

Белик Екатерина Владимировна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ И ИНТЕРЛЕЙКИНА-6
ЛОКАЛЬНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО В ПАТОГЕНЕЗЕ
СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Груздева Ольга Викторовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, директор
Центра иммунологии и клеточных
биотехнологий, профессор кафедры
фундаментальной медицины
медицинского института ФГАОУ ВО
БФУ имени Иммануила Канта»
Минобрнауки России (г. Калининград)

Литвинова Лариса Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник отделения
атеросклероза и хронической ишемической
болезни сердца НИИ кардиологии ФГБНУ
«Томский НИМЦ РАН» (г. Томск)

Кошельская Ольга Анатольевна

Ведущая организация: НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск)

Защита состоится « ____ » _____ 20__ г. в ____ часов на заседании
диссертационного совета Д208.096.01 при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава
России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ
Минздрава России и на сайте <http://ssmu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Петрова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Основной причиной смертности и инвалидизации трудоспособного населения остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых лидирует ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Iacobellis G., 2020, Wu Q., 2020).

Предполагается, что развитию и прогрессированию ИБС может способствовать адипозопатия – функциональное нарушение жировой ткани (ЖТ) висцерально-абдоминальной области, приводящее к реализации неблагоприятных метаболических и иммунных реакций. Патологическая активация ЖТ (адипозопатия) вызывает изменение секреции адипокинов, цитокинов, ферментов, сопровождается субклиническим воспалением, усугубляя метаболические нарушения и способствуя развитию ССЗ (Maximus P.S., 2020). Предполагается, что адипозопатия может являться связующим звеном между факторами риска (ФР) ССЗ и атеросклеротическим процессом (Arai Y., 2019).

Считается, что иммунометаболические особенности висцеральной ЖТ (ВЖТ) являются определяющими в развитии осложнений ожирения, атерогенеза и прогрессировании ССЗ (Gariballa S., 2019). Адипоциты эпикарда, локализованные в непосредственной близости к очагу поражения – вокруг коронарных артерий (КА) и предсердий, метаболически более активны, продуцируют адипокины, провоспалительные факторы, способствуя развитию осложнений (Iacobellis G., 2020, Frank A.P., 2018). Периваскулярная жировая ткань (ПВЖТ), окружающая сосуды различного диаметра и не отделенная от их адвентиции, также играет значительную роль: продуцируемые хемокины и адипокины взаимодействуют со стенкой сосудов, вызывая пролиферацию гладкомышечных клеток, миграцию лейкоцитов в интиму и фиброз (Toth P., 2020). Однако имеются данные о защитной роли ПВЖТ: выделяемые вещества, в том числе адипонектин, вызывают вазодилатацию в условиях контрпродукции ангиотензина II, серотонина, фенилэпинефрина, противодействуя их сосудосуживающему действию (Heiston E., 2020, Chait A., 2020).

Появляются сведения о различиях экспрессии генов адипоцитокинов в зависимости от топографического положения ЖТ (Iacobellis G., 2020). Термин «адипоцитокины» (adipo– жир, cyto – клетка, kinos – движение) широко используется для описания группы медиаторов, продуцируемых ЖТ (Maximus P.S., 2020). К таким веществам относят адипонектин, лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО- α) и др. В 1993 году впервые показана секреция ФНО- α , обычно продуцируемого иммунными клетками, ЖТ мышцей с ожирением. Известна способность лептина и адипонектина влиять на макрофаги, увеличивая их активацию, выживаемость и хемотаксис (Wang Y., 2019). Адипокины могут усиливать продукцию про- и противовоспалительных цитокинов. Поэтому эти две группы факторов-производных ЖТ часто называют адипоцитокинами,

подразумевая, прежде всего, место продукции изучаемых соединений (Toth P., 2020). Изменение уровней их экспрессии и секреции ассоциировано с развитием нарушений, неразрывно связанных с воспалением, атерогенезом и рассматривается как независимые ФР ССЗ (Orlando A., 2019, Schindler T., 2019). Учитывая ориентированность на профилактику ССЗ, перспективным является определение ассоциаций экспрессии адипоцитокинов с ФР ССЗ и степенью поражения коронарного русла (КР). Изучение механизмов реализации осложнений ИБС позволит существенно снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений.

Принимая во внимание важную роль адипоцитокинов в патогенезе ССЗ, ожирения, дислипидемии и инсулинорезистентности, необходим поиск препаратов для нивелирования патологической активации ЖТ. Такими свойствами могут обладать статины, способные модулировать метаболическую активность ВЖТ (Raggi P., 2019). Клинический интерес представляет определение эффектов воздействия на транскриптомный и протеомный профили адипоцитов различных концентраций статинов.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в определение патогенетической значимости локальных жировых депо внесли Iacobellis G. и Gao Y.J. (2003-2008), выявившие корреляцию толщины эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) с ФР ССЗ и показавшие роль ЭЖТ и ПВЖТ в патогенезе атеросклероза. Baker A.R. и Silva N.F. (2006 г.) продемонстрировали значение адипоцитокинов ЭЖТ в развитии локального и системного воспаления при ИБС. Среди отечественных исследователей Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А. (2010) определяли взаимосвязи адипоцитокинов с ФР у пациентов с ССЗ и их роль в прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Yamaguchi Y. et al. (2015 г.) экспериментально выявили общность микроциркуляции миокарда и ЭЖТ, а также паракринное влияние адипоцитокинов на миокард. Однако имеющиеся данные об уровнях матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) генов адипоцитокинов, морфометрических показателях ЭЖТ и взаимосвязи с традиционными ФР ССЗ при ИБС противоречивы и немногочисленны.

Цель исследования: сравнить продукцию адипонектина, лептина и интерлейкина-6 адипоцитами локальных жировых депо при ишемической болезни сердца и оценить влияние розувастатина на уровень экспрессии и секреции адипоцитокинов в условиях *in vitro*.

Задачи исследования:

1. Оценить экспрессию генов адипонектина (*ADIPOQ*), лептина (*LEP*), интерлейкина 6 (*IL6*) в адипоцитах подкожной, эпикардальной, периваскулярной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и пороками сердца (группа сравнения).

2. Сравнить *in vitro* секрецию адипонектина и его рецепторов, лептина и интерлейкина-6 в культуре клеток подкожной, эпикардиальной, периваскулярной жировой ткани у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и с пороками сердца.

3. Проанализировать связь между экспрессией генов *ADIPOQ*, *LEP* и *IL6* в локальных жировых депо и сердечно-сосудистыми факторами риска (пол, возраст, дислипидемия, артериальная гипертензия, курение) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

4. Выявить общие закономерности и особенности изменений экспрессии генов *ADIPOQ*, *LEP* и *IL6* в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца.

5. Оценить *in vitro* влияние розувастатина в концентрации 1 и 5 мкмоль / л на экспрессию генов *ADIPOQ*, *LEP*, *IL6* и секрецию адипонектина, лептина, интерлейкина-6 подкожными, эпикардиальными и периваскулярными адипоцитами пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца.

Научная новизна исследования

В рамках комплексного исследования с использованием современных лабораторных молекулярно-генетических и иммунохимических методов выявлены новые закономерности изменений уровня мРНК генов и секреции адипонектина, лептина и ИЛ-6 в жировых депо различной локализации (подкожной, эпикардиальной, периваскулярной) у пациентов с ИБС. Получены новые данные об особенностях транскриптного и секреторного профиля адипоцитов в зависимости от их тканевой принадлежности. Показано, что независимо от нозологической формы ССЗ адипоциты ЭЖТ характеризуются адипокиновым дисбалансом, проявляющимся низкой экспрессией гена *ADIPOQ* и высокой экспрессией *LEP* и *IL6*, и их секреции.

Впервые при ИБС выявлен парадоксальный дефицит секреции адипонектина в ПВЖТ при максимальной экспрессии его гена, обусловленный низким уровнем рецепторов адипонектина в данном типе ЖТ. Установлены более высокие уровни экспрессии гена *LEP* и его секреции адипоцитами ЭЖТ и ПВЖТ по сравнению с подкожными адипоцитами у пациентов с ИБС.

Получены новые данные об ассоциации экспрессии генов *ADIPOQ*, *LEP*, *IL6* и сердечно-сосудистых факторов риска (пол, возраст, АГ, курение) у пациентов со стабильной ИБС. Выявлены новые взаимосвязи экспрессии генов адипоцитокинов и пола пациентов, заключающиеся в повышении уровней мРНК *ADIPOQ*, *LEP*, *IL6* в адипоцитах сердечной локализации у женщин. У лиц с ИБС при наличии дислипидемии и АГ показано уменьшение экспрессии гена *ADIPOQ* в адипоцитах ПВЖТ. Впервые обнаружены ассоциации длительности АГ более 20 лет с адипокиновым дисбалансом локальных жировых депо, а также курения с усиленной экспрессией гена *ADIPOQ* в ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ и *LEP* в подкожных и

эпикардальных адипоцитах при ИБС. У лиц с ИБС при наличии дислипидемии и АГ показано уменьшение экспрессии гена *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ и повышение мРНК генов *LEP*, *IL6* в ЭЖТ. Впервые у пациентов с ИБС обнаружены ассоциации длительности АГ более 20 лет с адипокиновым дисбалансом локальных жировых депо, курения с усиленной экспрессией *ADIPOQ* в подкожной жировой ткани (ПЖТ), ЭЖТ, ПВЖТ и *LEP* в подкожных и эпикардальных адипоцитах.

Впервые получены данные об изменении экспрессии генов адипоцитокинов локальных жировых депо сердца в зависимости от степени атеросклеротического поражения КР. С увеличением тяжести атеросклероза КА снижается экспрессия *ADIPOQ*, увеличивается уровень мРНК генов *LEP* и *IL6*.

При использовании метода экспериментального исследования *in vitro* показаны плеiotропные эффекты воздействия розувастатина на уровни экспрессии генов и секреции адипоцитокинов у пациентов с ИБС и пороками сердца. Продemonстрировано, что розувастатин является эффективным модулятором гормональной активности адипоцитов, причем более эффективное влияние на адипоциты ЭЖТ и ПВЖТ статин оказывает в низкой концентрации (1 мкмоль/л), усиливая экспрессию *ADIPOQ*, *LEP* и секрецию адипонектина и лептина. Розувастатин в концентрации 1 мкмоль/л вызывал выраженное угнетение воспалительной активности ЭЖТ и ПВЖТ независимо от нозологической формы ССЗ, что проявлялось уменьшением уровня экспрессии *IL6* и секреции ИЛ-6.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены новые данные, дополняющие имеющиеся представления о патогенезе стабильной ИБС. Выполненное исследование вносит вклад в понимание механизмов влияния основных ФР на метаболическую активность ЖТ у пациентов с коронарогенной патологией сердца. Полученные фундаментальные знания об особенностях экспрессии генов адипоцитокинов в локальных жировых депо в зависимости от степени поражения КА могут служить основой для разработки методов фармакологической коррекции патологической активации ЖТ при стабильной ИБС. В настоящей работе впервые проведена оценка эффектов воздействия розувастатина *in vitro* на адипоцитокиновый профиль локальных жировых депо различной локализации у лиц с ИБС и пороками сердца. Полученные результаты могут быть использованы в стратификации риска развития осложнений для оптимизации патогенетически обоснованной коррекции атерогенной активности адипоцитов у пациентов высокого риска ССЗ.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленных задач использованы современные высокоинформативные методические подходы. Объектом исследования являлись изолированные адипоциты ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ пациентов, полученные при проведении оперативного вмешательства (коронарного шунтирования (КШ) либо

коррекции пороков сердца). Предметом исследования были уровни экспрессии генов *ADIPOQ*, *LEP*, *IL6* и секреции адипонектина, лептина и ИЛ-6 адипоцитами различных жировых депо, и эффекты воздействия розувастатина на изучаемые показатели у пациентов с ИБС и пороками сердца.

Основные методы исследования: общеклинические, инструментальные; культуральные (выделение и культивирование изолированных адипоцитов человека), современные молекулярно-генетические методы: полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени (определение экспрессии *ADIPOQ*, *LEP* и *IL6*) и иммуноферментные (определение концентрации адипонектина, лептина и ИЛ-6 в супернатанте культивируемых адипоцитов).

Положения, выносимые на защиту

1. При ишемической болезни сердца в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах снижается экспрессия гена *ADIPOQ*, возрастает экспрессия генов *LEP* и *IL6* по сравнению с пациентами с некоронарогенной патологией сердца.

2. Экспрессия генов *ADIPOQ*, *LEP* и *IL6* в адипоцитах эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани пациентов с ишемической болезнью сердца ассоциирована с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, коморбидным фоном и степенью поражения коронарного русла.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца розувастатин в концентрации 1 мкмоль/л вызывает увеличение экспрессии гена *ADIPOQ* и секреции адипонектина, снижение экспрессии гена *IL6* и секреции интерлейкина-6 адипоцитами эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани.

Степень достоверности результатов

Достаточная выборка обследованных пациентов (n=134), использование современного оборудования («Megacart 400» Siemens, «Acuson 128XP», «Innova», «ViiA 7»), лабораторных, молекулярно-генетических и иммунохимических методов исследования, адекватного статистического анализа при помощи «STATISTICA 10», «SPSS 17.0 for Windows», «GraphPad Prism 8.00 для Windows», успешная реализация и поддержка гранта Российского научного фонда № 17-75-20026 «Молекулярные маркеры патологической активации жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях» свидетельствуют о достоверности полученных данных.

Апробация материалов диссертации

Основные результаты работы доложены в виде устных и стендовых докладов на XIX Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» (Томск, 2019), I Всероссийском Конгрессе с международным участием «Физиология и тканевая инженерия сердца и сосудов: от клеточной биологии до протезирования» (Кемерово, 2019), Юбилейном национальном конгрессе с международным

участием «Сердечная недостаточность 2019» (Москва, 2019), VIII (XXVI) Национальном конгрессе эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019), V Юбилейном Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2019), XII ежегодной научно-практической конференции Национального общества по изучению атеросклероза, «Атеросклероз не имеет границ» (Москва, 2019), VIII Съезде кардиологов Сибирского федерального округа «От первичной профилактики до высоких технологий в кардиологии» (Кемерово, 2019), IV Национальном конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2019), Европейском конгрессе по профилактической кардиологии «EuroPrevent 2019» (Лиссабон, Португалия, 2019), конгрессе Европейского общества кардиологов «ESC Congress 2019» (Париж, Франция, 2019), конгрессе Европейского общества кардиологов «ESC Congress 2020 - The Digital Experience» (Амстердам, Нидерланды, 2020).

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 25 научных работ, из них 11 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, 4 статьи изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 10 работ являются материалами российских и зарубежных конференций.

Объем и структура работы

Материал диссертации изложен на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирован 5 таблицами и 45 рисунками. Работа состоит из следующих разделов и глав: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение, заключение, выводы, список сокращений и список литературы, включающий 208 источников, в том числе 25 отечественных и 183 зарубежных.

Личный вклад автора

Основные научные результаты по теме исследования получены лично автором. Совместно с научным руководителем определены цели, задачи, объем исследования, его этапы и направления. Соискателем выполнен анализ литературы по теме диссертации, сбор первичных клинических и инструментальных результатов обследования, проведение лабораторных методов исследования, написание диссертации, анализ и статистическая обработка результатов.

Внедрение результатов исследования в практику

Сформулированные в диссертации научные положения внедрены в практику федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша» (ГБУЗ «КККД»), в учебный процесс Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование включено 84 пациента с ИБС и наличием показаний к прямой реваскуляризации миокарда КШ, средний возраст которых составил 64,0 (57,0;68,0) года.

Критерии включения: наличие клиники стенокардии I-III ФК и/или постинфарктного кардиосклероза; показаний к КШ (с учетом данных коронарографии); возраст пациента до 75 лет; согласие на проведение исследования. В качестве группы сравнения в исследование включены 50 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту, с приобретенными неревматическими пороками сердца и показаниями для проведения открытой операции на клапанах сердца. **Критерии включения для пациентов группы сравнения:** верифицированный приобретенный порок сердца (митральный или аортальный стеноз / недостаточность), согласие пациентов на проведения исследования. **Критерии исключения:** возраст более 75 лет; наличие сахарного диабета 1 и 2 типа в анамнезе и/или выявленного при обследовании в период госпитализации; ИМ; IV ФК ХСН и стенокардии, клинически значимой сопутствующей патологии (анемия, почечная и печеночная недостаточность, онкологические и инфекционно-воспалительные и аутоиммунные заболевания; отказ от проведения исследования).

Среди обследованных лиц с ИБС преобладали мужчины (75%), в анамнезе фиксировали наличие АГ – 96,4%, стенокардии (88,1%), отягощенной наследственности по ССЗ (59,5%), курения (69%), дислипидемии (23,8%), многососудистого поражения КР (88,1%). Лица с пороками сердца характеризовались минимальным процентом пациентов с ФР ССЗ и преобладанием мужчин (74%). Всем больным при отсутствии противопоказаний назначалась комбинированная коронароактивная, антитромботическая терапия в соответствии со стандартной практикой.

Исследование состояло из двух этапов: клинико-инструментального и экспериментального. На первом этапе проводили выявление жалоб и особенностей анамнеза, определение массы тела (кг), роста (м), вычисление индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), измерение артериального давления (АД), окружности талии и бедер. АГ определяли как систолическое АД более 140 мм рт. ст., диастолическое АД более 90 мм рт. Дислолипидемию определяли как ранее обнаруженное повышение общего холестерина (ОХС) в сыворотке (более 200 мг/дл), триглицеридов (более 200 мг/дл) или холестерина ЛПНП (более 150 мг/дл), зарегистрированных в течение минимум 1 года, или использование гиполипидемических средств. Статус курения был определен как курение по крайней мере 1 сигареты в день в прошлом году.

Для определения степени поражения КР использовалась шкала SYNTAX Score, что позволило поделить пациентов на 3 группы: умеренное (<22 баллов), тяжёлое (23-31 балл) и крайне тяжелое поражение (≥ 32 балла).

В изолированных адипоцитах определяли первичную экспрессию адипоцитокинов, культивировали без розувастатина и с добавлением розувастатина (SigmaAldrich, China) в концентрации 1 мкмоль/л и 5 мкмоль/л. В качестве контроля параллельно с основным экспериментом в лунки планшета с адипоцитами вносили аналогичные концентрации диметилсульфоксида (ДМСО) и через сутки измеряли экспрессию адипоцитокинов в системе ПЦР в реальном времени ViiA 7 с использованием TaqMan™ (Applied Biosystems, США). Содержание адипонектина и его рецепторов, лептина и ИЛ-6 оценивалось иммуноферментным методом тест-системами «Bender MedSystems GmbH» (Vienna, Austria), Cloud-Clone Corp. (USA) и «R&D Systems» (Canada) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ – индекс массы тела, КАГ – коронароангиография, ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ТПА – транскриптомный профиль адипоцитов, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием «STATISTICA 10», «SPSS 17.0 for Windows», GraphPad Prism 8.00 для Windows (Сан-Диего, США), непараметрических критериев Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Фридмана и дисперсионного анализ ANOVA. Количественные данные представлены в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей Me (Q25; Q75).

Предикторы развития тяжелого/крайне тяжелого поражения КР определены логистическим регрессионным и многофакторным анализом с вычислением отношения шансов (ОШ), 95 % доверительного интервала (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия генов и концентрация адипоцитокинов адипоцитов различных жировых депо у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и пороками сердца

Адипоциты ЭЖТ характеризовались минимальной экспрессией *ADIPOQ* и максимальной *LEP* и *IL6* относительно адипоцитов ПЖТ и ПВЖТ, что свидетельствуют о проатерогенном потенциале ЭЖТ. В ПВЖТ наблюдалось повышение мРНК *ADIPOQ*, но секреция адипонектина была снижена у пациентов с ИБС и повышена – у лиц с пороками сердца. Экспрессия *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ больных с пороками сердца превышала таковую лиц с ИБС. Экспрессия *LEP* и *IL6* в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ пациентов с ИБС была выше, чем при пороках сердца. Для адипоцитов ПЖТ пациентов с ИБС установлен низкий уровень секреции ИЛ-6 и высокий уровень секреции лептина (рисунок 2).

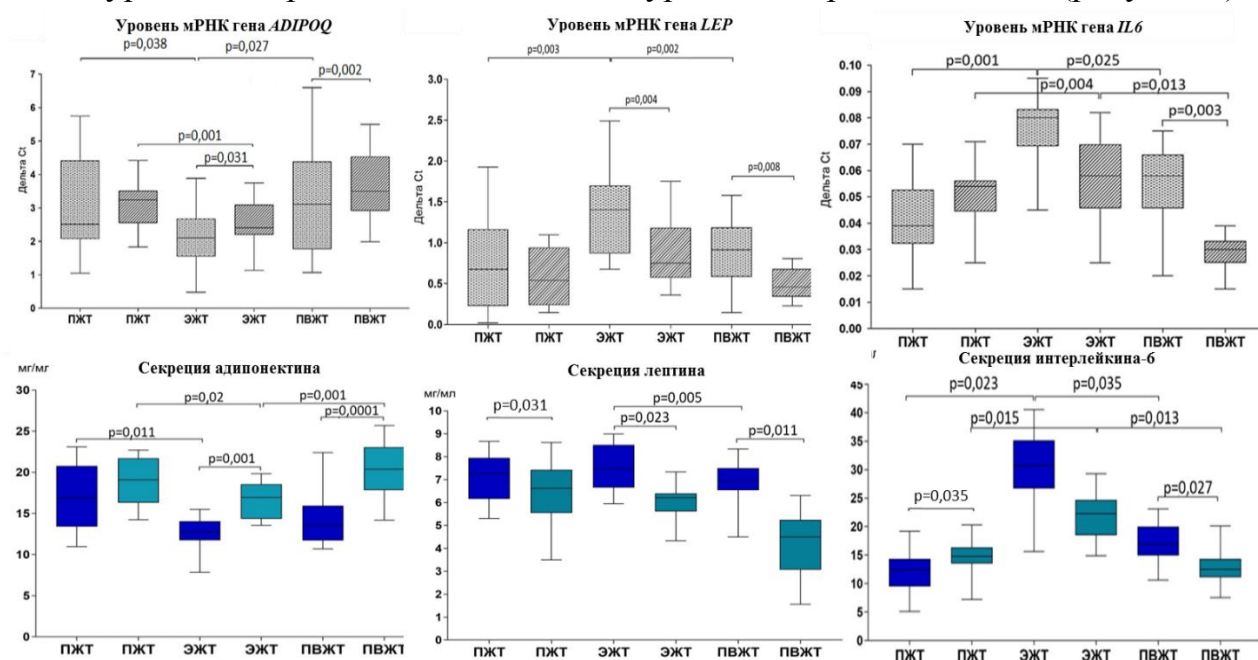


Рисунок 2 – Уровни мРНК генов и секреция адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца и пороками сердца
Примечание: здесь и в рисунках 3–9, 11–12: p – уровень статистической значимости. ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань, ПЖТ – подкожная жировая ткань, ЭЖТ – эпикардиальная жировая ткань.

- экспрессия адипоцитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца
- экспрессия адипоцитокинов у пациентов с пороками сердца
- концентрация адипоцитокинов у пациентов с ишемической болезнью сердца
- концентрация адипоцитокинов у пациентов с пороками сердца

Экспрессия адипоцитокинов и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

При оценке экспрессии генов адипоцитокинов у пациентов с ИБС выявлен половой диморфизм, проявляющийся снижением *ADIPOQ* в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ, *LEP* и *IL6* в ПВЖТ и трехкратным увеличением *IL6* в ПЖТ у мужчин, что может быть обусловлено ингибирующим эффектом тестостерона на адипонектин и отменой ингибирующего влияния эстрогенов на *IL6* у женщин (рисунок 3).

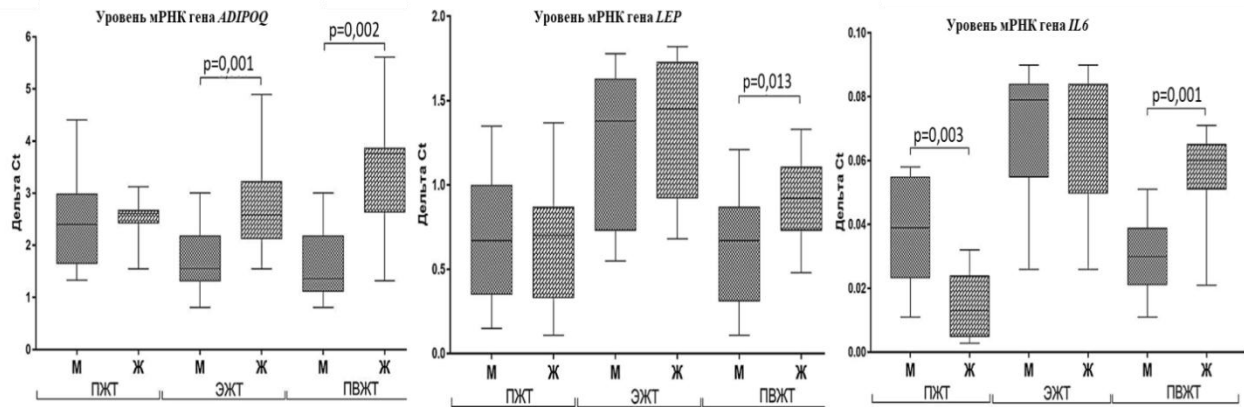


Рисунок 3 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо в зависимости от пола у пациентов с ишемической болезнью сердца

Примечание: Ж – пациенты женского пола, М – пациенты мужского пола.

Возраст также может влиять на функции ЖТ, что связано с риском ССЗ. Поэтому все пациенты с ИБС были разделены по возрасту на 3 группы (≤ 50 лет, 50–59 лет и ≥ 60 лет). Установлено, что уровень мРНК изучаемых адипоцитокинов ассоциирован с возрастом: пациенты младше 50 лет характеризовались максимальной экспрессией *ADIPOQ* в ПЖТ и минимальной – в ПВЖТ. С увеличением возраста повышается экспрессия *LEP* и *IL6* в ЭЖТ, однако у лиц старше 60 лет экспрессия *ADIPOQ* в ЖТ сердца возрастает (рисунок 4).

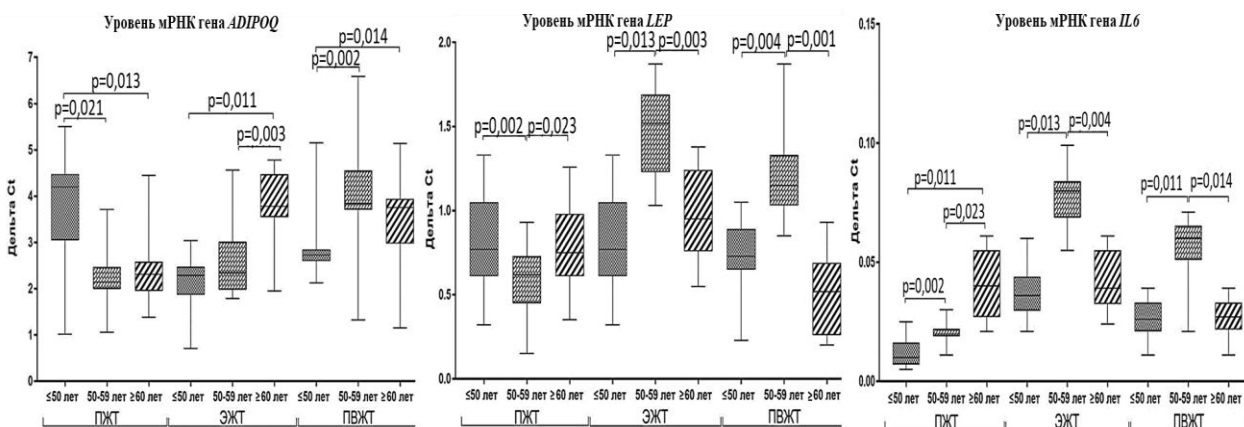


Рисунок 4 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от возраста

Возрастные изменения ЖТ ассоциированы с дислипидемией, метаболической дисфункцией и хроническим системным воспалением слабой степени. Выявленное повышение экспрессии *IL6* в ЭЖТ и ПВЖТ у пациентов

50–59 лет, в ПЖТ у лиц старше 60 лет не противоречит общепринятому мнению об увеличении провоспалительной активности ЖТ с возрастом и, вероятно, обусловлено старением ЖТ.

При анализе исследуемых параметров с учетом наличия дислипидемии отмечено значимое снижение экспрессии *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПВЖТ, а также *IL6* в ПВЖТ (рисунок 5).

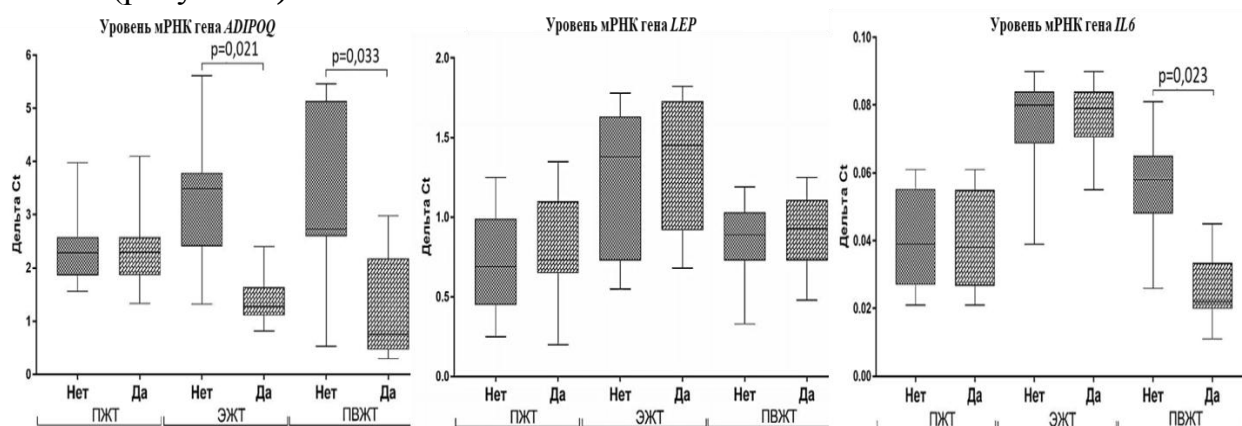


Рисунок 5 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия дислипидемии

Примечание: Да – наличие дислипидемии, Нет – отсутствие дислипидемии.

Снижение *ADIPOQ* у лиц с дислипидемией свидетельствует об отмене кардиопротективных эффектов, что может способствовать прогрессированию атеросклероза. Уменьшение уровня мРНК *IL6* в ПВЖТ пациентов с ИБС может препятствовать запасанию липидов и тормозить развитие гипертрофии адипоцитов.

Изучение экспрессии адипоцитокинов с учетом наличия АГ у пациентов со стабильной ИБС показало снижение экспрессии *ADIPOQ* в ЖТ в области сердца и сосудов на фоне увеличения уровня мРНК *LEP* и *IL6* в ЭЖТ (рисунок 6).

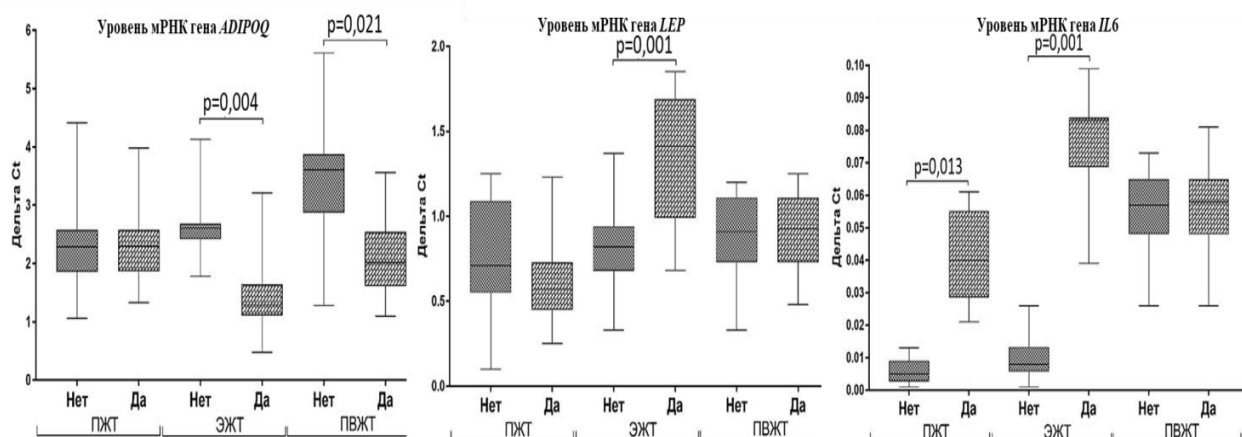


Рисунок 6 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия артериальной гипертензии

Примечание: Да – наличие артериальной гипертензии, Нет – отсутствие артериальной гипертензии

При делении пациентов с ИБС и АГ на 3 группы по длительности заболевания (≤ 10 лет, 11–19 лет и ≥ 20 лет) получено, что длительность АГ более 20 лет ассоциирована с низкой экспрессией *ADIPOQ*, увеличением *LEP* во всех ЖТ и *IL6* в ПВЖТ (рисунок 7).

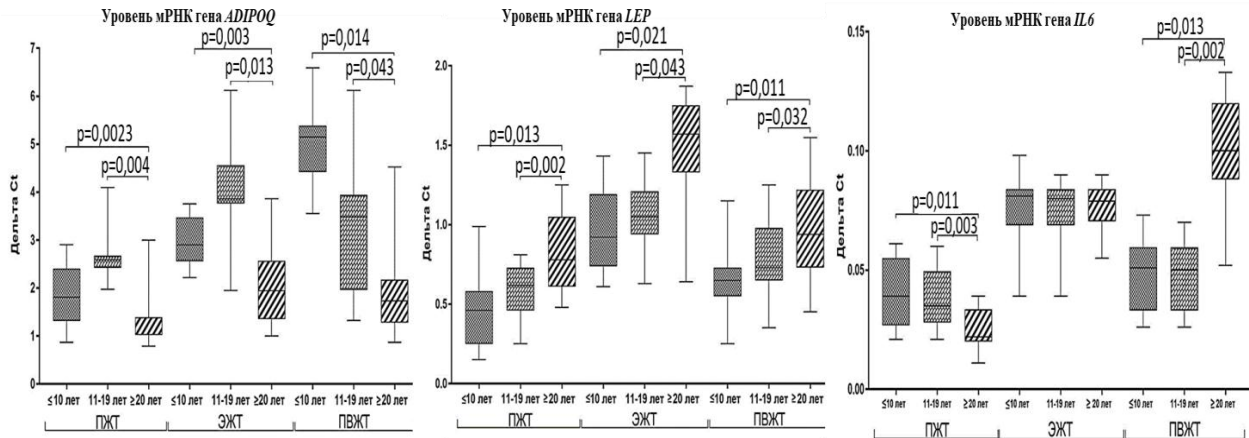


Рисунок 7 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от стажа артериальной гипертензии

Обнаруженные изменения могут иметь неблагоприятные последствия: адипонектин ослабляет эндотелиальную дисфункцию при АГ и снижает АД, действуя на экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота в сосудах. Повышение *LEP* в ПВЖТ вызывает прогрессирование ИБС, а одновременное снижение *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПВЖТ может усугублять эндотелиальную дисфункцию.

Анализ показателей в зависимости от курения продемонстрировал парадоксально высокий уровень мРНК *ADIPOQ* во всех типах ЖТ курящих пациентов, однако, и уровень мРНК *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ был повышен (рисунок 8).

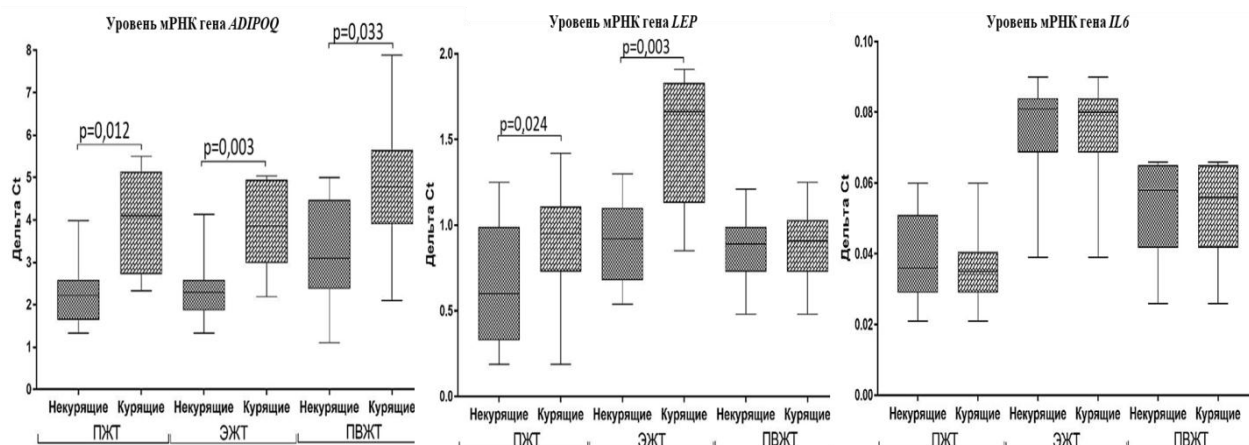


Рисунок 8 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от курения

Особенности экспрессии генов адипокинов и интерлейкина-6 в различных жировых депо у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в зависимости от степени поражения коронарного русла

Пациенты с умеренным поражением КР характеризовались наибольшей экспрессией *ADIPOQ* во всех типах ЖТ. При тяжелом поражении КР наблюдалось повышение уровня мРНК *LEP* в ПЖТ и ЭЖТ, при крайне тяжелом – в ПЖТ. Также отмечалось увеличение экспрессии *IL6* в ЭЖТ и ПЖТ при тяжелом и крайне тяжелом поражении КР (рисунок 9).

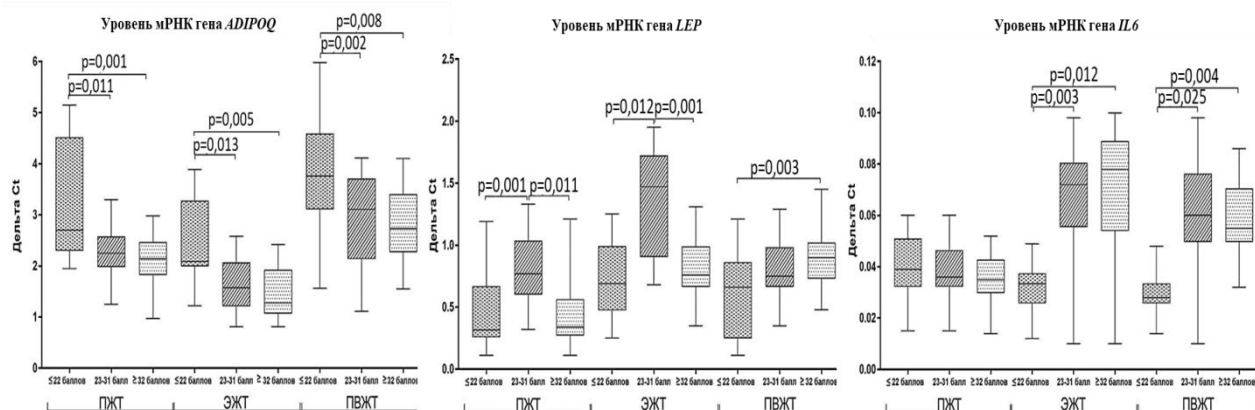


Рисунок 9 – Уровень мРНК генов адипоцитокинов в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени поражения коронарного русла

Логистический регрессионный анализ выявил наиболее значимые предикторы тяжелого/крайне тяжелого поражения КА при ИБС: экспрессия гена *ADIPOQ* в ПЖТ (ОШ 0,44, 95 % ДИ 0,178-0,79, p=0,031) и возраст (ОШ=1,4, 95 % ДИ 1,072-1,839, p=0,014). Патогенетическую значимость маркеров подтвердил дискриминантный анализ: было получено уравнение канонической линейной дискриминантной функции (КЛДФ), позволяющее стратифицировать поражение КР у пациентов с ИБС:

$$\text{КЛДФ} = -10,841 + 0,142 \times \text{возраст} - 0,5 \times \text{мРНК } ADIPOQ \text{ ПЖТ} + 1,7 \times \text{мРНК } LEP \text{ ПЖТ} - 0,815 \times \text{мРНК } LEP \text{ ЭЖТ} + 1,394 \times \text{мРНК } LEP \text{ ПЖТ} + 1,528 \times \text{мРНК } IL6 \text{ ПЖТ}$$

Уравнение позволяет диагностировать тяжелое/крайне тяжелое поражение КР у пациентов с ИБС, рассчитанное КЛДФ должно быть максимально приближено к соответствующему центроиду. Центроиды кластеров равны: -0,95 и 1,11, точка разделения двух классов равна 0,093 (рисунок 10). Модель получилась значимой, с чувствительностью 80 % и специфичностью 92 %.

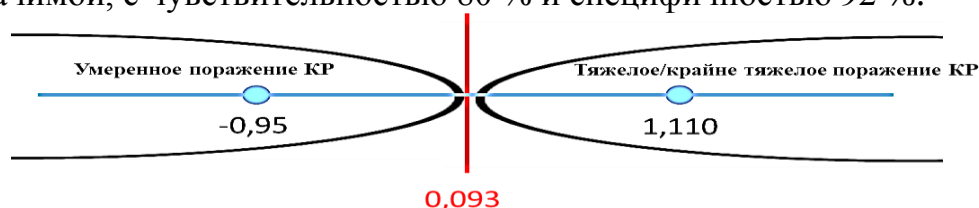


Рисунок 10 – Центроиды канонической линейной дискриминантной функции

Влияние различных концентраций розувастатина на экспрессию генов адипоцитокинов и их содержание в культуре адипоцитов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и пороками сердца

Установлено, что действие низкой концентрации розувастатина в большей степени зависит от локализации адипоцитов, чем от нозологической формы ССЗ. Так, розувастатин в концентрации 1 мкмоль/л увеличивал секрецию адипонектина и экспрессию *ADIPOQ* в ЭЖТ и ПВЖТ, повышал экспрессию *LEP* и уровень лептина в ПЖТ и ЭЖТ при уменьшении мРНК *IL6* и секреции ИЛ-6 у пациентов с ИБС и пороками сердца. Добавление высокой концентрации розувастатина (5 мкмоль/л) приводило к увеличению экспрессии *IL6* и секреции ИЛ-6 в адипоцитах ЭЖТ, *ADIPOQ* и адипонектина в ПВЖТ (рисунок 11-12, таблица 1-2).

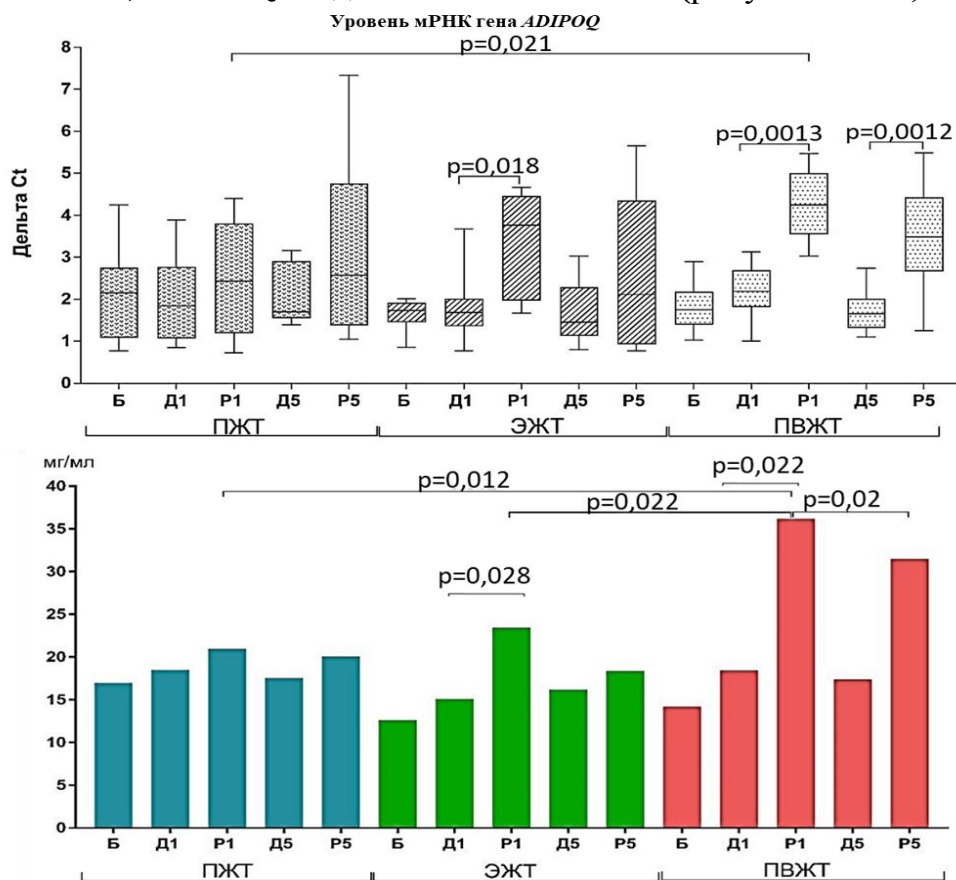


Рисунок 11 – Уровень мРНК гена и секреции адипонектина в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца при добавлении розувастатина
Примечание: здесь и в рисунке 12: Б – базовый уровень на 1 сутки, Д1 – ДМСО в эквивалентных количествах розувастатину 1 мкмоль/л, Р1 – розувастатин 1 мкмоль/л, Д5 – ДМСО в эквивалентных количествах розувастатину 5 мкмоль/л, Р5 – розувастатин 5 мкмоль/л

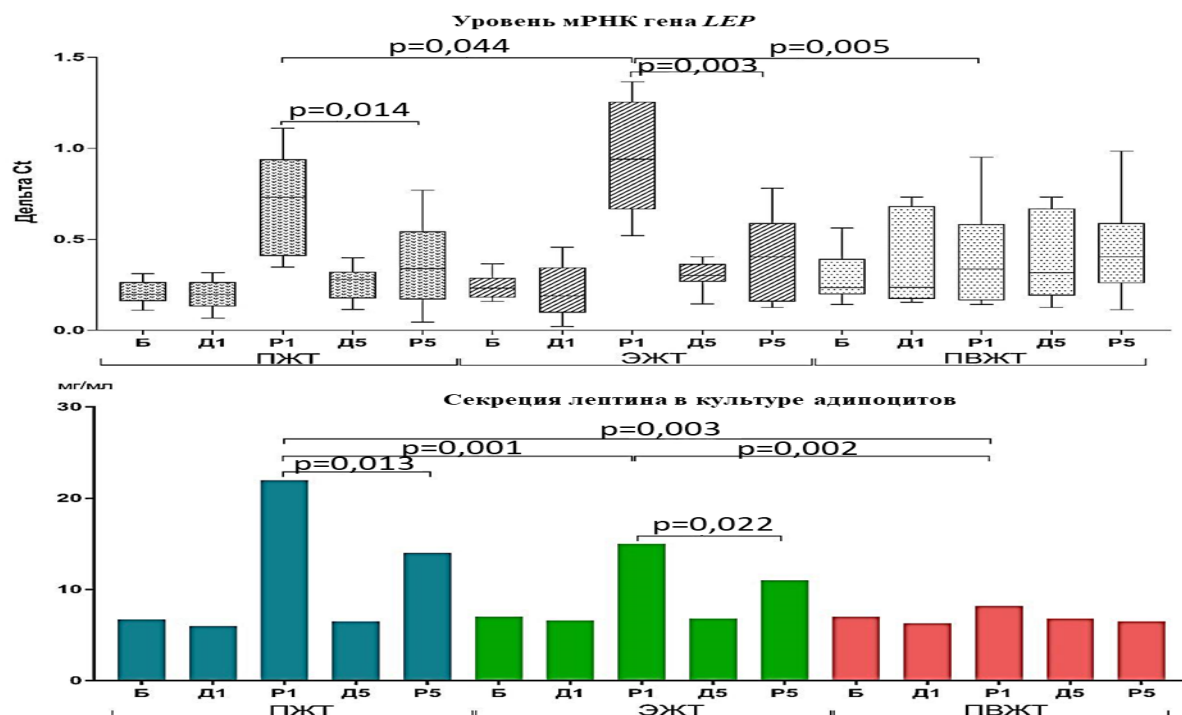


Рисунок 12 – Уровень мРНК гена и секретиции лептина в различных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца при добавлении розувастатина

Таблица 1 – Влияние различных концентраций розувастатина на экспрессию гена интерлейкина-6 адипоцитами различной локализации, Дельта Ct, Me (Q25; Q75)

Локализация адипоцитов жировой ткани	Группа	ДМСО1 (контроль)	Розувастатин 1 мкмоль/л	ДМСО5	Розувастатин 5 мкмоль/л	p
	№ подгруппы	1	2	3	4	
Подкожная	ИБС	0,039 (0,025; 0,043)	0,028 (0,022; 0,040)	0,030 (0,024; 0,038)	0,029 (0,025; 0,039)	$p_{1,2}=0,42$ $p_{3,4}=0,625$ $p_{2,4}=0,45$
	Пороки сердца	0,049 (0,041; 0,056)	0,021 (0,016; 0,033)	0,046 (0,038; 0,052)	0,052 (0,039; 0,061)	$p_{1,2}=0,02$ $p_{3,4}=0,38$ $p_{2,4}=0,05$
Эпикардальная	ИБС	0,057 (0,042; 0,064)	0,027 (0,018; 0,034)	0,052 (0,047; 0,063)	0,080 (0,068; 0,089)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{3,4}=0,31$ $p_{2,4}=0,01$
	Пороки сердца	0,067 (0,055; 0,076)	0,018 (0,010; 0,029)	0,066 (0,047; 0,080)	0,12 (0,089; 0,16)	$p_{1,2}=0,01$ $p_{3,4}=0,033$ $p_{2,4}=0,02$
Периваскулярная	ИБС	0,058 (0,011; 0,027)	0,021 (0,006; 0,019)	0,019 (0,010; 0,027)	0,021 (0,013; 0,030)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{3,4}=0,61$ $p_{2,4}=0,67$
	Пороки сердца	0,032 (0,041; 0,062)	0,018 (0,011; 0,29)	0,059 (0,046; 0,066)	0,068 (0,050; 0,079)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{3,4}=0,27$ $p_{2,4}=0,31$

Примечание: здесь и в таблице 5: ДМСО – диметилсульфоксид, ИБС – ишемическая болезнь сердца, p – уровень статистической значимости, $p_{1,2}$ – уровень статистической значимости различий между подгруппами 1 и 2, $p_{2,4}$ – между подгруппами 2 и 4, $p_{3,4}$ – между подгруппами 3 и 4.

Таблица 2 – Влияние различных концентраций розувастатина на секрецию интерлейкина-6 в культуре адипоцитов различной локализации, пг/мл, Ме (Q25; Q75)

Локализация адипоцитов жировой ткани	Группа	ДМСО1	Розувастатин 1 мкмоль/л	ДМСО5	Розувастатин 5 мкмоль/л	Р
	№ подгруппы	1	2	3	4	
Подкожная	ИБС	4,62 (2,46; 6,84)	4,41 (2,03; 6,17)	3,52 (2,56; 4,32)	3,13 (1,89; 4,28)	$p_{1,2}=0,44$ $p_{3,4}=0,33$ $p_{2,4}=0,21$
	Пороки сердца	6,24 (5,56; 7,89)	3,83 (2,90; 5,11)	6,09 (5,07; 8,11)	7,42 (5,96; 7,99)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{3,4}=0,23$ $p_{2,4}=0,02$
Эпикардальная	ИБС	9,91 (7,88; 11,33)	2,22 (1,86; 2,93)	10,94 (9,58; 12,92)	15,22 (12,69; 18,3)	$p_{1,2}=0,01$ $p_{3,4}=0,031$ $p_{2,4}=0,001$
	Пороки сердца	13,53 (11,37; 15,11)	4,92 (2,56; 7,01)	12,71 (10,38; 15,69)	18,82 (16,01; 20,83)	$p_{1,2}=0,03$ $p_{3,4}=0,033$ $p_{2,4}=0,021$
Периваскулярная	ИБС	3,75 (1,53; 5,19)	3,33 (1,11; 4,97)	3,07 (1,03; 4,15)	3,26 (1,15; 4,86)	$p_{1,2}=0,25$ $p_{3,4}=0,37$ $p_{2,4}=0,4$
	Пороки сердца	5,72 (3,33; 7,86)	3,35 (1,10; 5,01)	5,16 (3,11; 7,14)	5,54 (3,22; 7,61)	$p_{1,2}=0,14$ $p_{3,4}=0,35$ $p_{2,4}=0,21$

Заключение

Таким образом, при коронарной болезни сердца снижается экспрессия *ADIPOQ*, повышается экспрессия *LEP* и *IL6* в жировых депо, с максимальными отклонениями в ЭЖТ и ПВЖТ. При умеренной степени поражения КР более высокий уровень *ADIPOQ* и низкий – *LEP* и *IL6* в адипоцитах всех исследуемых локальных жировых депо. С увеличением степени атеросклеротического поражения снижается экспрессия *ADIPOQ*, увеличивается экспрессия *LEP* и *IL6* в ЭЖТ и ПВЖТ. Максимальные изменения экспрессии *LEP* наблюдаются в ЭЖТ (тяжелая степень поражения КА) и ПВЖТ (крайне тяжелое поражение КР) (рисунок 13). При патологических условиях и сочетании ФР формируется адипозопатия, характеризующаяся нарушением функционирования ЖТ и дисбалансом про- и противовоспалительных адипоцитокинов. Учитывая отсутствие анатомических границ между ЭЖТ и прилегающим миокардом, а также ПВЖТ и сосудистой стенкой, изменения метаболической и секреторной активности этих жировых депо представляют наибольшую опасность в контексте ССЗ из-за общей системы микроциркуляции, паракринного и вазокринного влияния продуцируемых адипоцитокинов. Кроме того, в ПВЖТ наблюдаются длительные процессы посттрансляционной модификации адипонектина и дисрегуляция оси адипонектин / AdipoR. Этим, возможно, объясняется наибольшая восприимчивость ПВЖТ к воспалительным сигналам, поскольку адипонектин подавляет синтез провоспалительных цитокинов.

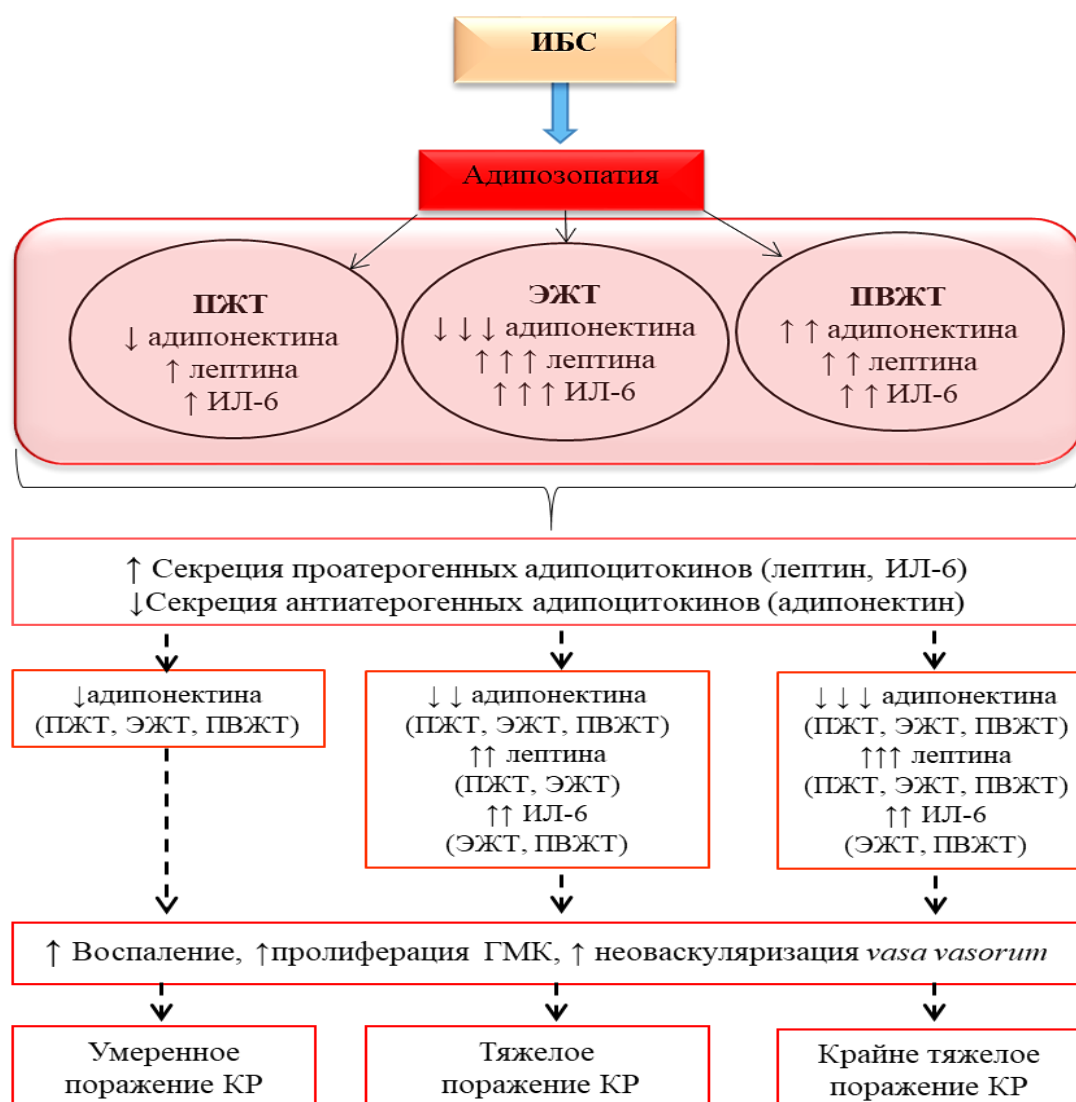


Рисунок 13 – Общие закономерности, отражающие роль адипозопатии локальных жировых депо в формировании атеросклеротического повреждения коронарных артерий при ишемической болезни сердца

Повышение экспрессии *IL6* и секреции ИЛ-6 в адипоцитах ЭЖТ и ПВЖТ может вызывать высокий уровень экспрессии *LEP* и секреции лептина в этих типах ЖТ. Лептин регулирует продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, усиливая продукцию ИЛ-6. Отмечается гомологичность в строении рецепторов лептина и ИЛ-6, ИЛ-6 ингибирует связывание растворимого рецептора лептина Ob-R, и блокирует его сигнальную активность, приводя к лептинорезистентности. Лептин и ИЛ-6 взаимодействуют друг с другом, что усиливает провоспалительную активность, прежде всего, ЭЖТ и ПВЖТ. Учитывая ингибирующее влияние ИЛ-6 на *ADIPOQ* и *PPAR γ* в адипоцитах человека, можно предположить неблагоприятное воздействие избытка ИЛ-6 в ЖТ при увеличении адипоцитов. Розувастатин может нивелировать патологическую активацию ЖТ, увеличивая секрецию адипонектина и экспрессию *ADIPOQ*, снижая уровень мРНК *IL6* и секрецию ИЛ-6 в ЭЖТ и ПВЖТ (рисунок 14).



Рисунок 14 – Эффекты воздействия розувастатина *in vitro* на экспрессию адипоцитокинов при ишемической болезни сердца.

Статины, обладающие плеiotропными эффектами, особенно в малых концентрациях могут рассматриваться как эффективные инструменты для модуляции функциональной активности адипоцитов *in vitro* и управления риском развития болезней системы кровообращения в сочетании с коморбидностью.

ВЫВОДЫ:

1. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца повышена экспрессия генов *LEP*, *IL6* и снижена экспрессия гена *ADIPOQ* в адипоцитах эпикардальной и периваскулярной локализации по сравнению с пациентами с пороками сердца.

2. Секрция лептина и интерлейкина-6 эпикардальными и периваскулярными адипоцитами у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца выше, чем у больных с пороками сердца. Напротив, для адипоцитов подкожной жировой клетчатки пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца установлен низкий уровень секрции интерлейкина-6 и высокий уровень секрции лептина.

3. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца повышение экспрессии генов *LEP* и *IL6* в периваскулярных адипоцитах и экспрессии гена *ADIPOQ* в эпикардиальных адипоцитах ассоциировано с женским полом. Снижение экспрессии гена *ADIPOQ* в эпикардиальных адипоцитах и повышение экспрессии генов *LEP* и *IL6* в эпикардиальных и периваскулярных адипоцитах ассоциировано с возрастом 50–59 лет. Дислипидемия и длительный (более 20 лет) стаж артериальной гипертензии ассоциированы со снижением экспрессии гена *ADIPOQ* в периваскулярных адипоцитах. У курильщиков, напротив, установлено увеличение экспрессии гена *ADIPOQ* во всех типах жировой ткани и *LEP* в эпикардиальной и подкожной жировой ткани.

4. Умеренное поражение коронарного русла (<22 баллов по SYNTAX Score) характеризуется максимальным уровнем экспрессии гена *ADIPOQ* и минимальным уровнем экспрессии генов *LEP* и *IL6* в адипоцитах эпикардиальной и периваскулярной локализации по сравнению с тяжелым и крайне тяжелым поражением сосудов сердца. Увеличение степени атеросклеротического поражения коронарных артерий (≥ 22 баллов по SYNTAX Score) ассоциировано с двукратным повышением уровня мРНК гена *LEP* в адипоцитах эпикардиальной жировой ткани и мРНК гена *IL6* в адипоцитах эпикардиальной и периваскулярной жировой ткани.

5. Розувастатин в концентрации 1 мкмоль/л *in vitro* вызывает увеличение экспрессии генов *ADIPOQ* и его секреции, снижает экспрессию гена *IL6* и его секрецию эпикардиальными и периваскулярными адипоцитами при ишемической болезни сердца, а также повышает экспрессию *LEP* и его секрецию в эпикардиальной жировой ткани. В концентрации 5 мкмоль/л розувастатин, напротив, повышает уровень мРНК гена *IL6* и секрецию интерлейкина-6 в эпикардиальных адипоцитах, экспрессию *ADIPOQ* и секрецию адипонектина в периваскулярных адипоцитах.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения / О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева, Л.В. Антонова, В.Г. Матвеева, С.В. Иванов, Е.Г. Учасова, Е.В. Белик, Е.В. Фанаскова, В.Н. Каретникова, А.Н. Коков, О.Л. Барбараш // **Ожирение и метаболизм**. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 38-48.
2. Влияние висцерального ожирения на секрецию адипокинов эпикардиальными адипоцитами у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева, Л.В. Антонова, Матвеева В.Г., Учасова Е.Г., Иванов С.В., Белик Е.В., Фанаскова Е.В., Каретникова В.Н., Коков А.Н., Барбараш О.Л. // **Терапевтический архив**. – 2018. – Т. 90. – № 10. – С. 71-78.
3. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Е.В. Белик, Е.И. Паличева, О.Л. Барбараш // **Проблемы эндокринологии**. – 2018. – Т. 64. – № 1. – С. 62-66.
4. Экспрессия гена и содержание адипонектина в жировой ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, Е.В. Белик, О.Е. Акбашева,

- Е.Г. Учасова, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий, А.В. Сотников, К.А. Козырин, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш // **Биомедицинская химия**. – 2019. – Т. 65. – № 3. – с. 239-244.
5. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Значение диагностики для оценки стратификации риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик // **Терапевтический архив**. – 2019. – Т. 91. – № 4. – С. 130-135.
6. Роль иммунных клеток в развитии дисфункции жировой ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик, О.Л. Барбараш // **Российский кардиологический журнал**. – 2019. Т. 24. № 4. С. 92-98.
7. Роль периваскулярной жировой ткани в развитии атеросклеротических и неатеросклеротических заболеваний / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.В. Белик // **Медицинская иммунология**. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 633-642.
8. Экспрессия гена адипонектина в адипоцитах локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени поражения коронарного русла / Е.В. Белик, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, Ю.А. Дылева, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий, А.В. Сотников, К.А. Козырин, Н.К. Брель, Д.Ю. Наумов, А.А. Шилов, Е.Е. Бычкова, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш // **Терапевтический архив**. – 2020. – Т. 92(4). – С. 23-29.
9. Периваскулярная жировая ткань и атеросклероз: фенотипические особенности и терапевтический потенциал / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Е.В. Белик, Ю.А. Дылева, Е.И. Паличева // **Атеросклероз**. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 63-72.
10. Адипонектин и инсулин: молекулярные механизмы реализации метаболических нарушений / Е. Г. Учасова, О. В. Груздева, Е. В. Белик, Ю. А. Дылева // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 188-197.
11. Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца / Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Д.А. Бородкина, М.Ю. Синицкий, Е.Е. Бычкова, Е.И. Паличева // **Российский кардиологический журнал**. – 2021. – Т. 26. – № 3. – С. 4318.
12. Relationships between epicardial adipose tissue thickness and adipo-fbrokine indicator profiles post-myocardial infarction / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva, D. Borodkina, O. Akbasheva, E. Belik, V. Karetnikova, N. Brel, A. Kokov, V. Kashtalap, O. Barbarash // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol. 17(1). – P. 40.
13. Adipocytes Directly Affect Coronary Artery Disease Pathogenesis via Induction of Adipokine and Cytokine Imbalances / O. Gruzdeva, E. Uchasova, Y. Dyleva, D. Borodkina, O. Akbasheva, L. Antonova, V. Matveeva, E. Belik, S. Ivanov, A. Sotnikov, K. Kozyrin, N. Brel, M. Sinitsky, V. Karetnikova, A. Kokov, E. Bychkova, T. Pecherina, O. Barbarash // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2163.
14. Adipokine gene expression in adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients / M.Y. Sinitsky, Y.A. Dyleva, E.G. Uchasova, E.V. Belik, A.E. Yuzhalin, O.V. Gruzdeva, V.G. Matveeva, A.V. Ponasenko // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2019. – P. 1-9.
15. Expression of adipocytokines in heart fat depots depending on the degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary artery disease / O. V. Gruzdeva, E. V. Belik, Yu. A. Dyleva, D. A. Borodkina, M. Yu. Sinitsky, D. Yu. Naumov, E. E. Bychkova, E. V. Fanaskova, E. I. Palicheva, A. A. Kuzmina, V. N. Karetnikova, O. L. Barbarash // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16(3): e0248716.
16. Influence of rosuvastatin on the secretion of leptin and its receptor by adipocytes isolated from different adipose depots in patients with ischemic heart disease / Y. Dyleva, O. Gruzdeva, D. Borodkina, E. Uchasova, E. Belik, M. Sinitsky, K. Kozyrin, V. Karetnikova, O. Barbarash // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40(1). – P. 2647-2647.
17. Adipokine profile of adipocytes isolated from different fat depots of coronary artery disease patients / M. Sinitsky, Y. Dyleva, E. Uchasova, E. Belik, O. Gruzdeva, A. Ponasenko // *European Journal Of Human Genetics*. – 2019 – Vol.27. – P. 1313-131.
18. Relationship of parameters of epicardial fat deposit and adipokinic status in patients with ischemic heart disease / Y.A. Dyleva, O. Gruzdeva, E.G. Uchasova, D.A. Borodkina, N.K. Brel,

A.N. Kokov, E.V. Belik, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash // Clinica Chimica Acta. – 2019. – Vol. 493. – P. S268-S268.

19. Features of expression and concentration of adiponectin in adipocytes of adipose tissue of different localization in patients with ischemic heart disease / Y.A. Dyleva, O. Gruzdeva, E. Belik, E. Uchasova, D. Borodkina, MY. Sinitski, AV. Sotnikov, KA. Kozyrin, VN. Karetnikova, OL. Barbarash // ESC Preventive Cardiology (Formerly EuroPrevent). – 2019. – P. 652.

20. Epigenetic profile of adipocytes depending on localization of fatty deposits in patients with ischemic heart disease / OV. Gruzdeva, YA. Dyleva, DA. Borodkina, EG. Uchasova, AN. Kokov, NK. Brel, EV. Belik, OL. Barbarash // EuroPrevent. – 2019. – P. 726.

21. Экспрессия гена адипонектина в локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца с сохранной функцией выброса левого желудочка в зависимости от степени поражения коронарного русла / Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Д.Ю. Наумов, М.Ю. Синицкий, Н.К. Брель, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш // Кардиология. – 2020. – Т.60(1). – С. 162.

22. Predictors of cardiofibrosis and cachexia epicardial adipose tissue in the late period of myocardial infarction / O. V. Gruzdeva, D. A. Borodkina, Y. A. Dyleva, E. V. Belik, E. G. Uchasova, N. K. Brel, A. N. Kokov, T. B. Pecherina, V. V. Kashtalap, V. N. Karetnikova, E. E. Bychkova, O. L. Barbarash // EvroPrevent -2020 special edition e-Poster system webpage "EAPC Essentials 4U". – 2020. – P470.

23. Expression of the adiponectin gene in local fat depots in patients with coronary heart disease with a preserved ejection fraction of the left ventricle, depending on the degree of coronary lesion / E. Belik; O. Gruzdeva, Y. Dyleva, D. Naumov, M. Sinitsky, E. Fanaskova, T. Penskaya, O. Barbarash // ESC Preventive Cardiology 2020. – 2020. – P. 11018.

24. Inflammatory potential of adipocytes of epicardial, perivascular and subcutaneous adipose tissue depending on the presence of coronary atherosclerosis / O.V. Gruzdeva, Y.A. Dyleva, D.A. Borodkina, E.V. Belik, N.K. Brel, A.N. Kokov, E.V. Fanaskova, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash // EvroPrevent-2020 special edition e-Poster system webpage "EAPC Essentials 4U". – 2020. – P. 694.

25. Expression of adiponectin and IL-6 by local fat depots of the heart: relationship with the main risk factors for cardiovascular diseases / O.V. Gruzdeva, E.V. Belik; Y.A. Dyleva, D.A. Borodkina, E.G. Uchasova, M. Sinitsky, N.K. Brel, V.N. Karetnikova, E.E. Bychkova, O.L. Barbarash // ESC Congress 2020 The Digital Experience. – 2020. – P. 82531.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 ДМСО – диметилсульфоксид
 ЖТ – жировая ткань
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИЛ – интерлейкин
 КА – коронарные артерии
 КДЛФ – каноническая линейная дискриминантная функция
 КР – коронарное русло
 КШ – коронарное шунтирование
 ЛПЛ – липопротеинлипаза
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ПВЖТ – периваскулярная жировая ткань
 ПЖ – правый желудочек
 ПЖТ – подкожная жировая ткань
 ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД2 – сахарный диабет второго типа
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ФР – факторы риска
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
 ЭЖТ – эпикардальная жировая ткань
 ЭхоКГ – эхокардиография
 ADIPOQ – ген, кодирующий адипонектин
 GLUT – транспортер глюкозы
 IL-6 – ген, кодирующий интерлейкин 6
 LEP – ген, кодирующий лептин
 ObR – рецептор лептина
 PPAR γ – рецептор активируемый пролифератором пероксисом

