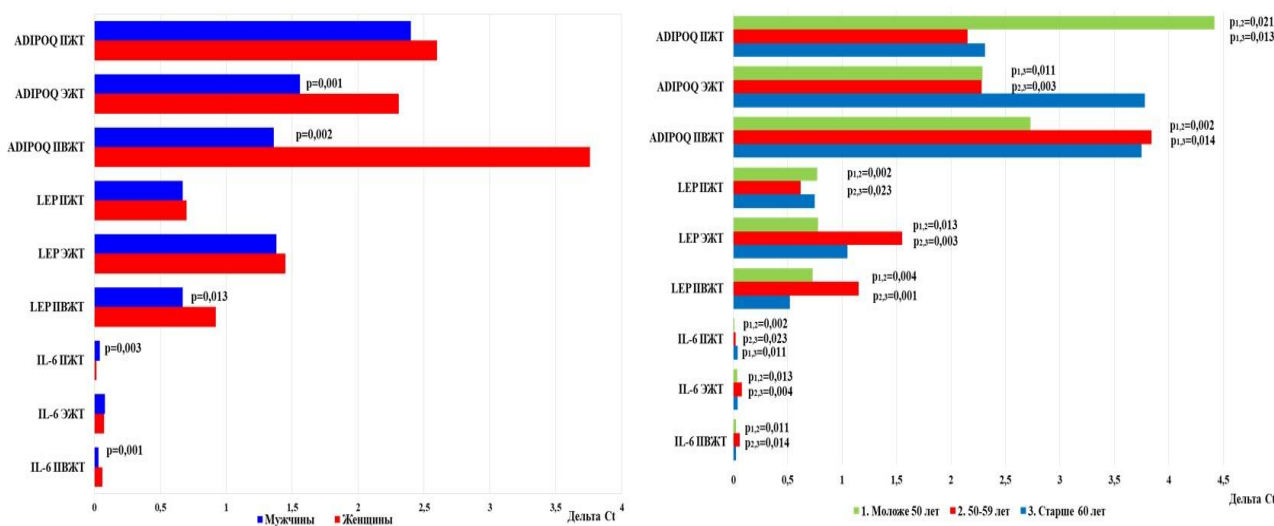
**Цель:** изучение особенностей экспрессии адипоцитокнинов в локальных жировых депо во взаимосвязи с наличием сердечно-сосудистых факторов риска и степенью поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Задачи:** 1. Оценить уровни мРНК *ADIPOQ*, *LEP* и *IL6* в ЖТ подкожной, эпикардальной и периваскулярной локализации в зависимости от наличия сердечно-сосудистых ФР у лиц с ИБС; 2. Определить уровни экспрессии *ADIPOQ*, *LEP* и *IL6* у пациентов с ИБС с различной тяжестью поражения коронарного русла (КР).

**Материалы и методы.** Обследовано 84 пациента с ИБС в возрасте 65,5 (58,0;69,0) лет, подписавших добровольное информированное согласие. Для опреде-

ления степени поражения КР использовалась шкала SYNTAX Score, в соответствии с которой было сформировано 3 группы пациентов: с умеренным (<22 баллов), тяжёлым (23-31 балл) и крайне тяжелым поражением (≥32 балла). Экспрессию адипоцитокинов определяли в методом ПЦР в реальном времени, используя TaqMan™ (Applied Biosystems, США).

**Результаты и их обсуждение.** Известно, что мужской пол является ФР развития ИБС. При оценке экспрессии генов адипоцитокинов выявлен половой диморфизм, проявляющийся снижением *ADIPOQ* в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах, *LEP* и *IL6* в ПЖТ и трехкратным увеличением *IL6* в ПЖТ у мужчин (рис. 1).



**Рис. 1** – Половозрастные различия экспрессии генов адипоцитокинов в адипоцитах подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации у пациентов с ИБС

Обнаруженные различия могут быть обусловлены влиянием половых гормонов: ингибирующим эффектом тестостерона на адипонектин и отменой такового влияния эстрогенов на *IL6* у женщин [4].

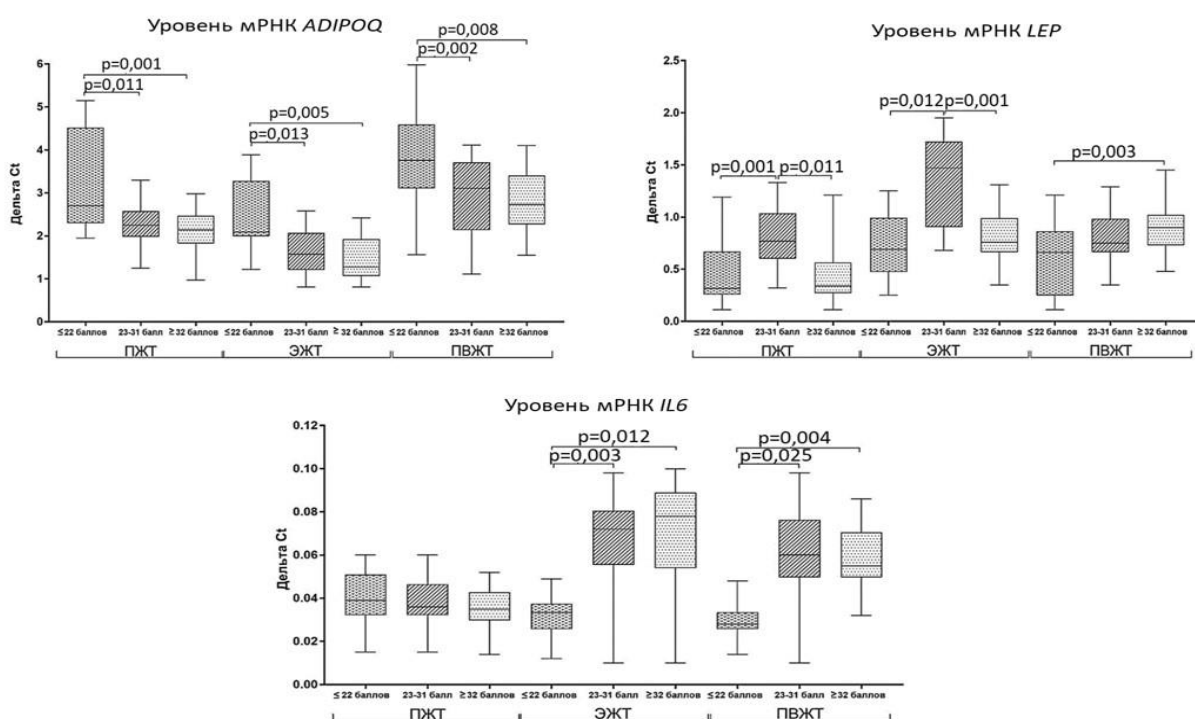
Считается, что повышение риска ССЗ, наблюдаемое с увеличением возраста, может быть ассоциировано с изменением уровня адипоцитокинов. Поэтому пациенты были распределены на 3 группы в зависимости от возраста: моложе 50 лет, 50-59 лет и старше 60 лет. В группе лиц младше 50 лет экспрессия *ADIPOQ* была наибольшей в ПЖТ и наименьшей – в ПВЖТ. Интересно, что после 60 лет наблюдается увеличение экспрессии *ADIPOQ* в ЭЖТ, тогда как у лиц 50-59 лет повышен уровень мРНК *LEP* и *IL6* в ЭЖТ (рис. 1). Наблюдаемые изменения подтверждают предположение о патологической активации ЖТ с увеличением возраста [5]. При наличии дислипидемии и АГ показано уменьшение экспрессии *ADIPOQ* в области сердца и сосудов на фоне увеличения уровня проатерогенных *LEP* и *IL6* в адипоцитах сердечной локализации, что свидетельствует о неблагоприятном метаболическом потенциале. Стаж АГ более 20 лет был ассоциирован с дисбалансом адипоцитокинов в изучаемых жировых депо, у курящих пациентов наблюдалось повышение уровня мРНК *ADIPOQ* во всех типах ЖТ и *LEP* ПЖТ и ЭЖТ (табл. 1).

**Табл. 1.** Экспрессия генов адипоцитокинов в подкожных, эпикардальных и периваскулярных адипоцитах в зависимости от наличия модифицируемых ФР ССЗ

z		ADIPO Q ПЖТ, Дельта Ct	ADIPO Q ЭЖТ, Дельта Ct	ADIPO Q ПВЖТ, Дельта Ct	LEP ПЖТ, Дельта Ct	LEP ЭЖТ, Дельта Ct	LEP ПВЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПЖТ, Дельта Ct	IL-6 ЭЖТ, Дельта Ct	IL-6 ПВЖТ, Дельта Ct
Наличие дислипидемии, n (%)	Нет, 60 (56,7)	2,29 (1,78; 3,04)	3,48 (1,99; 4,01)	2,73 (0,68; 5,46)	0,69 (0,32; 1,07)	1,38 (0,78; 1,65)	0,89 (0,49; 1,19)	0,039 (0,027; 0,059)	0,081 (0,066; 0,084)	0,058 (0,048; 0,076)
	Да, 30 (33,3)	2,30 (1,38; 4,10)	1,28 (1,11; 1,89) p=0,021	0,76 (0,33; 2,31) p=0,033	0,73 (0,20; 1,15)	1,45 (0,89; 1,73)	0,93 (0,61; 1,25)	0,038 (0,026; 0,058)	0,079 (0,062; 0,082)	0,025 (0,020; 0,045) p=0,023
Наличие АГ, n (%)	Нет, 13 (14,4)	2,29 (1,06; 4,42)	2,61 (1,78; 4,13)	3,61 (1,28; 5,14)	0,71 (0,10; 1,12)	0,82 (0,49; 1,3)	0,91 (0,49; 1,19)	0,005 (0,001; 0,013)	0,008 (0,005; 0,026)	0,057 (0,035; 0,067)
	Да, 77 (85,6)	2,30 (1,38; 3,90)	1,29 (0,48; 3,21) p=0,004	2,02 (1,11; 2,73) p=0,021	0,57 (0,32; 1,04)	1,41 (0,92; 1,72) p=0,001	0,93 (0,61; 1,25)	0,040 (0,029; 0,058) p=0,013	0,083 (0,065; 0,092) p=0,001	0,058 (0,038; 0,069)
Стаж АГ, n (%)	Более 20 лет, 30 (33,3) c	1,03 (0,79; 2,06) p <sub>a,c</sub> =0,023	1,94 (1,11; 3,86) p <sub>a,c</sub> =0,003	1,73 (1,173; 4,52) p <sub>a,c</sub> =0,014	0,78 (0,49; 1,15) p <sub>a,c</sub> =0,013	1,57 (1,11; 1,78) p <sub>a,c</sub> =0,021	0,93 (0,59; 1,53) p <sub>a,c</sub> =0,011	0,022 (0,017; 0,035) p <sub>a,c</sub> =0,011	0,079 (0,062; 0,084)	0,10 (0,082; 0,12) p <sub>a,c</sub> =0,013
	11-19 лет, 35 (38,9) b	2,59 (2,15; 4,10) p <sub>b,c</sub> =0,004	3,86 (2,29; 5,63) p <sub>b,c</sub> =0,013	3,48 (1,32; 5,46) p <sub>b,c</sub> =0,043	0,62 (0,46; 0,77) p <sub>b,c</sub> =0,002	1,05 (0,76; 1,35) p <sub>b,c</sub> =0,043	0,73 (0,48; 1,18) p <sub>b,c</sub> =0,032	0,035 (0,022; 0,052) p <sub>b,c</sub> =0,003	0,080 (0,059; 0,086)	0,050 (0,029; 0,065) p <sub>b,c</sub> =0,002
Курение, n (%)	Менее 10 лет, 25 (27,7) a	1,81 (1,24; 2,73)	2,91 (2,22; 3,75)	5,15 (3,73; 6,59)	0,46 (0,15; 0,67)	0,92 (0,74; 1,33)	0,65 (0,35; 1,09)	0,039 (0,026; 0,054)	0,081 (0,068; 0,098)	0,051 (0,032; 0,066)
	Нет, 27 (30)	2,22 (1,53; 3,04)	2,29 (1,78; 4,13)	3,10 (1,32; 4,95)	0,61 (0,20; 1,14)	0,92 (0,60; 1,20)	0,89 (0,54; 1,21)	0,036 (0,029; 0,058)	0,081 (0,066; 0,084)	0,058 (0,038; 0,066)

	Да, 63 (70)	4,10 (2,73;5,49) p=0,012	3,86 (3,10;4,89) p=0,003	4,78 (2,10;7,89) p=0,033	0,95 (0,75;1,32) p=0,024	1,66 (0,96;1,83) p=0,003	0,91 (0,59;1,25)	0,035 (0,026;0,057)	0,080 (0,065;0,082)	0,056 (0,033;0,065)
--	----------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---------------------	------------------------	------------------------	------------------------

Выявлены изменения транскриптома локальных жировых депо сердца в зависимости от атеросклеротического поражения КР по SYNTAX Score. Адипоциты ЭЖТ характеризовались минимальным уровнем мРНК *ADIPOQ* на фоне максимальных – *LEP* и *IL6* по сравнению с подкожными и периваскулярными адипоцитами. Низкая экспрессия *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПВЖТ на фоне повышенной экспрессии *LEP* и *IL6* ассоциирована с увеличением степени атеросклеротического поражения КР (рис.2).



**Рис. 2** – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в адипоцитах подкожной, эпикардиальной и периваскулярной локализации у пациентов с ИБС с различной тяжестью поражения коронарного русла

При умеренном поражении КА во всех типах ЖТ отмечалась наибольшая экспрессия *ADIPOQ*. У лиц с тяжелым и крайне тяжелым поражением КА в адипоцитах сердечной локализации повышена экспрессия *LEP* и *IL6*, что в сочетании со снижением *ADIPOQ* может способствовать прогрессированию атеросклероза. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, продемонстрировавших повышение уровня мРНК лептина в ЭЖТ у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением по сравнению с пациентами с поражением 1-2 КА и лицами без ИБС [2]. Обнаруженное уменьшение уровня мРНК гена адипонектина в эпикардиальной и периваскулярной ЖТ при одновременном увеличении мРНК *LEP* и *IL6* может свидетельствовать об активации атерогенеза,

что сочетании с наличием дислипидемии и АГ у пациентов мужского пола является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о дальнейшем прогрессировании ИБС.

**Выводы:** 1. Увеличение уровня мРНК *LEP* и *IL6* в ПВЖТ и *ADIPOQ* в ЭЖТ при ИБС ассоциировано с женским полом. В возрасте 50–59 лет наблюдается уменьшение экспрессии *ADIPOQ* в ЭЖТ на фоне усиления экспрессии *LEP* и *IL6* в ЭЖТ и ПВЖТ. При дислипидемии и стаже АГ более 20 лет выявлено уменьшение экспрессии *ADIPOQ* в ПВЖТ. У курящих пациентов с ИБС обнаружена повышенная экспрессия кардиопротективного *ADIPOQ* во всех типах ЖТ и проатерогенного *LEP* в адипоцитах подкожной и эпикардальной локализации; 2. У пациентов с умеренным поражением коронарного русла в ЭЖТ и ПВЖТ наблюдается максимальная экспрессия *ADIPOQ* при минимальных уровнях мРНК *LEP* и *IL6* по сравнению с аналогичными показателями при тяжелом/крайне тяжелом поражении. При увеличении тяжести поражения коронарного русла более 22 баллов по SYNTAX Score отмечается повышение экспрессии *LEP* в адипоцитах ЭЖТ и *IL6* в ЭЖТ и ПВЖТ.

#### Литература

1. Чулков В.С., Ленец Е.А., Гаврилова Е.С., Минина Е.Е., Поздеева В.А., Уколов Н.Д. Гендерные различия в кардиометаболических факторах риска у лиц молодого возраста // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т.10. – №2. – С.94-98.
2. Cheng K.H., Chu C.S., Lee K.T., Lin T.H., Hsieh C.C., Chiu C.C., Voon W.C., Sheu S.H., Lai W.T. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease // International Journal of Obesity (London). – 2008. – Vol.32 (2). – P. 268-274.
3. Iacobellis, G. Coronary Artery Disease and Epicardial Adipose Tissue / G. Iacobellis (eds) // Epicardial Adipose Tissue. Contemporary Cardiology. – Humana, Cham: 2020. – P. 77–90.
4. Machinal-Quélin F, Dieudonné MN, Pecquery R, Leneveu MC, Giudicelli Y. Direct In Vitro Effects of Androgens and Estrogens on Gene Expression and Leptin Secretion in Human Adipose Tissue // Endocrine. – 2002. – Vol.18(2). – P.179–184.
5. Starr M.E., Saito M., Evers B.M., Saito H. Age-Associated Increase in Cytokine Production During Systemic Inflammation-II: The Role of IL-1 $\beta$  in Age-Dependent IL-6 Upregulation in Adipose Tissue // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2015. – Vol.70(12). – P. 1508–1515.