

Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Спиридонов А.Н., Рагино Ю.И.

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

АССОЦИАЦИИ АДИПОКИНОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ГОРМОНОВ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ДО 45 ЛЕТ

Цель	Изучить адипокиновый профиль у молодых людей с гиперхолестеринемией липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и оценить связь между уровнями холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) и метаболических гормонов у мужчин и женщин в возрасте до 45 лет.
Материал и методы	В исследование включено 304 человека (группа 1 – 56 мужчин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л; группа 2 – 87 мужчин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л; группа 3 – 90 женщин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л; группа 4 – 71 женщина с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л). Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием наборов «ThermoFisher Scientific» на биохимическом анализаторе «KonelabPrime 30i». ХС-ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда. Методом мультиплексного анализа (панели Human Metabolic Hormone V3 и Human Adipokine Panel 1) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулиотропного полипептида, глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (МСР-1), панкреатического полипептида (РР), пептида YY (РYY), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α), адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина.
Результаты	В группах были обнаружены различия по традиционным кардиометаболическим факторам риска. В исследуемых группах мужчин и женщин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л была выше распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, встречаемость инсулинорезистентности, уровни ТГ и ОХС, чем у лиц с ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л. Шанс наличия гиперхолестеринемии ЛНП (ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л) у мужчин был статистически значимо ассоциирован с увеличением концентрации С-пептида и уровня липокалина-2, а у женщин – с повышением уровня липокалина-2 и уменьшением уровня ГПП-1 (p<0,05).
Заключение	Повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с изменениями адипокинового профиля и наличием компонентов метаболического синдрома. Эти данные подтверждаются изменениями в крови метаболических маркеров, характеризующих нарушения обменных процессов в организме человека.
Ключевые слова	Холестерин липопротеинов низкой плотности; глюкагон-подобный пептид-1; липидный обмен; углеводный обмен; липокалин-2; адипокины
Для цитирования	Kashtanova E.V., Polonskaya Ya.V., Shramko V. S., Shcherbakova L.V., Stakhneva E.M., Sadovski E.V. et al. Associations of adipokines and metabolic hormones with low-density lipoprotein hypercholesterolemia in men and women under 45 years of age. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(11):63–70. [Russian: Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Шрамко В.С., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В. и др. Ассоциации адипокинов и метаболических гормонов с гиперхолестеринемией липопротеинов низкой плотности у мужчин и женщин до 45 лет. <i>Кардиология</i> . 2022;62(11):63–70].
Для цитирования	Каштанова Елена Владимировна. E-mail: elekastanova@yandex.ru

Введение

До недавнего времени считалось, что факторы сердечно-сосудистого риска в основном влияют на заболеваемость и смертность в пожилом возрасте, при этом лиц молодого возраста относили к группе низкого риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако появившиеся в последнее время результаты целого ряда исследований свидетельствуют о необходимости учета факторов риска ССЗ в молодом возрасте [1–3]. Одним из наиболее

важных поддающихся изменению факторов риска ССЗ является холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) [4, 5]. Известно, что накопление молекул липидов и их метаболитов, таких как холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды (ТГ) и свободные жирные кислоты, может приводить к дисфункции β-клеток поджелудочной железы и индуцировать периферическую инсулинорезистентность (ИР) [6]. В то же время у лиц, имеющих ИР, уровень инсулина в кро-

ви имеет тенденцию к повышению, что также может способствовать липидным нарушениям, таким как снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП), повышение уровней ТГ и ХС-ЛНП. Данные нарушения являются ключевыми в патофизиологии метаболического синдрома, который характеризуется увеличением массы висцерального жира. Метаболические нарушения в жировой ткани приводят к изменению секреторного профиля адипокинов, дисбалансу между образованием про- и противовоспалительных адипокинов, что способствует формированию кардиометаболического синдрома и риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Поэтому исследования, направленные на изучение биохимических молекул, отражающих различные нарушения обменных процессов у молодых людей на фоне повышенного уровня ХС-ЛНП, являются актуальными и могут быть использованы для организации первичной профилактики выявленных нарушений. Цель исследования – изучить адипокиновый профиль у молодых людей с гиперхолестеринемией ЛНП и оценить связь между уровнями ХС-ЛНП и метаболических гормонов у мужчин и женщин в возрасте до 45 лет.

Материал и методы

Исследование проведено на базе популяционной выборки жителей города Новосибирска 25–44 лет, сформированной в период 2013–2016 гг. в НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. За весь период в рамках одномоментного популяционного скрининга было обследовано 1512 человек, осуществлен забор биологического материала, создана база данных. Все пациенты подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование одобрено локальным Этическим комитетом (протокол №167 от 26.11.2019).

Вся популяционная выборка была распределена по децилям на основе уровня ХС-ЛНП. В данное исследование было включено 304 человека, входящих в первый (146 человек с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л) и последний дециль (158 человек с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л). Все обследуемые были разделены на 4 группы:

- 1 группа – 56 мужчин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л;
- 2 группа – 87 мужчин с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л;
- 3 группа – 90 женщин с уровнем ХС-ЛНП <2,1 ммоль/л;
- 4 группа – 71 женщина с уровнем ХС-ЛНП ≥4,2 ммоль/л.

Клиническое обследование пациентов проводили в ФГБУ НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. В программу обследования входили: сбор демографических и соци-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика и биохимические показатели крови мужчин

Показатели	Группа 1, n=56	Группа 2, n=87	p
Возраст, лет	35,8±6,6	38±5,47	0,052
САД, мм рт. ст.	125,9±13,4	129,4±16,1	0,189
ДАД, мм рт. ст.	83,2±9,6	85,8±11,0	0,127
Окружность талии, см	88,4±13,2	95,9±10,7	<0,0001
Артериальная гипертензия, %	25	35,6	0,181
Гипергликемия, %	25	44,8	0,017
Глюкоза, ммоль/л	5,86±0,89	6,32±2,12	0,008
НОМА IR >2,7, %	64	92,7	0,003
Абдоминальное ожирение, %	28,6	54	0,003
ОХС, ммоль/л	3,56±0,45	6,76±0,73	<0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,8±0,28	4,79±0,53	<0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,32±0,31	1,16±0,27	0,001
ТГ, ммоль/л	0,97±0,71	1,78±1,1	<0,0001

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – М±SD, % от количества наблюдений (n) в группе. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

альных данных, опрос о привычке курения, об истории хронических заболеваний и употреблении медикаментов, диетологический опрос, 2-кратное измерение артериального давления (АД), спирометрия, антропометрия (измерение роста, массы тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ)), функциональные обследования,

Таблица 2. Клинико-anamnestическая характеристика и биохимические показатели крови женщин

Показатели	Группа 3, n=90	Группа 4, n=71	p
Возраст, лет	35,6±5,2	38,0±5,6	0,005
САД, мм рт. ст.	111,8±12,7	118,0±15,0	0,004
ДАД, мм рт. ст.	71,9±9,5	78,6±9,9	<0,0001
Окружность талии, см	77,1±12,1	83,0±15,6	0,10
Артериальная гипертензия, %	3,3	11,4	0,045
Гипергликемия, %	11,1	28,2	0,006
Глюкоза, ммоль/л	5,38±0,59	5,78±0,51	<0,0001
НОМА IR >2,7, %	47,4	71,9	0,025
Абдоминальное ожирение, %	31,5	45,1	0,077
ОХС, ммоль/л	3,66±0,49	6,63±0,62	<0,0001
ХС-ЛНП, ммоль/л	1,76±0,27	4,61±0,49	<0,0001
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,51±0,36	1,41±0,32	0,063
ТГ, ммоль/л	0,86±1,13	1,33±0,71	<0,0001

Данные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение – М±SD, % от количества наблюдений (n) в группе. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.

ультразвуковое исследование и др. Систolicеское артериальное давление (САД) выше 140 мм рт. ст. и диastolicеское артериальное давление (ДАД) выше 90 мм рт. ст. расценивали как артериальную гипертензию. Абдоминальное ожирение констатировали при ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Увеличение концентрации глюкозы в плазме крови более 6,1 ммоль/л расценивалось как гипергликемия. Для оценки резистентности к инсулину определяли индекс НОМА-IR, который рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{концентрация глюкозы (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкЕД/мл)} / 22,5.$$

Нормальными считались значения индекса НОМА-IR 0 – 2,7.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, ХС липопротеинов высокой плотности и глюкозы в сыворотке крови определяли энзиматическим методом с использованием «набора реагентов Thermo Fisher Scientific (кат. номер 981812, 981301, 981823, 981304, Thermo Fisher Scientific, Финляндия) на биохимическом анализаторе «Konelab Prime 30i» (Финляндия). Вычисление значений концентрации ХС-ЛНП проводили по формуле Фридлянда. Методом мультиплексного анализа с использованием «набора реагентов Human Metabolic Hormone V3 (кат. номер НМН3-34К, MerckMillipore, США) и Human Adipokine Panel 1 (кат. номер HADK1MAG-

61K, MerckMillipore, США) на проточном флуориметре Luminex MAGPIX (США) определяли уровни амилина, С-пептида, грелина, глюкозозависимого инсулино-тропного полипептида, глюкагон-подобного пептида 1 (ГПП-1), глюкагона, интерлейкина 6, инсулина, лептина, моноцитарного хемотаксического фактора 1 (МСР-1), панкреатического полипептида (РР), пептида YY (РYY), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), адипонектина, адипсина, липокалина-2, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) и резистина.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS 13.0. Проверка на нормальность распределения непрерывных признаков проводилась методом Колмогорова–Смирнова. Количественные признаки, распределение которых было отличным от нормального, представлены в виде медиан (Me) и 25 и 75 перцентилей (Q25%; Q75%) (табл. 3 и 4), для нормального распределения – в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение (табл. 1 и 2). Категориальные показатели представлены в виде относительных значений (%). Статистическая значимость различий количественных показателей в двух группах оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли критерий Пирсона (χ^2). Ассоциативные связи были изучены с помощью многофакторной логистической регрессионной модели. Результаты представлены как отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Статистически значимым различие считали при $p < 0,05$.

Таблица 3. Уровни биохимических показателей у мужчин исследуемых групп

Показатели	Группа 1, n=56	Группа 2, n=87	p
Амилин, пг/мл	12,95 [7,83; 18,52]	13,78 [8,59; 19,94]	0,344
С-пептид, нг/мл	0,71 [0,45; 1,03]	0,91 [0,61; 1,56]	0,013
Грелин, пг/мл	54,65 [29,24; 138,08]	66,83 [29,24; 125,12]	0,768
GIP, пг/мл	37,34 [19,23; 54,81]	28,84 [19,27; 48,54]	0,354
ГПП-1, пг/мл	244,78 [138,9; 375,11]	186,43 [119,74; 270,46]	0,121
Глюкагон, пг/мл	26,48 [15,57; 37,64]	26,47 [16,38; 41,97]	0,703
ИЛ-6, пг/мл	1,09 [0,61; 3,6]	1,5 [0,67; 3,97]	0,558
Инсулин, пг/мл	584,55 [305,17; 1291,56]	719,05 [584,55; 931,03]	0,402
Лептин, пг/мл	1323,25 [358,24; 2592,31]	2994,09 [1169,01; 4445,7]	0,001
МСР-1, пг/мл	157,07 [110,62; 233,65]	143,69 [114,96; 208,96]	0,338
РР, пг/мл	39,65 [22,07; 65,14]	36,67 [22,54; 54,82]	0,355
РYY, пг/мл	60,27 [33,45; 86,65]	54,14 [40,76; 84,0]	0,678
Секретин, пг/мл	14,12 [3,97; 34,53]	12,73 [5,55; 29,73]	0,930
ФНО-α, пг/мл	3,8 [2,66; 4,84]	2,95 [2,06; 4,98]	0,225
Адипонектин, мкг/мл	29,55 [13,99; 41,65]	32,09 [14,97; 48,2]	0,499
Адипсин, мкг/мл	7,8 [4,84; 15,33]	8,46 [5,69; 22,86]	0,187
Липокалин-2, нг/мл	160,5 [53,85; 232,03]	311,15 [167,38; 592,2]	<0,0001
ИАП-1, нг/мл	14,01 [9,46; 24,68]	21,94 [13,79; 31,71]	0,004
Резистин, нг/мл	22,09 [0,47; 54,03]	123,62 [67,48; 177,2]	<0,0001

Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й перцентили – Me (25–75%). GIP – глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид, ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 – интерлейкин 6, МСР-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1, РР – панкреатический полипептид, РYY – пептид YY, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Таблица 4. Уровни биохимических показателей у женщин исследуемых групп

Показатели	Группа 3, n=90	Группа 4, n=71	p
Амилин, пг/мл	8,88 [7,28; 14,47]	8,88 [7,04; 13,89]	0,968
С-пептид, нг/мл	0,69 [0,48; 0,98]	0,79 [0,51; 1,09]	0,126
Грелин, пг/мл	62,49 [23,62; 135,6]	84,47 [39,39; 155,28]	0,361
GIP, пг/мл	24,78 [16,58; 39,63]	23,52 [15,86; 34,34]	0,555
ГПП-1, пг/мл	251,92 [154,76; 348,88]	157,68 [110,38; 201,45]	<0,0001
Глюкагон, пг/мл	15,9 [8,62; 33,06]	17,45 [9,59; 31,72]	0,765
ИЛ-6, пг/мл	0,84 [0,67; 1,27]	2,0 [0,38; 3,53]	0,518
Инсулин, пг/мл	406,89 [272,95; 719,05]	651,8 [406,89; 998,17]	0,008
Лептин, пг/мл	4 360,55 [1 881,54; 10 362,75]	6 240,97 [3 098,36; 11 456,21]	0,028
МСР-1, пг/мл	139,75 [111,37; 200,71]	124,67 [96,4; 159,56]	0,032
РР, пг/мл	39,3 [18,62; 63,8]	31,63 [18,78; 46,53]	0,448
РYY, пг/мл	46,49 [29,55; 66,71]	48,23 [35,99; 66,97]	0,809
Секретин, пг/мл	14,33 [4,88; 48,29]	21,22 [6,5; 61,56]	0,567
ФНО-α, пг/мл	3,25 [2,01; 4,66]	3,15 [1,83; 4,27]	0,397
Адипонектин, мкг/мл	35,37 [29,73; 42,88]	32,54 [23,98; 41,18]	0,397
Адипсин, мкг/мл	6,84 [4,7; 10,12]	7,59 [5,59; 15,16]	0,105
Липокалин-2, нг/мл	157,65 [84,05; 243,71]	368,32 [157,68; 639,24]	<0,0001
ИАП-1, нг/мл	13,10 [7,61; 20,92]	20,76 [12,87; 29,91]	<0,0001
Резистин, нг/мл	18,4 [11,89; 52,02]	113,45 [67,74; 144,76]	<0,0001

Данные представлены в виде медианы с указанием межквартильного размаха 25-й и 75-й процентиля – Me (25–75%). GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагон-подобный пептид 1, ИЛ-6 – интерлейкин 6, МСР-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1, РР – панкреатический полипептид, РYY – пептид YY, ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа, ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика и липидный профиль обследованных групп представлены в таблицах 1 и 2.

В исследуемых группах были обнаружены различия по некоторым традиционным кардиометаболическим факторам риска (табл. 1, 2). Так, у мужчин с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л была более высокая распространенность нарушений уровня глюкозы натощак, в 1,8 раза чаще встречались гипергликемия ($p=0,017$) и наличие абдоминального ожирения ($p=0,003$) по сравнению с первой группой. Уровни ТГ и ОХС плазмы были выше, а показатель ХС-ЛВП – ниже у лиц второй группы ($p<0,0001$). В группе пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л как само значение индекса НОМА-IR, так и встречаемость ИР в соответствии с индексом НОМА-IR были выше в сравнении с мужчинами, у которых уровень ХС-ЛНП был $<2,1$ ммоль/л ($p=0,003$).

У женщин с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л также наблюдались более высокие распространенность нарушений уровня глюкозы натощак ($p<0,0001$) и встречаемость гипергликемии ($p=0,006$) по сравнению с женщинами, у которых уровень ХС-ЛНП был ниже 2,1 ммоль/л. Из показателей липидного спектра в группах женщин выявлена статистически значимая разница в уровнях ТГ и ОХС ($p<0,0001$). В группе женщин с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л встречаемость ИР в соответствии с индексом НОМА-IR была выше в 1,5 раза, а артериальной гипертензии –

в 3,5 раза в сравнении с женщинами, у которых уровень ХС-ЛНП $<2,1$ ммоль/л ($p=0,025$).

Результаты исследований биохимических показателей, отражающих нарушения обменных процессов, представлены в таблицах 3 и 4.

Статистически значимые отличия в уровнях изучаемых показателей между 1-й и 2-й группой были получены для С-пептида, лептина, липокалина-2, ИАП-1 и резистина. Так, у мужчин с ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л уровни С-пептида и инсулина были выше в сравнении с пациентами, у которых ХС-ЛНП был меньше 2,1 ммоль/л. Изучение группы адипокинов показало повышенный уровень лептина, резистина и липокалина-2 у мужчин второй группы. Из исследуемых маркеров воспаления значимая разница была получена только для ИАП-1. Уровень данного показателя был выше у мужчин с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л.

У женщин были выявлены статистически значимые отличия по уровню ГПП-1, инсулина, лептина, МСР-1, липокалина-2, ИАП-1 и резистина. Так, у женщин с ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л уровень инсулина был выше, а уровни ГПП-1 и МСР-1 ниже по сравнению с пациентами, у которых ХС-ЛНП был меньше 2,1 ммоль/л. Изучение группы адипокинов показало повышенные уровни лептина, резистина и липокалина-2 у женщин четвертой группы.

На следующем этапе статистической обработки все исследуемые нами биохимические показатели были включены в модель логистического регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной использовали наличие крайне высокого и крайне низкого уровня ХС-ЛНП. В ка-



ОССН

Общество Специалистов по
Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.

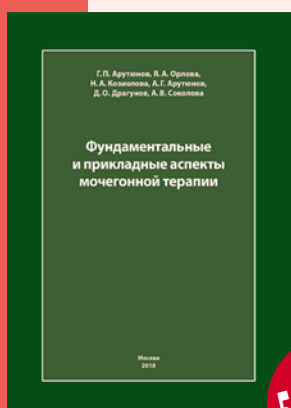


500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,

Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.

Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

честве независимых переменных – все исследуемые нами биохимические показатели, возраст, ОТ, наличие артериальной гипертензии и гипергликемии.

Результаты многофакторного анализа показали, что шанс наличия повышенного уровня ХС-ЛНП у мужчин наиболее ассоциирован с увеличением уровня С-пептида (ОШ=3,290, 95% ДИ: 1,219–8,883, $p=0,019$) и менее выражено с уровнем липокалина-2 (ОШ=1,005, 95% ДИ: 1,001–1,008, $p=0,006$). У женщин шанс наличия повышенного уровня ХС-ЛНП ассоциирован с повышением уровня липокалина-2 (ОШ=1,003, 95% ДИ: 1,001–1,005, $p=0,013$) и уменьшением уровня ГПП-1 (ОШ=0,991, 95% ДИ: 0,986–0,996, $p=0,001$).

Обсуждение

Исследования, проводимые в течение последнего десятилетия, демонстрируют важную роль адипокинов в регуляции различных физиологических процессов, в том числе чувствительности к инсулину, метаболизме глюкозы и липидов, а также эндотелиальной функции, воспалительной реакции, передаче сигналов цитокинов [7] и, следовательно, могут являться значимыми предикторами кардиометаболических и других хронических заболеваний.

Хотя основным биологическим эффектом лептина в центральной нервной системе является контроль потребления пищи и расхода энергии, существует значительная взаимосвязь между уровнем лептина и хроническим субвоспалительным состоянием при ожирении, что предполагает другие возможные периферические биологические эффекты, связанные с цитокинами [8]. Известно, что при гиперлептинемии наблюдается усиленный провоспалительный ответ [9], что может быть связано со способностью лептина контролировать продукцию фактора некроза опухоли и активацию макрофагов [8]. Лептин может запускать синтез эндотелина-1 и оксида азота (NO)-синтазы, а также экспрессию моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 [10] и пролиферацию эндотелиальных клеток [11]. Кроме того, лептин способствует агрегации тромбоцитов и накоплению холестерина в макрофагах при гипергликемии [12, 13] и ангиогенезе. В совокупности эти наблюдения указывают на потенциально вредное воздействие лептина на стенки артерий. С другой стороны, лептин улучшает чувствительность к инсулину за счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы [14], в результате происходит снижение внутриклеточного малонил-КоА и снижение липогенеза, связанное с усилением бета-окисления жирных кислот. Однако при обычном ожирении наблюдаются высокие уровни циркулирующего лептина, что свидетельствует о резистентности к лептину. В данном исследовании мы наблюдали увеличение концентрации лептина в группах пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л.

Механизмы, посредством которых резистин оказывает свое биологическое действие на человека, изучены лишь частично. Основная физиологическая роль резистина может заключаться в модуляции воспалительных, иммунных и аутоиммунных реакций. Резистин вовлечен в широкий спектр физиологических и патологических процессов, таких как атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания [15, 16]. В нашем исследовании уровень резистина был значительно выше в группах пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$, что может быть связано с начальными стадиями развития метаболического синдрома, характеризующимися сильным воспалительным всплеском, обнаруживаемым на первых стадиях развития нарушения обмена веществ [17–19]. Мало и соавт. показали, что резистин в значительной степени способствует возникновению сахарного диабета 2 типа, который является дополнительным фактором риска более высокой заболеваемости и смертности у лиц с ожирением из-за метаболических нарушений [20]. Заковряшина И.Н. и соавт. рассматривают резистин в качестве неблагоприятного маркера метаболических нарушений [21].

Исследования, изучающие роль резистина в дислипидемии, противоречивы. Резистин, по-видимому, активирует печеночный липогенез *de novo* и контролирует периферический метаболизм липидов [22, 23]. Некоторые исследования показали, что уровни резистина в плазме положительно коррелируют с уровнями триглицеридов, холестерина и липопротеинов очень низкой плотности и обратно коррелируют с уровнями ХС-ЛВП [24, 25]. Owecki M. и соавт. показали положительную корреляцию уровней резистина и ХС-ЛВП и обратную ХС-ЛНП с резистином [26].

Wang Yu. и соавт. (2007) показали, что концентрации липокалина-2 в сыворотке тесно связаны с ожирением и связанными с ним хроническими воспалениями и метаболическими осложнениями [27]. В некоторых исследованиях обнаружена значимая корреляция между липокалином-2 и атеросклерозом у пациентов с сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом [28, 29]. Другие исследования коррелировали его с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа [30] и диабетическими заболеваниями почек [31–33]. В нашей работе было выявлено статистически значимое повышение уровня липокалина-2 в группах мужчин и женщин с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л, что может указывать на их предрасположенность к развитию осложнений, связанных с липокалином-2, таких как метаболический синдром, резистентность к инсулину, ишемическая болезнь сердца и диабетическая нефропатия. Результаты многофакторного анализа показали, что относительный шанс наличия ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л из исследуемых показателей как у мужчин, так и у женщин ассоциирован с повышением

уровня липокалина-2. Дальнейшие исследования позволят понять, является ли повышенный уровень липокалина-2 причинным фактором или же лишь второстепенным звеном в патогенезе метаболических нарушений, связанных с ожирением.

Проведенное нами исследование показало, что у молодых людей с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ ммоль/л имеются нарушения не только липидного, но и углеводного обмена, что характеризуется повышением у мужчин уровня С-пептида, глюкозы и индекса НОМА-IR, а у женщин - повышением уровня инсулина, глюкозы, индекса НОМА-IR и снижением ГПП-1. Полученные нами результаты согласуются с рядом работ. Исследования Seino и соавт., Holst и соавт. указывают на то, что одной из ранних и характерных черт патогенеза диабета 2 типа является снижение инкретинового эффекта [34, 35]. В работе Wang и соавт. показано снижение уровня ГПП у пациентов с наличием сахарного диабета 2 типа [36]. Снижение секреции ГПП-1 может способствовать развитию ожирения [37]. Хотя основная физиологическая функция ГПП-1 связана с гликемическим контролем, появляется все больше доказательств того, что он может также играть важную роль в сердечно-сосудистой системе [34, 35].

Помимо нарушений липидного и углеводного обмена, нами были выявлены изменения показателей, отражающих нарушения в системе свертывания крови. Так, у пациентов с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ были повышены уровни ИАП-1. Важно отметить, что у пациентов с метаболическим синдромом и/или диабетом 2 типа концентрация ИАП-1 в плазме повышена, что способствует гипофибринолитической среде [38, 39]. В дополнение к влиянию на лизис сгустка увеличение ИАП-1 в сосудах может непосредственно ускорять атеротромботический процесс, способствуя образованию неointимы [40]. Это указывает на то, что нарушения в системе свертывания не только

влияют на потенциал тромбообразования, но также могут способствовать прогрессированию атеросклероза.

Ограничение исследования

Исследование имеет ограничение в связи с тем, что изучалась только популяционная выборка мужчин и женщин в возрасте 25-44 лет.

Заключение

Таким образом, данные этого исследования показывают, что повышение уровня ХС-ЛНП у молодых людей ассоциировано с изменениями адипокинового профиля и наличием компонентов метаболического синдрома. Эти данные подтверждаются изменениями в крови биохимических маркеров, характеризующих нарушения обменных процессов в организме человека. Так, у молодых людей с уровнем ХС-ЛНП $\geq 4,2$ наблюдается повышение уровня С-пептида, инсулина, лептина, липокалина-2, ИАП-1, резистина и снижение ГПП-1. Наиболее значимыми биомолекулами, ассоциированными с наличием повышенного уровня ХС-ЛНП, являются – липокалин-2 (прямая ассоциация), С-пептид (прямая ассоциация), ГПП-1 (обратная ассоциация). Результаты нашего исследования показали явную ассоциацию биомолекул секреторной активности висцеральных адипоцитов с повышенным уровнем ХС-ЛНП. Это указывает на необходимость первичной профилактики не только липидных нарушений, но и ожирения у молодых людей.

Финансирование

Работа выполнена в рамках бюджетной темы Рег. № 122031700094-5 и гранта Российского научного фонда № 21-15-00022.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.09.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kallio P, Pakkala K, Heinonen OJ, Tammelin TH, Pälve K, Hirvensalo M et al. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. *Preventive Medicine*. 2021;145:106433. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106433
- Kim JS, Chen Z, Alderete TL, Toledo-Corral C, Lurmann F, Berhane K et al. Associations of air pollution, obesity and cardiometabolic health in young adults: The Meta-AIR study. *Environment International*. 2019;133(Pt A):105180. DOI: 10.1016/j.envint.2019.105180
- Zvolinskaya E.Yu., Kimitsidi M.G., Alexandrov A.A., Serazhim A.A. Results of one-year preventive intervention against cardiovascular risk factors in first-year students. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2017;20(5):47–53. [Russian: Зволинская Е.Ю., Кимитиди М.Г., Александров А.А., Серажим А.А. Результаты годичного профилактического вмешательства в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов первого курса. *Профилактическая медицина*. 2017;20(5):47-53]. DOI: 10.17116/profmed201720547-53
- Joint committee for guideline revision. 2016 Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2018;15(1):1–29. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.01.011
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*. 2017;70(2):115. DOI: 10.1016/j.rec.2017.01.002
- Lu X, Liu J, Hou F, Liu Z, Cao X, Seo H et al. Cholesterol induces pancreatic β cell apoptosis through oxidative stress pathway. *Cell Stress and Chaperones*. 2011;16(5):539–48. DOI: 10.1007/s12192-011-0265-7
- Li Z-Y, Wang P, Miao C-Y. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2011;38(12):888–96. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05602.x
- Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual Review of Physiology*. 2000;62(1):413–37. DOI: 10.1146/annurev.physiol.62.1.413

9. Van Dielen F, van't Veer C, Schols A, Soeters P, Buurman W, Greve J. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *International Journal of Obesity*. 2001;25(12):1759–66. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801825
10. Yamagishi S, Edelstein D, Du X, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin Induces Mitochondrial Superoxide Production and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Aortic Endothelial Cells by Increasing Fatty Acid Oxidation via Protein Kinase A. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(27):25096–100. DOI: 10.1074/jbc.M007383200
11. Cooke JP, Oka RK. Does Leptin Cause Vascular Disease? *Circulation*. 2002;106(15):1904–5. DOI: 10.1161/01.CIR.0000036864.14101.1B
12. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ. Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;108(10):1533–40. DOI: 10.1172/JCI13143
13. O'Rourke L, Grønning LM, Yeaman SJ, Shepherd PR. Glucose-dependent Regulation of Cholesterol Ester Metabolism in Macrophages by Insulin and Leptin. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(45):42557–62. DOI: 10.1074/jbc.M202151200
14. Minokoshi Y, Kim Y-B, Peroni OD, Fryer LGD, Müller C, Carling D et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002;415(6869):339–43. DOI: 10.1038/415339a
15. Filková M, Haluzík M, Gay S, Šenolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clinical Immunology*. 2009;133(2):157–70. DOI: 10.1016/j.clim.2009.07.013
16. Jamaluddin MS, Yan S, Lü J, Liang Z, Yao Q, Chen C. Resistin Increases Monolayer Permeability of Human Coronary Artery Endothelial Cells. *PLoS ONE*. 2013;8(12):e84576. DOI: 10.1371/journal.pone.0084576
17. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.009
18. Jialal I, Devaraj S, Adams-Huet B, Chen X, Kaur H. Increased Cellular and Circulating Biomarkers of Oxidative Stress in Nascent Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):E1844–50. DOI: 10.1210/jc.2012-2498
19. De Nardo D, Latz E. NLRP3 inflammasomes link inflammation and metabolic disease. *Trends in Immunology*. 2011;32(8):373–9. DOI: 10.1016/j.it.2011.05.004
20. Malo E, Ukkola O, Jokela M, Moilanen L, Kähönen M, Nieminen MS et al. Resistin Is an Indicator of the Metabolic Syndrome According to Five Different Definitions in the Finnish Health 2000 Survey. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2011;9(3):203–10. DOI: 10.1089/met.2010.0106
21. Zakovryashina I.N., Khaisheva L.A., Shlyk S.V. Study of resistin level and lipid profile in patients with ST-segment elevation due myocardial infarction, results of one-year follow-up. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;4(45):51–8. [Russian: Заковряшина И.Н., Хаишева Л.А., Шлык С.В. Изучение уровня резистина и липидного профиля у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: результаты годового наблюдения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;4(45):51–8]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.04.0006
22. Abate N, Sallam H, Rizzo M, Nikolic D, Obradovic M, Bjelogric P et al. Resistin: An Inflammatory Cytokine. Role in Cardiovascular Diseases, Diabetes and the Metabolic Syndrome. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(31):4961–9. DOI: 10.2174/1381612819666131206103102
23. Vázquez MJ, González CR, Varela L, Lage R, Tovar S, Sangiao-Alvarellos S et al. Central Resistin Regulates Hypothalamic and Peripheral Lipid Metabolism in a Nutritional-Dependent Fashion. *Endocrinology*. 2008;149(9):4534–43. DOI: 10.1210/en.2007-1708
24. Singh AK, Tiwari S, Gupta A, Natsu SM, Mittal B, Pant AB. Association of Resistin with Metabolic Syndrome in Indian Subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2012;10(4):286–91. DOI: 10.1089/met.2011.0128
25. Oh KW, Lee WY, Rhee EJ, Baek KH, Yoon KH, Kang MI et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. *Clinical Endocrinology*. 2005;63(2):131–8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02312.x
26. Owecki M, Nikisch E, Miczke A, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum resistin is related to plasma HDL cholesterol and inversely correlated with LDL cholesterol in diabetic and obese humans. *Neuro Endocrinology Letters*. 2010;31(5):673–8. PMID: 21173741
27. Wang Y, Lam KSL, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW et al. Lipocalin-2 Is an Inflammatory Marker Closely Associated with Obesity, Insulin Resistance, and Hyperglycemia in Humans. *Clinical Chemistry*. 2007;53(1):34–41. DOI: 10.1373/clinchem.2006.075614
28. Wu G, Li H, Zhou M, Fang Q, Bao Y, Xu A et al. Mechanism and clinical evidence of lipocalin-2 and adipocyte fatty acid-binding protein linking obesity and atherosclerosis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2014;30(6):447–56. DOI: 10.1002/dmrr.2493
29. Ni J, Ma X, Zhou M, Pan X, Tang J, Hao Y et al. Serum lipocalin-2 levels positively correlate with coronary artery disease and metabolic syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12(1):176. DOI: 10.1186/1475-2840-12-176
30. Xiao Y, Xu A, Hui X, Zhou P, Li X, Zhong H et al. Circulating Lipocalin-2 and Retinol-Binding Protein 4 Are Associated with Intima-Media Thickness and Subclinical Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2013;8(6):e66607. DOI: 10.1371/journal.pone.0066607
31. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J et al. Identification of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Novel Early Urinary Biomarker for Ischemic Renal Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534–43. DOI: 10.1097/01.ASN.0000088027.54400.C6
32. de Carvalho JAM, Tatsch E, Hausen BS, Bollick YS, Moretto MB, Duarte T et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Clinical Biochemistry*. 2016;49(3):232–6. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.016
33. Ibragimov V.M.-Э., Sarvilina I.V., Batyushin M.M., Aliskandiev A.M. On the role of lipocalin-2 protein in the progression of diabetic nephropathy and evaluation of the effectiveness of cytoflavin therapy in type-2 diabetes mellitus. *Experimental and clinical pharmacology*. 2020;83(3):15–22. [Russian: Ибрагимов В.М.-Э., Сарвили-на И.В., Батюшин М.М., Алискандиев А.М. К вопросу о роли белка липокалина-2 в прогрессировании диабетической нефропатии и оценке эффективности терапии цитофлавином. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(3):15–22]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-3-15-22
34. Seino Y, Yabe D. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(2):108–30. DOI: 10.1111/jdi.12065
35. Holst JJ, Knop FK, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Loss of Incretin Effect Is a Specific, Important, and Early Characteristic of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):S251–7. DOI: 10.2337/dc11-s227
36. Wang X-L, Ye F, Li J, Zhu L-Y, Feng G, Chang X-Y et al. Impaired secretion of glucagon-like peptide 1 during oral glucose tolerance test in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*. 2016;37(1):48–54. DOI: 10.15537/smj.2016.1.12035
37. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007;87(4):1409–39. DOI: 10.1152/physrev.00034.2006
38. Nawaz SS, Siddiqui K. Plasminogen activator inhibitor-1 mediate downregulation of adiponectin in type 2 diabetes patients with metabolic syndrome. *Cytokine*. 2022;4(1):100064. DOI: 10.1016/j.cyttox.2022.100064
39. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *International Journal of Obesity*. 2004;28(11):1357–64. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802778
40. Aso Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Frontiers in Bioscience*. 2007;1(12):2957–66. DOI: 10.2741/2285